

Санкт-Петербургский государственный университет

**На правах рукописи**

НИКОЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ИММУННЫЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА  
ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научная специальность

3.3.3. Патологическая физиология

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Чурилов Леонид Павлович

**г.Санкт-Петербург**

**2023 год**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ.....	18
1.1 Этиология и эпидемиология туберкулеза и саркоидоза легких.....	18
1.1.1 Туберкулез легких.....	18
1.1.2 Саркоидоз легких.....	22
1.2 Роль иммунологических механизмов в патогенезе туберкулеза и саркоидоза легких.....	30
1.2.1 Туберкулез легких.....	30
1.2.2 Саркоидоз легких.....	42
1.3 Клинико-диагностические особенности саркоидоза легких в дифференциально-диагностическом контексте.....	51
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1 Клинический материал.....	62
2.2 Методы исследования.....	63
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	64
2.2.2 Инструментальные и лучевые методы исследования.....	68
2.3 Статистическая обработка материала.....	70
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	71
3.2 Гематологические исследования больных саркоидозом и туберкулезом легких.....	76
3.2.1 Данные клинического анализа крови .....	76

3.2.2 Биохимические показатели крови.....	84
3.3 Сравнительная характеристика иммунного статуса у больных туберкулезом и саркоидозом легких.....	85
3.3.1 Напряженность и спектр аутоиммунных процессов при СЛ и ТЛ.....	101
3.4 Результаты исследования уровней гормонов, витамина D и кателицидина у больных туберкулезом и саркоидозом легких.....	110
ГЛАВА 4 СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И САРКОИДОЗОМ.....	123
4.1 Исследования функции внешнего дыхания при СЛ и ТЛ.....	123
4.2 Результаты лучевой диагностики состояния органов дыхания у больных при туберкулезе и саркоидозе легких.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМ – альвеолярные макрофаги
- АОЗ - антиоксидантная защита
- АОС - антиокислительная система
- АПК - антигенпредставляющие клетки
- АПФ - ангиотензин-превращающий фермент
- АТ - антитела
- ААТ - аутоантитела
- АФК - активная форма кислорода
- БАВ - биологически активных вещества
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография
- ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа
- ДЗЛ – диффузные интерстициальные и диссеминированные заболевания легких
- ДК - дендритные клетки
- ДПЛ – диссеминированная патология легких
- ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ - интерлейкин
- ИС – индекс секреции
- ИФН – интерферон
- КТ – компьютерная томография
- ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ – многослойная компьютерная томография  
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид  
НСТ- тест – тест с нитросиним тетразолием  
СЛ - саркоидоз легких  
ОЕД – органы естественной детоксикации  
ОФВ – объём форсированного выдоха  
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПРИ - прегнан-Х-рецептор  
ПТГ — паратирин, парат-гормон  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография РФ - Российская федерация  
РФП – радиофармпрепарат  
СПОН – синдром полиорганной недостаточности (несостоятельности)  
СРБ – реактивный белок  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТЛ – туберкулез легких  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких  
ФИ – фагоцитарный индекс  
ФНО – фактор некроза опухоли ФН - фибронектин  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
цАМФ - циклический аденозин монофосфат  
цГМФ -циклический гуанозинмонофосфат  
ЭЛИ-тест – перевод ELI – enzyme ligated  
immunoassay  
ЭИ – эндогенная интоксикация  
ЯИИ – ядерный индекс интоксикации  
BMD – минеральная плотность костной ткани ССЛ - хемокиновые лиганды

HLA – главный комплекс гистосовместимости человека Ig –  
иммуноглобулин

NO – оксид азота

VDR – рецептор к витамину D

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

На долю диффузных интерстициальных и диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) приходится около 5% всей легочной патологии и в последние десятилетия наблюдается увеличение их встречаемости [Николаев А.В. и соавт. 2021, Яблонский П.К., 2016; Никитин В.А. и др., 2018; Morris Timothy A. et al., 2014; Pokorski M., 2018].

По данным литературы 50-70% больным с ДЗЛ первоначально ставится ошибочный диагноз «туберкулез легких» (ТЛ) с необоснованной химиотерапией, что ведет к хронизации патологии с появлением частых рецидивов и, соответственно, к повышению инвалидизации и летальности пациентов [Дробот Н.Н., 2017; Николаев А.В. и соавт. 2021, Matsuyama T. et al., 2011]. В конце прошлого века некоторые ученые считали, что туберкулез является «исчезающей болезнью», но это оказалась глубоко ошибочным не только для России, но и для мира в целом: настоящее время по данным специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире туберкулезом болеет около 9 млн человек, умирают в сутки около 5 тысяч человек [Николаев А.В. и соавт. 2021, Carrillo-Perez D.L. et al., 2015].

В Российской Федерации (РФ) ситуация с туберкулезом носит «неустойчивый характер» и на фоне некоторого снижения общей заболеваемости имеется формирование множества лекарственно устойчивых (МЛУ) форм микобактерий туберкулеза (МБТ) [Ашенова Г.Ж. и др., 2018; Стерликов С.А. и др., 2018].

В мире в 2021 году было зарегистрировано 5.000 новых случаев ТЛ с МЛУ МБТ, причем пораженность им составила 11,6% всех случаев ТЛ, а эффективное лечение традиционными средствами у таких больных отмечается лишь в 26% случаев, из-за развития осложнений химиотерапии

(токсическое поражение слуха, печени, почек и др.), которые заставляют пациентов далее не лечиться, то же самое справедливо и в отношении цены: курс терапии таких пациентов стоит 440.000 рублей. [Николаев А.В. и соавт. 2021, Павлова М.В. и др., 2015; Кулиш Скак и др., 2016; Кильдюшева Е.И. и др., 2017; Лапшина С.М. и др., 2018, Salari N. et al. 2023 ]. Соответственно, по многим причинам прогнозы относительно ТЛ в мире пессимистичны [Dheda K.A. et. al., 2010], а в 2022 впервые с 1997 в докладе ВОЗ отмечен глобальный рост заболеваемости туберкулезом [Dean AS *et al* (2022)].

К ДЗЛ относится и саркоидоз легких (СЛ), описанный Цезарем Беком еще в 1889 г. [Nikolaev A., Churilov L. 2012]. По отношению ко всем больным с активным ТЛ, больные СЛ составляют 5,0%, но в последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости из-за неverified ранее случаев, за счет совершенствования методов диагностики и истинного увеличения пораженности саркоидозом, которая во всех странах после введения противотуберкулезной вакцинации имела перекрестную по отношению к туберкулезу динамику [Ариэль Б. М., 2005; Jassal M.S., Bishai W.R., 2010].

Больные СЛ - люди трудоспособного возраста (20 - 50 лет), однако существуют отдельные сообщения о выявлении этой формы патологии у детей дошкольного возраста, подростков и лиц пожилого возраста, при этом адекватный подход к выявлению и лечению болезни способствует хорошему прогнозу, восстановлению здоровья и трудоспособности [Браженко Н.А., 2015; Зайцев А. А. и др., 2015; Shanthikumar S., Harrison J., 2015].

Показатель распространенности СЛ в мире составляет от 1 до 40 на 100 000 населения, а заболеваемость возрастает примерно на 2 % в год [Adrianto I. et al., 2012; Kumar R. et al., 2012; Babu K., 2013]. Ранее, в СССР проблема СЛ оценивалась только на основании статистики противотуберкулезных диспансеров, в которых наблюдались пациенты



[Терпигорев, С. А., 2013; Гаврисюк В.К. и др., 2014; Визель А.А. и др., 2017]. В настоящее время больные с СЛ находятся под наблюдением специалистами общей практики, для которых диагностика болезни нередко сопряжена со значительными сложностями [Антипушина Д.Н., Зайцев А.А., 2015; Koth L.L. et al., 2011].

До сих пор отсутствует ясность в вопросе о причинах развития СЛ, но существующие гипотезы, так называемой, «инфекционной этиологии», относят к триггерам микобактерии (классические и фильтрующиеся формы), вирусы группы герпеса и др.; а к «факторам влияния окружающей среды» - адьювантам относят микробные агенты и химические компоненты - дым, силикон, красители и пр.) и, согласно данной теории, экзогенные антропогенные и природные факторы у лиц с генетической предрасположенностью вызывают прямое токсическое влияние и опосредованное ответом иммунонейроэндокринного аппарата на клетки организма человека [Николаев А.В. и соавт. 2021].

При образовании реакционно-активных соединений, вступающих во взаимодействие с мембранами клеток, нуклеиновыми кислотами, белками с формированием неоантигенов, мембранотоксинов и даже канцерогенов (мутагенов) на клетки оказываются триггерные и адьювантные эффекты, что активирует медиаторные системы воспаления, вызывает аллергоидные реакции, приводя к продукции биологически активных сигнальных молекул ближнего и очагового действия («аутакоидов») [Николаев А.В. и соавт. 2021, Чурилов Л.П., 2021; Connor M. R., Stevens R. S., 2012].

С 70-х годов прошлого столетия многие исследователи пытались доказать клинико- патофизиологическую общность ТЛ и СЛ [Илькович М.М. и др., 2014; Белокуров М.А. и др., 2018; Chen E.S., Moller D.R., 2015]. У ряда больных саркоидозом находили компоненты микобактерий и антител к ним, что было причиной назначения им противотуберкулезной терапии [Scadding J.G., 1960; Moscovic E.A., 1978; Хоменко А.Г. и др., 1996].

Роль МБТ как основного этиологического фактора саркоидоза не подтверждена, но концепция туберкулеза и саркоидоза как двух вариантов ответа реактивности организма на близкие или даже тождественные этиологические факторы (возможно — на разном мозаично- пермиссивном фоне) не отвергается и находит сторонников [Николаев А.В. и соавт. 2021, Hurster R. Et. Al., 2009; Gupta D. et. al., 2012; Agrawal R. et. al., 2016].

### **Степень разработанности темы исследования**

В целом данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время проблема этиопатогенетических различий ТЛ и СЛ не решена и на сегодня имеется несколько тенденций:

- возрастание заболеваемости и смертности при гранулематозной легочной патологии;
- ограничения возможностей и разрешающей способности методов комплексной диагностики СЛ из-за неясности его этиологии; возрастание и некоторая переоценка роли визуальных методов лучевой диагностики (рентгеновской, КТ и др.);
- разобщенность данных по гематологическим, иммунным, гормональным, токсикологическим, витаминологическим аспектам патогенеза СЛ сужает возможности использования этих данных для дифференциального диагноза, а, значит, для ранней профилактики и лечения этой формы патологии;
- появление новых методов лабораторной диагностики, например, оценки спектра и напряженности аутоиммунитета при неконкурентном твердофазном иммуноферментном анализе с панелями маркерных аутоантигенов (ELI-тест) [Полетаев А.Б., 2010; Бабанов С.А., 2013; Межебовский В.Р. и др., 2014; Старевская С.В. и др., 2015; Bettoncelli G., 2014; Jin X. et al., 2015; Mirsaeidi M. et al., 2015].

## **Цель исследования**

Сравнить клинико-патофизиологические характеристики ТЛ, СЛ и выявить патофизиологические предпосылки для обнаружения новых дифференциально-диагностических признаков этих заболеваний.

## **Задачи исследования**

1. Сопоставить у больных с верифицированными ТЛ или СЛ особенности клиники, а также эндокринно-метаболические и иммунологические параметры, характеризующие патогенез.
2. Изучить спектр и напряженность аутоиммунитета при ТЛ и СЛ.
3. Изучить диагностическую значимость результатов современных инструментальных методов оценки функции внешнего дыхания при туберкулезе и саркоидозе легких.
4. Оценить диагностические возможности рентгенографии и компьютерной томографии легких при туберкулезе и саркоидозе легких.
5. Уточнить оптимальные критерии патофизиологически обоснованной дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких для повышения качества лечебно-профилактической помощи этим больным.

## **Научная новизна**

Установлено, что у больных в компенсированном состоянии при ТЛ и СЛ (в меньшей степени) имеет место синдром избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов (ИСДА) (в классической литературе именовавшийся «эндогенной интоксикацией»). При этом на фоне дефицита витамина D отмечено накопление у пациентов провоспалительных цитокинов

(аутакоидов), прокальцитонина (при СЛ повышение его в крови пациентов документировано нами впервые в мировой литературе) и развитие защитного воспалительного ответа организма в виде реакции со стороны крови (анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ), напряжения функции органов естественной детоксикации (ОЕД; печень, почки, легкие) и регулирующих систем (гиперкортицизм, эутиреоз, повышение уровней гормонов гипофиза – ТТГ и пролактина). Одновременно обнаружены возрастание уровней в крови активной формы витамина D (в большей степени при СЛ), антимикробного пептида LL-37 кателицидина (в большей степени при ТЛ), активация врожденного иммунитета, клеточного (адаптивного), гуморального иммунитета и аутоиммунитета. Аутоиммунные проявления при гранулематозных заболеваниях, подтвержденные в ЭЛИ-тесте, носили мозаичный и полиорганный характер: в группе больных ТЛ среди 24 тестов значения изучаемых показателей со знаком «+» были в 10 пробах к антигенам легких LuS-06, LuM-02 были со знаком «-» , а при СЛ - в 15 пробах к антигенам легких LuS-06 «+» и LuM-02 «-». В целом результаты ЭЛИ-теста свидетельствовали о том, что, имея схожую патоморфологическую основу, эти гранулематозы отличаются по патогенезу и вовлечению разных органов и систем в иммунопатологический процесс [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Функциональные пробы и лучевые методы диагностики подтверждали наличие морфологических субстратов для развития ИСДА при ТЛ (преимущественно рестриктивные и смешанные нарушения функции при фиброзе и крупных очагах-инфильтратах легочной ткани) и СЛ (преимущественно обструктивные и смешанные нарушения функции при лимфаденопатии средостения и множестве мельчайших очагов поражения ткани легких).

### **Теоретическая значимость работы**

Показано, что при различных по этиологии ТЛ и СЛ имеются однонаправленные схожие проявления иммунопатогенеза заболеваний с избыточным системным действием провоспалительных аутоакоидов (ИСДА), более выраженном при ТЛ, причем иммунное воспаление сопровождается отчетливыми проявлениями аутореактивности, в большей степени выраженной при СЛ, в том числе в отношении легочной ткани [Николаев А.В. и соавт. 2021]. Последнего не было обнаружено при ТЛ, возможно, из-за рационального лечения и компенсаторных иммунометаболических изменений при повышении уровней кортизола и пролактина. При этом выявлена значительная зависимость проявлений аутоиммунитета от дефицита витамина D и особенностей обмена его активной формы - кальцитриола (более повышен при СЛ), а также антимикробного пептида – кателицидина, экспрессия которого витамин-D-зависима (более повышен при ТЛ).

Основной мишенью при ТЛ является легочная ткань, а при СЛ – воздухопроводящие пути, что подтверждалось результатами инструментальных методов исследования функции внешнего дыхания (при ТЛ – преимущественно рестриктивно-смешанные, при СЛ – преимущественно обструктивно-смешанные нарушения) и лучевых методов диагностики.

### **Практическая значимость работы**

Впервые показано значение комплексных лабораторных, инструментальных и лучевых методов диагностики для оценки состояния больных с туберкулезом и саркоидозом легких. Предложен алгоритм действий для практического врача в виде анализа жалоб, данных клиники, результатов

клинико-лабораторных-инструментальных исследований, в том числе иммунограмм, цитокинового, гормонального и витаминного (D) статуса, оценки функции внешнего дыхания и результатов лучевых методов.

### **Методология и методы исследования**

В исследовании использовалась методология, учитывающая современные стандарты при проведении обследований пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких. Изучение показателей гомеостаза у пациентов выполнено с помощью проводимых в динамике комплексных информативных иммунологических и биохимических клинико-лабораторных, клинико-патофизиологических инструментальных тестов, а также лучевых методов, количественные результаты которых подвергались адекватной компьютерной статистической обработке.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При ТЛ и СЛ (в меньшей степени) имеет место синдром ИСДА, обусловленный накоплением в системном кровотоке аутоакоидов, что проявляется тенденцией к анемии, воспалительным изменениям в клиническом анализе крови, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации по Костюченко-Соколову, ядерного индекса интоксикации по Даштаянц, сдвигом биохимических анализов в сторону границы «норма-патология», повышением в плазме крови уровней кортизола, прокальцитонина, пролактина и ТТГ.
2. При ТЛ и СЛ (в меньшей степени) выявляется защитная активация неспецифического палеоиммунитета (повышение уровней НСТ-теста спонтанного и стимулированного при снижении резервных возможностей гранулоцитов по перевариванию патогенов), активации клеточного иммунитета (повышение средних уровней общего числа

лимфоцитов, Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров при снижении Т-хелперов, соотношения CD4+/CD8+), активации гуморального иммунитета. Выявленный гиповитаминоз D компенсировался повышенными уровнями его активированной формы (кальцитриола, в большей степени при СЛ), и витамин-D-ассоциированного антимикробного протеина кателицидина (в большей степени при ТЛ).

3. В ЭЛИ-тесте при ТЛ и СЛ (в большей степени) отмечены данные, характерные для активации аутоиммунитета: повышенные уровни аутоантител (ААТ) к аутоантигенам различных органов и систем (при ТЛ в 10 из 24 проб, при СЛ - 15 из 24 проб, но в отношении к антигенам легочной ткани повышенные уровни ААТ были только при саркоидозе, при ТЛ были ниже нормы).

4. При ТЛ преимущественно поражается паренхима легких и преобладают рестриктивно-смешанные формы нарушения вентиляционной функции легких. При СЛ преимущественно поражается бронхо-легочный отдел и преобладают обструктивно-смешанные нарушения функции легких.

5. Компьютерная томография, в сравнении с рентгенографией легких, более информативна. Для ТЛ характерны единичные крупные очаги, бронхоэктазы и плевральный выпот, а при СЛ – лимфаденопатия средостения, мелкоочаговая диссеминация, массивный фиброз и кальцинаты в структуре лимфоузлов.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов исследования основана на достаточном клиническом материале: 125 пациентов с ТЛ (53), с СЛ (42), практически здоровых людей (30), учитывая однородность состава каждой из сравниваемых групп, при адекватных методах компьютерной статистической обработки количественных данных клиничко-

лабораторно-инструментальных исследований.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских, в том числе с международным участием, научно-практических конференциях.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения лучевой диагностики ВМА, используются в СПбГУ при обучении на кафедре патологии по направлениям «лечебное дело» и «стоматология» в лекционных курсах патофизиологии (студенты 2-3 года обучения) и аутоиммунологии (студенты 5-го года обучения).

### **Публикации по теме исследования**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании и ведении больных саркоидозом и туберкулезом легких; освоил методы диагностики патологии, выполнил статистический анализ количественных показателей. Автор самостоятельно подбирал и анализировал литературу, проводил



описание результатов клинико-лабораторных, инструментальных и лучевых методов исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, включает 23 таблицы и 21 рисунок. Список использованной литературы содержит 412 библиографических источников, в том числе 124- на русском и 288 — на иностранных языках.

# ГЛАВА 1 КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

## 1.1 Этиология и эпидемиология туберкулеза и саркоидоза легких

На долю диффузных интерстициальных и диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) приходится около 5% всей легочной патологии [Николаев А.В. и соавт. 2021, Яблонский П.К., 2016; Никитин В.А. и др., 2018; Morris T. et al., 2014; Pokorski M., 2018].

По данным литературы, 50-70% больным с ДЗЛ, в том числе и при саркоидозе легких (СЛ), первоначально ставится диагноз «туберкулез легких» (ТЛ) с необоснованной противотуберкулезной химиотерапией, что ведет к неблагоприятным последствиям, вплоть до инвалидизации и летальности пациентов [Николаев А.В. и соавт. 2021, Дробот Н.Н., 2017; Matsuyama T. et al., 2011].

### 1.1.1 Туберкулез легких

В последней четверти прошлого века некоторые специалисты считали туберкулез «исчезающей болезнью», но это оказалась глубоко ошибочным не только для России, но и для всего мира. В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила чрезвычайным событием в мире «возрождение» этого заболевания и отметила, что в 2015 г. туберкулезом заболело 10,4 млн человек, в т.ч. 5,9 млн (56,0%) мужчин, 3,5 млн (34,0%) женщин, 1,0 млн (10,0%) детей. При этом 60,0% заболевших приходилось на шесть стран: Индию, Индонезию, Китай, Нигерию, Пакистан и Южную Африканскую Республику. В 2017 г. от туберкулеза в мире умерло 1,7 млн человек, и туберкулезная инфекция остается одной из 10 ведущих причин смерти людей, опережая по значимости ВИЧ и малярию [Николаев

А.В. и соавт. 2021, Carrillo-Perez D.L. et al., 2015; Matteelli A. et al., 2016; World Health Organization, 2016, 2017, 2018]. ТЛ - инфекционное заболевание и возбудитель его *M. tuberculosis* был открыт Р. Кохом в 1882 году. На сегодня известно, что данную болезнь могут вызывать микобактерии (МБТ): *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* и доказано, что основным путем передачи инфекции (до 95%) является воздушно-капельный [Николаев А.В. и соавт. 2021, Толстых А. С., Шугаева С. Н., 2015; Davies Peter D.O., 2016].

Сам Р. Кох называл ТЛ «слезами нищеты», так как заболеваемость населения напрямую зависит от уровня жизни. В экономически развитых странах, в том числе в СССР, во второй половине прошлого века отмечалась стабилизация основных эпидемиологических показателей на низком уровне, что поддерживало оптимизм в отношении «ликвидации туберкулеза» как массового заболевания [Николаев А.В. и соавт. 2021, Перельман М. И., Богдельникова И. В., 2015; Rios M., Monleon-Getino T., 2009].

Чаще ТЛ болеют мужчины (69-75%), но в последние годы появились сообщения о росте заболеваемости у детей и у беременных [Аксенова В.А. и др., 2015; Валеева Г.А., 2015; Николаев А.В. и соавт. 2021, Павлушин А. В., 2018; Starke J.R., Donald P.R., 2016].

В России и в республиках бывшего СССР после многих лет стабилизации, в 90-е гг. XX века вследствие социально-экономического кризиса, заболеваемость ТЛ увеличилась, но с 2008 по 2017 г. в РФ показатель снизился - с 85,1 до 48,3 на 100 000 населения (на 43,2%); у детей 0–14 лет - с 15,3 до 9,7 на 100 000 детей (на 36,6%) [Васильева И.А. и др., 2017; Кандрычын С.В., 2017; Нечаева О.Б., 2018; Николаев А.В. и соавт. 2021, Федеральная служба госстатистики, 2018].

Есть мнение, что возможна гипердиагностика ТЛ из-за возрастания числа случаев микобактериозов, вызванных, нетуберкулезными микобактериями [Николаев А.В. и соавт. 2021, Эргешов А.Э. и др., 2016].

После выделения группы белков, экспрессирующихся при

размножении МБТ, названных ESAT-6 и CFP -10, были созданы новые иммунологические диагностические тесты *in vitro* (IGRA–тесты: QuantiFERON (QFT)-TB, T-SPOT.TB тест, IP-10) и *in vivo* (с туберкулином, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным; проба с Диаскинтестом) [Николаев А.В. и соавт. 2021, Кисличкин Н.Н. и др., 2016]. Диаскинтест был разработан в России, в нем также в качестве аллергена используются не обладающие сенсibiliзирующей активностью и не токсичные белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis* из состава штаммов BCG, что позволяет отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [Литвинов В. И., 2009; Николаев А.В. и соавт. 2021, Зинченко Ю.С. и др., 2018].

Однако применение этих тестов не дает возможности проводить дифференциальную диагностику между латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и активным туберкулезом (АТ). При наличии характерных рентгенологических изменений, бактериологическая верификация диагноза АТ была получена только в 46% случаев, а определение специфических иммунных комплексов (ИК) методом динамического светорассеяния после добавления *in vitro* антигенов специфических пептидов ESAT-6 и SFP-10 позволяло в 100% случаев определять АТ и выявлять группу высокого риска по его развитию у лиц с ЛТИ [Николаев А.В. и соавт. 2021, Старшинова А.А. и др., 2019]. Эти данные указывают, что причинный фактор не исчерпывает всей этиологии туберкулеза и его течение зависит от реакции организма на МБТ, которая, в меру реактивности индивидов, прежде всего — иммунологической, может быть очень различной [Николаев А.В. и соавт. 2021, Dheda K. et al. 2010].

В настоящее время при ТЛ отмечается формирование тяжелой клинической структуры в виде деструктивного и бацилярного туберкулеза, сочетания его с ВИЧ-инфекцией, формированием множественно лекарственно устойчивых (МЛУ) форм МБТ [Ашенова Г.Ж. и др., 2018; Николаев А.В., 2020, Стерликов С.А. и др., 2018]. По данным ВОЗ, в мире в

2016 году было зарегистрировано 490.000 новых случаев ТЛ с МЛУ МБТ, а эффективное лечение у таких больных отмечается лишь в 26% случаев, осложнения химиотерапии (токсическое поражение органов слуха, и др.) заставляют врачей и пациентов отказываться от продолжения лечения [Лапшина С.М. и др., 2018 Николаев А.В. и соавт. 2021]. При использовании новых лекарственных препаратов стоимость лечения пациента при ТЛ с МЛУ МБТ достигает 440.000 рублей, что в 160 раз выше, чем при применении обычных средств (2745 рублей) [Николаев А.В. и соавт. 2021, Павлова М.В. и др., 2015; Кулиш Скак и др., 2016; Кильдюшева Е.И. и др., 2017].

При инкурабельном ТЛ в сочетании с сопутствующими заболеваниями (печени, почек и др.), приводящих к летальности, для больных разрабатываются программы так называемой «паллиативной помощи» [Баласанянц Г.С. и др., 2014; Колпакова Т.А., 2016; Мохрякова Т.Е, Сеницын М. В., 2016; Бородулина Е. А. и др., 2017; Николаев А.В. и соавт. 2021, Бурнашева Л.С. и др., 2017; Плотников В.П. и др., 2019; Connor S., Cepulveda S., 2014].

Специалисты ВОЗ призывают к очередной «ликвидации» ТЛ к 2030 году, но это очень трудно себе представить, так как заболеваемость населения ТЛ зависит от множества условий: генетических, региональных особенностей (демографических, социальных, экономических, уровня жизни и образованности, интенсивности и направлений миграции и т.д.); от факторов политики и экономики (кризисов, конфликтов); от уровня распространенности туберкулеза в пенитенциарной системе; от эффективности противотуберкулезных мероприятий (организация профилактики, своевременное выявление, качество работы лабораторной и рентгенологической служб и др.) [Зоркальцева Е. Ю. и др., 2016; Багиров М.А. и др., 2018; Иванова Д.А. и др., 2018; Natfull G.F., Jacobs W.R., 2014; Cantey J. V. et. al., 2018; Tamanna T. et. Al., 2018]. Есть и пессимистические прогнозы из-за растущей бедности, распространения ВИЧ и МЛУ МБТ в ряде

регионов мира [Dheda K.A. et. al., 2010].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о том, что проблема ТЛ не исчезла и даже приобрела новую актуальность.

### 1.1.2 Саркоидоз легких

Саркоидоз - полисистемное заболевание неизвестной этиологии, с гетерогенным клиническим течением, характеризующимся образованием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул, накоплением в очагах продуктивного воспаления CD4+ Т- лимфоцитов при Th1/Th17-зависимом иммунном ответе. [Ершов Г.А., Чурилов Л.П., 2017].

Эти гранулемы представляют собой патоморфологический субстрат заболевания, образованный в результате гиперчувствительности замедленного типа, и процессы трансформации, рекрутирования и конечной дифференцировки клеток в этих гранулемах регулируются цитокинами и хемокинами – пептидами коммуникации иммунной системы [Николаев А.В. и соавт. 2021, Чучалин А.Г. и др., 2014, Чурилов Л.П., 2021].

В последние годы наблюдается значительное возрастание заболеваемости СЛ, что связывают как с улучшением диагностики, так и с истинным увеличением пораженности данной формой патологии, которая во всех странах после введения противотуберкулезной вакцинации имела реципрокную по отношению к туберкулезной инфекции динамику [Ариэль Б. М., 2005; Jassal M.S., Bishai W.R., 2010].

Как правило, контингент больных СЛ – люди 20 - 50 лет, хотя недуг может поражать детей дошкольного возраста, подростков и пожилых [Браженко Н.А., 2015; Зайцев А. А. и др., 2015; Старевская С.В. и др., 2015; Nathan N. et al., 2015; Ramanantsoa A., et al., 2015; Shanthikumar S., Harrison J., 2015].

По отношению ко всем больным с активным ТЛ пациенты с СЛ

составляют 5,0%, средний показатель распространенности болезни в мире - 20 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость им возрастает примерно на 2 % в год [Jassal M.S., Bishai W.R., 2010].

При этом распространённость саркоидоза на 100 тысяч населения среди афро- американцев в 2-7 раз выше, чем среди граждан США другого этнического происхождения, и составляет более 100 случаев, в скандинавских странах — 40-70, в странах Южного полушария он встречается существенно реже, чем в странах Северного полушария, что связывают не только с региональными природными особенностями, но и с отсутствием или слабой интенсивностью осуществления программ по выявлению болезни [Николаев А.В. и соавт. 2021, Adrianto I. et al., 2012; Kumar R. et al., 2012; Maertzdorf J. et al., 2012; Babu K., 2013; Brito-Zeryn P. et al., 2018].

В России заболеваемость СЛ до 2003 года была в пределах от 2 до 7 человек на 100 000 взрослого населения [Николаев А.В. и соавт. 2021, Терпигорев, С. А., 2013; Fleming M.F. et al., 2006]. В Казани в 2002 году был проведён первый активный скрининг пациентов с саркоидозом легких: распространённость составила 64,4 на 100 тыс., случаи семейного саркоидоза встречались в 3% , тогда как в Великобритании этот показатель составлял - 1,7%, в Ирландии - 9,6%, в Финляндии - 3,6% в Японии - 4,3%. В целом распространённость СЛ в России имеет региональные вариации от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения [Николаев А.В. и соавт. 2021, Чучалин А.Г. и др., 2014].

У женщин при СЛ отмечаются более выраженные клинические проявления заболевания, чем у мужчин, что также характерно для других заболеваний аутоиммунного происхождения [Николаев А.В. и соавт. 2021, Чурилов Л.П., 2021; Louzir B. et al., 2011; Shoenfeld Y. et al., 2011]. Летальность от саркоидоза в России и за рубежом составляет от 0,3 % до 7,4 %, и частыми причинами смерти служат последствия сопутствующей

сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, онкопатологии [Гаврисюк В.К. и др., 2014; Межебовский В.Р. и др., 2014; Николаев А.В. и соавт. 2021, Визель А.А. и др., 2017; Mirsaeidi M. et al., 2015; Els Beijer et al., 2017]. Также возможна гибель больных на фоне применяемой иммуносупрессивной терапии и от присоединения (или активизации латентной) инфекции (ТЛ, ВИЧ, лепра) [Гуменюк Г.Л. 2015; Николаев А.В. и соавт. 2021, Al-Khouzaie T.H. et al., 2011; Dziadzio M. et al., 2011; Duncan M.E., Goldacre M.J., 2012; Maertzdorf J. et al., 2012; Scheibe F. et al., 2012; Dubaniewicz A. et al., 2013; Sadek M.M. et al., 2014; Spagnolo P. et al., 2018].

Несмотря на установленные нозологические особенности данной формы патологии, до настоящего времени все еще отсутствует ясность в вопросе об этиологии СЛ, хотя существует несколько гипотез.

Гипотеза об инфекционной этиологии подтверждается в эксперименте возможностью передачи СЛ от животного к животному, а также при трансплантации донорских органов человеку [Николаев А.В. и соавт. 2021, Oswald-Richter K.A., Drake W.P., 2010]. Инфекционные факторы рассматривают как триггеры: постоянная антигенная стимуляция способствует нарушению регуляции выработки цитокинов у лиц, генетически предрасположенных к такого рода реакциям, что может запускать аутовоспалительные и аутоиммунные процессы [Николаев А.В., 2020, Chakravarty S.D. et. al., 2012]. К триггерам СЛ чаще всего, относят микобактерии (классические и фильтрующиеся формы) и *Propionibacterium asnes*. Реже описывают данные в пользу роли *Chlamydomphila pneumoniae*; *Borrelia burgdorferi*; плесневых грибов; отдельных вирусов, в частности, гепатита С, группы герпеса, вируса JC [Бабанов С.А., 2013; Николаев А.В. и соавт. 2020, Tercej M. et al., 2011; Saidha S. et al., 2012; Bandyopadhyay D. et al., 2014; Carrillo-Perez D.L. et al., 2015; Celada L.J. et al., 2015].

Гипотеза влияния «факторов окружающей среды» исходит из того, что антигенными и/или адьювантными свойствами и способностью



стимулировать образование сходных с туберкулезными гранулам в легких обладают не только микробные агенты, но и дым, порошок тонера принтеров и копировальных аппаратов, компоненты имплантированных силиконовых протезов, пигменты татуировок, асбест, некоторые красители, сельскохозяйственная, дорожная и металлическая пыль, содержащая металлы адъювантного или гаптенового действия: соединения алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, ртути, золота, редкоземельных металлов (лантаноидов), титана, циркония. Исследования специалистов, вовлеченных в программу ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) и других ученых показали повышенный риск развития профессионального СЛ у строителей, садоводов, педагогов, пожарных, военных и др. [Антипушина Д.Н., Зайцев А.А., 2015; Николаев А.В. 2020, Oswald-Richter К.А., Drake W.P., 2010; Al-Khouzaie Т.Н. et al., 2011; Morgenthau А.С., Iannuzzi М.С., 2011; Tchernev G. et al., 2012; Sun Н.Н. et al., 2013; Bettoncelli G., 2014].

Гипотезы о роли экзогенных антропогенных и природных факторов в этиологии саркоидоза не противоречат активно развивающимся в последние годы представлениям о его аутоиммунном и/или аутовоспалительном патогенезе [Николаев А.В. и соавт. 2020, Starshinova А.А. et al., 2019].

По данным Zinchenko Y. и соавт.(2019), к триггерным анамнестическим факторам относятся профессиональный контакт с принтерами, а также тяжелые длительные стрессы и наличие более 3 беременностей в анамнезе. По данным официальных источников, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 4 миллионов токсичных веществ и ежегодно их количество увеличивается минимум на 6000 [Николаев А.В., Чурилов Л.П. 2020, Скепьян Н.А., 2000; Кошкина В.С., Медведева Ю.Г., 2011]. Эти вещества могут оказывать прямое токсическое влияние на клетки организма, а те, погибая, вырабатывают аутоакоиды, запускающие механизмы воспаления и, в соответствии с «гипотезой опасности» П. Матцингер, через

усиление экспрессии костимуляторных молекул на иммунных клетках и продление существования иммуносинапсов, имеют возможность расширять спектр аутоиммунитета и повышать титры аутоантител [Николаев А.В., Чурилов Л.П. 2020, Fuchs E.J., Matzinger P., 1996].

При альтерации клеток токсикантами могут формироваться неоантигены, к которым не толеризованы лимфоциты индивида, что стимулирует иммунопатологические процессы.

С другой стороны, в процессе трансформации и обезвреживания ксенобиотиков в организме образуются не только вещества, лишенные ядовитых свойств, но и так называемые реакционно-активные соединения, в основном – эпоксидной и аноксидной природы, со свободно-радикальными свойствами («мембран-атакующие комплексы»), вступающие во взаимодействие с мембранами клеток, нуклеиновыми кислотами, белками с образованием неоантигенов, мембранотоксинов и даже канцерогенов (мутагенов). Ряд из них, оказывая триггерные и адьювантные эффекты, активирует медиаторные системы воспаления, вызывает аллергоидные реакции и накопление провоспалительных аутоакоидов [Николаев А.В. и соавт. 2020, Чурилов Л.П., 2021; Connor M. R., Stevens R. S., 2012]. Именно поэтому увеличение загрязнения окружающей среды и рост химической нагрузки на человека сопряжены с учащением адьювантных эффектов, аллергических, аллергоидных и аутоиммунных заболеваний. Аллергия, в том числе и лекарственная, встречаясь по меньшей мере у 20% населения, сопровождается эндогенной интоксикацией (ЭИ), то есть, избыточным системным действием аутоакоидных биологически активных веществ (БАВ), во многом определяющих тяжесть нарушений функции органов естественной детоксикации (ОЕД), в частности, печени, почек, легких [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020, Чурилов Л.П., 2021; Джоджуа Т.В., 2018]. Не в последнюю очередь, именно поэтому заболеваемость некоторыми аутоиммунными недугами в разных регионах РФ на протяжении ряда

последних лет отличается в десятки раз и коррелирует с факторами урбанистической среды, в частности — автомобильно-дорожного комплекса [Николаев А.В. и соавт. 2020, Сопрун Л.А. и др., 2018].

Существуют исследования, показывающие, что в целом, среди курильщиков СЛ встречается реже, чем у некурящих, но при этом именно у курильщиков нарушения функции и интерстициальные изменения в легких при саркоидозе более выражены, а диагноз ставится поздно, поскольку СЛ проходит «под маской» других заболеваний [Багишева Н.В. и др., 2017; Mise K. et al., 2011; Julian M.W. et al., 2013]. У курящих легочные макрофаги и иммуномодулирующий эффект никотина препятствуют Т-лимфоцитарной инфильтрации в легких и ввиду этого чаще отмечаются внелегочные проявления саркоидоза [Николаев А.В. и соавт. 2021, Bindoli S. et al, 2016].

К наиболее вероятным наследственным факторам болезни относятся генетические особенности регуляции иммунного ответа, повышающие риск развития ряда классических аутоиммунных заболеваний: варианты гаплотипа главного комплекса гистосовместимости человека (HLA); полиморфизмы генов ФНО-альфа; ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); рецепторов витамина D (VDR) и др. [Николаев А.В. и соавт. 2021, Morgenthau A.S. et al., 2011; Oswald-Richter K.A. et al., 2012; Starshinova A.A. et al., 2019; Dvornikova K.A. et al. 2020].

В последние годы клинические проявления при СЛ из-за разнообразия этиологических факторов (от микобактерий до ксенобиотиков), рассматриваются некоторыми учеными как сходные с аутоиммунным / аутовоспалительным синдромом, вызванным адъювантами (ASIA — Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) [Николаев А.В. и соавт. 2021, Shoenfeld Y., Agmon-Levin N., 2011; Starshinova A.A. et al. 2019; Zinchenko Y. et al., 2019]. Указанный синдром включает 5 аутоиммунных нарушений: поствакцинальный синдром, силиконоз, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром участников войны в Персидском заливе

и синдром «нездоровых» зданий. При этом, развитию аутоиммунного воспаления предшествует гиперстимуляция иммунной системы вследствие контакта людей с триггерными факторами (адьювантами) при наличии индивидуальной генетической предрасположенности. Механизмы индукции аутоиммунитета могут быть разными, в тканях присутствуют патоморфологические признаки иммунного воспаления — лимфогистиоцитарная инфильтрация, гранулематозное воспаление, склеродермоподобные изменения. Характерной особенностью является регрессия клинических, лабораторных и патоморфологических проявлений после прекращения контакта с адьювантом [Николаев А.В. и соавт. 2021, Раденска- Лоповок С.Г., Волкова П., 2018].

В отдельных научных исследованиях и в обзорах литературы подчеркивается, что саркоидоз часто сочетается с другими аутоиммунными болезнями (хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото, синдром Шегрена, ревматологические аутоиммунные поражения, иммунопатологические васкулиты и др.). Он связан с определенными особенностями гаплотипа главного комплекса гистосовместимости (HLA; HLA-DRB1\*0301, HLA-DQB1\*0201 и др.), с возможными аутоантигенами (в частности — виментином). При саркоидозе зарегистрированы аутоантитела к виментину, пептидам из состава лизил-тРНК-синтетазы и АТФ-синтазы, белка цинковых пальцев 688, белка митохондриальных рибосом L43 и др. Также отмечаются перекрестные иммунные реакции аутоантигенов с микробными антигенами (белки теплового шока микобактерий Mtb-HSP70, Mtb-HSP65 и Mtb-HSP16, микобактериальный белок katG, антигены пропионовокислых бактерий угрей). Саркоидоз связан с наличием лимфоцитарной инфильтрации пораженных органов; саркоидные гранулемы содержат лимфоциты разных субпопуляций и регрессируют при иммуносупрессивной терапии. Болезнь также характеризуется типичными для аутоиммунопатий особенностями субпопуляционных спектров

лимфоцитов в крови [Ершов Г.А. и Чурилов Л.П, 2017; Зинченко Ю.С. и др., 2017; Николаев А.В. и соавт. 2020, Старшинова А.А. и соавт., 2019; Fernandes S.R. et al., 2000; Celada L.J. et al., 2015; Bindoli S. et al., 2016; Zinchenko Y. et al., 2019; Starshinova A.A. et al., 2019; Baerlecken N. et al., 2020; Kudryavtsev I. et al., 2020].

Согласно А.А. Starshinova et al. (2019), все вышеотмеченные признаки являются лишь косвенными доказательствами аутоиммунного характера воспаления при СЛ, тогда как к прямым критериям аутоиммунных заболеваний могли бы быть отнесены экспериментальное воспроизведение их действием изолированных человеческих аутоантител, в том числе при трансплацентарном переходе от матери, или при выявлении *in vitro* специфического аутоантигена [Rose N.R., Vona C., 1993].

По данным Ю.С. Зинченко и соавт. (2019), в крови у больных СЛ после их стимуляции антигенами аллергена туберкулезного рекомбинантного (ESAT-6/SFP- 10), не определялись ИК, но последние выявлялись после стимуляции антигенами «экстракта легочной ткани». Это, по мнению авторов, говорит не в пользу роли МБТ в развитии саркоидоза и свидетельствует об аутоиммунной реакции на собственную легочную ткань при СЛ.

В другой работе у пациентов с СЛ, ТЛ и здоровых людей изучалось наличие ИК в крови с использованием метода динамического светорассеяния при добавлении антигенов здоровой легочной ткани и специфических антигенов ESAT-6 и SFP-10 *in vitro*. Диагностическая значимость метода составила 100% при СЛ и 92,2% при ТЛ [Старшинова А.А. и др., 2020].

Таким образом, хотя СЛ и встречается реже, чем ТЛ, в связи с повышением заболеваемости, значимость его изучения увеличивается. Начиная с 70-х годов прошлого столетия, несмотря на разницу в течении этих болезней, их совершенно разную эпидемиологическую опасность и неодинаковый прогноз для жизни, многие исследователи пытались доказать

клинико-патофизиологическую общность туберкулеза и саркоидоза, как гранулематозных заболеваний, основанных на хроническом воспалении, управляемом механизмами гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [Илькович М.М. и др., 2014; Николаев А.В. и соавт. 2020, Белокуров М.А. и др., 2018; Chen E.S., Moller D.R., 2015].

При этом у ряда больных саркоидозом находили компоненты микобактерий и антител к ним, что служило поводом для назначения им противотуберкулезной терапии [Scadding J.G., 1960; Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020, Moscovic E.A., 1978; Хоменко А.Г. и др., 1996].

В настоящее время роль МБТ как основного этиологического фактора саркоидоза не подтверждена. Но концепция туберкулеза и саркоидоза как двух вариантов ответа реактивности организма на близкие или даже тождественные этиологические факторы (возможно — на разном мозаично-пермиссивном фоне) не отвергается и находит сторонников [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020, Hirster R. Et. Al., 2009; Gupta D. et. al., 2012; Agrawal R. et. al., 2016].

## **1.2 Роль иммунологических механизмов в патогенезе туберкулеза и саркоидоза легких**

### **1.2.1 Туберкулез легких**

Основными входными воротами для МБТ туберкулеза является респираторный тракт, и главный удар, защищая организм, принимают на себя элементы системы врожденного, неспецифического иммунитета (фагоциты), в месте массивной гибели которых начинается формирование продуктивного воспаления. По мере нарастания воспалительных изменений макрофаги под влиянием цитокиновых сигналов трансформируются в эпителиоидные клетки, которые сливаются и образуют гигантские клетки Пирогова — Лангханса. В центральной части гигантоклеточной гранулемы располагается очаг некроза, окруженный валом

из альвеолярных макрофагов (АМ), лимфоцитов и эпителиодных клеток, что связано с переходом болезни в хроническую стадию.

Врожденный иммунитет обеспечивает доброкачественное течение первичной инфекции у большинства детей и подростков: только в 5-10% случаев происходит развитие туберкулеза в той или иной клинической форме [Trinchieri G., Sher A., 2007].

Первичный (врожденный или приобретенный) иммунодефицит у больных ТЛ встречается крайне редко, зато чрезвычайно часто – до 80-90% – у больных обнаруживают те или иные черты вторичной иммунной недостаточности, которая в начале заболевания служит одним из факторов его развития, а затем – и следствием болезни, формируя порочный круг [Dheda K.A. et al., 2010].

Но МБТ хорошо приспособляются в организме человека, персистируя внутри макрофагов после их поглощения, препятствуя бактерицидному эффекту завершающей фазы фагоцитоза (за счет своих антиоксидантов, белков, нарушающих обмен активной формы витамина D, репеллентов фагоцитов и др.), вследствие чего инфекция протекает латентно и зачастую выявляется лишь иммунологическими исследованиями [Борисова М. И., Савицкая Н.Г., 2015; Чурилов Л.П., 2021; Ferguson J.S., et al., 2006; Heemskerk Dorothee et al., 2015]. Иммунодефицит при этом носит «нестерильный» характер, и при появлении благоприятных иммунодепрессивных предпосылок (хронический стресс, гиповитаминоз, ослабление питания, плохие экологические и социальные условия, сопутствующие заболевания и др.), возможно реинфицирование или активация персистирующих в клетках иммунной системы МБТ с развитием клиники при распространении инфекции с кровью в различные органы и ткани организма [Старшинова А.А. и др., 2019]. То есть, заболевает прогрессирующим ТЛ сравнительно малая часть людей, причем исходы инфицирования и болезни зависят от степени индивидуальной относительной естественной резистентности,

которую формируют защитные барьеры (кожа и слизистые), бактерицидные вещества (на коже и слизистых, в секретах), защитные рефлекс (кашель для удаления из дыхательных путей инородных частиц или бактерий), факторы системы врожденного иммунитета (палеоиммунитета) и т.п. [Чурилов Л.П., 2021; Демидик С.Н., Вольф С.Б., 2016].

В любом случае, первой линией защиты против МБТ в легких служат альвеолярные макрофаги (АМ) - через фагоцитоз, экзоцитоз бактерицидных агентов, презентацию антигена, стимуляцию накопления Т-лимфоцитов в очаге воспаления и др. [Ernst J.D., 1998; Chen E.S. et al., 2010]. При этом существуют специфические механизмы связывания МБТ с фагоцитами через рецепторный аппарат последних, включающий различные рецепторы: комплемента (CR1, CR3, CR4), маннозные, белков сурфактанта, Toll-подобные, MSR-рецепторы «падальщиков» и др. [Dheda K.A. et al., 2010]. Цитокин ИФН- $\gamma$  угнетает экспрессию и функцию этих рецепторов, приводя к понижению прилипания микобактерий к макрофагам, а цитокины Т-хелперов типа 2 — в частности, ИЛ-4, а также эйкозаноидный аутокоид PGE<sub>2</sub> стимулируют экспрессию рецепторов [Julian M.W. et al., 2013].

Попав в фагосому, МБТ в результате слияния фагосом с лизосомами, подвергаются действию активных кислород- и галогенсодержащих радикалов, оксида азота и других медиаторов воспаления. Эти реакции осуществляются в результате сложных, опосредованных цитокинами взаимодействий между лимфоцитами и фагоцитами. Возможно, что способность МБТ избегать токсического действия реактивных радикалов кислорода и азота является ключевым этапом перехода к латентной стадии инфекции [Trinchieri G., Sher A., 2007].

Помимо АМ в защите от МБТ принимают участие дендритные, тучные клетки, эпителиоциты, активация которых через систему Toll-подобных рецепторов приводит к выбросу ряда цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-22, ИЛ-23) и хемокинов. Это в свою очередь способствует хемотаксису в



место попадания инфекции нейтрофилов и лимфоцитов, активация которых происходит в лимфатических узлах, куда мигрирует часть нагруженных антигеном макрофагов и дендритных клеток (ДК). Так же как и макрофаги, нейтрофилы взаимодействуют с МБТ и реализуют свой бактерицидный потенциал посредством так называемого «окислительного взрыва», в результате которого появляются активированные формы кислорода (АФК), инициирующие в мембранных структурах возбудителя процесс перекисидации липидов (ПОЛ) с последующим их разрушением. Помимо этого лейкоцитами и эпителиоцитами под влиянием ИЛ-22 вырабатываются животные антибиотики — дефенсины.

При этом возможно ферментативное и свободно-радикальное повреждение не только микроорганизма, но и самих фагоцитирующих клеток, обладающих в разной степени собственной ферментной системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [Браженко Н.А., Браженко О. Н., 2017; Уфимцева Е.Г. и др., 2019; Чурилов Л.П., 2021; Dubaniewicz A. et al., 2012]. При остро прогрессирующем течении ТЛ активность этой системы существенно снижается, что ведет к хронизации инфекции [Kumar R. et al., 2012].

Размножение МБТ в организме экспериментальных животных задерживается из-за физико-химических особенностей тканей с неблагоприятными для этого процесса свойствами. Например, жирные кислоты алифатического ряда обладают бактериостатическим действием, для задержки размножения МБТ человеческого типа их достаточно, а для бычьего типа - концентрации должны быть значительно выше. Свободные жирные кислоты, особенно ненасыщенные (олеиновая и линолевая), обладают сильной микобактерицидной активностью, подавляют ферментативную активность микобактерий [Мишин В.Ю. и др., 2015].

Регуляция функций и дифференцировки макрофагов определяется продукцией аутокидов воспаления в виде простагландинов  $E_2$ ,  $F_2$ ,

цитокинов и хемокинов. Уровень их продукции зависит от активности ферментов, структурно связанных с митохондриями, лизосомами, цитозолем и эндосомальными протеазами клеток макрофагальной системы [Alonso S., et al., 2007; Li Q.H. et al., 2012].

Еще более эффективно угнетают жизнеспособность МБТ активные формы азота. Оксид азота является не только вазодилаторным медиатором экссудации, но и свободным радикалом, синтезируется из L-аргинина с образованием двух новых соединений - NO и цитруллина. Основные реакции оксида азота представляют собой взаимодействия с кислородом, кислородными радикалами (супероксид-анионом) и соединениями металлов с переменной валентностью. Конечными стабильными продуктами реакции оксида азота с кислородом являются нитриты и нитраты, их уровни в крови больных ТЛ снижаются параллельно росту тяжести процесса [Валиев Р.Ш. и др. 2017], что, впрочем, вряд ли имеет существенное значение, ибо данный аутокоид — местного и зонального действия, соответственно — важны в первую очередь его внутриорганные очаговые концентрации [Чурилов Л.П., 2021]. При инфильтративных процессах, по сравнению с очаговыми, концентрация метаболитов оксида азота в нейтрофилах повышена, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе наблюдается угнетение его генерации. При остро прогрессирующем течении ТЛ базальный уровень оксида азота в мононуклеарах резко повышается, затем происходит истощение функциональных резервов клеток [Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., 2017].

У больных ТЛ отмечается очень низкая активность ферментов моноцитов, зависящих от восстановленных форм никотинамид-адениндинуклеотида (НАДН и НАДН<sub>2</sub>), которые обуславливают образование активных форм кислорода, нужного для завершения фагоцитоза. Нарушение обменных процессов моноцитов сочетается с резким увеличением синтеза простагландинов (особенно PGE<sub>2</sub>) и провоспалительных цитокинов с рекрутированием дополнительного количества лейкоцитов

[Marchiori E. et al., 2010].

Устойчивость фагоцитов к внутрифагосомальным МБТ является одним из основных сдерживающих факторов при защите от туберкулеза. При этом большое значение в нераспространении инфекции имеет ответ системы адаптивного иммунитета, инициируемый антигеном при помощи клонов специфических иммунокомпетентных лимфоцитов и их растворимых продуктов (антитела, лимфокины), при тесном взаимодействии с факторами неспецифической защиты [Divangahi M. et al., 2008].

При нормальном функционировании врожденного иммунитета, по-видимому, не является необходимым участие специфического адаптивного иммунитета для защиты против МБТ. Однако при иммунодефиците, при снижении по разным причинам функции АМ и нейтрофилов он запускается дендритными клетками с появлением Т-хелперов 1 типа (Тх1; Т-клеточный иммунитет). Основной функцией этого защитного механизма является организация и поддержание формирования гранулем вокруг зараженных макрофагов [Divangahi M. et al., 2008]. Последние менее эффективны в запуске первичного ответа и чаще ассоциированы с формированием Тх2 (В-клеточный, гуморальный иммунитет). Считают, что В-клетки служат индукторами вторичного иммунного ответа с развитием как инвазивных процессов, так и гиперчувствительности к МБТ [Carranza C. et al., 2006].

Таким образом, определенные макрофаги и ДК являются не только фагоцитами, но также и антиген-представляющими клетками иммунного ответа, объединяющими врожденную и антиген-специфическую адаптивную системы иммунитета.

Межклеточный контакт макрофагов и Т-лимфоцитов в так называемом иммуносинапсе, создаваемом в региональных лимфоузлах, где происходит подбор аффинных к презентированному антигену лимфоидных клонов, ведет к клональной экспансии лимфоцитов нужных специфичностей и осуществлению последними специфических защитных реакций против МБТ.

При этом активируется, согласно правилу иммунологического клиренса, и аутоиммунитет против фрагментов разрушенных и погибающих клеток организма [Poletaev A.V. et al, 2012; Gagneux S., 2017].

На конечных этапах дифференцировки существуют функционально различные макрофаги 1-го типа (M1), которые продуцируют, в частности, цитокин IL-23 и способствуют реализации Th1 (клеточного) иммунитета, а также макрофаги 2-го типа (M2) продуцирующие IL-10 с выходом на Th2-зависимый 2-й тип (гуморальный) тип иммунитета [Verreck F.A. et al., 2004; Savage N.D. et al., 2008]. При этом дифференцированные Th1 участвуют в активации CD8+ цитотоксических лимфоцитов, а ИФН- $\gamma$ , секретируемый Т-клетками и NK-клетками (убийцами) активирует макрофаги и убивает бактерии за счет усиления внутриклеточного клиренса при индукции слияния фагосом с лизосомами, а также усиления продукции оксида азота и кислородных радикалов. Активация Th2-пути иммунитета ведет к усиленной продукции антител, наиболее протективных в защите против фрагментов распадающихся клеток, внеклеточно располагающихся микробов, паразитов и их личинок и др. [MacMicking J.D. et al., 1997; Kaufmann S.H., 2001; Чурилов Л.П., 2021].

Хотя на сегодня нет полной информации, позволяющей окончательно определить, как именно происходит выбор типа иммунного ответа и поляризация макрофагов по путям M1 или M2, но существует реципрокность этих путей, когда продукция ИФН- $\gamma$  Th1 подавляет продукцию ИЛ-4 Th2, а продукция ИЛ-10 Th2 подавляет продукцию ИФН- $\gamma$  Th1. Есть сведения о преимущественной поляризации макрофагов при туберкулезе по M1-пути, хотя и M2-путь при туберкулезе представлен, а при формировании саркоидозных гранулем, напротив, поляризация ответа существенно сдвинута в M2-сторону [Crouser E.D. et al., 2017].

Установлено, что при инфекционном процессе, вызванном МБТ, относительное содержание ИФН $\gamma$ -продуцирующих клеток среди Th17 и

фолликулярных Tfh периферической крови снижается по сравнению с контролем [Кудрявцев И.В. и др., 2019].

Показано, что МБТ стимулирует продукцию мононуклеарами ИЛ-1  $\beta$ , а также фактора некроза опухоли (ФНО)- альфа, которые участвуют в образовании гранулем, слиянии клеток в многоядерные гигантские элементы, индукции воспаления [Velayati A.A., Farnia P., 2017]. С другой стороны отмечено, что благоприятное течение туберкулезного процесса и эффективная терапия характеризуются снижением уровней ИЛ-1  $\beta$  и ФНО- $\alpha$  и нарастанием количества таких цитокинов как ИЛ-2 и интерферон-  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) Иными словами, МБТ последовательно запускают реакции стимуляции, разрушения клеток, барьерного воспалительного ответа со стороны организма, очаговой локализации воспаления в виде гранулем. При неблагоприятном течении заболевания, при наличии иммунодепрессивных и иммунодефицитарных факторов наступают некроз гранулем и новые защитные реакции систем, регулирующих воспаление, с формированием порочного круга.

Барьерность воспаления нарушается, избыточное системное проникновение аутоагентов воспаления создает общие нарушения в организме по типу ответа острой фазы, а затем симптомокомплекса туберкулезной интоксикации, вплоть до кахексии. Подобная стадийность процесса приводит к постепенному истощению и утрате функций жизнеобеспечения со стороны легких и других жизненно важных органов [Чурилов Л.П., 2021; McMillen C. W., 2015].

Ответом макрофагов на МБТ является запуск механизмов апоптоза, являющегося важнейшим компонентом эффективной антимикобактериальной защиты. Вирулентные МБТ уходят от нее, индуцируя некроз клеток, с последующим неконтролируемым размножением в некротизированной ткани. Апоптоз зараженных нейтрофилов способствует избирательному удалению зараженных клеток из очага

воспаления и усиливает функциональную активность тканевых макрофагов [Davies Peter D.O., 2016]. Но активация апоптотических процессов в организме чревата аутопрезентацией антигенов и неоантигенов, находящихся в составе апоптотических тел, что может обусловить усиление аутоиммунитета к ним [Gaip U.S. et al., 2007; Poletaev A.V. et al., 2012].

В любом случае, сочетание инвазивно-контриммунных воздействий МБТ и многоуровневая защита от них составляют особенность иммунитета при туберкулезе. При реактивации инфекции защита организма, усиленная вакцинацией БЦЖ, может победить гораздо быстрее, но парадокс иммунного ответа организма на МБТ заключается в одновременной активации и анергии тех или иных иммунокомпетентных клеток [Tang Y., Stratton C. W., 2018]. При инфекционной патологии возникает направляемый минимальными количествами аутоакоидов воспаления, проникающими в системный кровоток, типовой общий патологический процесс, так называемый ответ острой фазы или острофазовый ответ, смысл которого — в перераспределении пластических и энергетических ресурсов организма в пользу органов и тканей, участвующих в защите от инфекции и в минимизации альтеративных и септических проявлений [Kushner I., 1991; Чурилов Л.П., 2021]. Важную роль в его патогенезе играют плазменные «белки острой фазы» - каталитические и сигнальные биорегуляторы, выполняющие системные защитные функции в условиях местного воспаления (С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, фибриноген, фибронектин, гепсидин, ферритин). Появление в крови увеличенных концентраций этих белков (положительных глобулинов острой фазы), синтезирующихся преимущественно в печени, служит ранним свидетельством вовлечения иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток, отражает тяжесть и характер инфекционно-иммунопатологических процессов, степень форсирования аутоакоидами очаговых воспалительных барьеров, а индукторами этого типового патологического процесса служат

продуцируемые макрофагами интерлейкины 1, 6 и ФНО- $\alpha$  [Чурилов Л.П., 2021; Thillai M. et al., 2017]. Соразмерность острофазового ответа по отношению к степени тяжести и ходу инфекционного процесса очень важна. Его умеренное, штатное течение при состоятельности очаговых барьеров воспаления ведет к защитным эффектам, в то время как избыточный гиперергический ответ острой фазы при лавинообразном поступлении в системный кровоток избытка цитокинов и других медиаторов воспаления приобретает характер токсико-септического шокоподобного процесса (например, «цитокинового шторма») и ведет к тяжелым нарушениям жизненно важных функций органов, даже напрямую не затронутых первичными очагами воспаления. В этом случае цена защитных стереотипов непомерно высока, а их вторичная патогенность далеко превосходит протективный эффект [Чурилов Л.П. 2009, 2015]. Частным, но ярким вариантом такого хода событий служит, например, патогенный конфликт местных и системных защитных механизмов при тяжелом течении коронавирусной или гриппозной инфекций [Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y., 2021].

При инволютивном течении ТЛ подобные умеренные системные изменения носят защитный характер, увеличивая бактерицидный, антипротеолитический, противовоспалительный потенциал организма; но крайняя гиперпродукция ряда белковых и других биорегуляторов осложняет течение заболевания, в том числе из-за подавления функции фагоцитоза [Перельман М.И., Богадельникова И.В., 2015]. Признаком вовлеченности в ответ на туберкулез адаптивной иммунной системы является реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в основе которой лежат миграция антиген-специфических Т-клеток в место введения микобактериального антигена (примером служат кожные аллергопробы с туберкулином, например, реакция Манту) [Thillai M. et al., 2017].

Для усиления иммунитета была разработана программа обязательной в ряде

стран противотуберкулезной вакцинации (БЦЖ), после которой в течение 3 недель образуются специфические противотуберкулезные антитела с формированием памяти о программе защитного ответа [Dietrich J., Doherty T.M., 2009]. Оказалось, что живая вакцина БЦЖ, персистируя в организме привитых, оказывает на их иммунную систему неспецифический адьювантоподобный («тренирующий») эффект, усиливая иммунный ответ не только против МБТ, но и против других микроорганизмов, в частности, возбудителей лепры, а также, по последним данным — и коронавирусов, и стимулируя противоопухолевый иммунитет, что использовалось в терапии рака мочевого пузыря [Coviбn С. et al., 2020]. С другой стороны, именно подобные адьювантные воздействия способствуют аутоиммунной и аутовоспалительной патологии, с которой ряд авторов сближают саркоидоз (см. выше).

МБТ не выделяют каких-либо экзотоксинов, эндотоксинов или гистолитических ферментов, и патогенность их связана со способностью избегать разрушения макрофагами и индуцировать гиперчувствительность замедленного (IV) типа с казеозным некрозом. При этом в прогрессировании ТЛ значение имеют три важных механизма: факторы вирулентности микроорганизма; соотношение гиперчувствительности и иммунитета к возбудителю; фактор деструкции тканей и казеозного некроза [Багиров М.А. и др., 2018]. Классические источники подчеркивали роль ранней и хронической туберкулезной интоксикации в патогенезе и проявлениях болезни [Король О.И. и др., 2010]. Но, по современным представлениям, интоксикация при туберкулезе — это условное клиническое обозначение для системного действия аутоагглютинина воспаления и иммунного ответа при развитии этого заболевания [Чурилов Л.П., 2021]. Деструктивные процессы при казеозном некрозе, свойственном ТЛ, связаны с повышенной активностью металлопротеиназ. В аспекте различий воспаления при ТЛ и СЛ существенно, что, согласно новейшим данным, только при ТЛ (но не при



СЛ) в клетках легких гиперэкспрессируется ген матричной металлопротеиназы 8 (MMP8) [Chai Q. et al., 2020].

Отмечавшаяся выше эффективность бактерицидных механизмов зависит не только от литических ферментов, но и от ряда биорегуляторов – в том числе – связанных с витамином D и его производными.

Повышение иммунологической активности при помощи витамина D обусловлено индукцией его активной формой, кальцитриолом, дефенсинового естественного антибиотика животных кателицидина ( у человека - LL-37), мощного антимикробного пептида и универсального хемокина [Gombart A.F. et al., 2005; Yamshchikov A.V et al., 2010; Blischak J.D. et al., 2015]. При этом кателицидины и, в частности, LL-37 снижают уровень антигенной нагрузки микобактериями [Clohisy D.R. et al., 1987]. При неспецифической легочной патологии воспалительного характера концентрация кателицидина в крови больных, не выше, чем у здоровых людей [Lambert A.A. et al., 2014].

Саркоидозные гранулемы, прежде всего — за счет их макрофагов, располагающих 1 $\alpha$ -гидроксилазой, стимулируемой липополисахаридами МВТ, окисью азота и ИФН $\gamma$  могут быть источником дополнительного образования и накопления активной формы витамина D, что иногда проявляется гипервитаминозом D и гиперкальциемией при саркоидозе [Bell N. H. et al., 1979; Adams J.S., Ren S.Y., 1996; Conesa-Botella A. et al., 2009]. При туберкулезе же гипервитаминоза D отнюдь не наблюдается, напротив, еще классик педиатрии академик А.Ф. Тур подчеркивал, что «туберкулез и рахит идут рука об руку» [Тур А. Ф., 1966; Martineau A. R. et al., 2007; Noaham K. E., Clarke A., 2008; Chesney R. W., 2010] При этом доказано, что витамин D в активной форме усиливает противоинфекционный иммунитет, причем у высших приматов и человека практически весь врожденный иммунитет против внутриклеточных паразитов опосредован витамин-D-зависимыми ядерными рецепторами (VDR) [Беляева И.В. и соавт. 2013, Liu P. T. et al.,

2007]. В настоящее время доказана прямая индукция кальцитриолом биосинтеза кателицидина в клетках человека и ключевая связь этого процесса с противoinфекционной резистентностью [Wang T.T et al., 2004; Gombert A. et al., 2005; Gombart F., 2009].

А вот на аутоиммунитет витамин D оказывает, наоборот, многоуровневое сдерживающее действие, и его дефицит способствует патологическим аутоиммунным проявлениям при самой разной аутоиммунной патологии [Hewison M., 2010].

Выше указывалось на мнение ряда специалистов о том, что туберкулез и саркоидоз — две формы одного заболевания при разном ответе иммунной системы на сходные этиологические факторы, находящейся соответственно в ослабленном либо стимулированном состоянии. Схожесть этих заболеваний связана с адьювантоподобным действием компонентов микобактерий при разном состоянии обмена веществ. [Ариэль Б. М., 2005; Беляева И.В., Чурилов Л.П, и др. 2019, Gupta D. et al., 2007; Agarwal R., Gupta D., 2009]. Как мы предполагаем, разное состояние обмена витамина D при туберкулезном или саркоидозном гранулематозном воспалении может иметь здесь существенное значение.

Более подробно о роли витамина D как биорегулятора см. ниже.

### **1.2.2 Саркоидоз легких**

При СЛ также не установлено токсинообразующего патогена, но представленные выше гипотезы («инфекционных факторов», «влияния факторов окружающей среды») свидетельствуют о возможном триггерно-адьювантном воздействии на иммунную систему, способствующем поражению собственных клеток в ходе защитной воспалительной реакции и гиперпродукции аутокидов воспаления.

Гибнущие клетки всегда становятся источниками медиаторов

воспаления, часть которых проникает в системный кровоток, обеспечивая развитие ответа острой фазы, лихорадки, стресса, лейкоцитоза — то есть, системных коррелятов умеренного, штатно протекающего воспаления. Если же барьерные механизмы воспаления (замедление кровотока, стаз, тромбоз, свертывание, демаркационный лейкоцитарный вал и др.) - оказываются несостоятельны, а так бывает при большом объеме и периметре границ очагов поражения тканей, — то провоспалительные аутокиды (они же — медиаторы воспаления) в избытке проникают в системный кровоток и мешают регуляции системных функций, нарушая кровообращение, дыхание, метаболизм с возможным развитием полиорганной недостаточности, шокоподобных состояний и шока [Чурилов Л.П., 2009, 2015; Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. 2021].

В любом случае, при гибели клеток возникает местное воспаление, а защитные реакции целостного организма могут быть слабой, умеренной, сильной и запредельной интенсивности — в зависимости от сочетанного системного действия медиаторов воспаления, продуктов распада тканей и факторов микрофлоры. При этом избыточная концентрация многих БАВ (ФНО- $\alpha$ , продукты ПОЛ и др.), обладающих токсичными свойствами, при ТЛ и СЛ способствует повреждению, разрушению клеток и нарушению дренажных функций лимфатической системы и обезвреживания образующихся патогенов, хотя на первом плане всегда манифестируются клиничко-диагностические признаки поражения легочной ткани [Giovinale M. et al., 2009; Hurster R. et al., 2009; Petousi N. et al., 2012]. В силу этого изменяется главное условие существования клеток жизненно важных органов: вместо нормального потока микроциркуляции с доставкой в клетки кислорода, продуктов жизнеобеспечения, биорегуляторов - с одновременной эвакуацией в лимфо- и кровоток продуктов их жизнедеятельности и сигналов, формируемых этими клетками, наступает хаос, блокада микроциркуляции с нарушениями этих потоков, прогрессированием гипоксии, нарушается

топическое разнообразие региональных регуляторных процессов, местные и системные регуляторы приходят к конфликту, снижающему эффективность адаптации и компенсации [Чурилов Л.П., 2021; Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y., 2021].

Кроме цитотоксического действия продуктов иммунной системы и аутоагглютинации воспаления, при ТЛ и СЛ возможно поражение жизненно важных органов при гепатотоксических и/или нефротоксических реакциях на применяемые в их лечении химиопрепараты [Kumar S. S. и др., 2016; Mbelu M.K. et al., 2018].

В настоящее время полагают, что основу иммунологических звеньев патогенеза СЛ составляет реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Органами-мишенями при саркоидозе обычно являются легкие, кожа, сердце, печень, реже - ЦНС. [Oswald-Richter K. et al., 2010; Dziadzio M. et al., 2011; Rijavec M. et al., 2011; Adrianto I. et al., 2012; Agarwal R. et al., 2012; Furusawa H. et al., 2012; Silva P.H. et al., 2012; Ten Berge B. et al., 2012; Thillai M. et al., 2012; Dubaniewicz A., et al., 2013].

В острой фазе развития ГЗТ антиген, персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению, стимулирует секрецию макрофагами ИЛ-12 [Wikin M. et al., 2012]. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокин-секретирующей функции Th2-лимфоцитов и к усилению секреции Th1-лимфоцитами цитокинов ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-3, колониеобразующего фактора, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только их дифференцировке и размножению, но и их миграции из кровяного русла в очаг воспаления [Petereit H.F. et al., 2010; Darlington P. et al., 2012; Merwald-Fraenk H. et al., 2012; Shigemura M. et al., 2012]. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обуславливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют ФНО- $\alpha$  и в дальнейшем некоторые из них сливаются, образуя, при сигнальной роли последнего, многоядерные гигантские клетки [Ahmadzai

H. et al., 2012; Hage J.E. et al., 2012].

Гранулематозный тип воспаления, в основе которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1 типа (Th1-клеток) [Dziadzio M. et al., 2011; Nemanth I.K., Vinuraj C., 2018]. При этом в качестве ключевого цитокина индукции клеточного иммунного ответа в легких рассматривается именно ИЛ-12, который взаимодействует с рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов с активацией синтеза  $\gamma$ -ИФН и дифференцировкой Th1-клеток [Darlington P. et al., 2012; Suchankova M. et al., 2013].

Принципиальными особенностями ответа иммунокомпетентных клеток в саркоидозных гранулемах, по сравнению с туберкулезными, некоторые авторы считают поляризацию макрофагов, в основном, в M2-клетки [Crouser E.D. et al., 2017]. Модельные исследования *ex vivo* показали, что вследствие этого в очагах саркоидозного воспаления производится существенно меньше ИФН $\gamma$  и намного больше ФНО $\alpha$ , а также ИФН $\alpha\beta$ , что накладывает отпечаток на ход продуктивного воспаления [Sellares J. Et al., 2018].

Рапамицин-чувствительная киназа контрольной точки метаболизма макрофагов — белок mTOR — переключает направления дифференцировки этих клеток и ингибируется белком TSC2. У мышей, мутантных по гену белка TSC2, эта киназа хронически активирована, что приводит к развитию системного гранулематозного заболевания, сходного с саркоидозом и поражающего легкие и кожу. В человеческих макрофагах из саркоидных гранул обнаруживается гиперактивность пути mTOR [Linke M. et al., 2017]. Таким образом, если данная модель СЛ достаточно адекватна, это подтверждает, что различия между СЛ и ТЛ надо искать в путях дифференцировки и спектре сигнализации макрофагов при этих гранулематозах.

В контексте лабораторных исследований, прогрессирующее течение СЛ характеризуется:

1. Высокими уровнями хемокинов в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) и в супернатантах клеток БАЛ, включая СХС-хемокины (MIP-1, MCP-1, RANTES), а также СС- хемокин - ИЛ-8. Именно эти хемокины ответственны за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань.

2. Повышенными уровнями экспрессии ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , а также CXCR3, CCR5, ИЛ-12R, ИЛ-18R - CD4+-лимфоцитами. Впрочем, показано, что уровень экспрессии ИФН- $\gamma$  при СЛ уступает ТЛ [Crouser E.D. et al, 2017; Sellares J. et al., 2018]

3. Наибольшей прогностической ценностью в отношении прогресса болезни и формирования пневмофиброза обладает уровень синтеза ФНО- $\alpha$  AM [Milman N. et al., 2011; Hattori T. et al., 2012; Senturk A. et al., 2012; Tan H.L., Rosenthal M., 2013; Crouser E.D. et al, 2017; Sellares J. et al., 2018].

Большой интерес представляют вопросы участия в патогенезе СЛ такого липида как стероидный витамин D в виде группы биологически активных веществ (холекальциферол, эргокальциферол и другие). Холекальциферол (витамин D3) синтезируется у человека в коже под действием ультрафиолетовых лучей диапазона «В», а также поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D2) может поступать только с пищей [Holick M.F., 2012]. Оба вещества фактически — провитамины или прогормоны, которые активируются в организме в результате реакций гидроксилирования сначала в печени в 25-гидрокси-холекальциферол (сокращенно 25(OH)D3, кальцидиол или кальцифедиол), а затем в почках и клетках иммунной системы, в особенности — макрофагах, — в 1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25(OH)2D3, кальцитриол) [Rao D.S., 1999; Holick M.F., 2012; McCullough P.J., Lehrer D.S., 2018].

При хронических воспалительных и самых разных аутоиммунных заболеваниях у человека имеется дефицит витамина D, что подтверждается снижением концентрации его в крови менее 20 ng / ml [Беляева И.В., Чурилов

Л.П., и др 2017, Беляева И.В., Чурилов Л.П., и др 2018. Nnoaham K.E., Clarke A., 2008; Shapira Y. et al., 2010].

По данным многих исследователей дефицит витамина D отмечается у 1% населения (<17,5 нмоль/л или 7 ng / ml), а недостаточность - у 21-58% (<62,5 нмоль/л или 25 ng / ml), в зависимости от возраста, пола, места проживания [Looker A.C. et al., 2002]. Причем, это характерно даже для солнечных стран из-за domestikации человека, проводящего все время в помещении. Например, в солнечном Израиле в летнее время 78% из нескольких сотен обследованных горожан имели низкий уровень витамина D в крови [Shoenfeld Y. et al. 2010]. Такая же картина типична, по данным О.В. Даниленко и соавторов (2017) и для жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, причем и в летний, а не только в зимний сезон.

Показано, что в результате генетически детерминированных особенностей реактивности у 86% афро-американцев при гранулематозном воспалении имеется дефицит витамина D, в каждом втором случае – выраженный, при уровне 25-гидрокси-D <10 нг/мл, но уровень активной его формы - 1, 25-дигидроксивитамина D (кальцитриола), как правило, нормальный [Uitterlinden A.G. et al., 2004].

Эффект кальцитриола проявляется в поддержании уровня кальция в узком диапазоне совместно с паратирином (по старой номенклатуре — паратгормоном, ПТГ) [Nimi et al., 1999]. Снижение уровня сывороточного кальция вызывает высвобождение ПТГ, который повышает экспрессию 1 $\alpha$ -гидроксилазы в клетках почечных канальцев с возникновением реакции гидроксилирования 25-гидроксивитамина D и возрастанием уровня кальцитриола, способствующему возврату уровня кальция к нормальному диапазону через стимуляцию кишечного всасывания и почечной реабсорбции этого катиона. Кальцитриол ингибирует дальнейшее высвобождение ПТГ и 1 $\alpha$ -гидроксилазы, предотвращая развитие гиперкальциемии [Shrayyef M.Z. et al., 2011]. Однако, в макрофагах, в

отличие от почек,  $1\alpha$ -гидроксилаза, превращающая предшественник в активную форму витамина D, нечувствительна к этому сдерживающему механизму обратной связи, что создает при макрофагальной активации риск гиперкальциемии и избытка кальцитриола [McCullough PJ, Lehrer DS. 2018]. Выше уже приводились ссылки на данные о закономерной гиперфункции макрофагальной системы по отношению к продукции кальцитриола при саркоидозе, который нередко сопровождается гиперкальциемией. Витамин D модулирует уровни кальция и фосфора посредством их связывания рецептором, имеющим высокую степень сродства к кальцитриолу [Hewison M., 2010]. После связывания кальцитриола в присутствии кофактора рецепторов ретиноидов X (RXR) этот лиганд-рецепторный комплекс связывается с различными витамин D-чувствительными элементами генов.

В свою очередь эти гены активируют или подавляют активность ряда белков, участвующих в метаболизме костной ткани, в том числе остеокальцина, кальбиндина, CYP24A (24-гидроксилазы) или CYP27B1 ( $1\alpha$ -гидроксилазы), а также ПТГ [Jones G. et al., 1998]. Таким образом, витамин D — фактически служит гормоновитаминном или по современной терминологии — витаминном. Распределение рецепторов к витамину D включает основные органы-мишени в костях, почках и кишечнике. Но эти же рецепторы с низкой экспрессией имеются в моноцитах, макрофагах и лимфоцитах, причем при активации данных клеток иммунной системы экспрессия рецепторов витамина D (VDR) значительно возрастает. Продукция кальцитриола увеличивается в моноцитах при их культивировании с цитокинами ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также ИЛ-1 и ИЛ-2 [Zuckerman S.H., Schreiber R.D., 1988; Griffin M.D. et al., 2000; Penna G., Adorini L., 2000; Veldman C.M. et al., 2000] и снижается под влиянием противовоспалительного дексаметазона [Stoffels K. et al., 2006].

Hansdottir S. et al. (2008) обнаружили, что человеческие бронхиальные



эпителиальные клетки продуцируют мРНК 1 $\alpha$ -гидроксилазы и кальцитриол без стимуляции. Следствием такого синтеза и последующего связывания кальцитриолом VDR хроматина клеток является экспрессия антимикробного дефенсина LL-37 (кателицидин человека) и секреция растворимого CD14. Первый служит естественным животным антибиотиком (см. выше), а последний обнаруживает патоген-связанные молекулярные комплексы, в частности, липополисахариды в составе клеточных стенок грамотрицательных организмов, в том числе - MBT [Yim S. et al., 2007].

Компенсаторное возрастание в организме уровня активной формы витамина D - кальцитриола - необходимо для повышения противомикробной активности клеток иммунной системы [Zadshir A. et al., 2005]. В экспериментах показано, что витамин D модулирует и активность Т-лимфоцитов, влияя на клинику саркоидоза [Chen E.S. et al., 2008; Kojima K. et al., 2012].

Кроме того, кальцитриол снижает продукцию ИЛ-12 макрофагами, вызывает снижение уровня ИЛ-2 и положительную ауторегуляцию цитокинами активности Th1-клеток [Gregori S. et al., 2001; Hede J. et al., 2009; Furusawa H. et al., 2012]. Установлено, что кальцитриол образуется в местах гранулематозных реакций при СЛ [Liu E.T. et al., 2006; Chakravarty S.D. et al., 2012; Hyldgaard C. et al., 2012; Saussine A. et al., 2012; Richmond B.W. et al., 2013].

Доказано, что АМ способны спонтанно синтезировать кальцитриол под контролем ИНФ- $\gamma$  или ЛПС, содержание которых в легких при СЛ увеличено и способствует персистенции воспаления, обусловленного Th1-клетками [Dusso A.S. et al., 1997; Kucejko W. et al., 2009]. Уровень кальцитриола в крови является общепринятым тестом-маркером продолжающегося воспаления, поддерживающего гранулематозную реакцию [Infante J.R. et al., 2002].

Таким образом, витамин D служит важнейшим компонентом с

иммуномодулирующим действием, участвующим в патогенезе как СЛ, так и ТЛ. Но выше говорилось, что направление дифференцировки и спектры сигнализации макрофагов при этих гранулематозах отличаются. В этой связи еще раз отметим, что при СЛ возможен гипервитаминоз D (при ТЛ этого не бывает) и доказано, что витамин D в активной форме усиливает противоинфекционный иммунитет и подавляет аутоиммунитет.

Если СЛ и ТЛ — два паттерна ответа на сходные этиологические факторы при разной реактивности организма, то не является ли именно различие в состоянии системы цитокины- гормоновитамин D- кателицидин определяющим в выборе паттерна ответа? [Belyaeva I. V., Churilov L.P., et al 2017].

В целом представленные данные литературы свидетельствуют о многих сходных чертах патогенеза ТЛ и СЛ — в обоих случаях имеет место избыточное системное действие возникающих в очагах поражения аутоакоидов и продуктов распада, обуславливающих нарушение системных функций организма по типу ответа острой фазы, а при тяжелом течении — по типу шокоподобного состояния (по классической терминологии - эндотоксикоза).

Много общего при ТЛ и СЛ и в протекании местного продуктивного гранулёматозного воспаления. Оно может порождаться реакцией иммунной системы на микобактериальные и иные микробные антигены, что дает повод отдельным авторам трактовать эти болезни как 2 формы одного недуга при разной иммунореактивности организма [Илькович М.М. и др., 2014; Белокуров М.А. и др., 2018; Gupta D., 2009; Guan H., Ali S.Z., 2011; Gupta D. et. al., 2012; Chen E.S., Moller D.R., 2015; Agrawal R. et. al., 2016]. Эти различия могут быть связаны с направлением поляризации макрофагов и Т-хелперов, особенностями спектра цитокинов и с состоянием системы гормоновитамина D и зависящих от него естественных антибиотиков, в частности, кателицидина [Irina V. Belyaeva, Leonid P. Churilov, et al 2023].

В динамике у пациентов с ТЛ и СЛ наблюдается развитие системных полиорганных нарушений, значительно снижающих качество жизни и ухудшающих прогноз заболеваний [Starshinova A.A. et al., 2019].

Только комплексное обследование пациентов с ТЛ и СЛ с использованием клинико-биохимических, иммунологических, гормональных тестов, токсикограмм, изучения состояния витамин-D-зависимой регуляции, уровня кателицидина и спектра цитокинов при инструментальных и лучевых методах диагностики может полномасштабно охарактеризовать соотношение, сходство и различия обсуждаемых гранулематозных заболеваний.

### **1.3 Клинико-диагностические особенности саркоидоза легких в дифференциально-диагностическом контексте**

Клиника ТЛ и его современный патоморфоз достаточно широко и подробно описаны в литературе [Перельман М.И. и др., 2010; Галинская Л.А., 2013; Шилова М.В., 2014; Мордык А. В. , 2015; Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., 2016; Подгаева В.А., 2016; Турченко С.Ю., 2017; Шпрыков А. С., 2017; Эргешов А. Э. и др., 2017; Babalola M.O.,2015; Chipo M. et al., 2016; Grosset J.H., Chaisson R.E., 2017; Gayadhar M., et al., 2019]. Поэтому в данном разделе уместно сосредоточиться на клинико-лабораторных признаках, тесно связанных с темой настоящего исследования и дифференциальной диагностикой ТЛ и СЛ, в частности, витамин-D-зависимых метаболических параметрах, лучевых и морфологических методах диагностики.

При туберкулезе вообще отмечается, как правило, более низкий уровень витамина D в крови, нежели у здоровых индивидов [Nnoaham K.E., Clarke A., 2008]. Вместе с тем, нельзя забывать, что это - гранулематозное заболевание, как и саркоидоз и нетуберкулезные микобактериозы. Описанные выше свойственные продуктивному воспалению, управляемому медиаторами ГЗТ, аномалии обмена витамина D в клетках иммунной

системы, макрофагах и лимфоцитах, синтезирующих кальцитриол, могут в той или иной степени существовать при всех этих гранулематозах [Cadranel J. Et al., 1990]. Поэтому иногда при ТЛ (в разных исследованных когортах больных - от 2 до 50% случаев) при туберкулезе (наиболее часто — при сочетанном поражении органов, включая почки, а также у пожилых, с некоторой расовой специфичностью - у европеоидов чаще, чем у монголоидов и негроидов, особенно - в популяциях, активно использующих профилактические пищевые добавки с витамином D) регистрировались как гиперкальциемия, так и повышение уровня кальцитриола в крови. Гиперкальциемия выявлялась и в отдельных случаях атипичных микобактериозов [Abbasi A.A. et al., 1979; Need A.G. et al. 1980; Sharma S.C., 1981; Kitrou M.P. et al. 1983; Lind L., Ljunghall S., 1990; Tan T.T. et al., 1993; Chan T.Y., 1997; Liam C.K. et al., 1998; Roussos A. Et al. 2001; Dosumu E.A., Momoh J.A., 2006; Chan J.Y., Kanthaya M., 2015; Kuthiah N., Chaozer E., 2019; Wada T. et al., 2019].

Недавнее масштабное ретроспективное исследование в Южной Индии выявило частоту гиперкальциемии при туберкулезе около 20%, причем факторами риска оказались сопутствующий сахарный диабет, диссеминированный характер болезни и, в особенности, почечная недостаточность, так как кальциурия — ведущий компенсаторный механизм при гиперкальциемических синдромах [John S.M. et al., 2020]. Таким образом, хотя при туберкулезе гиперкальциемия встречается, она, без дополнительных отягощающих факторов, не служит типичным проявлением ТЛ.

О СЛ, который считается «великим имитатором», объем знаний меньше и многие авторы подчеркивают, что клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие информативных диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику, и данный контингент больных может длительное время наблюдаться у разных специалистов [Vaughman R.P. et al. 2001; Little B.P., 2015].

В России к ведению больных с выявленным СЛ применялась такая же как при ТЛ тактика до 2003 года, причем они находились под наблюдением специалистов противотуберкулезных диспансеров - фтизиатров.

В настоящее время эта практика признана нерациональной и пациенты переданы под наблюдение врачей общей практики [Чучалин А.Г. и др., 2014]. При этом и в мире, и в нашей стране по-прежнему основная доля пациентов с СЛ выявляется случайно, при проведении рентгенологических исследований при профосмотре (до 60%) или при активном обращении к врачу по поводу суставных, кожных, глазных, почечных, неврологических жалоб [Харлап С.И. и др., 2012; Costabel U. et al., 2007; Pavic M. et al., 2008; Marak S.P. et al., 2013; Basantsova N. Y. et al., 2018]. Причем, до 2003 г. каждый третий больной СЛ проходил пробную противотуберкулезную терапию изониазидом на фоне системной кортикостероидной терапии [Koth L.L. et al., 2011; Curone M. et al., 2013].

Характерно недавнее наблюдение иранских врачей, описывающих случай пилота гражданской санитарной авиации, находившегося в контакте с больными новой коронавирусной инфекцией, и госпитализированного с жалобами на одышку, слабость, утомляемость и повышение температуры с диагнозом направления COVID-19. При углубленном обследовании на фоне отрицательных тестов на коронавирус был впервые установлен диагноз СЛ в стадии обострения [Momenzadeh M. et al., 2020].

СЛ и других локализаций как правило сопровождается гиперкальциемией и, еще чаще, кальциурией [Podwysocki B., 1994]. При нем нередко выявляются признаки эндогенного гипервитаминоза D, особенно - кальциурия. Недавнее исследование польских авторов оценивает ее встречаемость при СЛ на уровне 1/3 всех пациентов, подчеркивая, что это накладывает ограничения на применение витамин-D-содержащих средств профилактики остеопороза, связанного с кортикостероидной терапией СЛ у таких больных [Kempisty A. et al., 2018]. Их мнение о рискованности

профилактики остеопении витамином D при саркоидозе не разделяют нидерландские авторы, нашедшие, что чем ниже уровень кальцифедиола в крови больных, тем выше активность процесса при саркоидозе [Kamphuis L.S. et al. 2014]. Но американские авторы указывают, что при саркоидозе, несмотря на низкий уровень кальцифедиола, уровень его деривата кальцитриола может повышаться вместе с риском гиперкальциемии и сообщают, что последняя чаще бывает у тех пациентов с СЛ, которые употребляют витамин-D-содержащие препараты, а поражение почек увеличивает риск гиперкальциемии при саркоидозе более, чем в 4 раза [Sodhi A., Aldrich T., 2016]. При запущенных формах саркоидоза с почечной недостаточностью частота нарушений обмена кальция еще более возрастает [Mahevas M. et al. 2009].

По мнению японских авторов, гаплотип главного комплекса гистосовместимости пациентов с СЛ может определять у них степень гиперпродукции кальцитриола и гиперкальциемических проявлений [Fujita A. et al., 1995]. Это свидетельствует о взаимосвязи иммунологической и эндокринной регуляции при СЛ.

В настоящее время в мировой и отечественной практике при СЛ выделяют 5 стадий (от 0 до IV), в соответствии с видоизмененной классификацией K.Wurm (1958), которая учитывала лишь рентгенологические проявления заболевания: 0 стадия - нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (встречается в 5% от всех случаев); 1 стадия - лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена (50%); 11 стадия - лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких (30%); 111 стадия - патология лёгочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов (15%); стадия 1V - необратимый фиброз лёгких (20%) [Визель А.А. и др., 2004; Чучалин А.Г. и др., 2014; Juniarti N., Evans D., 2011].

Поражаются саркоидозом и эндокринные железы. Указанные авторы

ставят их на третье место, после бронхолегочного аппарата и кожи по частоте вовлечения, отмечая, что в порядке убывания частоты бывают саркоидоз гипофиза, гипоталамуса, в отечественной практике часто относимые к нейросаркоидозу [Пушкарев М.С. и др., 2019], а также щитовидной и околощитовидных желез. Так, многократно описаны комбинации аутоиммунного тиреоидита Хасимото и саркоидозного поражения щитовидной железы [Sasaki H. et al., 1987; L'Her E. et al., 1995].

При остром или подостром начале заболевания, в его дебюте, наблюдаются повышение температуры тела в течение нескольких дней (иногда - до 2-3 недель), артралгии, общая слабость, некоторое увеличение периферических лимфатических узлов, проявления узловой эритемы, локализующейся чаще всего на голенях [Patterson K.C. et al., 2012]. Сочетание увеличения внутригрудных лимфатических узлов с узловой эритемой, болями в суставах и лихорадкой в течение нескольких дней описывается как синдром Лёфгрена и отражает, вероятно, выраженное системное действие медиаторов воспаления (гипераутоакоидемию) и васкулитный компонент болезни [Reich J.M., 2012].

В последующем могут отмечаться повышение СОЭ, лейкоцитоз, лимфоцитопения (реже лимфоцитоз), моноцитоз. Как уже отмечалось, нередко при СЛ увеличено содержание в крови ионизированного кальция, а параллельно этому — и положительных глобулинов острой фазы - СРБ и др. [Zoumot Z., Mann B.S., 2011; Freeman A.M. et al., 2013; Kalkanis A., Judson M.A., 2013].

Увеличение внутригрудных лимфатических узлов при СЛ часто не имеет клинической симптоматики; лишь у отдельных больных возникают кашель, ощущение дискомфорта в груди [Faehling M. et al., 2012].

Перкуссия и аускультация грудной клетки бывают недостаточно информативны. Лишь при значительном увеличении медиастинальных лимфатических узлов может определяться укорочение перкуторного звука в

межлопаточном пространстве (в проекции корней легких), а при сдавливании или поражении бронхов – появление сухих хрипов. Иногда развивается стеноз бронха с наличием гипопневматоза, клинических и рентгенологических признаков ателектаза соответствующего участка легочной ткани [Ganguly S., Ganguly D., 2012].

Бронхиальная обструкция при СЛ может наступить в результате сужения просвета бронхиального дерева при образовании гранулём, деформации и рубцового фиброза в мелких бронхах, а также при компрессии бронхов увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами [Martusewicz-Boros M.M. et al., 2012]. Степень нарушения бронхиальной проходимости не всегда коррелирует с рентгенологической стадией процесса [Bargagli E. et al., 2013; Jin X. et al., 2015]. Общие симптомы «интоксикации» (то есть системного действия аутоакоидов воспаления — см. выше): слабость, субфебрилитет, изменения, гемограммы и др.) при саркоидном альвеолите чаще наблюдаются и более выражены, чем при вовлечении в процесс только внутригрудных лимфатических узлов, а при развитии и легочного фиброза появляются признаки дыхательной недостаточности со снижением жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), [Kucejko W. et al., 2009; Beegle S.H. et al., 2013].

У отдельных больных присоединяется саркоидный плеврит, при рентгенологическом исследовании часто выявляются плевральные наслоения - остаточные изменения перенесенного плеврита [Darugar A. et al., 2011; Terasaki F. et al., 2012].

Следует отметить, что диагностические ошибки при СЛ могут составить до 75–80%, а правильному диагнозу способствует анализ всего комплекса данных [Александровский Б.П., Баренбойм А.М., 1973; Гусейнов Г.К., 2014; Balasubramanian A. et al., 2018].

В последние годы в дифференциальной диагностике заболеваний легких широко применяется метод исследования жидкости при БАЛ, но



данные отличаются большой противоречивостью, зависят от давности процесса, преобладания продуктивного или экссудативного типа воспаления и пр. [Urbankowski T. et al., 2012].

Есть мнение, что различить диссеминированный ТЛ и СЛ по цитологической картине жидкости БАЛ практически невозможно, так как лимфоцитоз, характерный для саркоидоза, встречается у 70% больных туберкулезом, а эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки соответственно у 13,0% и у 9,1% больных [Ловачева О.В., Евгущенко Г.В., 1998]. Вместе с тем, это исследование используется широко, причём изучаются всё новые биорегуляторы в содержимом БАЛ (эндостатин, кахексин и др.) [Oswald-Richter K.A. et al., 2012; Oki M. et al., 2013; Naumnik W. et al., 2015].

Ценным методом скрининговой иммунодиагностики является неконкурентный твердофазный иммуноферментный анализ методом ЭЛИ-тест (сокращение от ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Идея данного подхода основана на теории иммунологического клиренса П.Н. Грабаря — И.Е. Ковалева [Ковалев И.Е., Полевая О.Ю., 1985; Grabar P., 1975]. По данным С.В. Скурыдина и соавт. (2010) лабораторный ИФА-метод ЭЛИ-Пульмо-Тест может использоваться для проведения ранней диагностики поражения легочной паренхимы (рост уровня антипульмональных ААТ), контроля эффективности фармакотерапии (снижение уровня ААТ) с оценкой индивидуальных схем лечения и прогноза развития хронических заболеваний легких у рентген-негативных пациентов.

Основным объединяющим признаком ТЛ и СЛ является синдром двусторонней диссеминации, выявляемый при рентген-исследовании, что патоморфологически проявляется гранулематозным воспалением, хотя гистологическая картина биоптата далеко не всегда позволяет получить полную уверенность в точности клинического диагноза [Wanat K.A. et al., 2013; Zhang C. et al., 2015]. Выше уже шла речь о неабсолютности критерия

наличия или отсутствия некроза в гранулемах и существовании промежуточных между саркоидозом и туберкулезом паттернов гранулематоза.

Известно, что, независимо от этиологии, все гранулемы (при ТЛ, СЛ, лепре, бериллиозе и др.) являются, до известной степени, гистогенетически сходными, а основные типы клеток в них представлены макрофагами, мононуклеарными клетками, фагоцитами, потомками клеточной моноцитарной линии, возникающей из стволовой клетки костного мозга, и в последнем случае эти клетки проходят путь развития от монобласта до промоноцита и моноцита [Modrzewska K. et al., 2009; Reich J.M., 2012].

Из костного мозга моноциты попадают в общий кровоток, капилляры тканей и органов, затем через стенку веноулярного колена микроциркуляторного русла мигрируют в ткани. Здесь моноциты преобразуются в фиксированные макрофаги-резиденты, приобретая ряд новых качеств. При формировании гранулем моноцитогенные макрофаги гематогенного генеза накапливаются в очаге повреждения и постепенно трансформируются в эпителиоидные клетки, которые рассматриваются как маркеры участия иммунного механизма в гранулемообразовании [Dziadzio M. et al., 2011; Moller-Quernheim J. et al., 2012].

При слиянии макрофагов и эпителиоидных клеток образуются гигантские клетки первоначального типа, так называемые гигантские клетки инородных тел с неупорядоченным расположением ядер, а позже – клетки типа Пирогова-Лангханса с упорядоченным периферическим расположением ядер в виде короны [Oswald-Richter K.A. et al., 2013].

Гранулемы при СЛ обычно меньше по размеру, чем при ТЛ, и для них не характерно слияние, но возможно развитие точечного центрального некроза со скоплением клеточного детрита, некротизирование гигантских клеток. Чаще этот процесс наблюдают в лимфоузлах, клинически он сопровождается лихорадкой, артралгией, местной краснотой [Binesh F. et al.,

2012]. Саркоидозные гранулемы заживают либо путем характерного концентрического фиброзирования, либо с формированием гомогенных гиалиновых тел. В отличие от саркоидоза, туберкулезные гранулемы заживают в виде линейных или звездчатых рубчиков, либо на их месте остаются лимфогистиоцитарные скопления. Волнообразное, одинаково последовательное течение обоих заболеваний часто заканчивается спонтанным излечением или формированием пневмосклероза [Cancellieri A. et al., 2013].

Наиболее доступным, хотя и недостаточно информативным методом диагностики поражения легких, остается рентгенография грудной клетки [Альварес Фигероа М.В. и др., 2015].

Традиционные рентгенологические методы важны при первичной диагностике СЛ - флюорография и обзорная рентгенография легких в двух проекциях. При этом обнаруживают симметричное увеличение лимфатических узлов корней легких и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Возможна и атипичная рентгенологическая картина СЛ - одностороннее увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминация, фокусы, инфильтраты, полости, буллы.

В 10-20 % случаев при СЛ и ТЛ рентгенологические признаки при клинически манифестированных и даже верифицированных состояниях (туберкулезная интоксикация, нулевая стадия саркоидоза) в легких вообще отсутствуют. Причем, при ТЛ этот процент еще выше, так как очаги поражения легких объемом менее 2 мм рентгенологически не визуализируются (при флюорографии – менее 4 мм) [Lu Y. et al., 2017].

Существуют данные, свидетельствующие, что рентгенологические стадии классификации СЛ не отражают хронологии процесса, их вернее называть «вариантами течения процесса» [Li Q.H. et al., 2012]. Особенно очевидно это стало, когда в диагностике и наблюдении за легочными

больными стала широко использоваться рентгеновская компьютерная томография (КТ) [Hamzeh N., 2011; Santiago J.F.Y., 2015].

Есть и другие методы исследования легких (спирометрия, магнитно-резонансная томография (МРТ), перфузионная пульмоноскintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -ММА, УЗИ с выполнением трансэзофагальной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов и др.) [Soussan M. et al., 2013; Ozgul M.A. et al, 2014; Gnass M. et al., 2015; Thillai M. et al., 2017].

Вместе с тем, критериями для установления диагноза СЛ в настоящее время служат: соответствие клинической и рентгенологической картины; наличие неказеозных саркоидных гранул в биопсийном материале; а также исключение наличия бактериальных, грибковых и вирусных патогенов, прежде всего — возбудителей туберкулеза - в исследуемых тканях и жидкости БАЛ [Fernandez-Sanchez M., Saeb-Lima M., 2012; Dubaniewicz A., 2018].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что, несмотря на значительное пополнение сведений о ТЛ и СЛ, в настоящее время проблема их разграничения и дифференциальной диагностики не решена. При подготовке данного обзора было отмечено, что СЛ посвящено существенно меньше работ, чем ТЛ, примерно в соотношении 1:8. Это свидетельствует об особой актуальности проблемы туберкулеза, но и проблема СЛ не теряет своего значения и представляется еще менее исследованной. Неизвестность этиологии этого заболевания и спорная адекватность большинства его моделей ограничивает возможности и разрешающую способность методов его комплексной диагностики.

Патогенез ТЛ и СЛ изучается давно, но в литературе недостаточно данных об отличиях показателей гормонального статуса, метаболизма витамина D, состояния гуморального и клеточного иммунитета и аутоиммунитета, патогенезе эндогенной интоксикации, да и мнения о степени диагностической информативности отдельных клиничко-лабораторно-

инструментальных и лучевых методов исследования также противоречивы. При этом отсутствуют обобщающие рекомендации о рациональном сочетании современных методов диагностики (в том числе по ЭЛИ-тесту) при ведении больных с ТЛ и СЛ, вариантах их лечения.

Все отмеченное представляется крайне важным и особенно актуальным для современной повседневной практики в условиях динамического наблюдения пациентов с СЛ и легло в основу выбора цели и дизайна данного исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клинический материал

Для решения поставленных цели и задач в 2011-2017 гг. были комплексно обследованы 125 пациентов мужского и женского пола от 22 до 69 лет. Клинический материал с обследованием больных ТЛ, СЛ и практически здоровых людей собран в нескольких учреждениях:

- в клинике кафедры рентгенологии с курсом ультразвуковых исследований Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ;
- в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ»;
- в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»,
- в "Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии", кабинете по наблюдению больных саркоидозом;
- в Федеральном государственном бюджетном учреждении, туберкулезном санатории «Жемчужина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основную группу составили 95 пациентов, из них: 53 человека с ранее установленным диагнозом туберкулеза легких были включены в 1-ю группу и 42 пациента с установленным ранее диагнозом саркоидоза легких - во 2-ю группу. Остальные 30 обследованных, практически здоровых пациентов, составили контрольную группу – рис.1 [Николаев А.В. и соавт. 2021].



Рисунок 1 - Дизайн исследования

**Критерии включения больных в исследование:**

- возраст в пределах 22 - 69 лет;
- документально подтвержденный ранее диагноз туберкулеза легких (1-я группа - 53 человека) и саркоидоза легких (2-я группа - 42 человека).

**Критерии исключения больных из исследования:**

- возраст моложе 22 лет и старше 69 лет
- беременность у женщин;-наличие у пациентов документально подтвержденной алкогольной, наркотической зависимости, онкологической патологии;
- наличие терминальных форм заболеваний. [Николаев А.В. и соавт. 2021].

## 2.2 Методы исследования

Комплексное обследование пациентов проводили с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов в соответствии со стандартами, согласно нормативным документам МЗ РФ. На первом этапе проводили общеклиническое обследование пациентов (сбор жалоб, анамнеза, осмотр,

анализ результатов ранее выполненных исследований). [Николаев А.В. и соавт. 2021].

### 2.2.1 Лабораторные методы исследования

Комплексно проводили в динамике наблюдения оценку гематологических тестов по клиническому анализу крови с расчетом показателей лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ, в норме 0,5-1,5 усл. ед.) по Я.Я. Кальф-Калифу (1941), в модификации А. Л. Костюченко А.Л., Соколову (2001) и показателя ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) (Даштаянц Г.А., 1978), характеризующих наличие эндотоксикоза и воспалительного ответа организма.

Показатель ЛИИ Кальф-Калиф Я.Я. (1941), рассчитывали по формуле:

$$(4M+3Ю+2П+C) \times (Пл+1) \quad (1)$$

$$ЛИИ = \frac{\dots}{(Л+М) \times (Эоз+1)}, \text{ где: } (Л+М) \times$$

М - миелоциты, Ю- юные, П - палочкоядерные, С - сегментоядерные лейкоциты, Пл - плазматические клетки, Л - лимфоциты, М - моноциты, Эоз. - эозинофилы (в % из формулы крови).

В модификации А.Л.Костюченко и А.А.Соколова (2001) показатель ЛИИ упрощен, в расчетной формуле исключены эозинофилы:

$$ЛИИ = \frac{0,1 \times \text{Лейкоциты (тыс./мкл)} \times \text{Нейтрофилы (\%)}}{100 - \text{нейтрофилы (\%)}} \quad (2)$$

Показатель ЯИИ (Даштаянц Г.А., 1978) рассчитывали по формуле:

$$ЯИИ = \frac{Ми+Ю+П}{\dots} \times С, \quad (3)$$

где: Ми — миелоциты; Ю — юные формы; П - палочкоядерные и С —



сегментоядерные лейкоциты (в % из формулы крови). За норму считается ЯИИ, равный 0,05-0,08 усл. ед. [Клигуненко В.И. и др.. (2004)].

Функции печени оценивали по биохимическому анализу крови (общий белок, альбумин, билирубин, аланилминотрансфераза (АЛТ) и аспартат аминотрансфераза (АСТ), глюкоза, холестерин, коагулограмма). Функции почек оценивались по уровню креатинина в крови и по клиническому анализу мочи, её посеву, пробам Зимницкого, Нечипоренко, а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек [Николаев А.В. и соавт. 2021].

При оценке показателей иммунной системы определяли фагоцитарную функцию нейтрофилов с помощью цитохроматического метода по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ – тест), при этом по отношению индуцированного НСТ–теста к спонтанному НСТ – тесту высчитывали индекс стимуляции (ИС) по величине которого судили о величине фагоцитарной активности (резерва) нейтрофилов; в условных единицах (усл. ед) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Определяли абсолютное и относительное содержание (в %) основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови с использованием метода проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре. Высчитывали относительное содержание лимфоцитов с фенотипом CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов), CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD20+ (В-лимфоцитов), CD16+CD56+ (NK-клеток-киллеров) (Multitest, Beckton Dickinson, США). Также высчитывали показатель соотношения CD4/CD8 для более точной оценки функции лимфоцитов («FacsCanto II» (Beckton Dickinson, США) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Состояние гуморального иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов (Ig) изотипов А, М и G, которое определяли с помощью иммуноферментного анализа методом двойных антител с наборами реактивов «ИФА-БЕСТ» (ВЕКТОР БЕСТ, Россия). Концентрацию циркулирующих

иммунных комплексов (ЦИК) средней и низкой молекулярной массы (СММ и нНММ соответственно) определяли спектрофотометрическим методом с использованием полиэтиленгликоля-6000. Реакцию оценивали на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, Россия).

Содержание цитокинов - фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  и интерлейкинов: 2, 4, 6 (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови исследовали с помощью иммуноферментного анализа с применением диагностических тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Россия).

Скрининговую оценку спектра и напряженности аутоиммунных реакций у пациентов проводили с помощью иммуноферментного твердофазного неконкурентного полуколичественного определения сывороточного содержания аутоантител (ААТ) к 24 антигенам с использованием тест-системы «ЭЛИ-Висцеро-Тест-24» (МИЦ «Иммункулус, Москва, Россия). Эта тест-система позволяла определить и оценить относительно контрольного пула сывороток здоровых доноров и относительно собственной средней иммунореактивности каждого индивида содержание 24 типов ААТ к следующим антигенам:

- к дс-ДНК (ААТ к двуспиральной ДНК);
- к  $\beta$ 2-гликопротеину I (ААТ к основному фосфолипидсвязывающему белку плазмы крови);
- к Fc-Ig (ААТ к Fc-фрагменту молекул иммуноглобулинов, ревматоидные факторы);
- к CoM-02 (ААТ к мембранному антигену миокардиоцитов),
- к  $\beta$ 1-адренорецепторам (ААТ к изоформе адренорецепторов кардиомиоцитов);
- к TrM-03 (ААТ к мембранному антигену тромбоцитов);
- к ANCA (ААТ к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов);
- к KiM-05 (ААТ к мембранному антигену клеток клубочков почек);
- к KiS-07 (ААТ к цитоплазматическому антигену клеток клубочков почек);

- к LuM-02 (ААТ к мембранному антигену клеток эпителия легочных альвеол);
- к LuS-06 (ААТ к цитоплазматическому антигену клеток эпителия легочных альвеол);
- к GaM-02 (ААТ к мембранному антигену клеток стенки желудка);
- ItM-07 (ААТ к мембранному антигену клеток стенки тонкого кишечника);
- к HeS-08 (ААТ к цитоплазматическому антигену гепатоцитов);
- к HMMP (ААТ к мембранному антигену митохондрий гепатоцитов);
- ААТ к инсулину;
- ААТ к рецепторам инсулина;
- ААТ к тиреоглобулину;
- ААТ к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ);
- к AdrM-D/C-0 (ААТ к мембранному антигену клеток надпочечников);
- к Spr-06 (ААТ к мембранному антигену, общему для клеток простаты и сперматозоидов);
- к S100 (ААТ к кальций-связывающему белку S100);
- к GFAP (ААТ к кислому фибриллярному астроглиальному белку);
- к ОБМ (ААТ к основному белку миелина) [Николаев А.В. 2019].

Для каждого изучаемого ААТ, согласно методике производителя [Полетаев А.Б., 2019; Poletaev AV.et al., 2007, 2020; Neamatzadeh H. et al., 2016] на основе показателя иммуноферментного определения абсолютного содержания ААТ в условных единицах оптической плотности были рассчитаны:

- процент отклонения от показателя пула контрольных сывороток здоровых доноров со знаком «+» (выше пула), со знаком «-» (ниже пула).
- Средняя аутоиммунореактивность индивида, представляющая алгебраическую сумму всех отклонений от контрольного пула по каждому из 24 видов ААТ, деленная на 24.
- Аутоиммунологический профиль индивида, представляющий вариации отклонений каждого из 24 видов ААТ от индивидуальной средней

иммунореактивности, принятой за изолинию.

Кроме того, пациентам всех групп с помощью твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с нижеперечисленными наборами реактивов проводили исследование концентраций в сыворотке крови следующих биорегуляторов: прокальцитонина, кортизола, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), ТТГ («ИФА-БЕСТ» Vector Best Baltica, Россия), пролактина (Monobind Inc., США), кателицидина (Nucult Biotech, Нидерланды). 25- гидроксивитамина D (кальцифедиола) и 1, 25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) (Immunodiagnostic Systems Ltd).

### **2.2.2 Инструментальные и лучевые методы исследования**

Исследование функции внешнего дыхания проводили при помощи компьютерного спироанализатора «ЭТОН 01-22» (Россия). Для характеристики вентиляционной функции легких использовали стандартные показатели: жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), отношения ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Вотчала-Тиффно).

Для расчета уровня нарушенной проходимости бронхиального дерева использовали параметры кривой форсированного выдоха: мгновенная объёмная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС 25), мгновенная объёмная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС 50) и мгновенная объёмная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС 75). В каждом исследовании выбирали 3 и более попытки спокойного выдоха; в случае, если в режиме ФЖЕЛ при исследовании показатель ФЖЕЛ был больше, чем ЖЕЛ, попытку повторяли. Во время исследования форсированного выдоха время достижения пиковой объёмной скорости не превышало 0,2 сек, а время прохождения маневра ФЖЕЛ не превышало 5-6 сек, что позволяло добиться объективных результатов. В соответствии с рекомендациями производителя прибора, результаты исследования по каждому показателю распределяли на

категории: ниже нормы, норма, выше нормы. На основании полученных данных устанавливали клинико- патофизиологический тип нарушения функции внешнего дыхания: рестриктивный, обструктивный или смешанный.

**Лучевые методы диагностики.** Обзорную цифровую рентгенографию органов грудной клетки проводили на аппарате «Clinomat» (Italray, Италия). Исследование производили в прямой передне-задней и боковой проекциях. Пациент находился в положении стоя с поднятыми за голову руками, в момент съемки задерживал дыхание на вдохе. Интенсивность облучения подбирали индивидуально, в среднем она не превышала 0,03 мЗв. Для каждого пациента по результатам исследования врач-рентгенолог составлял заключение по стандартному протоколу. При оценке рентгенограмм учитывали следующие рентгенологические проявления: увеличение лимфатических узлов средостения, единичные крупные очаги, синдром матового стекла и плевральный выпот.

Компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена на томографе «SOMATOM Definition AS 64» (Siemens, Германия). Пациент находился в положении лежа на спине, головой вперед. Исследование проводили в направлении от головы к ногам, томограмма фронтальная. Объем исследования — от уровня яремной вырезки до уровня фронтальных синусов. Режим проведения томографии — спиральный. Толщина томографического среза составляла 1,5 мм, шаг спирали — 1 мм. Задержка дыхания производилась на глубине вдоха, контрастирование не проводилось. Оценивали наличие очаговых образований; состояние интерстициальных структур; форму, структуру и контуры лимфоузлов, наличие кальцинатов и другие признаки. Для каждого пациента по результатам исследования врач-рентгенолог составлял заключение по стандартному протоколу. Отдельно учитывали следующие патологические признаки: лимфаденопатия средостения, синдром матового стекла, единичные крупные очаги, мелкоочаговая диссеминация, синдром консолидации, массивный фиброз,

бронхоэктазы, плевральный выпот.

### 2.3 Статистическая обработка материала

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением программного обеспечения STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США) и Excel (Microsoft, США). Для описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения в каждой группе для всех количественных показателей. Качественные данные выражали через частоты встречаемости в %. Статистическую достоверность различий между частотными показателями групп оценивали с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. Значения количественных показателей проходили проверку на соответствие нормальному распределению по методу Колмогорова-Смирнова.

Для выявления статистически значимых различий между группами по количественным показателям использовали параметрический критерий Стьюдента для несвязанных выборок с нормальным распределением признака. При отсутствии нормального распределения значений признака статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05 [Николаев А.В. и соавт. 2021].

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В обзоре литературы указывалось, что клиника ТЛ и СЛ имеет много схожего что подтверждается и полученными данными.

Всего было обследовано 53 пациента с ТЛ (1-я группа), 42 - с СЛ (2-я группа), а 30 практически здоровых лиц составили контрольную группу. Средний возраст участников исследования в 1-й, 2-й и в контрольной группах составлял  $48,5 \pm 1,8$ ,  $52,1 \pm 1,7$  и  $46,7 \pm 1,6$  лет соответственно и разница этих показателей не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

В общей сложности среди 125 обследованных было 59 мужчин (55,1%) и 48 женщин (44,9%). В 1-й группе среди больных ТЛ мужчин было больше ( $n=32$ ; 60,4%), чем женщин ( $n=21$ ; 39,6%;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе при СЛ преобладали женщины ( $n=23$ ; 54,8%), мужчин было меньше ( $n=19$ ; 45,2%;  $p > 0,05$ ). У практически здоровых пациентов в группе контроля эти показатели составили 46,7% и 53,3% соответственно ( $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Сопутствующая соматическая патология выявлялась у легочных больных одинаково часто: при ТЛ у 46 из 53 человек ( $86,8 \pm 4,6\%$ ), при СЛ – у 36 из 42 ( $85,7 \pm 5,0\%$ ;  $p > 0,05$ ), обычно у людей старше 40 лет. На первом месте были заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС): у 20,8% пациентов из 1-й группы и у 26,2% пациентов 2-й группы, чаще в виде артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – таблица 1.

Таблица 1 - Частота сопутствующих соматических заболеваний у пациентов 1-й и 2-й групп (M±m, %)

Сопутствующая патология	1 группа (n=53)		2 группа (n =42)	
	Абс.	M±m %	Абс.	M±m %
Болезни ССС	11	20,8±5,6	11	26,2±6,8
Болезни ОДС	9	17,0±5,2	8	19,0±6,0
Заболевания РС	8	15,1±4,9	7	16,7±5,8
Сахарный диабет 2 Типа	7	13,2±4,6	5	11,9±5,0
Заболевания печени и ЖКТ	6	11,3±4,3	7	16,7±5,8
Заболевания МВП	5	9,4±3,9	3	7,1±3,9
Болезни НС	4	7,5±3,7	3	7,1±3,9
Патология щитовидной железы	3	5,7±3,3	2	4,8±3,7

Примечания: 1/ССС - сердечно-сосудистая система; ОДС - опорно-двигательная система; РС - репродуктивная система; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; МВП - мочевыводящие пути; НС - нервная система; 2/разница частоты показателей в 1-й и 2-й группах не достоверна ( $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

На втором месте по частоте стояли заболевания опорно-двигательной системы (ОДС) в виде артритов, артрозов суставов конечностей, остеохондроза - у 17,0% пациентов из 1-й группы и у 19,0% - из 2-й группы. Болезни репродуктивной системы (РС), такие как миома матки у женщин и доброкачественная гиперплазия предстательной железы у мужчин, в целом, были отмечены у 15,1% и у 16,7% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Реже отмечались признаки сахарного диабета второго типа,



хронические заболевания печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); гастрит, холецистит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), заболевания мочевыводящих путей (МВП), заболевания нервной системы (НС) и патология щитовидной железы (ЩЖ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Различия показателей по частоте сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с ТЛ (1-я группа) и СЛ (2- группа) были статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ).

Характерно, что различная эндокринно-обусловленная патология (сахарный диабет, болезни РС и ЩЖ) несколько чаще была у пациентов 1-й группы (у 17 из 53 человек-  $32,1 \pm 6,4\%$ ; у 1 пациента сочетались между собой), чем во 2-й выборке- у 11 из 42 (у трех были в сочетаниях) -  $26,2 \pm 6,8\%$ ;  $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

О сочетанности ТЛ и СЛ с соматической патологией, отягощающей течение основного заболевания, сообщают многие авторы [Перельман М.И., Михайлова Ю.В., 2015; Markevitz N. et al., 2017]. Среди множества факторов риска развития бронхо-легочной патологии одним из основных, как известно, является курение, причем, подчеркивается, что, узнав о том, что они поражены ТЛ или СЛ, многие пациенты бросают курить [Багишева Н.В. и др., 2017; Julian M.W. et al., 2013].

Именно это нами обнаружено при обследовании больных: факт курения ранее в 1-й и 2-й выборках отмечали у каждого второго ( $52,8 \pm 6,9\%$  и  $57,1 \pm 7,6\%$ , соответственно ( $p > 0,05$ ), но на момент начала обследования среди туберкулезных больных курили 17 из 53 пациентов ( $32,1 \pm 6,4\%$ ; средний стаж курения -  $8,1 \pm 1,9$  лет), а 2-й когорте при СЛ эти показатели были практически такими же и составили, соответственно,  $29,2 \pm 9,3\%$  и  $7,2 \pm 1,6$  лет ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, средние показатели возраста, частоты сопутствующей соматической патологии и курения в исследуемых группах пациентов с ТЛ

и СЛ были практически одинаковыми, но ТЛ чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у мужчин, а СЛ – у женщин ( $p > 0,05$ ).

При опросе пациентов в первую очередь фиксировали жалобы со стороны дыхательной системы (кашель, выделение мокроты, одышку и пр.) с оценкой их частоты - таблица 2.

Установлено, что жалобы на кашель, отхаркивание мокроты, на боли в грудной клетке, кровохарканье у больных ТЛ были в 1,7, 3,9, 2,7 и 7,6 раза, чаще ( $p < 0,05$ ) чем у пациентов с СЛ. Наоборот, при СЛ чаще, чем у при ТЛ, регистрировались жалобы на одышку (в 1,4 раза; у  $23,8 \pm 6,6\%$  и  $17,0 \pm 5,2\%$  пациентов соответственно;  $p > 0,05$ ), у некоторых отмечались приступы удушья (4,2%), при ТЛ таких приступов не было ни в одном из наблюдений. При СЛ ни разу не было жалоб на кровохарканье [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Таблица 2 - Частота и характер «легочных» жалоб у пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Жалобы	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Кашель	24	$45,3 \pm 6,8$	12	$28,6 \pm 7,0$
Выделение мокроты	10	$18,9 \pm 5,4$	2	$4,8 \pm 3,4^*$
Одышка	9	$17,0 \pm 5,2$	10	$23,8 \pm 6,6$
Боли в грудной клетке	10	$18,9 \pm 5,4$	3	$7,1 \pm 3,9$
Кровохарканье	4	$7,6 \pm 3,7$	-	$0,0 \pm 0,0$
Приступы удушья	-	$0,0 \pm 0,0$	2	$4,8 \pm 3,4$

Примечание: \* - результаты в частоте показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Результаты анализа общих жалоб и симптомов (слабость, недомогание, повышение температуры тела, потеря массы тела, артралгия, миалгия, узловатая эритема, полный синдром Лёфгрена) у пациентов с ТЛ и СЛ представлены в таблице 3 [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Таблица 3 - Частота «не легочных» жалоб и симптомов у пациентов 1-й и 2-й групп (M±m %)

Жалобы	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	M±m %	Абс.	M±m %
Слабость, недомогание	16	30,2±6,3	18	42,9±7,6
Повышение температуры тела	18	34,0±6,5	14	33,3±7,3
Раздражительность	17	32,0±6,4	14	33,3±7,3
Нарушение сна	18	34,0±6,5	14	33,3±7,3
Потеря массы тела	6	11,3±4,3	2	4,8±3,4
Артралгия	2	3,8±2,7	12	28,6±7,0*
Миалгия	-	0,0±0,0	2	4,8±3,4
Узловатая эритема	-	0,0±0,0	3	7,1±3,9
Полный синдром Лёфгрена	-	0,0±0,0	3	7,1±3,9

Примечание: \* - разница показателей в 1-й и 2-й группах пациентов достоверна ( $p < 0,001$ ).

Разница в частоте этих проявлений была статистически значимой только в отношении артралгий: при СЛ они были отмечены у 28,6±7,0% пациентов, что было в 7,5 раза чаще, чем при ТЛ – у 3,8±2,7% пациентов ( $p < 0,001$ ).

Однако, и в 1-й и во 2-й выборках больных обращала на себя внимание сравнительно высокая частота жалоб на слабость, недомогание (у 30,2±6,3% и 42,9±7,6%, соответственно;  $p > 0,05$ ), у каждого третьего в группах было повышение температуры тела, раздражительность, нарушение сна ( $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2021].

У пациентов с ТЛ в 2,4 раза чаще, чем при СЛ отмечалась потеря массы тела (у 11,3±4,3% и 4,8±3,4% соответственно;  $p > 0,05$ ) и ни разу не выявлялись жалобы на миалгии, узловатую эритему и наличие полного синдрома Лёфгрена. В то же время в группе больных СЛ эти проявления были отмечены соответственно в 4,8%, 7,1% и 7,1% наблюдений ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, среди условно «внелегочных» жалоб и симптомов

пациентов с ТЛ и СЛ в каждом третьем случае отмечались жалобы, косвенно указывавшие на синдром избыточного системного действия медиаторов (аутакоидов) воспаления - ИСДА («общую интоксикацию»): слабость и недомогание (при СЛ - у 41,7%), повышение температуры тела, раздражительность, нарушение сна. Причем эти жалобы обычно сочетались между собой, усиливались при обострениях. Реже при ТЛ и СЛ отмечались жалобы на потерю массы тела (при ТЛ чаще в 2,4 раза:  $p > 0,05$ ). Для больных ТЛ не характерны артралгии (при СЛ были в 7,5 раз чаще) и совсем не встречались миалгии, узловатая эритема и полный синдром Лёфгрена, которые при СЛ отмечены в 4,8%, 7,1% и в 7,1% наблюдений соответственно [Николаев А.В. и соавт. 2020].

Отметим, что вышеназванные симптомы наиболее типичны для ревматологических заболеваний, имеющих, как известно, аутоиммунную и иммунопатологическую природу.

### **3.2 Гематологические исследования больных саркоидозом и туберкулезом легких**

Гематологические комплексные лабораторные исследования крови у пациентов с ТЛ и СЛ выглядели следующим образом.

#### **3.2.1 Данные клинического анализа крови**

Усредненные показатели состояния «красной» крови (число эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит), а также число тромбоцитов у больных с ТЛ и СЛ были статистически значимо ниже (в большей степени в 1-й группе), чем у здоровых людей в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) – табл. 4.

В то же время, в сравнении с данными в группе контроля, у пациентов

ТЛ (в большей степени) и СЛ было отмечено достоверное увеличение средних показателей числа лейкоцитов, процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). В целом при легочной патологии у больных были тенденции к анемии и усилению ответа острой фазы в организме, более выраженные при ТЛ, но разница в показателях в 1-й и 2-й группах не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ) [Николаев А.В. и соавт. 2020].

Таблица 4 - Показатели общего клинического анализа крови у обследованных пациентов ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=30)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,1 $\pm$ 0,07*	4,3 $\pm$ 0,1*	4,9 $\pm$ 0,07
Гемоглобин, г/л	112,4 $\pm$ 5,3*	122,4 $\pm$ 4,2*	142,9 $\pm$ 2,4
Гематокрит, %	40,9 $\pm$ 0,2*	41,3 $\pm$ 0,2*	42,5 $\pm$ 0,3
Ретикулоциты, %	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	208,2 $\pm$ 7,0*	219,4 $\pm$ 6,1*	272,4 $\pm$ 8,6
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	8,3 $\pm$ 0,3*	7,8 $\pm$ 0,3*	5,2 $\pm$ 0,3
СОЭ, мм/ч	27,3 $\pm$ 1,4*	19,6 $\pm$ 1,7*#	6,8 $\pm$ 1,4
Базофилы, %	0,4 $\pm$ 0,05	0,3 $\pm$ 0,06	0,3 $\pm$ 0,03
Эозинофилы, %	3,0 $\pm$ 0,2*	2,5 $\pm$ 0,2*	1,1 $\pm$ 0,3
Нейтрофилы п/я, %	4,3 $\pm$ 0,4*	3,6 $\pm$ 0,3*	1,3 $\pm$ 0,2
Нейтрофилы с/я, %	50,8 $\pm$ 2,5*	51,9 $\pm$ 2,8*	60,9 $\pm$ 1,3
Лимфоциты, %	34,4 $\pm$ 0,4*	35,8 $\pm$ 0,5*	31,2 $\pm$ 0,3
Моноциты, %	7,1 $\pm$ 0,5*	5,9 $\pm$ 0,3	5,2 $\pm$ 0,3

Примечания: \*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны относительно показателей контрольной группы ( $p < 0,05-0,001$ );

# - различия между показателями 1-й и 2-й групп достоверны ( $p < 0,05$ ).

Только по среднему показателю СОЭ в группах больных при ТЛ и

СЛ были достоверные различия ( $27,3 \pm 1,4$  мм/ч и  $19,6 \pm 1,7$  мм/ч соответственно;  $p < 0,01$ ) и в обеих группах больных показатель был выше показателя здоровых пациентов с высокой степенью статистической значимости ( $6,8 \pm 1,4$  мм/ч;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в основных количественных показателях клинического анализа крови при ТЛ и СЛ, в сравнении с данными у здоровых пациентов, была отмечена одинаковая, неблагоприятная тенденция: падение числа эритроцитов (в млн.), возрастание числа лейкоцитов (в тыс.) и показателя СОЭ (мм/час), особенно при ТЛ - рис. 2.

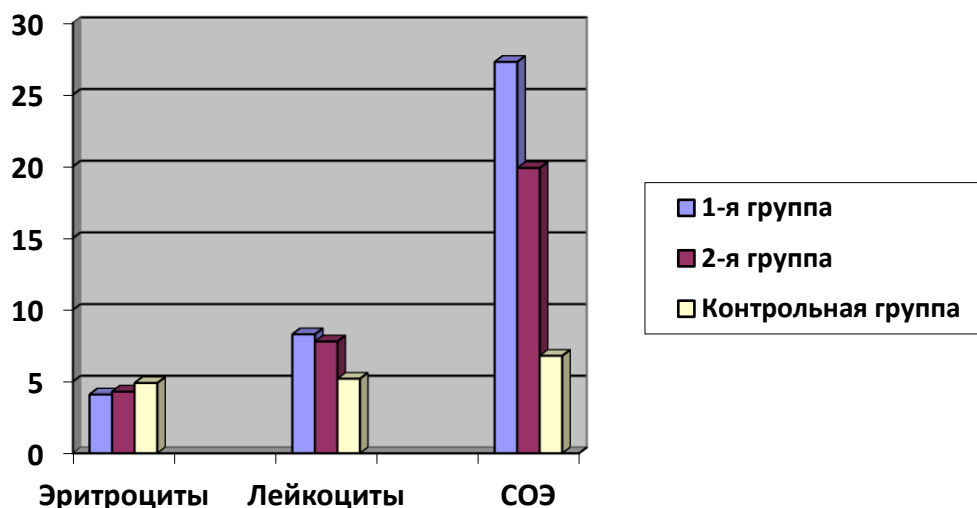


Рисунок 2 - Средние показатели числа эритроцитов (млн.), лейкоцитов (тыс.) и СОЭ (мм/час) у обследованных пациентов

Но следует отметить, что в целом большинство основных средних гематологических показателей (кроме показателя СОЭ) не выходили за пределы нормальных интервалов, оставаясь либо на их верхней границе (число лейкоцитов), либо на нижней границе (показатель гемоглобина). Этот факт связан с тем, что большинство пациентов обследовались в стадию компенсации заболеваний ТЛ и СЛ. При обострениях болезни анализы ухудшались, что проявлялось в виде снижения значений показателей красной крови, возрастания лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения СОЭ, что подтверждало наличие у пациентов с ТЛ и СЛ не только

прогрессирующей анемии, но системных коррелятов воспаления, причиной чему можно было предполагать наличие синдрома ИСДА - избыточного системного действия аутокидов провоспалительного характера.

Для уточнения степени выраженности острофазного и воспалительного ответа организма в 1-й и 2-й группах пациентов по клиническому анализу крови была исследована частота повышения СОЭ более 15 мм/ч и лейкоцитоза более 8 тыс/мкл (таблица 5).

Таблица 5 - Выявление отдельных патологических изменений в клиническом анализе крови ( $M \pm m\%$ )

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)		2-я группа (СЛ; n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Повышение СОЭ >15 мм/ч	39	73,6±6,1	22	52,3±7,7*
Лейкоцитоз > 8 тыс/мкл	18	37,0±6,6	5	11,9±5,0*

Примечание: \*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

Более информативным оказался показатель СОЭ, повышение которого чаще отмечали в группе больных с ТЛ (у 73,6±6,1%), чем при СЛ (52,3±7,7%;  $p < 0,05$ ). Лейкоцитоз отмечался реже, чем повышенное СОЭ - при ТЛ и СЛ встречался в 37,0±6,6% и в 11,9±5,0% ( $p < 0,05$ ) наблюдений соответственно - рис. 3.

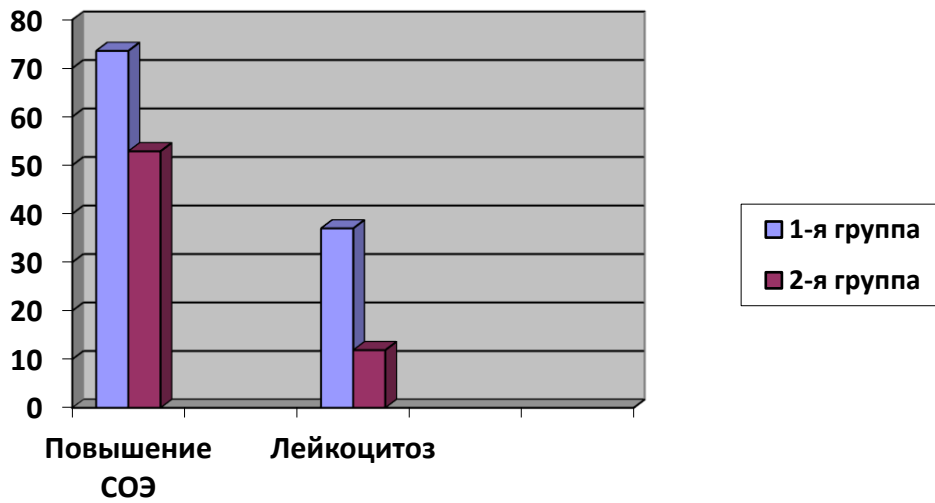


Рисунок 3 - Средняя частота повышения СОЭ выше 15 мм/ч, лейкоцитоза более 8 тыс/мкл у больных ТЛ и СЛ.

Подобные изменения показателей гомеостаза типичны для различных нарушений системы естественной детоксикации (СЕД) при избыточном системном действии аутоакоидов (синдром ИСДА), в результате накопления эндогенных токсичных субстанций (ЭТС). Легкие, как известно, принимают активное участие в СЕД, в частности, окисляя ксенобиотики и нейтрализуя аутоакоиды [Philpot RM, Smith BR. 1984; Чурилов Л.П., 2021].

Прирост СОЭ связан с ответом острой фазы и системным, а также гепатотропным действием провоспалительных цитокинов на клетки крови и протеинограмму плазмы [Чурилов Л.П., 2021]. С точки зрения представлений об эндотоксикозе (как традиционно именовали системное действие аутоакоидов воспаления в ранний период развития патофизиологических представлений о нем), ускорение СОЭ трактуется как отражающее уровень загруженности рецепторов мембран эритроцитов эндогенными аутоакоидными субстанциями, способствующими агрегации клеток крови, разрушению их в капиллярах с прогрессирующими нарушениями микроциркуляции и анемией, с последующей гемической гипоксией, накоплением и в организме недоокисленных токсичных веществ



[Малахова М.Я., 2000]. Автор подчеркнула, что при тяжелом эндотоксикозе (синдроме ИСДА) возможно снижение СОЭ до 10 мм/час и ниже, что косвенно свидетельствует об отсутствии гликокаликса эритроцитов (разрушении его) и неспособности клеток далее адсорбировать на своей поверхности упомянутые молекулы. Это так называемая «парадоксальная фаза» эндотоксикоза (синдрома ИСДА), характеризующаяся одновременным увеличением содержания эндогенных токсичных субстанций (ЭТС; аутокоидов) в плазме крови, так как эритроциты утрачивают способность их связывать. Клетки становятся все более «жесткими», малопластичными, препятствующими кровотоку в микрососудах, а, значит, и оксигенации, питанию тканей, при возрастании фильтрационного давления в капиллярах [Костюченко А. Л., Соколов А. А., 2001].

В фазе декомпенсации синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ, в нынешней интерпретации - ИСДА) в мазках крови появляются измененные клетки (эхиноциты, разрушенные фрагменты клеток - шистоциты) с полихромазией, свидетельствующие об ускоренном токсическом внутрисосудистом гемолизе клеток. При этом достоверная оценка тяжести эндотоксикоза (ИСДА) возможна лишь при изучении показателей мембранной проницаемости, сорбционной способности эритроцитов, которые меняются в лучшую сторону лишь при проведении детоксикационной терапии [Вьюгов М.А., 2018].

Н.А.Неговский и соавт (1987) подчеркнули, что число красных клеток в сосудистом русле снижается не только в результате гемолиза, но и из-за депонирования нагруженных ЭТС эритроцитов в печени. Причем, в критическом предшоковом состоянии при венозном застое в брюшных внутренностях в печени может депонироваться до 40% от общего числа эритроцитов.

Подтвердить наличие синдрома ИСДА могут расчетные показатели лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации (ЛИИ и ЯИИ

соответственно – см. 2-ю главу).

В сравнении с данными контрольной группы, средние показатели ЛИИ по Кальф-Калифу в 1-й и 2-й группах оказались достоверно в два раза ниже (при ТЛ и СЛ были одинаковыми, по  $0,4 \pm 0,02$  усл ед) за счет присутствия в анализе крови эозинофилов, а показатели ЛИИ по Костюченко-Соколову соответствовали данным клиники у пациентов обеих групп, были достоверно выше, чем при расчете по Кальф-Калифу (при ТЛ и СЛ были одинаковыми, по  $0,97 \pm 0,03$  усл ед) и достоверно выше, чем у здоровых испытуемых ( $0,86 \pm 0,04$ ;  $0 < 0,05$ ) - таблица 6.

Таблица 6 - Средние показатели лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации ( $M \pm m$ )

Показатели, усл. ед.	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная Группа (n=30)
ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу	$0,4 \pm 0,02^*$	$0,4 \pm 0,02^*$	$0,8 \pm 0,04$
ЛИИ по А.Л.Костюченко,- А.А.Соколову	$0,97 \pm 0,03^*$	$0,97 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,04$
ЯИИ по Г.А.Даштаянц	$0,09 \pm 0,003^*$	$0,07 \pm 0,003^* \#$	$0,02 \pm 0,005$

Примечание: 1/ \* - разница показателей в 1-й и 2-й группах больных достоверна в сравнении с показателями в контроле ( $p < 0,05$ ); 2/ # - разница показателей в группах больных между собой достоверна ( $p < 0,05$ ).

Средние значения показателя ЯИИ (рассчитанного по Даштаянц Г.А., 1978) в 1-й, 2-й и в контрольной группах составили  $0,090 \pm 0,003$  усл ед,  $0,070 \pm 0,003$  усл ед и  $0,020 \pm 0,005$  усл ед соответственно. То есть, как и показатель ЛИИ по Костюченко-Соколову, показатель ЯИИ в обеих группах легочных больных был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле, но в

группах больных показатель ЛИИ был одинаковым, а показатель ЯИИ был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше при ТЛ, чем при СЛ – рис. 4.

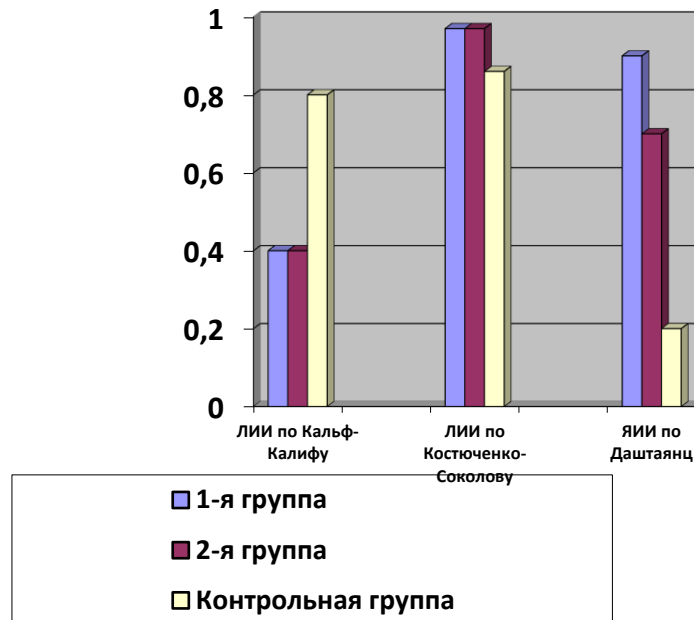


Рисунок 4 - Средние показатели ЛИИ по Кальф-Калифу, Костюченко-Соколову и ЯИИ по Даштаянц при ТЛ, СЛ и у практически здоровых лиц (для наглядности абсолютные величины увеличены в 10 раз)

Следовательно, в сравнении с показателями ЛИИ (подсчет по Кальф-Калифу дал ложно-отрицательный результат), показатель ЯИИ точнее подтверждал наличие синдрома ИСДА (эндотоксикоза) в 1-й и 2-й группах пациентов и был более высоким при ТЛ, чем при СЛ.

Таким образом, было установлено, что у легочных больных отмечались анемия и проявления ответа острой фазы, которые прогрессировали при обострениях ТЛ и СЛ и были более выраженными при ТЛ. Фоном и причиной этих изменений был синдром ИСДА, подтвержденный по показателям ЛИИ по Костюченко-Соколову. При этом наиболее информативными для оценки реакции воспаления и синдрома ИСДА при ТЛ и СЛ оказались показатели СОЭ, лейкоцитоз более 8 тыс/мкл и ЯИИ, которые были достоверно больше изменены при ТЛ.

### 3.2.2 Биохимические показатели крови

При изучении биохимических анализов крови была отмечена такая же закономерность, как и при сопоставлении её клинических анализов: средние значения показателей в группах пациентов с ТЛ и СЛ были в пределах референсных значений нормы, но оказались достоверно ближе к ее границам, нежели у здоровых лиц контрольной группы ( $p < 0,05-0,001$ ; по уровню глюкозы крови разница была недостоверной). Среди больных гранулематозами легких дальше от параметров группы контроля стояли показатели пациентов с ТЛ, но статистически значимы оказались отличия только по уровню С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ), который у больных ТЛ ( $5,7 \pm 0,06$  нг/мл) был у верхней границы нормы (0-5 нг/мл) - таблица 7.

Таблица 7 - Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов 1-й и 2-й групп ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=30)
Общий белок, г/л	$62,4 \pm 0,9^*$	$63,6 \pm 1,0^*$	$74,1 \pm 1,1$
Альбумин, г/л	$34,2 \pm 0,6^*$	$35,5 \pm 0,4^*$	$41,9 \pm 0,5$
А/Г коэффициент, ус.ед.	$1,27 \pm 0,0^*$	$1,26 \pm 0,05^*$	$1,30 \pm 0,04$
Билирубин, мкмоль/л	$11,2 \pm 0,7^*$	$10,2 \pm 0,4^*$	$8,4 \pm 0,6$
Холестерин, ммоль/л	$7,3 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,4^*$	$6,0 \pm 0,3$
АЛТ, ед/л	$30,2 \pm 0,6^*$	$28,4 \pm 0,7^*$	$16 \pm 0,4$

Продолжение таблицы 7

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=30)
АСТ, ед/л	27,1±0,6 *	25,3±0,8*	12,4±0,6
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,004*	0,06±0,003*	0,05±0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,5	4,9±0,6	4,1±0,5
С-реактивный белок, нг/мл	5,7±0,06*	4,5±0,04*#	1,7±0,06

Примечания: 1/ \*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны относительно показателей контрольной группы ( $p < 0,05-0,001$ ); 2/ # - различия между показателями 1-й и 2-й групп достоверны ( $p < 0,05-0,01$ ).

Таким образом, по результатам биохимического анализа крови, установлено: что несмотря на наличие тяжелой патологии легких и проявления ИСДА, гомеостатические функции печени и почек при ТЛ и СЛ были относительно сохранены; дифференциально-диагностической значимости при ТЛ и СЛ в компенсированном состоянии изученные биохимические показатели не имели, за исключением уровня С-реактивного белка.

### **3.3 Сравнительная характеристика иммунного статуса у больных туберкулезом и саркоидозом легких**

Большинство средних показателей гемограммы и биохимического анализа крови при ТЛ и СЛ были хуже, чем у здоровых лиц в контрольной группе, но в пределах интервала нормы, что, по-видимому, отражало относительно компенсированное состояние организма больных. В то же время защитный воспалительный ответ организма на повреждающие факторы во многом обусловлен состоянием одного из основных

биорегуляторных компонентов этой защиты - иммунной системы.

Врожденный иммунитет (палеоиммунитет) тесно связан с фагоцитозом.

В норме число основных фагоцитирующих микрофагов (нейтрофилов) составляет около 10-15% от общего их количества, и они находятся в пассивном состоянии, но при воздействии какого-либо патогена, распознаваемого рецепторами системы палеоиммунитета, в активированной клетке резко усиливается энергетический обмен, возрастает теплопродукция и образуются кислородные радикалы, причем, выявляются компоненты, которых нет (или почти нет) в нейтрофиле, находящемся в спокойном состоянии [Чурилов Л.П., 2021]. При этом под влиянием супероксид-аниона (образуется в НАДФ-Н-оксидазной реакции и предназначен для уничтожения инфекционного агента после его поглощения клеткой или при экзоцитозе) нитросиний тетразолий (НСТ) клетки восстанавливается в нерастворимый диформаза, который в виде гранул, откладывается внутри или на поверхности клеток и его количество служит критерием интенсивности реакции и способности нейтрофилов к деструкции патогенов, которая в норме обычно увеличивается.

Наши исследования (таблица 8) показали закономерную динамику некоторых показателей, характеризующих фагоцитоз и врожденный иммунитет у больных ТЛ и СЛ.

У здоровых людей средние показатели спонтанного и стимулированного НСТ-тестов составили  $12,4 \pm 1,2\%$  и  $21,1 \pm 1,3\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ), при ТЛ -  $20,7 \pm 1,5\%$  и  $25,2 \pm 1,4\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ), при СЛ -  $19,6 \pm 1,6\%$  и  $27,1 \pm 1,3\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). То есть, и при ТЛ, и при СЛ показатель спонтанного НСТ-теста был выше, чем в группе контроля. Разница, в сравнении с исходным уровнем, при ТЛ, составила 4,5%, в еще большей мере показатель нарастал при СЛ - на 7,5% [Николаев А.В. и соавт. 2020].

Таблица 8 - Показатели неспецифической резистентности и фагоцитоза у обследованных пациентов при ТЛ, СЛ и в контрольной группе (  $M \pm m\%$  )

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=30)
НСТ-спонтанный, %	20,7±1,5*	19,6±1,6*	12,4±1,2
НСТ-индуцированный, %	25,2±1,4*	27,1±1,3*	21,1±1,3
Индекс секреции, усл. ед.	1,2±0,04*	1,4±0,05*#	1,7±0,06

Примечания: 1/ \*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны относительно показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ); 2/ # - различия между показателями 1-й и 2-й групп достоверны ( $p < 0,05$ ) [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020].

Средний индекс стимуляции (отношение стимулированного к спонтанному НСТ-тесту) у здоровых людей составил  $1,70 \pm 0,06$  усл.ед., при ТЛ -  $1,20 \pm 0,04$  усл. ед., а при СЛ -  $1,40 \pm 0,05$  усл. ед.; ( $p < 0,05$ ). При этом в группах больных разница средних показателей НСТ спонтанного и индуцированного не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ), а по показателю ИС — оказалась достоверной ( $p < 0,05$ ) - рис. 5 [Николаев А.В. и соавт. 2020].

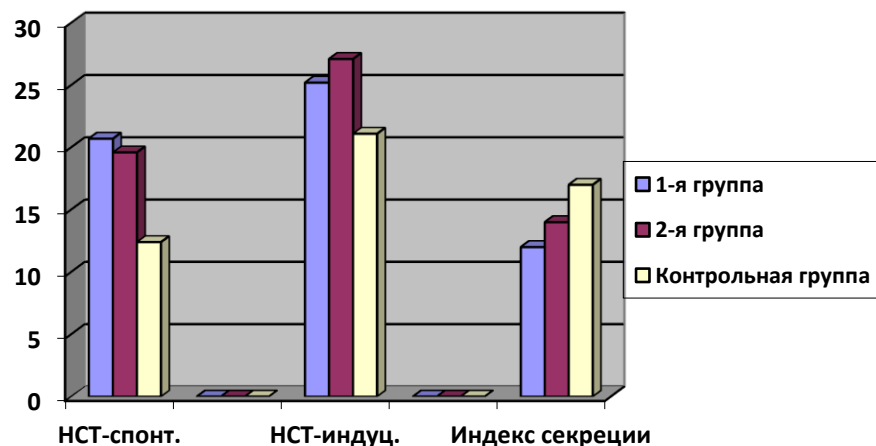


Рисунок 5 - Показатели НСТ-теста (в %%) и индекса секреции (усл. ед. - для наглядности во всех группах увеличены в 10 раз) у обследованных пациентов.

Известно, что спонтанный показатель НСТ–теста возрастает при острой интоксикации и воспалительном процессе в организме (в современной интерпретации - при синдроме ИСДА), в частности, при легочной и онкологической патологии, а ИС, отражающий функциональные резервы нейтрофилов по перевариванию патогенов, либо увеличивается (если ресурсы фагоцитирующих лейкоцитов это позволяют), либо прогрессивно снижается при декомпенсации функции фагоцитов [Николаев А.В. и соавт. 2021; Широхова Н.М. и др., 2011]. Наши исследования подтвердили эти положения и свидетельствуют о том, что и при ТЛ, и при СЛ, в сравнении с здоровыми людьми, в результате воздействия аутоакоидов имеет место активация врожденного иммунитета, но резервы функции нейтрофилов по деструкции патогенов при обоих гранулематозных заболеваниях легких снижены, причем, в большей степени последнее характерно для ТЛ. В таблице 5 выше указано, что среднее содержание лимфоцитов при ТЛ и СЛ было практически одинаковым, составляло  $34,4 \pm 0,4\%$  и  $35,8 \pm 0,6\%$ , но оказалось достоверно выше, чем у практически здоровых людей ( $31,2 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ), что подтверждало усиление процессов адаптивного иммунитета при легочной патологии [Николаев А.В. и соавт. 2020].

В норме количество лимфоцитов, находящихся в периферической крови, составляет 2% от общего числа клеток лимфоидной линии в организме, а остальные 98% находятся в центральных (костный мозг и тимус) и периферических (селезенка, лимфатические узлы и неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек) органах иммунной системы. При воспалительных процессах часть лимфоцитов мигрирует в кровеносное русло и пораженные органы, с изменением фенотипов, в зависимости от характера патологического процесса и хода компенсаторно-приспособительных реакций [Николаев А.В. и соавт. 2021; Oswald-Richter K.A. et al., 2013].

Мы изучали абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в



крови, и эти показатели имели однонаправленную динамику. Поэтому в таблице 9 представлены только количественные данные относительного среднего содержания (%) иммунокомпетентных лимфоцитов у больных с ТЛ и СЛ.

Относительное среднее содержание в периферической крови CD3+ Т-лимфоцитов в 1-й, 2-й группах больных и в группе контроля составили соответственно  $74,6 \pm 7,3\%$ ,  $79,1 \pm 3,6\%$  и  $74,2 \pm 8,5\%$ , то есть, несколько повышалось при легочной патологии, особенно при СЛ, но эти изменения не были статистически значимы -  $p > 0,05$ .

Показатели относительного среднего содержания CD20+ В-лимфоцитов при ТЛ и СЛ были практически одинаковыми ( $12,8 \pm 0,4\%$ ,  $12,7 \pm 0,4\%$  соответственно), но достоверно выше, чем у здоровых лиц -  $11,7 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Показатели среднего относительного содержания Т-хелперов (CD4+,%) при ТЛ и СЛ были практически одинаковыми ( $31,9 \pm 1,6\%$   $32,2 \pm 1,4\%$  соответственно;  $p > 0,05$ ) и в обеих группах достоверно меньше, чем у здоровых  $37,2 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,05$ ).

По мнению И.Ю. Никитиной (2013), дефицит CD4+лимфоцитов при ТЛ ведет к ухудшению течения болезни из-за недостаточности продукции ИФН- $\gamma$  с уменьшением активации макрофагов в отношении МБТ. При антигенной нагрузке наивные CD4+ лимфоциты распознают антиген, затем дифференцируются в лимфатических узлах с образованием эффекторных форм лимфоцитов, обладающих специальными свойствами. Причем, чем тяжелее инфекция и более выражено ИСДА, тем ниже соотношение CD4+/CD8+ в периферической крови [Kojima K. et al., 2012].

Именно это и обнаружилось в данном исследовании при оценке лимфоцитограмм - снижение при ТЛ и СЛ содержания CD4+ (их доля при ТЛ в периферической крови была ниже, чем при СЛ и у здоровых пациентов - см. выше) и одновременное повышение ( $p < 0,05$ ) содержания CD8+, в

сравнении с данными при СЛ и у здоровых людей: показатель составил  $20,4 \pm 1,8\%$ ,  $15,9 \pm 1,1\%$  и  $15,3 \pm 1,0\%$  соответственно.

При этом расчетный средний индекс CD4 / CD8, усл ед в группе больных с ТЛ был наиболее низким, составил  $1,6 \pm 0,2$  усл ед и достоверно отличался от показателя при СЛ -  $2,0 \pm 0,1$  усл. ед. и от такового у здоровых людей -  $2,4 \pm 0,2$  усл ед ( $p < 0,05$ ).

Процентное содержание натуральных киллеров (NK-клеток) CD16+CD56+ в периферической крови в 1-й и 2-й группах пациентов составило  $13,4 \pm 0,8\%$  и  $11,0 \pm 0,9\%$ , соответственно, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе ( $9,3 \pm 1,0 \times 10^3$ /мкл).

Таблица 9 - Содержание различных иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m, \%$ )

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=24)	Контрольная группа (n=30)
CD3+, %	$74,6 \pm 7,3$	$79,1 \pm 3,6$	$74,2 \pm 8,5$
CD20+, В-клетки, %	$12,8 \pm 0,4^*$	$12,7 \pm 0,4^*$	$11,7 \pm 0,3$
CD4+, хелперы, %	$31,9 \pm 1,6\%^*$	$32,2 \pm 1,4\%^*$	$37,2 \pm 1,7\%$
CD8+, супрессоры, % цитотоксические-Т- лимфоциты	$20,4 \pm 1,8^*$	$15,9 \pm 1,1^* \#$	$15,3 \pm 1,0$
Индекс CD4/ CD8, усл.	$1,6 \pm 0,2^*$	$2,0 \pm 0,1^*$	$2,4 \pm 0,2$
CD16+CD56+, эффекторы, % NK-клетки	$13,4 \pm 0,8^*$	$11,0 \pm 0,9^* \#$	$9,3 \pm 1,0$

Примечание: 1/\*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны в сравнении с данными контрольной группы ( $p < 0,05$ )

2/ #- различия показателей достоверны между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

Из литературы известно, что повышение содержания в крови Т-киллеров, как и В-лимфоцитов (CD20+) при снижении индекса CD4+/CD8+ имеет место при усилении деструкции тканей, возрастании степени ИСДА и активации ответа острой фазы на фоне воспалительного процесса в организме (Неймарк И.И. и др., 2000; Рахматуллина И.Р. и Валиева Н.Г., 2003; Чурилов Л.П., 2021). Именно это мы обнаружили у легочных больных, причем в большей степени эти изменения характеризовали ТЛ: доля циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов уменьшалась при увеличении процента цитотоксических (CD8+) лимфоидных клеток и естественных киллеров (CD16+CD56+,NK-клеток), что вело к снижению индекса CD4/ CD8 - рис. 6 [Николаев А.В. и соавт. 2021].

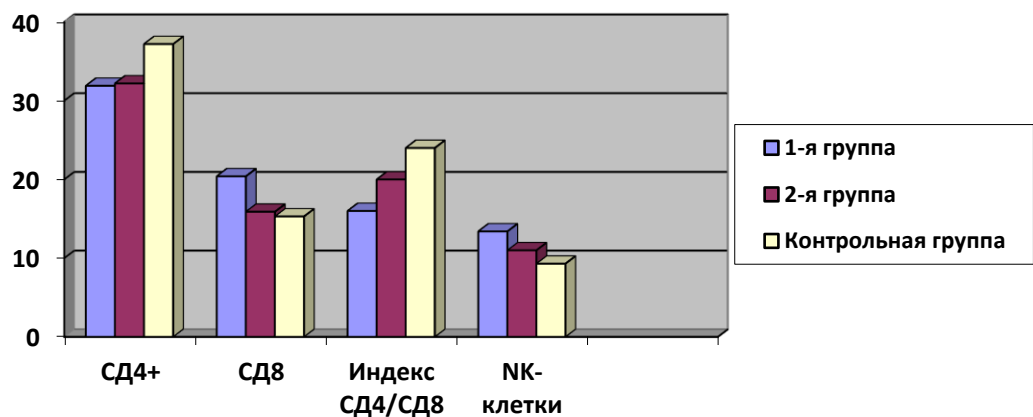


Рисунок. 6 - Относительное содержание (%) в крови обследованных лиц лимфоцитов CD4+, CD8+, NK-клеток и индекса CD4/CD8 (усл. ед.; для наглядности индекс везде увеличен в 10 раз).

Итак, отмечались признаки активации механизмов клеточного иммунитета при ТЛ и СЛ. Но активированные лимфоидные клетки как раз и выделяют многие из тех аутокинов, об избытке системного действия которых (ИСДА) свидетельствовали признаки ответа острой фазы, описанные выше. Прежде всего это регуляторы иммунного ответа и факторы коммуникации иммунокомпетентных и соматических клеток — цитокины, координирующие пролиферацию, дифференцировку, функционирование,

деградацию клеток. Являясь маркерами функционального состояния иммунитета, цитокины осуществляют запуск различных типов иммунного ответа при хронических заболеваниях, в том числе - при ТЛ и СЛ [Николаев А.В. и соавт. 2021; Hyltdgaard C. et al., 2012]. Вместе с тем, стоит подчеркнуть, что цитокины — по своей природе, прежде всего, местные и зональные физиологические регуляторы короткодистантного действия. Их системные концентрации в норме очень малы, но при патологии, все более сильно возрастая, они могут, в той или иной степени, вмешиваться в нейроэндокринную регуляцию системных функций. При этом, фактически, ответ острой фазы соответствует умеренному ИСДА, а при крайнем повышении их системных концентраций, известном как цитокиновый шторм, наступают предшоковое состояние (синдром системного воспалительного ответа), а затем — токсико-септический шок [Чурилов Л.П., 2021]. Эти ступени нарастания ИСДА и можно считать патофизиологическим эквивалентом классического понятия клинической медицины о прогрессирующем «эндотоксикозе» или «общей интоксикации» [Насонкин О.С., Чурилов Л.П., 2021].

При изучении уровня цитокинов в крови больных СЛ и ТЛ оказалось, что концентрации ИЛ-2 были достоверно снижены ( $p < 0,05$ ), по сравнению с обнаруженными в контрольной группе ( $98,5 \pm 6,4$  пг/мл), как при ТЛ ( $38,8 \pm 7,9$  пг/мл), так и при СЛ ( $46,2 \pm 11,2$  пг/мл;  $p > 0,05$  с группой ТЛ) – таблица 10.

Поскольку ИЛ-2 — ключевой цитокин, способствующий дифференцировке наивных Т-хелперов по путям Th1 и Th2, можно полагать, что эти процессы были нарушены при обоих гранулематозах. Вместе с тем, известна роль ИЛ-2 как индуктора формирования Т-регуляторов и сдерживающего фактора дифференцировки Th17-лимфоцитов, то есть основных участников аутоиммунных процессов [Abbas A.K. et al., 2019]. Следовательно, снижение концентрации ИЛ-2 могло быть одним из

факторов усиления аутореактивности иммунной системы больных, как при СЛ, так и при ТЛ (см. ниже).

Концентрации ИЛ-4, напротив, были достоверно ( $p < 0,05$ ) повышены и при ТЛ, и при СЛ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (между группами больных достоверно не различаясь -  $p > 0,05$ ). При этом средние значения данного показателя составили  $32,9 \pm 9,2$  пг/мл при ТЛ,  $41,3 \pm 7,2$  пг/мл при СЛ и лишь  $4,2 \pm 0,8$  пг/мл у здоровых.

ИЛ-4 известен как индуктор Th2-пути дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов, способствующий дифференцировке плазматических клеток и синтезу антител, особенно — реактиновых, но подавляющий продукцию Th1-лимфоцитов, участников аутоиммунных клеточных реакций, а также выработку ИФН-у. Он усиливает экспрессию антигенов ГКГС II типа различными клетками [Abbas A.K. et al. 2019]. Повышение его уровня при СЛ и ТЛ, на наш взгляд, неблагоприятно и может препятствовать протективному интерфероновому ответу, способствуя гуморальному ответу по путям анафилактических реакций и антитело-зависимого аутораспознавания. Кроме того, ИЛ-4 как фактор, индуцирующий M2-путь поляризации макрофагов, способствует затуханию острого воспалительного процесса и особенно, развитию фиброплазии [Aster J. et al., 2009]. По-видимому, отмеченные нами изменения при ТЛ отражали фибрино-кавернозную стадию процесса, а при СЛ, для которого, как отмечалось выше, типична как раз M2-поляризация макрофагов, прирост концентрации ИЛ-4 мог быть связан именно с особенностями судьбы макрофагов при формировании саркоидных гранулем [Николаев А.В. и соавт. 2021].

Таблица 10 - Концентрации цитокинов в плазме крови обследованных пациентов ( $M \pm m$ , нг/мл).

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=30)
ИЛ-2	38,8±7,9*	46,2±11,2*	98,5±6,4
ИЛ-4	32,9±9,2*	41,3±7,2*	4,2±0,8
ИЛ-6	6,0±1,3*	18,7±3,8*#	3,1 ±0,4
TNF- $\alpha$	114,2±11,3*	101,2±12,5*	4,3±1,2
TNF - $\gamma$	185,4±21,2*	146,7±11,3*#	50,9±1,6

Примечания: 1/\*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны относительно показателей контрольной группы; 2/ # - различия показателей между 1-й и 2-й группами достоверны ( $p < 0,05-0,001$ ).

Содержание в плазме крови ИЛ-6 было достоверно выше у пациентов с ТЛ, относительно уровня группы больных СЛ, средние значения составили 18,7±3,8 пг/мл и 6,0±1,3 пг/мл ( $p < 0,05$ ), соответственно, причем при обоих гранулематозах они были выше, чем у здоровых людей (3,1 ±0,4 пг/мл;  $p < 0,05$ ) в 5,7 и в 1,9 раз соответственно. ИЛ-6 — мощный провоспалительный регулятор и один из ключевых медиаторов ответа острой фазы, участвующий в ИСДА на всех стадиях — от легких, вплоть до тяжелого цитокинового шторма и токсико-септического шока [Abbas A.K. et al. 2019], и по-видимому, эти цифры коррелировали с выявленными у больных СЛ и, в еще большей мере, — ТЛ клиническими и лабораторными признаками ИСДА, описанными выше. Вместе с тем, немаловажно, что именно ИЛ-6 препятствует образованию и функции основных сдерживающих аутоиммунитет в физиологических пределах клеток — Т-регуляторов и способствует

связанному с патологическим аутоиммунитетом Th17-пути поляризации лимфоцитов [Schinnerling K, et al., 2017]. Выявленные нами особенности цитокинового спектра при ТЛ и СЛ могли обусловить при этих гранулематозах развитие аутоиммунных проявлений.

Активация клеточного иммунитета и ИСДА выражались в резком приросте системной концентрации одного из важнейших медиаторов «эндотоксикоза» и клеточной цитотоксичности — ФНО- $\alpha$ , средние уровни которого в крови у больных ТЛ был чуть выше, чем в группе пациентов с СЛ, средние значения показателя составили  $114,2 \pm 11,3$  пг/мл и  $101,2 \pm 12,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом в обеих группах больных гранулематозными заболеваниями концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме крови были намного выше нормы: соответственно, в 27 (ТЛ) и в 24 (СЛ) раза выше, чем в контрольной группе -  $4,3 \pm 1,2$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Уместно отметить, что именно ФНО- $\alpha$  считается главным сигналом, управляющим образованием гранул, оказывает явное защитное действие при ТЛ, активируя клетки врожденного иммунитета, а под действием антител к нему экспериментальный туберкулез у грызунов протекает тяжело и без эффективного барьерного гранулематозного процесса [Чурилов Л.П., 2021]. Ятрогенное применение иммунотерапевтических моноклональных антител к этому цитокину помогает при ряде аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, в том числе — и при остром саркоидозном синдроме Лефгрена, но, наоборот, обостряет и ухудшает течение туберкулеза [Ehlers S., 2005; Allie N. et al., 2008; Francisco N.M. et al., 2015]. Важно, что неоднозначный эффект данного цитокина усиливает как Th1- и Th17- зависимые реакции клеточного иммунитета и аутоиммунитета, так и функции Т-регуляторов и фиброплазию [de Silva A.D, et al., 2018].

Ранее в эксперименте на мышах было показано, что эффекты ФНО- $\alpha$  при туберкулезе зависят от перmissive действия ИЛ-4 [de Silva A.D. et al., 2018], что, очевидно, и объясняет зарегистрированное нами сочетанное

увеличение их продукции у пациентов с ТЛ.

Средний уровень ИФН- $\gamma$  в крови у пациентов с ТЛ был достоверно выше, чем при СЛ ( $185,4 \pm 21,2$  пг/мл и  $146,7 \pm 11,3$  пг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ) и в обеих группах больных этот показатель в 3,5 и в 2,8 раза выше, чем у здоровых лиц ( $50,9 \pm 1,6$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Данный Th1- зависимый цитокин — основной фактор защиты против персистирующей внутриклеточной инфекции, с ним связана резистентность к различным инфекционным гранулематозам и вирусной инфекции. Достаточно указать на роль определения повышения продукции именно этого цитокина под действием маркерных белков микобактерий туберкулеза в диагностическом тесте IGRA (см. выше). Повышение его концентрации у обследованных пациентов, очевидно, отражало защитные процессы при ТЛ. Но и в патогенезе саркоидоза ИФН- $\gamma$  служит важным биорегулятором: недавно показано, что именно под действием этого цитокина, вырабатываемого при СЛ Th17-лимфоцитами, экспрессируются монокины, способствующие формированию саркоидных гранул, в частности MIG (monokine induced by interferon-gamma) [Ragusa F., 2015; Arger N.K. et al., 2020].

Так как ИЛ-4 препятствует, а ФНО- $\alpha$ , напротив, способствует образованию ИФН- $\gamma$  — можно полагать, что более высокий уровень ИФН- $\gamma$  при ТЛ, в сравнении с СЛ, был результатом более сильного влияния ФНО- $\alpha$  (которого, по нашим данным, больные ТЛ продуцировали больше, чем пациенты с СЛ) и меньшего действия ИЛ-4 (которого у них было меньше, чем при СЛ).

В целом следует отметить, что имели место и определенные отличия, связанные с более интенсивным действием цитокинов, обеспечивающих цитотоксические иммунные механизмы, при ТЛ и повышенной продукцией цитокинов, разнонаправленно влияющих на формирование Т- регуляторов, при СЛ.

Следует подчеркнуть, что уровни ИЛ-2 (индуктора Т-регуляторов) и



ИЛ-6 (ингибитора дифференцировки Т-регуляторов) были в 1,2 и в 3,1 раза соответственно выше в группе пациентов с СЛ, чем при ТЛ, что могло отражать как нарушение продукции Т-регуляторов, так и процесс его компенсации со стороны организма. Эти изменения могут увязываться с ходом аутоиммунных процессов при СЛ. Уровень ИФН- $\gamma$ , напротив, был в 1,3 раза выше в группе больных ТЛ (видимо, по уже обсуждавшимся выше причинам).

Характерно, что при СЛ средняя концентрация ИЛ-4 (способствующего типичной для СЛ и не характерной для ТЛ М2-поляризации макрофагов гранулем — см. выше) была в 1,3 раза выше, чем при ТЛ.

По-видимому, изменения в содержании изученных цитокинов у больных ТЛ и СЛ обусловили в немалой степени клинико-лабораторную картину ответа острой фазы и ИСДА.

Прогрессирование ИСДА, как уже отмечалось выше, лежит в основе токсико-септического шока и предшокового состояния, получившего в 1987-88 гг. не вполне корректное, с точки зрения общей патологии, но укоренившееся в клинической медицине название «системный воспалительный ответ» [Cerra F.V., 1987; Laurent P.E., 1988]. На основании цитокиновой теории синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) R.C. Bone (1996), описывая развитие событий после имевшего место острого заболевания с явлениями системного воспалительного ответа, то есть очень сильно выраженного ИСДА, ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (CARS) с тремя клиническими вариантами: преобладание синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), который в конечном счете приводит к формированию органной недостаточности; преобладание CARS («иммунный паралич», повышена опасность инфекционной инвазии); и, наконец, сбалансированность SIRS и CARS — самый благоприятный вариант воспалительного процесса и его системных коррелятов, с высокой вероятностью благополучного исхода.

В соответствии с этими представлениями, с поправкой на то, что пациенты, вовлеченные в исследование, на момент изучения их показателей не находились в предшоковом состоянии и имели лишь умеренную выраженность ИСДА, учитывая вышеописанные клинические проявления и лабораторные показатели течения ТЛ и СЛ, можно полагать, что у обследованных пациентов имел место «компенсаторный противовоспалительный ответ» с проявлениями дисбаланса в провоспалительном звене цитокинов.

Оценку гуморального адаптивного иммунитета у пациентов в 1-й, 2-й и контрольной группах проводили по показателям средней концентрации в крови Ig A, Ig M, Ig G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (таблица 11).

Средняя концентрация Ig A составила  $2,8 \pm 0,2$  г/л в группе больных ТЛ,  $2,8 \pm 0,1$  г/л - у пациентов с СЛ и  $3,1 \pm 0,3$  г/л - в контрольной группе. То есть, концентрация Ig A в крови у легочных больных с ТЛ и СЛ была одинаковой, но оказалась чуть ниже ( $p > 0,05$ ), чем у здоровых людей [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020].

Средняя концентрация Ig M в крови у пациентов с ТЛ и СЛ также была практически одинаковой ( $2,0 \pm 0,3$  и  $1,9 \pm 0,2$  г/л соответственно;  $p > 0,05$ ), но в обеих группах существенно выше, по сравнению с контрольной ( $1,2 \pm 0,3$  г/л;  $p < 0,05$ ) [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020].

Средняя концентрация Ig G в крови пациентов с ТЛ была достоверно выше ( $22,6 \pm 0,3$  г/л), чем у пациентов с СЛ ( $19,6 \pm 0,2$  г/л;  $p < 0,05$ ). При этом в обеих группах больных уровень Ig G был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше этого показателя контрольной группы, в которой его среднее значение составило лишь  $14,6 \pm 0,4$  г/л [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020].

Содержание ЦИК низкомолекулярных (нмм) и ЦИК среднемолекулярных (смм) в крови у пациентов группы контроля составило соответственно  $72,7 \pm 4,5$  усл. ед. и  $31,3 \pm 3,2$  усл. ед. У больных при ТЛ и СЛ содержание иммунных комплексов увеличилась достоверно ( $p < 0,05$ ): ЦИК

нмм - в 1,5 и в 1,3 раза соответственно, ЦИК смм - в 1,9 и в 1,5 раза соответственно. То есть, как ЦИК нмм, так и ЦИК смм (в еще в большей степени) накапливались в крови у больных легочными гранулематозами [Николаев А.В., Чурилов Л.П., 2020].

Между группами больных ТЛ и СЛ достоверной была разница только по показателю ЦИК смм ( $p < 0,05$ ). При нарушении функций систем детоксикации и дефектах механизмов клиренса ИК именно ЦИК смм откладываются на эндотелии микрососудов, а при встречной диффузии антител и антигена — и в тканях, например, на альвеолярно-капиллярной границе и обладают при этом большей провоспалительной активностью, чем ЦИК нмм [Ахмеджанова З.М., 2010; Чурилов Л.П., 2021].

Таблица 11 - Содержание иммуноглобулинов и ЦИК в крови у обследованных пациентов ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 (ТЛ; n=53)	Группа 2 (СЛ; n=42)	Контрольная
Ig A, г/л	2,8±0,2	2,8±0,1	3,1±0,3
Ig M, г/л	2,0±0,3*	1,9±0,2*	1,2±0,3
Ig G, г/л	22,6±0,3*	19,6±0,2*#	14,6±0,4
ЦИКн мм, усл. ед.	109,8±9,8*	96,2±9,5*	72,7±4,5
ЦИКс мм, усл. ед.	57,8±3,2*	45,8±4,0*#	31,3±3,2

Примечания: 1/ \*- в 1-й и во 2-й группах различия показателей достоверны, относительно соответствующих показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ); 2/ #- различия показателей между 1-й и 2-й группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

В целом, анализ результатов показателей гуморального иммунитета свидетельствовал, что у больных ТЛ и СЛ, в сравнении с данными здоровых доноров, имеет место угнетение синтеза антител класса Ig A, активация

синтеза антител Ig M и Ig G, возрастание образования ЦИК. Эти изменения были более выражены при ТЛ, но разница в средних показателях при ТЛ и СЛ была достоверной ( $p < 0,05$ ) только в отношении уровней Ig G и ЦИК смм - рис. 7.

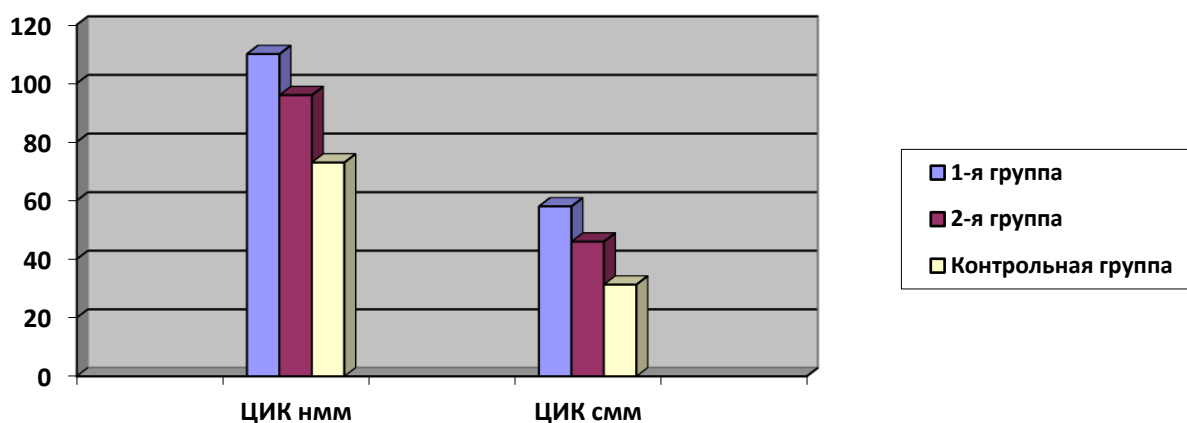


Рисунок 7 - Содержание ЦИК нмм и ЦИК смм (усл ед) в крови пациентов.

Ранее было показано, в том числе — методом динамического светорассеяния, что при туберкулезе и саркоидозе разных органов ИК отличаются, в частности — в первом случае в них присутствуют антитела к микобактериальным антигенам, а во втором — к аутоантигенам пораженных саркоидозом органов [Starshinova A. et al., 2018], кроме того имеются и отличия по изотипам содержащихся в этих комплексах иммуноглобулинов, для лиц, развивающих после положительной туберкулиновой пробы ТЛ более типично присутствие IgG3 и реагиновых антител, что используется в прогностических целях [Старшинова А.А. и др., 2019]. Возможно, что, при ТЛ и СЛ, в связи со снижением функций СЕД нарастает ИСДА как эквивалент эндотоксикоза, происходит разрушение клеток легких, При этом по теории иммунологического клиренса П.Н. Грабаря - И.Е. Ковалева (см. выше) повышается продукция аутоантител, блокирующих множество экспонируемых в избытке аутоантигенов с образованием ЦИК нмм и, в еще большей степени, ЦИК смм, которые, при их накоплении из-за нарушений утилизации, могут участвовать

в формировании порочного круга поражения легких с прогрессирующим воспалительной реакцией и ее осложнений [Сидорова И.С., 2003; Poletaev A.B. et al., 2012].

Профилактика формирования такого рода порочного круга при заболеваниях с ИСДА основывается на включении в курсы комплексного лечения пациентов иммуномодуляторов и детоксикационной терапии [Воинов В.А. и др., 2013]. В литературе указывается, что имеется прямая зависимость уровня повышения ААТ от выраженности деструктивного процесса в органе-мишени, в том числе и в легких, безотносительно к природе причины альтерации органа-мишени [Скурыдин С.В. и др., 2010; Полетаев А.Б., 2019]. Это побудило нас сопоставить спектр и напряженность аутоиммунитета при СЛ и ТЛ.

### **3.3.1 Напряженность и спектр аутоиммунных процессов при СЛ и ТЛ**

Так как ряд особенностей параметров иммунной системы у пациентов с СЛ и ТЛ мог способствовать активации её аутореактивности (см. выше), а ранее проявления аутоиммунитета ряд авторов отмечали как при СЛ, так и при ТЛ, мы оценили спектр и напряженность аутоиммунных процессов при этих формах патологии. Определялось сывороточное содержание ряда пульмотропных аутоантител (к таким антигенам ткани легких как: LuM 01-230, LuS 06-300, LuS 06-80) и аутоантител к другим органоспецифическим и неорганоспецифическим аутоантигенам, наиболее часто вовлекаемым в аутоиммунные процессы.

Представленные в таблице 12 показатели представляют средние значения отклонений содержания аутоантител (ААТ) в виде процента от нормы, определенной для пула референс- сывороток здоровых доноров как описано выше, в разделе «Материал и методы». Направление отклонений

отражается знаками + (при повышении) или — (при понижении).

Уровни ААТ к целому ряду аутоантигенов при СЛ и ТЛ изменялись разнонаправленно по отношению к средней индивидуальной иммунореактивности, то возрастая, то снижаясь.

Так, среднее значение прироста (по отношению к индивидуальной средней иммунореактивности) содержания АТ к неорганоспецифическому антигену клеточных ядер — двуспиральной ДНК (дс-ДНК) было в группе больных СЛ ( $+8,9 \pm 1,5\%$ ) по сравнению с падением этого показателя в группе больных ТЛ ( $-24,1 \pm 3,2\%$ ), при статистически значимых различиях между группами больных ( $p < 0,05$ ).

Аналогично, уровни АТ к цитоплазматическому антигену нейтрофильных гранулоцитов *ANCA* при СЛ повышались относительно средней индивидуальной иммунореактивности, а при ТЛ — напротив, становились ниже её ( $+8,2 \pm 1,1\%$  и  $-10,3 \pm 0,9\%$ , соответственно). Разница между показателями в группах СЛ и ТЛ была и в этом случае статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Уровень АТ к инсулину у пациентов с СЛ прирастал по отношению к индивидуальной средней на  $+5,6 \pm 1,6\%$ , что было значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем его отрицательный прирост в группе больных ТЛ ( $-35,7 \pm 8,2\%$ ).

Аналогично, значения уровней АТ к цитоплазматическим антигенам легких LuS-06 при СЛ превышали индивидуальную среднюю иммунореактивность ( $+4,3 \pm 2,5\%$ ), но при ТЛ падали по отношению к ней ( $-15,0 \pm 2,3\%$ ), а разница между группами больных разными гранулематозами была статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Динамика средних значений концентрации АТ к мембранному антигену легких LuM-02, по отношению к средним уровням иммунореактивности пациентов, также была разнонаправленной, хотя легкие и поражались обоими гранулематозами. Уровни данного показателя при СЛ были чуть выше индивидуальной средней иммунореактивности пациентов ( $+3,5 \pm 1,8\%$ ), а при

ТЛ ощути́мо падали (-33,1±5,4%), причём разница между группами была, опять-таки, статистически значима ( $p<0,05$ ).

В сравнении со средней индивидуальной иммунореактивностью, отмечен прирост уровня АТ к антигену миокарда СоМ-02 в группе больных СЛ (+3,4±1,1%) и его падение у пациентов с ТЛ (-11,2±2,8%;  $p<0,05$ ).

Аналогично, уровень АТ к  $\beta$ 2-гликопротеину I прирастал по отношению к индивидуальной средней в группе СЛ (+3,2±0,8%), и падал - в группе ТЛ (-32,3±5,8%;  $p<0,05$ ).

Уровни АТ к тиреоглобулину прирастали по отношению к индивидуальной средней в группе пациентов с ТЛ (+59,1±4,7%), но падали при СЛ (-3,6±1,5%) при статистически высокочисленных различиях ( $p<0,001$ ).

Уровень АТ к мембранным антигенам клеток слизистой желудка GaM-02 также прирастал у пациентов с ТЛ (+7,9±1,2%) и, при снижении аналогичного показателя в группе больных СЛ (-13,6±4,1%), разница между группами была статистически значима ( $p<0,05$ ).

При ТЛ и СЛ по отношению к отдельным аутоантигенам уровень АТ однонаправленно повышался.

Так, уровень АТ к ОБМ у пациентов с ТЛ и СЛ по отношению средней индивидуальной иммунореактивности составил +40,8±15,8%, и +27,8±5,8%, соответственно, и отличия между группами пациентов не были статистически значимыми ( $p>0,05$ ).

Таблица 12 - Средние значения показателей сывороточного содержания аутоантител в ЭЛИ-тесте ( $M\pm m\%$ ).

№№ Теста/Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=24)
1/ АТ к дс-ДНК	-24,1±5,7	+ 8,9±5,8*
2/АТ к ANCA	-10,3±4,2	+8,2±5,5*
3/АТ к инсулину	35,7±6,6	+5,6±4,7*
4/АТ к LuS-06	-15,0±4,5	+4,3±4,1*

Продолжение таблицы 12

№№ Теста/Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=24)
5/АТ к LuM-02	-33,1±6,5	+3,5±3,4*
6/АТ к СоМ-02	-11,2±4,2	+3,4±3,3*
7/АТ к β2-гликопротеину I	-32,3±6,4	+3,2±3,1*
8/АТ к тиреоглобулину	+59,1±6,8	-3,6±3,5*
9/АТ к GaM-02	+7,9±3,7	-13,6±7,0*
10/АТ к ОБМ	+40,8±6,8	+27,8±9,2
11/АТ к β1 адренорецепторам	+52,3±6,9	+11,6±6,4*
12/АТ к НММР	+37,3±6,6	+11,3±6,4*
13/АТ к KiS-07	+82,5±5,3	+8,4±5,7*
14/АТ к ItM-07	+2,3±1,9	+4,8±4,5
15/АТ к рецепторам ТТГ	+89,3±4,4	+4,5±4,2*
16/АТ к S100	+2,4±2,1	+4,0±3,9
17/АТ к HeS-08	+10,0±4,1	+3,4±3,3
18/АТ к GFAP	-18,6±5,4	-12,3±6,6
19/АТ к Spr-06	-22,5±5,8	-12,5±6,7
20/АТ к TrM-03	-51,1±6,7	-12,8±6,9*
21/АТ к Fc-Ig	-25,0±6,0	-12,8±6,9
22/АТ к KiM-05	-54,8±6,8	-21,3±8,3*
23/АТ к рецепторам инсулина	-40,8±6,8	-29,3±9,3
24/АТ к AdrM-D/C-0	-36,7±6,6	-38,4±9,9

Примечание: 1/расшифровка обозначений аутоантител представлена во 2 главе; 2/\* - значения показателей в 1-й и 2-й группах различаются достоверно ( $p < 0,05-0,001$ ).

Значения показателя АТ к β1-адренорецепторам при обоих гранулематозах также были выше средней индивидуальной иммунореактивности и составили +52,3±6,7% в группе ТЛ и +11,6±3,4% в группе СЛ, то есть, у больных туберкулезом уровень этого показателя нарастал более значительно, чем при СЛ ( $p < 0,05$ ).

Прирост уровня аутоиммунореактивности по отношению к митохондриальным антигенам печени НММР был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше у больных ТЛ (+37,3±6,7%), по сравнению с соответствующим приростом в группе СЛ (+11,3±2,8%).



Оба гранулематоза приводили к возрастанию аутоиммунной реактивности по отношению к ряду антигенов выше средней индивидуальной, но в разной мере: среднее значение прироста показателя АТ к мембранным антигенам тонкого кишечника ItM-07 (по отношению к средней индивидуальной иммунореактивности) при СЛ составило  $+4,8 \pm 1,0\%$ , что было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше прироста уровня этих АТ в группе больных ТЛ ( $+2,3 \pm 0,8\%$ ).

Наоборот, уровни АТ к рецепторам ТТГ прирастали по отношению к средней индивидуальной иммунореактивности гораздо заметнее ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов с ТЛ ( $+89,3 \pm 11,9\%$ ), чем в группе больных СЛ ( $+4,5 \pm 1,4\%$ ).

Уровни АТ к белку S100 прирастали по отношению к индивидуальной средней иммунореактивности в группе больных СЛ чуть заметнее, чем у пациентов с ТЛ ( $+4,0 \pm 0,9\%$  и  $+2,4 \pm 0,6\%$ , соответственно), но без статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

При обоих гранулематозах имелась статистически достоверная тенденция к повышению уровня аутоиммунитета к цитоплазматическим антигенам печени HeS-08:  $+10,0 \pm 2,4\%$  в группе ТЛ, выше, чем при СЛ ( $+3,4 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Аутоиммунитет по отношению к некоторым аутоантигенам при обоих гранулематозах имел тенденцию к снижению, ниже средней индивидуальной аутоиммунореактивности.

Так, уровни ААТ к белку GFAP (специфическому глиальному фибриллярному кислому белку филаментов астроцитов) в 1-й и 2-й группах пациентов составили  $-18,6 \pm 5,4\%$  и  $-12,3 \pm 6,6\%$  ( $p > 0,05$ ), соответственно.

Подобная динамика была выявлена и при сравнении уровня АТ к антигенам сперматозоидов Spr-06 (при ТЛ  $-22,5 \pm 2,9\%$ , при СЛ  $-12,5 \pm 3,8\%$ ).

Концентрация АТ к антигену кровяных пластинок TrM-03 при обоих гранулематозах имела тенденцию понижаться по отношению к средней

индивидуальной иммунореактивности, но это понижение было статистически значимо более выраженным при ТЛ ( $-51,1 \pm 11,2\%$ ), нежели при СЛ ( $-12,8 \pm 4,8\%$ ) при  $p < 0,05$ .

Степень снижения количества ревматоидных факторов (АТ к Fc-Ig) по отношению к средней индивидуальной иммунореактивности составила при СЛ и ТЛ  $-25,0 \pm 4,6\%$  и  $-12,8 \pm 3,1\%$  соответственно, то есть, при СЛ, количество этих АТ снижалось заметнее, чем при ТЛ ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимыми были различия между однонаправленными понижающими сдвигами показателей АТ к мембранным аутоантигенам почек KiM-05 в группах больных СЛ и ТЛ ( $-21,3 \pm 7,4\%$  и  $-54,8 \pm 11,3\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ), причем при ТЛ падение их уровня было глубже, чем при СЛ.

Уровни АТ к рецепторам инсулина падали по отношению к средней иммунореактивности как у больных СЛ ( $-29,3 \pm 6,7\%$ ), так и у пациентов с ТЛ ( $-40,8 \pm 5,9\%$ ), но разница между группами в этом случае не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

Средние значения уровня АТ к надпочечникам - AdrM-D/C-0 понижались ниже индивидуальных средних примерно в одинаковой степени в обеих группах больных:  $-36,7 \pm 4,3\%$  в группе больных ТЛ и  $-38,4 \pm 6,2\%$  в группе больных СЛ ( $p > 0,05$ ).

Подводя итог анализа показателей ЭЛИ-теста у больных ТЛ и СЛ, следует отметить, что их профили аутоиммунореактивности существенно отличались, при полярной динамике целого ряда показателей, хотя имели место и однонаправленные ее сдвиги - рис.8.

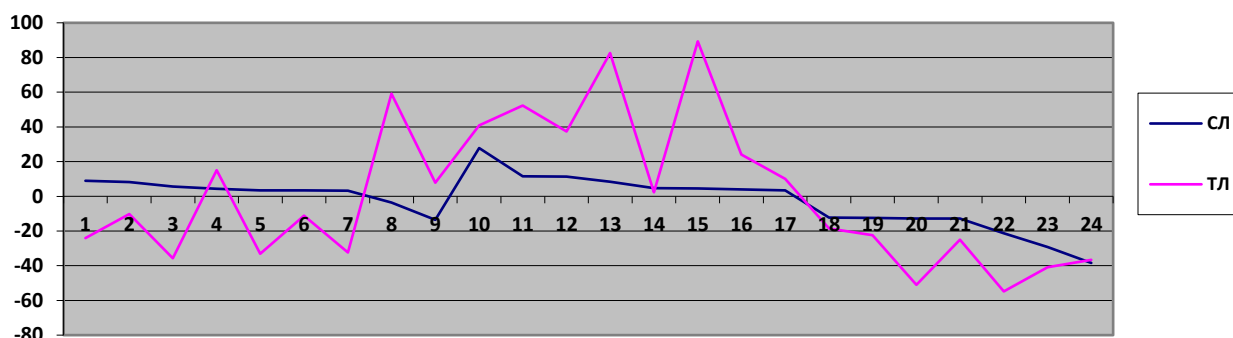


Рисунок 8 - Количественные данные ЭЛИ-теста у пациентов с ТЛ и СЛ.

При этом средние значения показателей уровней АТ к дс-ДНК, АТ к  $\beta$ 2-гликопротеину I, АТ к Fc-Ig, АТ к CoM-02, АТ к TrM-03, АТ к ANCA, АТ к KiM-05, АТ к LuM-02, АТ к LuS-06, АТ к ItM-07, АТ к инсулину, АТ к рецепторам инсулина, АТ к Spr-06, АТ к S100 и АТ к GFAP прирастали (+) более выражено ( $p > 0,05$  -  $< 0,001$ ) в группе больных СЛ, чем у пациентов с ТЛ [Николаев А.Н. и соавт, 2020].

Средние значения показателей концентраций АТ к  $\beta$ 1-адренорецепторам, АТ к KiS-07, АТ к GaM-02, АТ к HeS-08, АТ к HMMP, АТ к тироглобулину, АТ к рецепторам ТТГ и АТ к ОБМ прирастали (+), наоборот, заметнее в группе больных ТЛ, чем у пациентов с СЛ ( $p > 0,05$  -  $< 0,001$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2020].

Причем, в группе больных ТЛ значения изучаемых показателей со знаком «+» были для 10 разных АТ (значения +30% и более, считающиеся, согласно рекомендации производителя наборов, аномальными, присутствовали в 6 из 10 таких случаев, в частности, для уровней ААТ к  $\beta$ 1-адренорецепторам, к KiM-05 и др.), а значения со знаком «-» - обнаруживались для 14 видов АТ (значения -20% и менее, которые производитель наборов рекомендует относить к аномальным, выявлялись в 9 из 14 таких случаев, в том числе, по уровням ААТ к дс-ДНК, к  $\beta$ 2-гликопротеину I и др.) [Николаев А.Н. и соавт, 2020].

При СЛ со знаком «+» были сдвиги по уровням 15 из 24

исследованных видов АТ, причем близкий к аномалии сдвиг + 27,8% был только для динамики АТ к ОБМ, а остальные сдвиги были значительно менее выражены. Со знаком «-» были сдвиги в уровнях 9 видов АТ (при аномальных значениях -20% и менее — в 3 случаях: по АТ к KiM-05, к AdrM-D/C-0 и к рецепторам инсулина) [Николаев А.Н. и соавт, 2020].

Эти данные свидетельствуют о мозаичности повреждений в организме при ТЛ и СЛ и о том, что, имея общую основу, эти гранулематозы отличаются по патогенезу и вовлечению разных тканей и органов в иммунопатологический процесс.

Отметим, что аутоиммунная реактивность часто изменялась при СЛ и ТЛ полярно, что создает перспективу дифференциально-диагностического использования данных ЭЛИ-теста при диагностике СЛ и ТЛ.

Обращает на себя внимание, что к целому ряду неорганоспецифических, широко распространенных в организме антигенов, в том числе — компонентов клеточного апоптотического дебриса — аутоиммунитет при СЛ прирастал, а при ТЛ снижался по отношению к средней индивидуальной выраженности аутоиммунных процессов. Это говорит о фактической полиорганности процесса при диагнозе СЛ, безотносительно к локализации основных проявлений гранулематоза, и, очевидно, подтверждает гипотезу об аутоиммунной, аутовоспалительной природе саркоидоза.

Неказеозный характер гранулем при СЛ предполагает, очевидно, апоптотические и апоптозоподобные пути гибели их клеток, соответственно, и уровень АТ к продуктам апоптоза имеет тенденцию к приросту.

Очень показательными оказались средние их уровни при ТЛ ощутимо падали, даже на фоне в целом сниженной при этом заболевании средней индивидуальной иммунореактивности, а при СЛ они, наоборот, становились даже чуть выше этих средних уровней. В условиях разрушения тканей легких некротическими процессами в туберкулезных гранулемах организм,

по-видимому, сдерживает противолегочный аутоиммунитет, дабы не усугублять альтерацию органа-мишени. Но при саркоидозе, когда гранулемы не некротические, а гибель клеток носит в основном регулируемый апоптотический характер, в целях иммунного клиренса материала апоптотического дебриса сохраняется высокий уровень аутоиммунного ответа на антигены, содержащиеся в продуктах апоптоза тканей. Таким образом, при СЛ ответ иммунной системы (на неизвестный причинный фактор) относительно активен и сохранен, в сопоставлении с ТЛ, что отражается косвенно и на динамике антилегочного аутоиммунитета.

Это подтверждает данные литературы о том, что «парадокс иммунного ответа организма на МБТ заключается в одновременной активации и анергии иммунокомпетентных клеток» [Tang Y., Stratton C. W., 2018]. Не случайно, динамика уровня многих АТ была отрицательной, причем для ТЛ — с более выраженными падениями, чем для СЛ.

В последнее время показано, что именно снижение (а не повышение!) уровня некоторых ААТ к ядерным и рецепторным аутоантигенам бывает патогенным, так как такие аутоантитела в норме функциональны и выполняют регуляторную роль у здоровых лиц [Cabral-Marques, O. et al., 2018; Halpert G. et al., 2020].

В свете этого, снижение показателей аутоиммунитета к ряду антигенов при ТЛ и СЛ не может трактоваться, как признак саногенности или улучшения течения болезни. Оно может отражать, наоборот, нарушенную при этих формах патологии аутоиммунную регуляцию гомеостаза, то есть недостаток функциональных ААТ, участвующих в клиренсе антигенов и/или сигнальной регуляции.

### **3.4 Результаты исследования уровней гормонов, витамина D и кателицидина у больных туберкулезом и саркоидозом легких**

В разделе 3.1. данной главы упоминалось, что эндокринная патология (сахарный диабет, болезни РС, ЩЖ) несколько чаще (в 1,23 раза) встречалась у пациентов 1-й группы (у 17 из 53 человек-  $32,1 \pm 6,4\%$ ; у 1 пациента сочеталась между собой), чем во 2-й группе - у 11 из 42 ( $26,2 \pm 6,8\%$ ;  $p > 0,05$ , у трех эндокринопатии были в сочетаниях).

Мы изучили в плазме периферической крови обследуемых средние концентрации прокальцитонина, пролактина, кортизола, тиреоидных гормонов и ТТГ - таблица 13. Средняя концентрация прокальцитонина у больных ТЛ ( $2,3 \pm 0,3$  нг/мл) была существенно выше, чем при СЛ ( $1,1 \pm 0,1$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), и в обеих группах пациентов этот показатель был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем у здоровых лиц в контрольной группе, у которых детектируемый иммуноконкурентными методами прокальцитонин в плазме крови вообще отсутствовал.

Гиперпрокальцитонинемия имеет параллелизм со степенью ИСДА и тяжестью сопутствующих токсико-септических нарушений. Прокальцитонин, генерируемый при этом, не подвергается протеолизу в дефинитивный гормон и служит маркером воспаления, в особенности, органов респираторной системы, и коррелятом степени ИСДА, причем, в основном, он характеризует наличие именно бактериального воспаления и нарушение барьерности последнего, так как его концентрации не повышаются сколько-нибудь значительно при большинстве вирусных и асептических, например аутоиммунных воспалений, если нет бактериальной ко-инфекции или провокации процесса бактериями [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Limper M. et al., 2010; Schuetz P. et al., 2011; Abedini A. et al., 2019].

Наличие гиперпрокальцитонинемии при туберкулезе ранее отмечалось в ряде исследований, этому параметру при ТЛ и туберкулезном менингите

некоторые авторы даже придают прогностическое значение коррелята тяжелого течения и летального исхода туберкулеза [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Kim J. et al., 2016; Osawa T. et al., 2020]. При нетуберкулезных внебольничных пневмониях бактериальной этиологии и инфекционных осложнениях хронической обструктивной болезни легких обнаруживались еще более высокие уровни прокальцитонина [Ugajin M. et al., 2011]. Поэтому этот симптом нельзя считать специфическим для туберкулезной инфекции, более того — не пригоден он и для дифференцировки от нетуберкулезных бронхолегочных инфекций, при которых уровни прокальцитонина, как правило, выше. Данный маркер не все авторы считают адекватным именно для ТЛ (хотя попытки увязать его с ТЛ и делались), ибо уровень этого реактанта острой фазы больше зависит от тяжести бактериального воспалительного процесса и нарушения его локальности, чем от конкретной его этиологии [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Naderi M. et al., 2009; Aggarwal D. et al., 2011; Ven Amar J. et al., 2016]. Даже при COVID-19 гиперпрокальцитонинемия отмечалась и служила неблагоприятным прогностическим фактором, хотя это и вирусное заболевание, так как была связана со степенью ИСДА и бактериальных осложнений острого респираторного дистресс- синдрома [Del Sole F. et al., 2020]. Результаты нашего исследования, представленные выше, согласуются с известными сведениями об обмене прокальцитонина при ТЛ. Что касается СЛ, то, хотя вопрос об уровне прокальцитонина при этом заболевании важен как для биомедицины, в аспекте неизвестной пока этиологии этого недуга, так и для прикладного здравоохранения — с точки зрения дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных бронхолегочных заболеваний, и, более того, вопрос этот был уже давно прямо поставлен в литературе [Limper M. et al, 2010], но до сих пор никто на него конкретного ответа не дал, так как ранее в мировой литературе исследования уровня прокальцитонина при СЛ отсутствовали [Николаев А.Н.

и соавт, 2020].

Наше исследование впервые демонстрирует, что и при СЛ имеется гиперпрокальцитонинемия, что, прежде всего, подкрепляет точку зрения авторов, не считающих этот тест значимым в дифференциальной диагностике ТЛ.

Интерпретация этих данных может быть еще более широкой и, притом, двойкой: либо надо признать, что гиперпрокальцитонинемия – еще одно свидетельство в пользу инфекционной этиологии СЛ (см. выше), либо надо считать несостоятельной точку зрения тех авторов, которые придают тесту на прокальцитонин исключительное значение в дифференцировке инфекционных и асептических случаев воспалений и сопутствующих им острофазных ответов [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Цогоева Л.М. и др., 2014]. Поскольку при саркоидозе часто бывает гиперкальциемия, и даже применяется кальцитонин как средство терапии таких его случаев [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Rúa-Figueroa I. et al., 2002], не исключено, что прокальцитонин при СЛ частично имеет нейроэндокринное происхождение, и, таким образом, гиперпрокальцитонинемия при нем служит проявлением компенсаторной реакции организма против нарушения кальциевого обмена.

Средний уровень кортизола у больных ТЛ составил  $942,3 \pm 36,5$  нмоль/л и был выше, чем у пациентов с СЛ —  $895,4 \pm 42,6$  нмоль/л (хотя различия 1-й и 2-й групп не были статистически значимы -  $p > 0,05$ ). В то же время средние концентрации кортизола в крови больных обеих групп были существенно выше (в 1,7 и в 1,6 раз соответственно), чем у практически здоровых людей -  $543,2 \pm 45,5$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2020]

Мы интерпретируем тенденцию к гиперкортицизму при СЛ и ТЛ как результат защитного сдерживающего влияния механизмов стресса на потенциально шокогенный ответ острой фазы при ИСДА («эндотоксикозе»). При ТЛ проявления последнего, в частности, симптомы ИСДА, были более



выражены (см. выше), соответственно, выше был и уровень стрессорного, балансирующего эти провоспалительные эффекты влияния. На гиперпродукцию кортизола как фактор саногенетического нейроэндокринного влияния в патогенезе туберкулеза указывалось ранее [Николаев А.Н. и соавт, 2020; Bottasso O. et al., 2007].

Средняя концентрация ТЗ в группах больных ТЛ и СЛ была, практически, одинаковой ( $1,3 \pm 0,1$  нмоль/л и  $1,2 \pm 0,1$  нмоль/л соответственно;  $p > 0,05$ ), но в обеих группах больных она оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $1,7 \pm 0,1$  нмоль/л; ( $p < 0,05$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2021].

Этот факт расценивается нами как проявление характерного для кахектических и шокоподобных состояний (как инфекционной, так и неинфекционной этиологии) и хронического ИСДА - синдрома «низкого трийодтиронина». В условиях гиперцитокинемии и шире того – ИСДА, а также дефицита ресурсов, перенаправляемых ответом острой фазы и стрессом от соматического сектора организма к органам и тканям, перечисленным выше, происходит торможение дейодирования тироксина и уменьшение эффектов наиболее активного из тироидных гормонов – трийодтиронина, дабы не усугублять метаболическую депривацию через стимуляцию основного обмена. Подобное явление отмечено и в эксперименте при действии провоспалительных аутокинов на крыс, и в клинике, например – у истощенных больных и у лиц, находящихся на диализе в связи с эндогенными интоксикациями, а в последнее время — и при тяжелом осложненном течении новой коронавирусной инфекции [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Gao W. et al., 2020].

Доказано, что более высокий уровень провоспалительных цитокинов, большая интенсивность ответа острой фазы и ИСДА коррелируют с более низкими концентрациями ТЗ. При этих условиях организм как бы «не торопится» жить, снижая концентрации наиболее сильного стимулятора основного обмена – ТЗ [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Voelen A. et al., 2006;

Lubrano V. Et al., 2010; Yavuz D. et al., 2014; Mancini A. et al., 2016; Črne Fureš N. et al., 2018]. Аналогичные изменения наблюдались при межгрупповом сопоставлении средней концентрации в крови Т4 : в контрольной группе значение показателя составило  $97,0 \pm 1,7$  нмоль/л, а в группах больных ТЛ и СЛ этот показатель был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже -  $78,2 \pm 4,6$  нмоль/л и  $67,2 \pm 8,2$  нмоль/л, соответственно. Отличия среднего уровня Т4 в крови в группе больных ТЛ не были статистически значимы ( $p > 0,05$ ), по сравнению с таковым при СЛ.

Отметим в связи с этим, что сходные изменения, в частности – низкий уровень трийодтиронина при общем эутиреозе, характерны и для некоторых аутоиммунных хронических заболеваний, в частности – синдрома хронической усталости [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Ruiz-Núñez B. et al., 2018].

Средние уровни ТТГ в группах больных ТЛ и СЛ составили  $4,7 \pm 0,7$  и  $3,6 \pm 0,5$  нмоль/л, соответственно ( $p > 0,05$ ) и были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе -  $2,2 \pm 0,6$  нмоль/л. Следовательно, эутиреоз в этих группах пациентов поддерживался с ценой большего напряжения компенсаторных гипоталамо-гипофизарных механизмов. Это характерно для начальных субклинических стадий тироидных нарушений, происходящих, в частности, при аутоиммунном тиреоидите Хасимото и в дальнейшем переходит в субклинический гипотиреоз, типичный для этого заболевания, нередко сочетающегося с гранулематозами. Зарегистрированные в группах больных ТЛ и СЛ уровни ТТГ, в свете новых основанных на популяционных когортных исследованиях рекомендаций по сужению нормального диапазона концентраций тиротропина до 0,3-2,5 мЕд/мл, соответствуют уровню умеренного субклинического гипотироза [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Brabant G., 2009].

Таблица 13 - Уровни гормонов в крови обследованных лиц (M±m)

Показатели	1-я группа (ТЛ; n=53)	2-я группа (СЛ; n=42)	Контрольная группа (n=38)
Прокальцитонин, нг/мл	2,3±0,2*	1,1±0,1*#	0,0±0,0
Кортизол, нмоль/л	942,3±36,5*	895,4±42,6*	543,2±45,5
Т3, нмоль/л	1,3±0,1*	1,2±0,1*	1,7±0,1
Т4, нмоль/л	78,2±4,6*	67,2±8,2*	97,0±1,7
ТТГ, мЕд/к	4,7±0,7*	3,6±0,5*	2,2±0,6
Пролактин, нг/мл	11,2±2,5*	9,5±1,1*	6,9±1,3
25 (ОН)D, ng/ml	9,8 ± 1,3*	13,2 ± 1,5*	19,3 ± 1,6
1,25(ОН)2D, пг /мл	36,4 ± 1,4	50,4 ± 1,6*#	35,5 ± 1,9
Кателицидин, ng/ml	47,1 ± 2,2*	39,8 ± 1,6#	39,8 ± 2,1

Примечания: 1/ \*- различия показателей в 1-й и 2-й группах достоверны в сравнении с данными группы контроля ( $p < 0,05-0,001$ ); 2/ #- различия показателей между 1-й и 2-й группами достоверны ( $p < 0,05$ )

Средняя концентрация пролактина у больных ТЛ была чуть выше, чем у пациентов с СЛ (11,2±2,5 нг/мл и 9,5±1,7 нг/мл, соответственно, при  $p > 0,05$  для межгрупповых различий). При этом, в обеих группах легочных больных среднее значение этого параметра было достоверно выше, чем в контрольной группе (6,9±1,3 нг/мл;  $p < 0,05$ ).

Повышение уровня пролактина в группах больных объяснялось, с нашей точки зрения, наблюдавшейся у них тенденцией к субклиническому гипотиреозу (см. выше). Повышенный уровень продукции ТТГ в этих группах, очевидно, достигался путем усиленной гипоталамической стимуляции выработки ТТГ. А тиролиберин, ответственный за усиление секреции ТТГ при компенсации гипотиреоидных состояний, является в то же самое время и выраженным пролактолиберинном, поэтому тенденция к гиперпролактинемии на фоне компенсации гипотиреоза, в том числе — и

при его субклинической степени выраженности, весьма типична [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2017; Triggianese P. et al., 2015; Ansari M.S., Almalki M.H., 2016]. Характерное сочетание повышения уровня ТТГ при снижении уровней Т3 и Т4 — с высоким уровнем пролактина отмечали Н.К. Борисова и соавт. (1994), хотя и не связывали это с вышеописанным механизмом, малоизвестным в тот период.

Обнаруженная тенденция к гиперпролактинемии при легочных хронических гранулематозах, скорее всего, важна патогенетически.

С одной стороны, пролактин — иммуностимулятор, причем его действие вовлекает натуральные киллеры, участники хронического гранулематозного воспаления, чья роль существенна в противоинфекционной и противоопухолевой защите.

Но, с другой стороны — пролактин — паракринный и эндокринный активатор аутоиммунных процессов и может усиливать при хроническом гранулематозном воспалении проявления аутоиммунитета [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Triggianese P. Et al., 2015; Vorba V.V. et al., 2018].

Повышение уровня пролактина и ранее отмечалось при ТЛ и считалось элементом нейроиммуноэндокринных взаимодействий при этом недуге [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Bottasso O. et al., 2007; 2009]. Более того, белки микобактерий в эксперименте сильно стимулируют паракринную продукцию пролактина в макрофагальных клетках [López-Rincón G. et al., 2015], что может вносить вклад в механизм развития этого проявления и *in vivo* у пациентов. Пролактин существенно модулирует цитокиновый ответ при ТЛ, усиливая воспалительную активацию макрофагов и способствуя апоптотическим процессам в гранулемах, причем этот гормон оказывает сдерживающее влияние на продукцию ряда провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12), но способствует выработке фиброгенного ИЛ-10 [Николаев А.Н. и соавт, 2021; López-Rincón G. et al., 2015; Martínez- Neri P.A. et al. 2015].

При саркоидозе гиперпролактинемия тоже отмечается зачастую, причем далеко не всегда (хотя и часто) она сопровождается именно нейросаркоидоз с прямым вовлечением промежуточного мозга и гипофиза [Пушкарев М.С. и др., 2019]. Показано, что СЛ без вовлечения ЦНС также может протекать с гиперпролактинемией [Николаев А.Н. и соавт, 2021; Munt P.W. et al., 1975; Nakaо K. et al., 1978; Studdy P.R. et al., 1980; Борисова Н.К. и соавт., 1994]. Очевидно, и здесь актуален вышеназванный механизм, связанный с компенсацией гипотиреоза.

Пролактин стимулирует активацию кальцифедиола путем его превращения в кальцитриол [Subramanian P. et al., 2004], поэтому на фоне присущей гранулематозам легких тенденции к гиперпродукции пролактина представлял интерес статус метаболизма витамина D и его производных.

По данным литературы при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях, включая ТЛ и СЛ, часто имеется способствующий аутоиммунитету (как и персистированию хронической инфекции) дефицит витамина D, что подтверждает снижение концентрации его в крови пациентов до уровня менее 20 нг /л [Nnoaham K.E., Clarke A., 2008; Shapira Y. et al., 2010].

В наших исследованиях в группах пациентов с гранулематозами легких средний уровень моногидроксилированной формы витамина D (кальцифедиола, 25 (ОН) D) в плазме крови был весьма существенно ниже рубежа, рекомендуемого литературой как порог недостаточности — как при ТЛ ( $9,8 \pm 1,3$  нг/мл ;  $p < 0,001$ ), так и при СЛ ( $13,2 \pm 1,5$  нг/мл ;  $p < 0,05$ ), причем оно было ниже, чем у здоровых доноров. Но даже у здоровых людей, проживающих в северном мегаполисе, каким является Санкт-Петербург, содержание этого витамина в крови оказалось на вышеуказанном рубеже недостаточности ( $19,3 \pm 1,6$  нг/мл). Возможно, что эта общая тенденция с низкими уровнями показателя в крови обследованных лиц обусловлена и тем, что образцы крови для анализа у пациентов забирались с апреля по июнь,

когда инсоляция в районе г. Санкт-Петербурга еще сравнительно невелика. Впрочем, многочисленные данные, полученные в достаточно солнечных районах Земли и притом, в летний сезон, выявляли похожую тенденцию, если речь шла о горожанах. Так, сходные невысокие уровни витамина D в крови регистрируются у здоровых горожан в Израиле [Watad A. et al., 2017]. Очевидно, имеет значение domestikация горожан, которые и работают, и отдыхают, в основном, в закрытых помещениях.

Есть данные о том, что при дефиците предшественника активного витамина D кальцифедиола 25 (ОН) D в организме возрастает уровень производимой из него активной дигидроксилированной формы витамина - кальцитриола 1,25(ОН)<sub>2</sub>D [Zadshir A. et al., 2005].

Кальцитриол образуется внутриклеточно, является жирорастворимым и в крови присутствует в минорных, по сравнению с предшественником, количествах.

В нашем исследовании средние уровни кальцитриола в сыворотке крови в группе контроля составили  $35,5 \pm 1,9$  пг / мл, при ТЛ были почти такими же ( $36,4 \pm 1,4$  пг / мл), а при СЛ - существенно повышались ( $50,4 \pm 1,6$  пг / мл). Таким образом, при СЛ этот показатель был статистически значимо выше, нежели у больных ТЛ и у здоровых лиц ( $p < 0,001$ ).

Эти данные подтверждают, что состояние обмена витамина D при двух сходных гранулёматозах значимо отличается. Саркоидные гранулемы, в отличие от некротических гранулём туберкулеза, известны, как источник дополнительного дигидроксилированного витамина D, так как в их макрофагах повышена активность нечувствительной к парат-гормону формы 1 $\alpha$ -гидроксилазы. Ввиду этого снижение уровня кальцифедиола при повышенном уровне кальцитриола особенно характерно для саркоидоза [Gwadera Ł. et al., 2019; Zhou Y., Lower E.E., 2020]. Но именно кальцитриол способствует типичной для СЛ и не характерной для ТЛ M2-поляризации макрофагов [Zhu X. et al., 2018], что согласуется с нашими данными о

приросте его продукции именно у больных с СЛ.

Преобразование кальцифедиола в кальцитриол происходит в клетках иммунной системы (кроме макрофагов оно возможно и в лимфоцитах), причем оно необходимо для их противобактериальной активности, обусловленной индукцией кателицидина (человеческого пептида LL-37), мощного естественного животного антибиотика и универсального хемокина [Gombart A.F. et al., 2005; Blischak J.D. et al., 2015]. Поэтому можно было ожидать, что тенденция к гиповитаминозу D отразится у пациентов на обеспеченности системы врожденного иммунитета этим антибиотическим пептидом.

Средняя концентрация кателицидина в свежеполученной плазме крови составила: в группе контроля -  $39,8 \pm 2,1$  нг/мл, при ТЛ -  $47,1 \pm 2,2$  нг/мл, при СЛ -  $39,8 \pm 1,6$  нг/мл. То есть концентрация кателицидина была достоверно повышенной при ТЛ, в сравнении с данными, характерными для больных СЛ и для здоровых людей ( $p < 0,05$ ).

Сходные данные с еще большим приростом уровня кателицидина при ТЛ зарегистрировали и другие исследователи, изучавшие уровни витамина D и кателицидина при ТЛ, правда, не на свежеполученной плазме, как в нашем исследовании, а на сыворотке крови, куда при коагуляции нейтрофилы могли отдавать дополнительный кателицидин [Yamshchikov A.V. et al., 2010].

Вместе с тем, при неспецифической легочной патологии воспалительного характера концентрация кателицидина в крови больных как правило, бывает не выше, чем у здоровых людей [Lambert A.A. et al., 2014]. Интракринный кателицидиновый ответ по этим, как и по нашим данным, был особенно существенен для инфекций с внутриклеточным персистированием возбудителя, какой и является ТЛ.

Инфекционная природа СЛ не доказана, а персистирование возбудителей в макрофагальных клетках для него нехарактерно, что

объясняет, на наш взгляд, меньший уровень кателицидина, свойственный таким больным.

Кателицидин — важный витамин-D-зависимый элемент противомикобактериальной иммунной защиты [Ayelign B. et al., 2020]. Доказано, что это объект контриммунного ответа со стороны микобактерий, стремящихся подорвать данную реакцию инфицированных клеток [Padhi A. Et al., 2019].

Этому контриммунному действию микобактерий туберкулеза противостоит витамин D [Rode A.K. et al., 2017].

В нашей выборке, хотя уровни витамина D и его активной формы оказались при ТЛ ниже, чем при СЛ, кателицидиновый ответ, тем не менее, был при ТЛ достаточно выраженным. На наш взгляд, роль дополнительного стимулирующего фактора для продукции кателицидина при ТЛ мог сыграть пролактин, уровень которого при ТЛ повышался в сравнении со здоровыми донорами более значительно, чем при СЛ.

Взаимоотношения пролактина и кателицидинов у человека до нашей работы были практически не изучены. Но по зоологическим работам известно, что кателицидин экспрессируется в клетках молочных желез при лактации у млекопитающих и является важным фактором ранней притивоинфекционной защиты у сумчатых, которые также докармливают потомство во время пребывания в сумке молокоподобным секретом. В обоих случаях продукция кателицидина зависит от эффекта пролактина, который ее стимулирует [Armogida S.A. et al., 2004; Peel E. et al., 2016]. На некоторых моделях, в частности — при гипоксическом некробиозе клеток почек, показано, что именно кателицидин способствует сдвигу поляризации макрофагов в М2-направлении, препятствуя действию свободных радикалов и некробиотической альтерации клеток, способствуя процессам репарации [Chou H.C., Chen C.M.. 2019].

В свете этого, возможно, что и при гранулематозах легких более



выраженный кателицидиновый ответ, свойственный ТЛ, компенсаторно связан с некротическим характером туберкулезных гранулем и необходимостью противостоять некробиотическим процессам и действию избытка провоспалительных медиаторов, системный эффект которых в группе ТЛ был более выражен, чем при СЛ.

Доказано, что кальцитриол индуцирует в дендроцитах метаболические изменения, способствующие их влияниям, стимулирующим дифференцировку Т-регуляторов [Vanherwegen A.S. et al., 2019] .

На модели периодонтита показано, что кальцитриол препятствовал дифференцировке Т- лимфоцитов в направлении сопряженных с аутоиммунными реакциями Th17 и Th2 [Bi C.S. et al., 2020]. Таким образом, можно связать различия в продукции кальцитриола и в аутоиммунном статусе при СЛ и ТЛ.

Сравнение уровней гормонов в крови у больных ТЛ, СЛ и у здоровых людей показало, что показатели прокальцитонина, кортизола, ТТГ и пролактина были выше у легочных больных по сравнению с таковыми в контрольной группе. Концентрация тиреоидных гормонов была достоверно ниже у пациентов с ТЛ и, особенно, СЛ, чем в контроле. Уровни всех исследуемых гормонов в крови в 1-й группе больных ТЛ были выше, чем у больных 2-й группы с СЛ, но статистически значимыми оказались отличия только по прокальцитонину ( $p < 0,05$ ).

В то же время у обследованных пациентов, в том числе и в группе контроля, был выявлен дефицит кальцифедиола. наиболее выраженный при ТЛ. Мобилизация иммунитета компенсаторно достигалась повышением концентрации активной формы витамина - кальцитриола, прежде всего — при СЛ. При этом, при ТЛ показатель достигал уровня здоровых, а при СЛ был достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в других группах. Одновременно отмечено, что средняя концентрация кателицидина была достоверно повышенной при ТЛ, в сравнении с данными при СЛ и у здоровых людей ( $p$

< 0,05) - рис. 9.

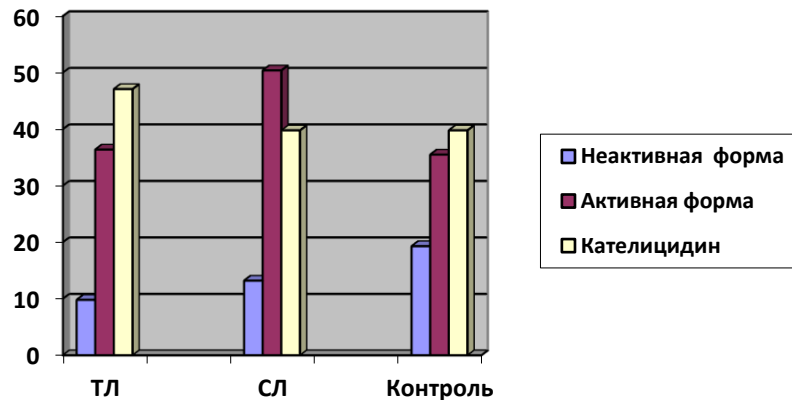


Рисунок 9 - Средние уровни неактивной, активной форм витамина D в крови и кателицидина у обследованных пациентов (нг/мл).

Как при ТЛ, так и при СЛ, согласно полученным нами данным, существовали особенности метаболического ответа, способствующие аутоиммунитету. При СЛ это было отсутствие кателицидинового ответа, а при ТЛ – относительно более высокие уровни пролактина, низкие – кальцитриола и кальцифедиола. Соответственно, имея те или иные проявления аутоиммунитета, в отношении ряда аутоантигенов больные СЛ и ТЛ отличались по напряженности и даже знаку наблюдавшихся изменений аутоиммунного спектра. Выявленные в нашем исследовании иммуноэндокринные изменения дополняют комплекс дифференциально-диагностических признаков этих гранулематозов.

Например, гиперпрокальцитонинемия при СЛ и сочетанные изменения пролактина и кателицидина при ТЛ - выявлены нами впервые и ранее не освещались в доступной мировой литературе.

## ГЛАВА 4 СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И САРКОИДОЗОМ

Представленные выше разнонаправленные данные клиники и лабораторных исследований при ТЛ и СЛ предполагали существование признаков этой же тенденции, выявляемых инструментальными и лучевыми методами.

### 4.1 Исследования функции внешнего дыхания при СЛ и ТЛ

Исследование функции внешнего дыхания показало, что компенсаторного повышения показателя жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в 1-й группе не было ни у кого, а при СЛ оно наблюдалось лишь у трех пациентов ( $7,1 \pm 3,9\%$ ;  $p > 0,05$ ).

Нормальный показатель ЖЕЛ отмечен в  $9,4 \pm 4,0\%$  случаев при ТЛ и в  $66,7 \pm 7,2\%$  случаев при СЛ (в 7,1 раза чаще), межгрупповая разница этих значений была высоко статистически значимой ( $p < 0,001$ ) - табл. 14.

Снижение показателя ЖЕЛ, наоборот, чаще регистрировалось при ТЛ - у  $90,6 \pm 3,9\%$  пациентов, то есть, в 3,8 раза чаще, чем при СЛ ( $23,8 \pm 6,6\%$ ; различия статистически значимы при  $p < 0,001$ ).

Таблица 14 - Частота изменений показателя ЖЕЛ у больных ТЛ и СЛ  
( $M \pm m\%$ )

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm$	Абс.	$M \pm m\%$
Выше нормы	-	$0,0 \pm 0,0$	4	$9,5 \pm 4,6$
Норма	5	$9,4 \pm 4,0$	28	$66,7 \pm 7,2\#$
Ниже нормы	48	$90,6 \pm 3,9$	10	$23,8 \pm 6,6 \#$

Примечание: #- Разница показателей в 1-й и 2-й группах статистически

высоко значима ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, было выявлено, что повышенный и нормальный показатель ЖЕЛ (в сумме 76,2%) регистрировался при СЛ в 7,9 раз чаще ( $p > 0,05 - < 0,001$ ), чем при ТЛ, для которого было характерно снижение показателя ЖЕЛ ниже нормы ( $90,6 \pm 3,9\%$ ) - рис. 10.

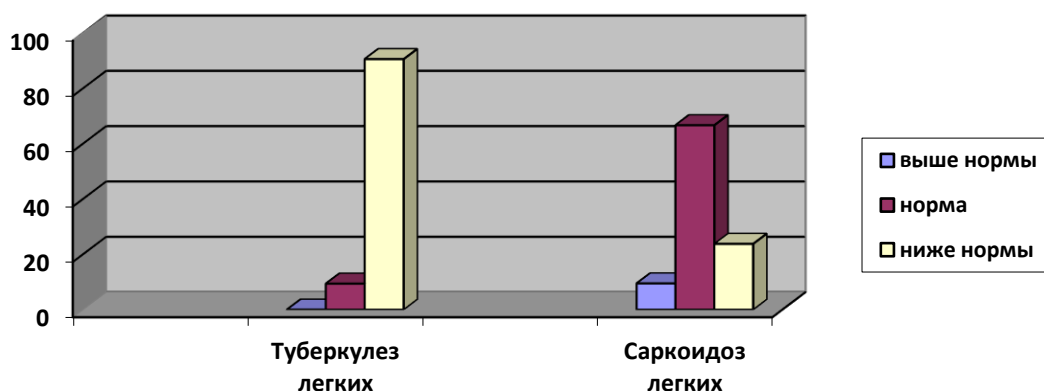


Рисунок 10 - Частота изменений показателей ЖЕЛ при ТЛ и СЛ (%)

Изменения частоты среднего показателя форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) у больных ТЛ и СЛ были сходны с изменениями ЖЕЛ (табл. 15). Компенсаторное повышение показателя ФЖЕЛ было обнаружено только у двух пациентов с СЛ  $4,8 \pm 3,4\%$  и ни разу - при ТЛ ( $p > 0,05$ ).

Нормальные значения ФЖЕЛ регистрировали у  $66,7 \pm 7,2\%$  пациентов с СЛ, то есть, высоко достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще, чем у больных с ТЛ, у которых данный показатель находился в пределах нормы лишь в  $11,3 \pm 4,3\%$  случаях.

Снижение среднего показателя ФЖЕЛ ниже нормы наблюдалось у  $28,6 \pm 7,0\%$  больных СЛ, то есть в 3,1 раза реже, чем у пациентов, страдающих ТЛ, у которых данный параметр был, в основном, понижен ( $88,7 \pm 4,3\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 15 - Частота изменений показателя ФЖЕЛ у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Выше нормы	-	$0,0 \pm 0,0$	2	$4,8 \pm 3,4$
Норма	6	$11,3 \pm 4,3\%$	28	$66,7 \pm 7,2\#$
Ниже нормы	47	$88,7 \pm 4,3$	12	$28,6 \pm 7,0\#$

Примечание: #- Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах статистически высокой - значима ( $p < 0,001$ ).

Результаты среднего объема форсированного выдоха на 1 секунде (ОФВ1) у обследуемых больных представлены в таблице 16.

Выше нормы данный показатель у легочных больных не регистрировали ни разу. В группе больных СЛ в 3,4 раза достоверно чаще, чем при ТЛ, поддерживался нормальный показатель ОФВ1 (при СЛ - у  $71,4 \pm 7,0\%$ , при ТЛ - у  $20,8 \pm 5,6\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Напротив, достоверное снижение показателя ОФВ1 в 2,8 раза чаще наблюдалось у пациентов с ТЛ (в  $79,2 \pm 5,6\%$  случаев), чем у больных СЛ (у  $28,6 \pm 7,0\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 16 - Частота изменений показателя ОФВ1 у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Выше нормы	-	-	-	-
Норма	11	$20,8 \pm 5,6$	30	$71,4 \pm 7,0\#$
Ниже нормы	42	$79,2 \pm 5,6$	12	$28,6 \pm 7,0\#$

Примечание: # - Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах высоко достоверна ( $p < 0,001$ ).

То есть, у больных ТЛ, по сравнению с СЛ гораздо чаще отмечались признаки вентиляционной дыхательной недостаточности рестриктивного типа. - рис.11.

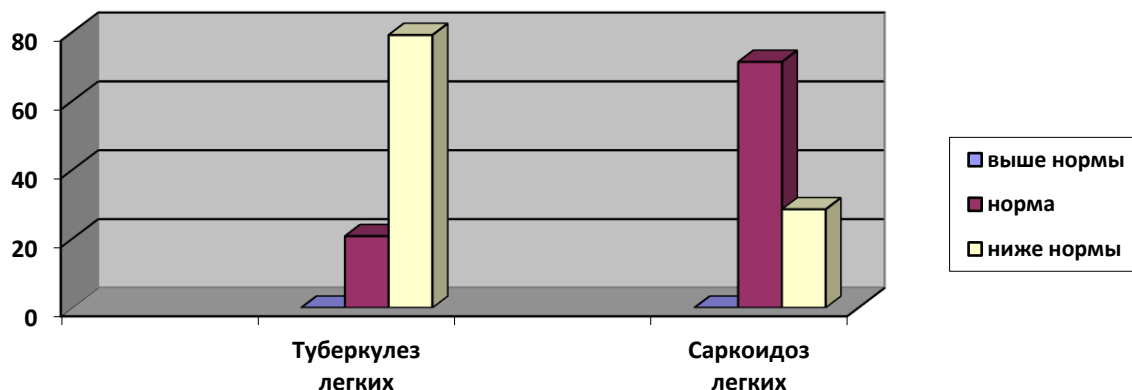


Рисунок 11 - Частота вариантов показателей ОФВ1 у больных туберкулезом и саркоидозом легких (%)

Для оценки нарушений пропускной способности трахеи и бронхов, динамики вентиляции легких изучали изменения индекса Тиффно-Вотчала (отношения показателей ОФВ1/ЖЕЛ). В норме это соотношение составляет более 70%; значение показателя 50-65% означает начальный (обратимый) уровень непроходимости бронхов; 35-50% – средний (необратимый) уровень непроходимости; менее 35% – тяжёлый (прогрессирующий, ведущий к инвалидности) уровень непроходимости дыхательных путей [Браженко Н. А., Браженко О. Н., 2017].

Большинство пациентов из 1-й и 2-й групп были в компенсированном состоянии, и поэтому значения индекса Тиффно-Вотчала «ниже нормы» выявлялись сравнительно редко, у  $7,6 \pm 3,7\%$  больных с ТЛ и у  $26,2 \pm 6,8\%$  ( $p < 0,05$ ) пациентов с СЛ, то есть, в последней группе достоверно и в 3,3 раза чаще (таблица 17).

В остальных случаях значения данного расчетного показателя были либо «выше нормы» (при ТЛ и СЛ - у  $47,2 \pm 6,9\%$  и  $11,9 \pm 5,0\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ; разница в 4 раза), либо были «в норме» (у  $45,2 \pm 6,8\%$  больных при ТЛ и у  $61,9 \pm 7,5\%$  пациентов из группы с СЛ;  $p > 0,05$ ).

Таблица 17 - Частота изменений показателя индекса Тиффно-Вотчала у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m$  %)

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m$ %	Абс.	$M \pm m$ %
Выше нормы	25	$47,2 \pm 6,9$	5	$11,9 \pm 5,0\#$
Норма	24	$45,2 \pm 6,8$	26	$61,9 \pm 7,5$
Ниже нормы	4	$7,6 \pm 3,7$	11	$26,2 \pm 6,8\#$

Примечание: # - Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах достоверна ( $p < 0,05-0,001$ ).

Таким образом, в целом признаки обструктивного паттерна вентиляционной дыхательной недостаточности при ТЛ и СЛ встречаются нечасто, но они гораздо более характерны для пациентов с СЛ (в каждом четвертом случае) – рис. 12.

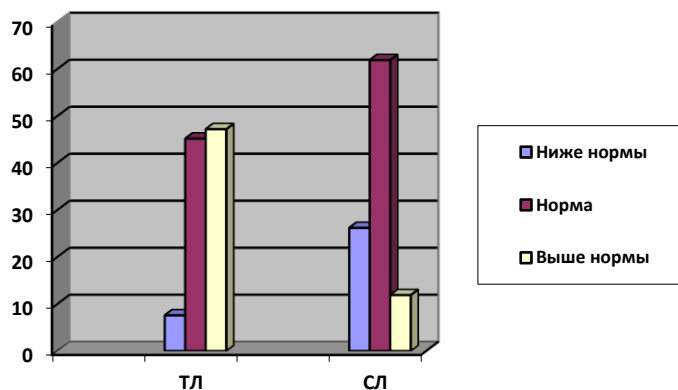


Рисунок 12 - Частота изменения в показателе индекса Тиффно при туберкулезе и саркоидозе легких (%).

Далее в группах обследуемых легочных больных было проведено сравнение показателей максимальной объемной скорости (МОС25, МОС50 и МОС75) воздуха на уровне выдоха 25%, 50% и 75 % ФЖЕЛ, оставшейся в легких. Эти показатели отражают функциональную проводимость бронхов и бронхиол [Зильбер А.П., 1989].

Таблица 18 - Частота изменений показателя МОС25 у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Виды нарушений	Группа 1 (n=53)		Группа 2 (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Выше нормы	3	$5,7 \pm 3,3$	3	$7,1 \pm 3,9$
Норма	43	$81,1 \pm 5,4$	30	$71,4 \pm 7,0$
Ниже нормы	7	$13,2 \pm 4,6$	9	$21,4 \pm 6,3$

Примечание: Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Частота показателей МОС25 «выше нормы», «норма» и «ниже нормы» у больных с ТЛ и СЛ отличались мало ( $p > 0,05$ ), чаще были в варианте «выше нормы» и «норма» (суммарно у 86,8% и 78,5% тестов соответственно;  $p > 0,05$ ) - таблица 18.

Показатель МОС25 ниже нормы чаще был при СЛ, чем при ТЛ (примерно в 1,6 раза, соответственно,  $21,4 \pm 6,3\%$  и  $13,2 \pm 4,6\%$ , при  $p > 0,05$ ).

Нормальные значения МОС50, как и МОС25, чаще определялись у больных ТЛ ( $79,2 \pm 5,6\%$  пациентов), чем у пациентов с СЛ ( $66,7 \pm 7,3\%$  пациентов) – табл. 19.

Показатели МОС50 выше нормы также чаще выявлялось в группе больных ТЛ ( $7,6 \pm 3,7\%$ ), чем в группе пациентов с СЛ ( $4,8 \pm 3,7\%$ ;  $p > 0,05$ ). Снижение уровня МОС50 ниже нормы чаще (в 2,2 раза) сопровождало течение СЛ ( $28,6 \pm 7,0\%$  случаев), чем ТЛ ( $13,2 \pm 4,6\%$  случаев;  $p > 0,05$ ).

Таблица 19 - Частота изменений показателя МОС50 у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Выше нормы	4	$7,6 \pm 3,7$	2	$4,8 \pm 3,7$
Норма	42	$79,2 \pm 5,6$	28	$66,7 \pm 7,3$
Ниже нормы	7	$13,2 \pm 4,6$	12	$28,6 \pm 7,0$

Примечание: Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах не достоверна ( $p > 0,05$ ).



При сравнении значений показателя МОС75 было выявлено, что нормальные его значения достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались в группе больных ТЛ, чем в группе пациентов с СЛ (у  $77,3 \pm 5,8$  и  $54,8 \pm 7,7\%$  пациентов, соответственно) (таблица 20). При этом выше нормы значение показателя было только в группе туберкулезных больных (у  $7,6 \pm 3,6\%$ ), а при СЛ - не было отмечено ни разу ( $p < 0,05$ ). Зато при СЛ чаще в 3 раза, чем при ТЛ отмечали показатель МОС75 ниже нормы (в  $45,2 \pm 7,7\%$  и в  $15,1 \pm 4,9\%$  случаях соответственно;  $p < 0,01$ ).

Таблица 20 - Частота изменений показателя МОС75 у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m$  %)

Виды нарушений	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=24)	
	Абс.	$M \pm m$ %	Абс.	$M \pm m$ %
Выше нормы	4	$7,6 \pm 3,6$	-	$0,0 \pm 0,0\#$
Норма	41	$77,9 \pm 5,8$	23	$54,8 \pm 7,7\#$
Ниже нормы	8	$15,1 \pm 4,9$	19	$45,2 \pm 7,7\#$

Примечание: # - Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах достоверна ( $p < 0,05$ ).

Из всех трех показателей МОС25, МОС50 и МОС75, последний считается самым информативным [Галинская Л.А., 2013].

В наших наблюдениях в целом, при сравнении значений частоты показателей МОС25, МОС50 и МОС75 статистически значимые различия частот в группах СЛ и ТЛ наблюдались именно по параметру МОС75. Нормальные значения этих тестов чаще выявлялись у больных ТЛ, в то время как показатели ниже нормы чаще встречались среди больных СЛ.

Таким образом, с помощью функциональных проб были выявлены три особенности: 1. Объемные показатели функции внешнего дыхания чаще были снижены при ТЛ, а для СЛ это было менее характерно – рис. 13.

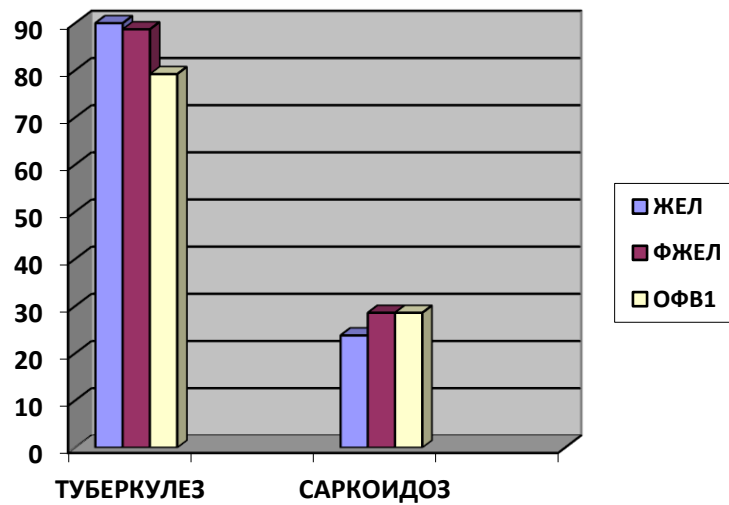


Рисунок.13 - Частота показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1 «ниже нормы» при туберкулезе и саркоидозе легких (%).

Наоборот, показатель индекса Тиффно-Вотчала «ниже нормы» был выявлен у каждого четвертого пациента с СЛ и чаще, чем при ТЛ, в 3,3 раза – рис. 14.

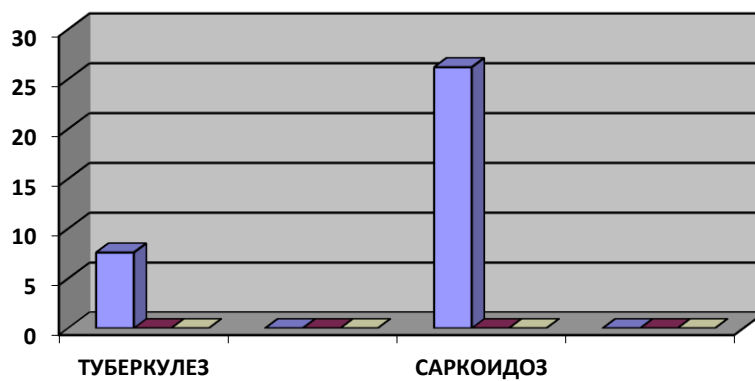


Рисунок 14 - Частота «ниже нормы» в показателе индекса Тиффно при туберкулезе и саркоидозе легких (%).

Среди показателей МОС25, МОС50 и МОС75, отражающих проводимость бронхиальной системы, наиболее информативным оказался последний, а в целом вариант «ниже нормы» при СЛ встречались в 20,9%, в 29,2% и в 45,8% случаев, что было в 1,6, в 2,2 и в 3 раза соответственно чаще,

чем при ТЛ - рис. 15.

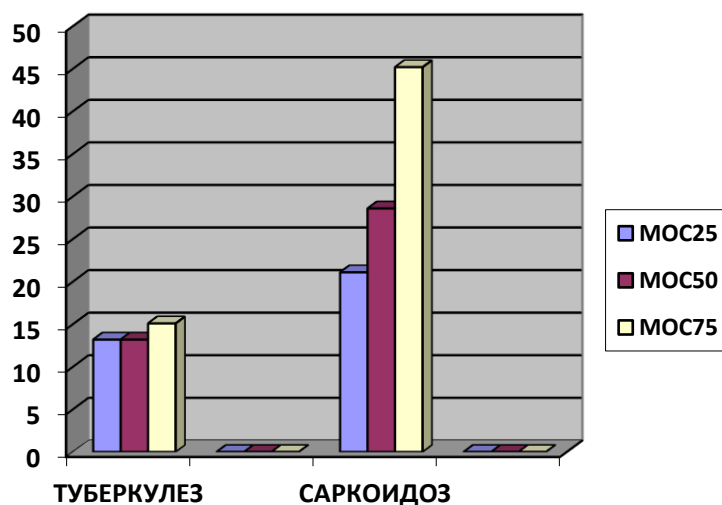


Рисунок 15 - Частота показателей «ниже нормы» в пробах MOC25, MOC50, MOC75 при туберкулезе и саркоидозе легких (%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что при ТЛ вентиляционная дыхательная недостаточность, в большей мере, патогенетически развивается по рестриктивному типу, очевидно, из-за фибротических процессов, влияющих на растяжимость легких.

При СЛ, преимущественно, развитие вентиляционной дыхательной недостаточности патогенетически идет по обструктивному типу, с нарушением функции пассивного выдоха.

Известны три типа диффузных поражений легких: преимущественно обструктивные процессы в бронхолегочной системе, которые характеризуются увеличением сопротивления для прохождения воздуха вследствие частичной или полной обструкции на любом уровне (от трахеи до респираторных бронхиол) и утратой способности к пассивному выдоху; преимущественно рестриктивные процессы, при которых уменьшены возможности расширения паренхимы легких и сокращена поверхность газообмена при вдохе со снижением ЖЕЛ; в/смешанные, когда имеют место и обструктивные, и рестриктивные поражения легких [Валиев Р.Ш., Валиев Н. Р., 2017 Чурилов Л.П., 2017].

При ТЛ и СЛ смешанные нарушения находили одинаково часто - у  $35,8 \pm 6,6\%$  и у  $37,1 \pm 7,5\%$  больных соответственно ( $p > 0,05$ ) - таблица 21.

Обструктивные нарушения при СЛ ( $45,2 \pm 7,7\%$ ) находили в три раза чаще, чем при ТЛ  $15,1 \pm 4,9\%$  ( $p < 0,05$ ), а рестриктивные нарушения, наоборот, в 3 раза чаще отмечались при ТЛ ( $49,0 \pm 6,9\%$ ), чем при СЛ ( $16,7 \pm 5,8\%$ ; ( $p < 0,05$ ).

При ТЛ суммарно рестриктивные и смешанные нарушения в тканях легких обнаружены у  $84,8\%$  больных, а при СЛ преобладали суммарно обструктивные и смешанные нарушения, которые отмечались у  $82,3\%$  пациентов.

Таблица 21 - Частота обструктивных, рестриктивных и смешанных нарушений функции легких у больных туберкулезом и саркоидозом легких ( $M \pm m\%$ )

Виды Нарушений	1-я группа		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Обструктивные	8	$15,1 \pm 4,9$	19	$45,2 \pm 7,7\#$
Рестриктивные	2	$49,0 \pm 6,9$	7	$16,7 \pm 5,8\#$
Смешанные	19	$35,8 \pm 6,6$	16	$37,1 \pm 7,5$

Примечание: # - Разница показателей частоты в 1-й и 2-й группах достоверна ( $p < 0,05$ ).

Картина, присущая группе больных с ТЛ, очевидно, была связана с наличием пациентов с фиброзно-кавернозной и инфильтративной формами болезни, нарушающими растяжимость легких на вдохе и сокращающими поверхность газообмена. Это соответствует наблюдениям ряда других авторов [Muñoz-Torrero M. et al., 2016]. Обнаруженная нами тенденция к обструктивному паттерну развития дыхательной недостаточности при СЛ, казалось бы, противоречит классическому причислению этого заболевания к кругу рестриктивных паренхиматозных легочных нарушений. Но это соответствует полученным в последние 15-20 лет данным о высокой частоте

поражения воздухоносных путей при саркоидозе и бронхоконстрикторных эффектах биорегуляторов, вырабатываемых в саркоидозных гранулемах. Обструктивные явления оказались доминирующими в когортах саркоидозных пациентов во многих исследованиях [Laohaburanakit P., Chan A., 2003; Morgenthau A.S., Teirstein A.S., 2011].

Иногда обструктивные поражения при СЛ, коррелирующие с рентгеновскими признаками вовлечения бронхов, сочетались с рестриктивными, коррелирующими с фиброзом паренхимы [Nunes H. Est al., 2012; Vaughman R.P. et al., 2012].

#### **4.2 Результаты лучевой диагностики состояния органов дыхания у больных при туберкулезе и саркоидозе легких**

Всем пациентам проводили рентгенологические исследования (табл.22). Оказалось, что при обоих гранулематозах те или иные признаки поражения легких были явными одинаково часто: в 1-й группе у 49 человек ( $92,5 \pm 3,5\%$ ), во 2-й группе у 40 пациентов ( $95,2 \pm 3,6\%$ ;  $p > 0,05$ ) - рис. 16-17. Но признаки по своему спектру отличались: при СЛ у  $71,4 \pm 7,0\%$  больных выявлялись увеличенные лимфоузлы средостения, что было в 3,4 раза чаще, чем у пациентов с ТЛ ( $20,8 \pm 5,6\%$ ) с высокой степенью статистической значимости ( $p < 0,001$ ). Синдром матового стекла наблюдался только в группе больных СЛ, у 7 человек ( $16,7 \pm 5,8\%$ ) и ни разу не отмечался при ТЛ. В то же время плевральный выпот был выявлен при рентгенологическом исследовании только при ТЛ, у 7 пациентов ( $13,2 \pm 4,6\%$ ).

Таблица 22 - Частота патологических находок при рентгенографии легких у больных туберкулезом и саркоидозом ( $M \pm m$  %).

Показатели	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=42)	
	Абс.	$M \pm m$ %	Абс.	$M \pm m$ %
Увеличение лимфатических узлов	11	$20,8 \pm 5,6$	30	$71,4 \pm 7,0\#$
Синдром матового стекла	-	$0,0 \pm 0,0$	7	$16,7 \pm 5,8\#$
Единичные крупные очаги	31	$58,5 \pm 6,8$	3	$7,1 \pm 3,9\#$
Плевральный выпот	7	$13,2 \pm 4,6$	-	$0,0 \pm 0,0\#$
Общее число признаков / на 1 человека	49 / 0,92		40 / 0,96	

Примечание: # - различия показателей частоты между 1-й и 2-й группами больных достоверны ( $p < 0,05-0,001$ ).



Рисунок. 16 - Рентгенограмма легких при СЛ (собственное наблюдение)

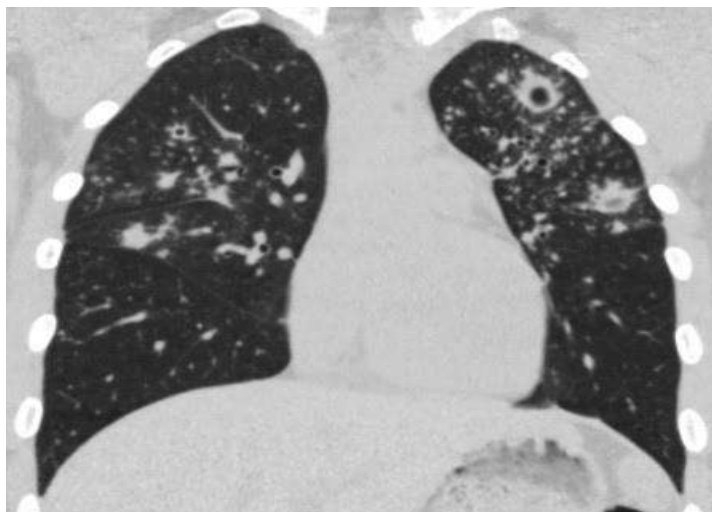


Рисунок 17 - Рентгенограмма легких при ТЛ (собственное наблюдение)

Наиболее часто выявляемым рентгенологически признаком при ТЛ были единичные крупные очаги поражения, (у  $58,5 \pm 6,8$  % больных), тогда как у больных СЛ частота их обнаружения была значимо ( $p < 0,05$ ) ниже и составила лишь  $7,1 \pm 3,9$ %, что было в 8,2 раз меньше, чем в группе ТЛ.

Таким образом, рентгенологическое исследование выявляло патологию легких не у всех обследованных больных с ТЛ и СЛ (в последнем случае это происходило несколько чаще), что совпало с данными литературы [Карпов Д.С., Константинова С.Б., 2016].

Преимуществом компьютерной томографии (КТ) перед рентгенологическим исследованием легких является возможность уменьшения толщины томографического слоя до 0,5–1 мм при выполнении спирального (непрерывного) сканирования и получения большего количества томографических срезов, а, значит, и более детальной информации о состоянии легочной ткани [Marchiori E. et al., 2010].

Как и при рентгенографии легких, ведущим признаком при СЛ была лимфаденопатия средостения, которая отмечена в  $95,2 \pm 3,4$ % наблюдений, в 4,2 раза чаще, чем при ТЛ ( $22,6 \pm 5,8$ %;  $p < 0,001$ ) – таблица 23.

Таблица 23 - Частота выявления патологических проявлений туберкулеза и саркоидоза легких при компьютерной томографии ( $M \pm m$  %).

	Абс.	$M \pm m$ %	Абс.	$M \pm m$ %
Лимфаденопатия средостения	12	$22,6 \pm 5,8$	40	$95,2 \pm 3,4^*$
Единичные крупные очаги поражения легких	31	$58,5 \pm 6,8$	3	$7,1 \pm 3,9^*$
Синдром матового стекла	-	$0,0 \pm 0,0$	14	$33,3 \pm 7,3^*$
Мелкоочаговая диссеминация ткани легких	12	$22,6 \pm 5,8$	28	$66,7 \pm 7,3^*$
Синдром консолидации	-	$0,0 \pm 0,0$	3	$7,1 \pm 3,9$
Массивный фиброз ткани легких	1	$1,9 \pm 1,9$	5	$11,9 \pm 5,0$
Бронхоэктазы	15	$8,3 \pm 6,2$	3	$7,1 \pm 3,9^*$
Плевральный выпот	6	$11,3 \pm 4,3$	2	$4,8 \pm 3,4$
Всего признаков /на 1 человека	$77/1,5$		$98/2,3$	

Примечание: \*- различия показателей частоты между 1-й и 2-й группами больных достоверны ( $p < 0,05 - 0,001$ )

При СЛ в 3 раза и в 6,2 раза чаще ( $p > 0,05 - < 0,05$ ), чем в группе пациентов с ТЛ, отмечались такие признаки, как мелкоочаговая диссеминация ( $66,7 \pm 7,3\%$ ) и массивный фиброз ткани легких ( $11,9 \pm 5,0\%$ ).

Лимфатические узлы средостения имели шаровидную или овоидную форму, однородную структуру и гладкие четкие контуры без



перифокальной инфильтрации и склероза. У трети пациентов ( $33,3 \pm 7,3\%$ ) с СЛ в структуре лимфоузлов обнаруживались кальцинаты, которые проявлялись в виде множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов. Этот признак расценивался как симптом «матового стекла», морфологическим субстратом которого является множество мельчайших очагов поражения ткани легких. Симптом «матовое стекло» при ТЛ не находили ни разу ( $p < 0,001$ ). В 3 случаях ( $7,1 \pm 3,9\%$ ) отмечен синдром консолидации, причем только в группе больных СЛ.

В то же время у пациентов с ТЛ достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявлялись единичные крупные очаги, бронхоэктазы и плевральный выпот, соответственно в  $58,5 \pm 6,8\%$ ,  $28,3 \pm 6,2\%$  и  $11,3 \pm 4,3\%$  случаев, в то время как в группе пациентов с СЛ эти признаки отмечались, соответственно, только в  $7,1 \pm 3,9\%$ ,  $7,1 \pm 3,9\%$  и у  $4,8 \pm 3,4\%$  случаев, то есть, реже, соответственно, в 8,2, в 4,0 и в 2,4 раза - рис. 18.

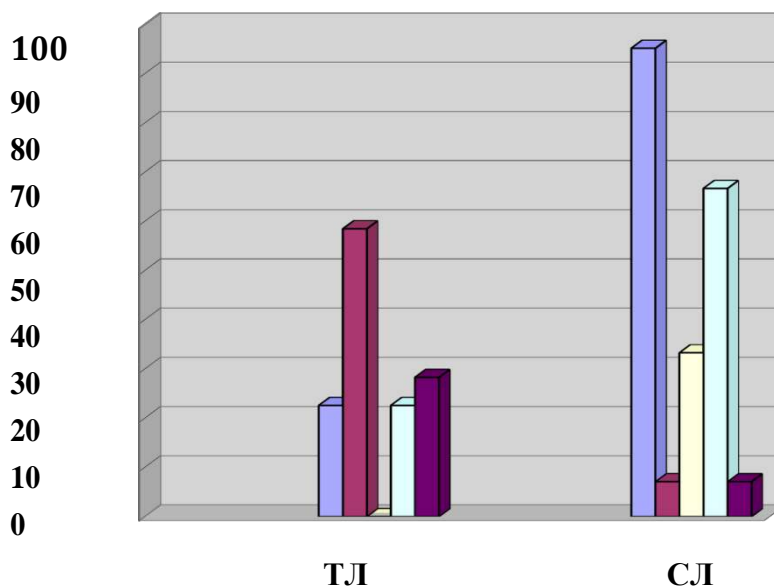


Рисунок. 18 - Частота основных КТ-признаков поражения легких при ТЛ и СЛ (%).

Примечание: порядок – лимфаденопатия, единичные крупные очаги, синдром матового стекла, мелкоочаговая диссеминация, бронхоэктазы

При КТ отмечали не только выраженный полиморфизм очаговых

изменений, но и суммарно большее, чем при рентгенографии, количество признаков поражения легких (при ТЛ - 77 признаков у 53 пациентов - 1,5 на человека; в то время, как при СЛ - 98 признаков у 42 пациентов - 2,3 на человека - рис. 19), а патоморфологическим субстратом этого было множество мельчайших очагов поражения ткани легких, которые располагались вдоль бронхосудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное, «четкообразное», утолщение интерстициальных структур легких – рис. 17. Эти данные совпадали с данными литературы [Miranda E.J. et al., 2011].

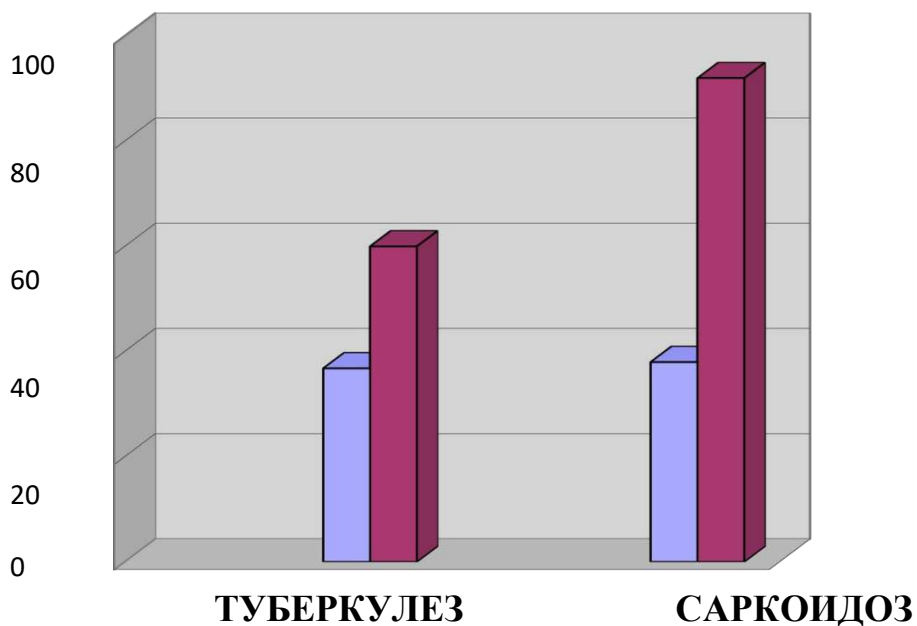


Рисунок.19 - Число признаков поражения легких при рентгенографии и КТ на 1 человека при ТЛ и СЛ (усл. ед.).

Таким образом, наиболее характерными признаками поражения легких при КТ были: лимфаденопатия, мелкоочаговая диссеминация ткани легких синдром «матового стекла» (более характерны для СЛ), единичные крупные очаги поражения легких и бронхоэктазы (чаще отмечавшиеся при ТЛ) - рис. 20, 21.



Рисунок 20 - Компьютерная томография при саркоидозе легких (собственное наблюдение)



Рисунок 21 - Компьютерная томография при туберкулезе легких (собственное наблюдение)

Выше, в разделе 4.1, шла речь связи бронхоконстрикторных биорегуляторов, выделяемых саркоидными гранулемами, и преимущественно обструктивных нарушений функции легких при СЛ, которые подтверждали бронхолегочное вовлечение. При ТЛ – отмечались, преимущественно – фиброз и инфильтраты. При лучевых методах диагностики картина СЛ была связана с такими проявлениями, как

лимфаденопатия, мелкоочаговая диссеминация в ткани легких, синдром «матового стекла», что соответствовало данным литературы [Baughman R.P. et al., 2012; Cottin V. Muller-Quernheim J. , 2012; Nunes H. E5t al., 2012]. Интересно, что некоторые из подобных изменений в последнее время отнесены и при новой коронавирусной инфекции [Moazzam M. et al., 2020].

В целом, с помощью лучевых методов диагностики у больных ТЛ и СЛ (таблицы 23, 24, рис. 16, 17) были подтверждены признаки поражения легких, которые имели свои характерные особенности для каждого заболевания [Зими́на В.Н. и др., 2016; Fritscher-Ravens A. et al., 2011]; Reich J.M., 2012; Spagnolo P. et al., 2012; Santiago J.F., 2015].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, всего было обследовано 53 пациента с ТЛ (1-я группа), 42 – с СЛ (2-я группа) и 30 практически здоровых человек составили контрольную группу.

По основным анамнестическим параметрам (возраст, частота соматической патологии, курение) группы статистически значимо не различались, были сопоставимы.

На момент обследования больные были в компенсированном состоянии, но для пациентов с ТЛ были характерны жалобы на кашель, отхаркивание мокроты, боли в грудной клетке, кровохарканье (в  $45,3 \pm 6,8\%$ ,  $18,9 \pm 5,4\%$ ,  $18,9 \pm 5,4\%$  и  $7,6 \pm 3,7\%$  наблюдений соответственно), что было в 1,7, 3,9, 2,7 и 7,6 раза соответственно чаще ( $p > 0,05$ ), чем у пациентов с СЛ. Наоборот, арталгии при СЛ были отмечены у  $28,6 \pm 7,0\%$  пациентов, что было в 7,5 раза чаще, чем при ТЛ ( $у 3,8 \pm 2,7\%$ ;  $p < 0,001$ ).

При ТЛ ни разу не было жалоб на миалгии, узловатую эритему и наличие полного синдрома Лёфгрена, а в группе больных СЛ эти проявления отмечены соответственно в 4,8%, 7,1% и 7,1% наблюдений ( $p > 0,05$ ). При ТЛ и СЛ была сравнительно высокая частота жалоб на слабость, недомогание ( $у 30,2 \pm 6,3\%$  и  $42,9 \pm 7,6\%$  соответственно;  $p > 0,05$ ), - у каждого третьего пациента в группах было повышение температуры тела, раздражительность, нарушение сна ( $p > 0,05$ ).

Эти жалобы косвенно указывали на синдром избыточного системного действия аутокоидов (ИСДА) провоспалительного характера («общую интоксикацию»).

В показателях клинического анализа крови при ТЛ и СЛ (в меньшей степени), в сравнении с данными здоровых лиц, средние гематологические параметры (кроме показателя СОЭ) не выходили за пределы общепринятых нормальных интервалов, но была отмечена одинаковая, неблагоприятная тенденция: достоверное падение среднего числа эритроцитов, возрастание

количества лейкоцитов и показателя СОЭ. При обострениях болезней анализы ухудшались, наличие у больных синдрома ИСДА подтверждалось и расчетными показателями ЛИИ и ЯИИ, соответственно). В сравнении с данными контрольной группы, средние показатели ЛИИ по Я.Кальф-Калифу (1939) в 1-й и 2-й группах оказались достоверно в два раза ниже (по  $0,4 \pm 0,02$  усл. Ед.) за счет присутствия в анализе крови эозинофилов. Показатели ЛИИ по А.Л.Костюченко-А.А.Соколову при ТЛ и СЛ также оказались одинаковыми, по  $0,97 \pm 0,03$  усл. ед, достоверно превышали таковой у здоровых доноров ( $0,86 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ).

Средние количественные значения показателя ЯИИ (Даштаянц Г.А., 1978) в 1-й, 2-й и в контрольной группах составили  $0,09 \pm 0,003$  усл. Ед.,  $0,07 \pm 0,003$  усл. Ед. и  $0,02 \pm 0,005$  усл. ед. соответственно, достоверно были выше у легочных больных, в большей степени при ТЛ ( $p < 0,05$ ). То есть, показатель ЯИИ точнее, чем показатель ЛИИ (расчет по Я.Я. Кальф-Калифу дал ложно-отрицательный результат), подтверждал наличие синдрома ИСДА (эндотоксикоза по старой терминологии и был более высок при ТЛ. В биохимическом анализе крови была отмечена такая же закономерность: средние значения показателей были в пределах общепринятой нормы, но оказались достоверно хуже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05-0,001$ ; по уровню глюкозы в крови разница была недостоверной). В самих группах легочных больных хуже были средние показатели у пациентов с ТЛ, но достоверно - только по уровню С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ). Это значило, что, несмотря на наличие тяжелой патологии легких и проявления ИСДА, гомеостазизирующие функции печени и почек при ТЛ и СЛ были, в основном, сохранены и диагностической значимости у больных ТЛ и СЛ в компенсированном состоянии изученные биохимические показатели крови не имели, кроме уровня С-реактивного белка.

Проявления ИСДА у легочных больных сопровождались характерными для воспаления изменениями иммунитета. Так, отмечали активацию

врожденного иммунитета при одновременном снижении резервов функции нейтрофилов по деструкции патогенов: 1/средние показатели спонтанного и стимулированного НСТ-тестов составили в группе контроля  $12,4 \pm 1,2\%$  и  $21,1 \pm 1,3\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ), достоверно повышались при ТЛ до  $20,7 \pm 1,5\%$  и  $25,2 \pm 1,4\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ), при СЛ – до  $19,6 \pm 1,6\%$  и  $27,1 \pm 1,3\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2021].

Средний индекс стимуляции (ИС – отношение стимулированного к спонтанному НСТ-тесту) в контроле составил  $1,7 \pm 0,06$  усл.ед., при ТЛ -  $1,2 \pm 0,04$  усл. ед. и при СЛ -  $1,4 \pm 0,05$  усл. ед. ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем) соответственно. При этом в группах больных разница средних показателей НСТ спонтанного и индуцированного была недостоверной ( $p > 0,05$ ), а по показателю ИС-достоверной ( $p < 0,05$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2021]..

Среднее содержание лимфоцитов в крови при ТЛ и СЛ было практически одинаковым, составляло  $34,4 \pm 0,4\%$  и  $35,8 \pm 0,6\%$ , достоверно выше, чем у практически здоровых людей ( $31,2 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ )). Относительное среднее содержание в периферической крови CD3+Т-лимфоцитов в 1-й, 2-й группах больных и в группе контроля составило соответственно  $74,6 \pm 7,3\%$ ,  $79,1 \pm 3,6\%$  и  $74,2 \pm 8,5\%$ , то есть, несколько повышалось при легочной патологии ( $p > 0,05$ ). При этом показатели относительного среднего содержания CD20+ В-лимфоцитов при ТЛ и СЛ были практически одинаковыми ( $12,8 \pm 0,4\%$ ,  $12,7 \pm 0,4\%$  соответственно), но достоверно выше, чем у здоровых лиц-  $11,7 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ) [Николаев А.Н. и соавт, 2021].

Процентное содержание натуральных киллеров (НК клеток) CD16+CD56+ в периферической крови в 1-й и 2-й группах пациентов составило  $13,4 \pm 0,8\%$  и  $11,0 \pm 0,9\%$ , соответственно, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе ( $9,3 \pm 1,0 \times 10^3/\text{мкл}$ ). Показатели среднего относительного содержания Т-хелперов (CD4+,% ) при ТЛ и СЛ были достоверно сниженными ( $31,9 \pm 1,6\%$  и  $32,2 \pm 1,4\%$ ) в сравнении с данными у

здоровых людей ( $37,2 \pm 1,7\%$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время содержание CD8+ в этих группах имело обратную зависимость, составило  $20,4 \pm 1,8\%$ ,  $15,9 \pm 1,1\%$  и  $15,3 \pm 1,0\%$  соответственно. При этом расчетный средний индекс CD4/CD8 при ТЛ, составил  $1,6 \pm 0,2$  усл. Ед. и достоверно отличался от показателя при СЛ -  $2,0 \pm 0,1$  усл. ед. и у здоровых людей -  $2,4 \pm 0,2$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) [Николаев А.Н. и соавт., 2021].

Таким образом, лимфоцитоиммунограммы имели однонаправленную динамику показателей относительного содержания иммунокомпетентных клеток при ТЛ и СЛ (хотя в последнем случае сдвиги были выражены в меньшей степени). При ТЛ отмечали наиболее значительное повышение уровней НК-клеток (киллеров), В-лимфоцитов (CD20+) при снижении индекса CD4+/CD8+, отражающих усиленную деструкцию тканей при возрастании степени ИСДА и активации ответа острой фазы на фоне воспалительного процесса в организме, что соответствует данным литературы (Рахматуллина И.Р. и Валиева Н.Г., 2003; Чурилов Л.П., 2021).

Ответственными за такие реакции являются цитокины и оказалось, что уровни ИЛ-2 были достоверно снижены ( $p < 0,05$ ) при ТЛ ( $38,8 \pm 7,9$  пг/мл) и при СЛ ( $46,2 \pm 11,2$  пг/мл;  $p > 0,05$  с группой ТЛ), по сравнению с уровнем в контрольной группе ( $98,5 \pm 6,4$  пг/мл). Этот факт свидетельствует о нарушении дифференцировки наивных Т хелперов по путям Th1 и Th2 при обеих гранулематозах при усилении аутореактивности иммунной системы легочных больных. С другой стороны средние концентрации ИЛ-4, были достоверно ( $p < 0,001$ ) повышены и при ТЛ, и при СЛ (между группами больных достоверно не различаясь -  $p > 0,05$ ) по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, составили  $32,9 \pm 9,2$  пг/мл,  $41,3 \pm 7,2$  пг/мл и  $4,2 \pm 0,8$  пг/мл соответственно. Повышение уровня ИЛ-4 при легочных болезнях по-видимому, отражало фиброзно-кавернозную стадию процесса при ТЛ, а при СЛ – особенности формирования саркоидных гранулем.

Содержание в плазме крови ИЛ-6 при ТЛ и СЛ составило  $6,0 \pm 1,3$  и



18,7±3,8 пг/мл и пг/мл ( $p<0,05$ ) соответственно, что было выше в 1,9 и в 5,7 раз соответственно, чем у здоровых людей (3,1 ±0,4 пг/мл;  $p<0,05$ ).

Активация клеточного иммунитета и ИСДА проявились в резком приросте системной концентрации одного из важнейших медиаторов «эндотоксикоза» и клеточной цитотоксичности [Чурилов Л.П., 2021] — ФНО- $\alpha$ , средние уровни которого в крови у больных ТЛ был чуть выше, чем в группе пациентов с СЛ - составили 114,2±11,3 пг/мл и 101,2±12,5 пг/мл ( $p<0,05$ ) соответственно, что было в 27 (ТЛ) и в 24 (СЛ) раза соответственно выше, чем в контрольной группе - 4,3±1,2 пг/мл ( $p<0,001$ ).

Средний уровень ИФН- $\gamma$  в крови у пациентов с ТЛ был достоверно выше, чем при СЛ (185,4±21,2 пг/мл и 146,7±11,3 пг/мл соответственно;  $p<0,05$ ) и в обеих группах больных этот показатель в 3,5 и в 2,8 раза выше, чем у здоровых лиц (50,9±1,6 пг/мл;  $p <0,001$ ).

Следует подчеркнуть, что уровни ИЛ-2 (индуктора Т-регуляторов), ИЛ-4 и ИЛ-6 (ингибитора дифференцировки Т-регуляторов) были в 1,2, в 1,3 и в 3,1 раза соответственно выше в группе пациентов с СЛ, чем при ТЛ. Уровни ФНО- $\alpha$  ИФН- $\gamma$ , напротив, был в 1,1 и в 1,3 раза выше в группе больных ТЛ. То есть, в целом, в соответствии с цитокиновой теорией R.S.Vone (1996) происхождения СПОН, отмеченные выше в клинике и анализах изменения отражали «компенсаторный противовоспалительный ответ» с проявлениями дисбаланса в провоспалительном звене цитокинов.

Анализ результатов показателей гуморального иммунитета показал, что у больных ТЛ и СЛ, в сравнении с данными у здоровых людей, имеет место угнетение синтеза антител класса Ig A, активация синтеза антител Ig M и Ig G, возрастание образования ЦИК низкомолекулярных (нмм) и ЦИК среднемолекулярных (смм). Эти изменения были более выражены при ТЛ, но разница в средних показателях при СЛ была достоверной ( $p<0,05$ ) только в отношении уровней Ig G и ЦИК смм. Эти данные подтверждают факт возрастания уровней аутоантигенов при ИСДА у легочных больных при

повреждении легочной ткани с активацией клеточного иммунитета, более выраженной при ТЛ.

В целом показатели ЭЛИ-теста у больных ТЛ и СЛ, профили их аутоиммунореактивности существенно отличались, при полярной динамике целого ряда показателей, хотя имели место и однонаправленные ее сдвиги. При этом в группе больных ТЛ значения изучаемых показателей со знаком «+», в сравнении с нормой, были в 10 пробах (значения +30% и более - в 6 из 10 тестах, в уровнях ААТ к  $\beta$ 1-адренорецепторам, к КiM-05 и др.), со знаком «-» - в 14 пробах (значения -20% и менее - в 9 из 14 тестов, в уровнях ААТ к дс-ДНК, к  $\beta$ 2-гликопротеину I и др.). При СЛ со знаком «+» было 15 проб, + 27,8% было в одной пробе (АТ к ОБМ), остальные тесты были при значительно меньших значениях); со знаком «-» было 9 проб (значения -20% и менее - при трех пробах, в уровнях ААТ к КiM-05, к AdrM-D/C-0 и к рецепторам инсулина). Эти данные свидетельствуют о мозаичности повреждений в организме при ИСДА у пациентов с ТЛ и СЛ и о фактической полиорганности процессов с наличием аутоиммунного компонента, более выраженного при СЛ. При этом средние показатели суммарной общей индивидуальной аутоиммунореактивности организма, оцененной в ЭЛИ-тесте, в группе пациентов с ТЛ были в 1,6 ниже, чем при СЛ ( $-43,7 \pm 5,2\%$  и  $-27,0 \pm 3,7\%$  соответственно;  $p < 0.05$ ). И средние уровни ААТ к тканям легких при СЛ были чуть выше средних уровней, а при ТЛ ощутимо падали, что можно связать либо с успешностью проводимой терапии, либо «парадоксом иммунного ответа организма» на МБТ при одновременной активации и анергии иммунокомпетентных клеток [Tang Y., Stratton C. W., 2018].

По частоте эндокринной патологии (сахарный диабет, болезни репродуктивной системы, щитовидной железы) группы больных с ТЛ и СЛ были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), но изучение гормонального профиля показало некоторые особенности: Прокальцитонин в крови здоровых людей

не отмечали, а при ТЛ и СЛ средняя концентрация этого биорегулятора составила  $2,3 \pm 0,3$  нг/мл и  $1,1 \pm 0,1$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно, подтверждая наличие ИСДА у легочных больных, более выраженного при ТЛ. Впервые в мировой практике выявленная нами при СЛ гиперпрокальцитонинемия, возможно, имеет нейроэндокринное происхождение, как компенсаторная реакция организма против нарушения кальциевого обмена.

Средний уровень кортизола у больных ТЛ ( $942,3 \pm 36,5$  нмоль/л) был выше, чем у пациентов с СЛ ( $895,4 \pm 42,6$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ), и оба показателя были существенно выше (в 1,7 и в 1,6 раза соответственно), чем у практически здоровых людей -  $543,2 \pm 45,5$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Этот факт гиперкортицизма, более выраженный при ТЛ, видимо, есть результат защитного сдерживающего влияния механизмов стресса на потенциально шокогенный ответ острой фазы ИСДА (Чурилов Л.П., 2021).

Средняя концентрация Т3 в группах больных ТЛ и СЛ была практически одинаковой ( $1,3 \pm 0,1$  нмоль/л и  $1,2 \pm 0,1$  нмоль/л соответственно;  $p > 0,05$ ), но в обеих группах была достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $1,7 \pm 0,1$  нмоль/л; ( $p < 0,05$ )). Этот факт расценивается нами как проявление синдрома «низкого трийодотиронина», характерного для кахектических и для аутоиммунных состояний (как инфекционной так и неинфекционной этиологии) и ИСДА. Аналогичные изменения наблюдались при изучении показателя Т4 в крови: при ТЛ, СЛ он в среднем составил  $78,2 \pm 4,6$  нмоль/л,  $67,2 \pm 8,2$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) соответственно, в обеих группах был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в контроле -  $97,0 \pm 1,7$  нмоль/л.

Средние уровни ТТГ в группах больных ТЛ и СЛ составили  $4,7 \pm 0,7$  и  $3,6 \pm 0,5$  нмоль/л, соответственно ( $p > 0,05$ ) и были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе -  $2,2 \pm 0,6$  нмоль/л, что могло свидетельствовать о том, что эутиреоз в группах легочных поддерживался ценой большего напряжения компенсаторных гипоталамо-гипофизарных механизмов. Такая

же закономерность была в показателях средних уровней пролактина в плазме крови у больных ТЛ была не достоверно выше, чем у пациентов с СЛ - составили  $11,2 \pm 2,5$  нг/мл и  $9,5 \pm 1,7$  нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ), в обеих группах больных были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $6,9 \pm 1,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Повышение уровня гормона в крови при ИСДА у больных ТЛ и СЛ было, видимо, связано с цитокинемией, тенденцией к субклиническому гипотиреозу, аутоиммунным компонентом в патогенезе гранулематозных заболеваний [Чурилов Л.П., 2017; Vorba V.V. et al., 2018].

Во всех группах средний уровень неактивной формы витамина D (25 (ОН) D) в плазме крови был ниже общепринятой нормы (20ng / ml ), даже у здоровых людей ( $19,3 \pm 1,6$  нг/мл), достоверно снижался при ТЛ ( $9,8 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) и при СЛ ( $13,2 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ). Мы связываем этот феномен гиповитаминоза D даже у здоровых людей с тем, что кровь для анализа забирались с апреля по июнь, когда инсоляция в районе г.Санкт-Петербурга еще сравнительно невелика. При этом средние уровни активной формы витамина D в плазме крови, в сравнении с показателями неактивной формы повышались ( $p < 0,001$ ) в группе контроля в 1,9 раза ( $35,5 \pm 1,9$  пг / мл), при ТЛ – в 3,7 раза ( $36,4 \pm 1,4$  пг / мл). при СЛ - в 3,8 раза ( $50,4 \pm 1,6$  пг / мл). Видно, что при ТЛ и у здоровых людей этот показатель был практически одинаков, а при СЛ - достоверно выше, чем при ТЛ и у здоровых ( $p < 0,001$ ).

Активация витамина D сопровождалась повышением в плазме крови средней концентрации антимикробного пептида LL-37 (кателицидина), которая составила: в группе контроля -  $39,8 \pm 2,1$  нг/мл, при ТЛ -  $47,1 \pm 2,2$  нг/мл, при СЛ -  $39,8 \pm 1,6$  нг/мл. То есть концентрация кателицидина была достоверно повышенной при ТЛ, в сравнении с данными при СЛ и у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), что совпало с данными А.А. Yamshchikov et al. (2010), которые связывали компенсаторный синтез кателицидина с дефицитом витамина D.

Вышеотмеченные изменения гормонального статуса, разница в показателях неактивной и активной форм витамина D и кателицидина свидетельствуют о значительном метаболическом ответе организма больных при ТЛ и СЛ (в меньшей степени), направленном на обеспечение защитной воспалительной реакции организма при ИСДА вследствие интоксикации при разрушительных патологических процессах в легких.

При исследовании функции внешнего дыхания по основным показателям (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25, МОС50 и МОС75) были выявлены три особенности:

1. Объемные показатели функции внешнего дыхания чаще были снижены при ТЛ, а для СЛ это было менее характерно.

2. Показатель индекса Тиффно «ниже нормы» был выявлен у каждого четвертого пациента с СЛ, что было чаще, чем при ТЛ, в 3,3 раза.

3. Среди показателей МОС25, МОС50 и МОС75, отражающих проходимость бронхиальной системы, «ниже нормы» при СЛ встречались в 20,9%, в 29,2% и в 45,8% случаев, что было в 1,6, в 2,2 и в 3 раза соответственно чаще, чем при ТЛ.

Эти данные свидетельствуют о том, что при ТЛ вентиляционная дыхательная недостаточность в большей мере развивается по рестриктивному типу, очевидно, из-за фибротических процессов, влияющих на растяжимость легких. При СЛ преимущественно идет развитие вентиляционной дыхательной недостаточности по обструктивному типу, с нарушением функции пассивного выдоха.

В целом при ТЛ суммарно рестриктивные и смешанные нарушения в тканях легких обнаружены у 84,8% больных, что, видимо, было связано с фиброзно-кавернозной и инфильтративной формами болезни. При СЛ преобладали суммарно обструктивные и смешанные нарушения, отмечены у 82,3% пациентов, что, видимо, было обусловлено высокой частотой поражения воздухоносных путей и бронхоконстрикторных эффектах

биорегуляторов, вырабатываемых в саркоидозных гранулемах.

При рентгенологическом исследовании оказалось, что при обоих гранулематозах признаки суммарного наличия признаков поражения легких в 1-й группе были у 49 человек (на одного человека – 0,92;  $92,5 \pm 3,5\%$ ), во 2-й группе - у 40 пациентов (на 1 человека – 0,95;  $95,2 \pm 3,6\%$ ;  $p > 0,05$ ), то есть недостоверно чаще. Но признаки эти по спектру отличались: при СЛ у  $71,4 \pm 7,0\%$  больных выявлялись увеличенные лимфоузлы средостения, что было в 3,4 раза чаще, чем у пациентов с ТЛ ( $20,8 \pm 5,6\%$ ;  $p < 0,001$ ). Синдром матового стекла наблюдался только в группе больных СЛ, у 7 человек ( $16,7 \pm 5,8\%$ ) и ни разу не отмечался при ТЛ. В то же время плевральный выпот был выявлен при рентгенологическом исследовании только при ТЛ, у 7 пациентов ( $13,2 \pm 4,6\%$ ). Наиболее часто выявляемым рентгенологически признаком при ТЛ были единичные крупные очаги поражения, (у  $58,5 \pm 6,8\%$  больных), тогда как у больных СЛ частота их обнаружения была в 8,2 раза реже ( $7,1 \pm 3,9\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Как и при рентгенографии легких, при КТ ведущим признаком при СЛ была лимфаденопатия средостения, отмечена в  $95,2 \pm 3,4\%$  наблюдений, в 4,2 раза чаще, чем при ТЛ ( $22,6 \pm 5,8\%$ ;  $p < 0,001$ ). При СЛ в 3 раза и в 6,2 раза чаще ( $p > 0,05$ - $< 0,05$ ), чем в группе пациентов с ТЛ, отмечались такие признаки, как соответственно мелкоочаговая диссеминация ( $66,7 \pm 7,3\%$ ) и массивный фиброз ткани легких ( $11,9 \pm 5,0\%$ ). Лимфатические узлы средостения имели шаровидную или овоидную форму, однородную структуру и гладкие четкие контуры без перифокальной инфильтрации и склероза. У трети пациентов ( $33,3 \pm 7,3\%$ ) с СЛ в структуре лимфоузлов обнаруживались кальцинаты, которые проявлялись в виде множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов. Этот признак расценивался как симптом «матового стекла», морфологическим субстратом которого является множество мельчайших очагов поражения ткани легких.

Симптом «матовое стекло» при ТЛ не находили ни разу ( $p < 0,001$ ).

В 3 случаях ( $7,1 \pm 3,9\%$ ) отмечен синдром консолидации, только в группе больных СЛ. В то же время у пациентов с ТЛ достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявлялись единичные крупные очаги, бронхоэктазы и плевральный выпот, соответственно в  $58,5 \pm 6,8\%$ ,  $28,3 \pm 6,2\%$  и  $11,3 \pm 4,3\%$  случаев, в то время как в группе пациентов с СЛ эти признаки были отмечены соответственно только у  $7,1 \pm 3,9\%$ ,  $7,1 \pm 3,9$  и у  $4,8 \pm 3,4\%$  пациентов, то есть, реже соответственно в 8,2, в 4,0 и в 2,4 раза.

Таким образом, наиболее характерными признаками поражения легких при КТ были: лимфаденопатия, мелкоочаговая диссеминация ткани легких синдром «матового стекла» (более характерны для СЛ), единичные крупные очаги поражения легких и бронхоэктазы (чаще отмечаются при ТЛ).

При КТ отмечали не только выраженный полиморфизм очаговых изменений, но и суммарно большее, чем при рентгенографии, признаков поражения легких (при ТЛ - 77 признаков у 53 пациентов - 1,5 на человека; при СЛ 98 признаков у 42 пациентов - 2,3 на человека), а морфологическим субстратом этого феномена было множество мельчайших очагов поражения ткани легких, которые располагались вдоль бронхососудистых пучков, междолевых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное, «четкообразное», утолщение интерстициальных структур легких.

В любом случае функциональные пробы и лучевые методы диагностики подтверждали наличие морфологических субстратов при ИСДА при ТЛ (преимущественно рестриктивные и смешанные нарушения функции при фиброзе и инфильтратах легочной ткани) и СЛ (преимущественно обструктивные и смешанные нарушения функции при бронхолегочном вовлечении).

## ВЫВОДЫ

1. Вследствие повреждения тканей организма при ТЛ и СЛ (в меньшей степени) из-за накопления аутоакоидов развивается синдром ИСДА с тенденцией к анемии, изменениями гемограммы по типу ответа острой фазы, повышением лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации,
2. В ходе нейроэндокринного ответа организма развивается повышение плазменной концентрации кортизола, гиперпролактинемия и нарастание уровня ТТГ.
3. При ТЛ и СЛ формируется гиперпрокальцитонинемия (причем для СЛ это выявлено впервые)
4. При ТЛ и СЛ (в меньшей степени) выявляется защитная активация врожденного иммунитета (повышение уровней НСТ-теста при снижении резервных бактерицидных возможностей гранулоцитов), а также адаптивного клеточного иммунитета (повышение общего числа лимфоцитов, Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров в крови, при снижении доли Т-хелперов, соотношения CD4+/CD8+) и гуморального иммунитета (угнетение синтеза антител класса Ig A при увеличении синтеза антител Ig M и Ig G с возрастанием образования ЦИК при дисбалансе в спектре провоспалительных и противовоспалительных цитокинов).
5. Выявлен гиповитаминоз D (в большей степени при ТЛ), который компенсировался повышенным уровнем его активированной формы (кальцитриола, в большей степени при СЛ), и витамин -D ассоциированного антимикробного пептида кателицидина (в большей степени при ТЛ).
6. Выявлены признаки активации аутоиммунитета при обоих гранулематозах, преимущественно при СЛ: при ТЛ - в отношении 10, а при СЛ в отношении 15 из 24 протестированных аутоантигенов. При



этом уровень пульмотропных аутоантител при ТЛ понижен, а при СЛ, наоборот, - повышен.

7. По данным функциональных проб и лучевых методов диагностики основной мишенью и патоморфологическим субстратом при ТЛ является легочная ткань, а при СЛ – дыхательные пути: при ТЛ характерны преимущественно рестриктивные и смешанные нарушения функции на фоне фиброза и крупных очагов инфильтрации в легочной ткани, в то время как при СЛ характерны, преимущественно, обструктивные и смешанные нарушения функции на фоне лимфаденопатии средостения и множества мельчайших очагов поражения ткани легких.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проблему дифференциальной диагностики ТЛ и СЛ затрудняет то, что большинство пациентов не предъявляют жалоб со стороны системы дыхания, длительное время находятся в стабильно компенсированном состоянии.

Тем не менее выполненный комплексный объем исследований позволяет нам предлагать следующий алгоритм действий специалистов:

1. На первом этапе проводятся меры по исключению ТЛ (флюорография, реакция Манту и пр.):

2. При анализе клинического и биохимического исследования крови следует уделять внимание выявлению, в том числе и с помощью расчетных показателей (ЛИИ и др.), отмеченных нами неспецифических синдромов ТЛ и СЛ – накопления аутокоидов и защитного воспалительного ответа (анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и др.), защитного напряжения функций органов естественной детоксикации (ОЕД - печень, почки);

3. Необходимо выполнение иммунограмм с оценкой неспецифического (НСТ-тест спонтанный и индуцированный, индекс секреции) иммунитета, анализом показателей клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, хелперы, цитотоксические клетки, клетки-киллеры с подсчетом соотношения СД4/СД8) и гуморального иммунитета с изучением уровней в крови Ig A, Ig A, Ig G и ЦИК нмм, ЦИК смм;

4. Для уточнения степени напряжения в иммунной системе следует проводить ЭЛИ-тест, который позволяет определить органы-системы-мишени и реализацию иммунного ответа организма (при ТЛ - блокада выработки ААТ к антигенам легочной ткани на фоне глубоких повреждений в некоторых других системах, при СЛ - подтверждение аутоиммунного, более легкого, но распространенного повреждения многих органов и систем, включая и легкие);

5. Инструментальные исследования с изучением спирограмм нужны для уточнения характера повреждения легких (при ТЛ преимущественно ритстриктивно-смешанные, при СЛ - преимущественно обструктивно-смешанные) и их функциональное состояние;

6. Лучевые методы диагностики в виде рентгенографии и КТ должны входить в «золотой стандарт» исследования больных с ТЛ и СЛ.

Результаты проведенных исследований позволяют нам ориентировать врачей на коррекцию дефицита витамина D и проведение плазмафереза, обладающего детоксикационным, противовоспалительным, рео-, иммунокорегулирующим и другими положительными эффектами с протезированием функций ОЕД организма. Учитывая воздействие этих процедур на многие звенья патогенеза ТЛ и СЛ, плазмаферез следует рекомендовать больным при рецидивирующем течении с сопутствующими заболеваниями ОЕД (печень, почки и др.), при плохой переносимости базовых лекарств. Последнее очень важно при ТЛ с множественной лекарственной устойчивостью к МБТ, а при СЛ максимального эффекта следует ожидать при сочетании плазмафереза с экстракорпоральной фармакотерапией кортикостероидами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Кириллические

1. Авдеева В.Б. Клинико-иммунологические показатели у пациенток с гнойно– воспалительными заболеваниями органов малого таза // Медико- социальные проблемы семьи. –2009. –Т.14 –№2. –С.68–71.
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких.2015 - Т1. -С. 19-24
3. Александровский Б.П., Баренбойм А.М. Дифференциальная диагностика в пульмонологии. - Киев: Здоров'я, 1973. - 206 с.
4. Альварес Фигероа М.В., Зюзя Ю.Р., Прокопенко А.В. и др. Диагностика сочетания туберкулеза и микобактериоза при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально значимые болезни. 2015. №4.– с.50-59.
5. Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8,№3. – С.7-11.
6. Арифханова С.И., Муслимов М.К., Закирова А.М. Исследование состава клеток в бронхоальвеолярном лаваже у больных туберкулезом легких // Мед. журн. Узбекистана. - 1991. - № 2. - С. 35-37.
7. Ахмеджанова З.М. Роль эфферентных методов в профилактике гнойно- септических осложнений после кесарева сечения у родильниц с хроническим пиелонефритом: Автореф. Дисс. Канд. Мед. наук.-СПб, 2010, 22 с.
8. Ашенова Г.Ж., Кузнецова К.М., Хоротэтто В.А., Караваева Ж.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Ямало-ненецком автономном округе за 2008-2017 гг. // Университетская Клиника-приложение. Мат. 2 межд. Медиц. Форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь.-Донецк, 2018.-с.11-15.

9. Бабанов С.А. Саркоидоз // Русский медицинский журнал. - 2013. - Т. 21, №29. - С. 1500-1504.
10. Багиров М.А., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С. и др. Показания к хирургическому лечению туберкулем легких в современных условиях. / Туберкулез и социально значимые болезни. 2018, № 2. – с.43-49.
11. Багишева Н.В., Мордык А.В., Горбатов Е.В. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): уточнение возможных рисков // Уральский мед. ж.-2017.-№9(153).- с.112-118.
12. Баласанянц Г.С., Галкин В.Б., Новиков Г.А. и др. Оказание паллиативной помощи больным туберкулезом // Медицинский альянс: клинические рекомендации.-2014.-№ 4.-с.31- 43
13. Баранова И.Н., Федоровский Н.М. и Федотов П.А. Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости//Вестник инт. Тер. –2000. –№ 3. –С.29–32.
14. Беляева И.В., Дарашкевич О.Н., Михайлова Л.Р., Яблонский П.К., Чурилов Л.П., Николаев А.В. Витамин-Д-зависимые механизмы врожденного иммунитета и аутоиммунитета при туберкулезе и саркоидозе // V Internat. Sympos. Interaction of the nervous and immune systems in Health and Disease. June 23rd -26th, 2015. Abstracts. St. Petersburg : IEM RAMS, p. 81.
15. Беляева И.В., Дарашкевич О.Н., Михайлова Л.Р., Яблонский П.К., Чурилов Л.П., Николаев А.В. Витамин-Д-зависимые процессы при ауто-иммунных и хронических инфекционных заболеваниях и инновационные методы их лечения / Мат-лы III Всеросс. научн.-практ. Конф. с межд. участием «Превентивная медицина-2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с социально значимыми заболеваниями». - Москва, 2015 г. С. 14 –16. ISBN 978-5-7249-2346-0

16. Беляева И.В., Михайлова Л.Р., Яблонский П.К. Чурилов Л.П., Николаев А.В. Раннее выявление патологических изменений при прогрессирующем туберкулезе и саркоидозе: новые подходы / Тез. III конгр. Нац. ассоц. фтизиатров. 2014 г. СПб.: Изд. НАФ, с. 86.
17. Беляева И.В., Чурилов Л.П., Михайлова Л.Р., Старшинова А.А., Яблонский П.К., Николаев А.В. Иммунологическое зеркало туберкулеза / Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4. № 5. С. 95-96
18. Беляева И.В., Чурилов Л.П., Михайлова Л.Р., Старшинова А.А., Яблонский П.К., Николаев А.В. Влияние витамина D на иммунитет больных активными формами туберкулеза и саркоидоза Детская медицина Северо-Запада. 2018. Т. 7. № 1. С. 39-40
19. Беляева И.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К., Николаев А.В. Кателицидины, витамин D и туберкулез // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер.11. 2013. Вып.3. С.3–18.
20. Беляков Н.А. Эндогенная интоксикация и лимфатическая система. // Эфф. Тер. – 1998. – Т.4, № 2. – С.11-16.
21. Борисова М. И., Савицкая Н.Г. Выявление туберкулеза в родильном доме общего профиля. // Туберкулез и социально значимые болезни. 2015. №1.– с.40-44.
22. Борисова Н.К., Аметов А.С., Хачатрян Е.И. и др., Состояние щитовидной железы у больных саркоидозом. Пробл. туберк. 1994;(2):35-37].
23. Бородулина Е. А., Осадчук А. М., Скворцова Е. С. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь, ВИЧ-инфекция - особенности коморбидности и мультиморбидности : монография - Самара : Офорт, 2017. - 105 с.
24. Браженко Н. А., Браженко О. Н. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения: монография. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 414 с.
25. Браженко Н.А. Саркоидоз в клинике туберкулеза органов

дыхания. 2015. – 240 с.

**26.** Бурнашева Л.С., Жданова С.Н., Яковлев А.А. Интеграционная эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции на модели Республики Саха. (Яку- тия). Владивосток: Медицина ДВ, 2017 — 113 с.

**27.** Валеева Г.А. Туберкулез легких и беременность: особенности течения, осложнения, исходы: Автореф. Дисс... канд. Мед. наук, Новосибирск, 2015.-22 с.

**28.** Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р. Патогенетическая терапия при туберкулезе органов дыхания: учебное пособие. - Казань : Медицина, 2017. – 60 с.

**29.** Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза. // Туберкулез и болезни легких. 2017. Том 95, №7.- С. 8-16.

**30.** Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Романова Л.А., Рязанов В.В., Дзюбан Д.А., Николаев А.В. Результаты комплексной эфферентной терапии у беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Труды IV конф. Нац. общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции:- Самара: АНО «Издательство СНЦ», 2019.- с. 18

**31.** Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Романова Л.А., Рязанов В.В., Садыкова Г.К., Николаев А.В. Методы эфферентной терапии в пролонгировании беременности при истмико-цервикальной недостаточности (два клинических наблюдения) // Педиатр, 2019, Т 10, вып.1.-С.101-104.

**32.** Ветров В.В., Николаев А.В. Первый опыт использования плазмафереза у женщин с саркоидозом легких при прегравидарной подготовке и при беременности / Труды IV конф. Нац. общества

специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции:-  
Самара: АНО «Издательство СНЦ», 2019.- с. 19

**33.** Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // Русский медицинский журнал. - 2014. - Т. 22, №5. - С. 356- 360.

**34.** Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. С.5.

**35.** Визель А.А., Гурылева М.Э., Визель Е.А. Проблемы лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. - 2004. - Т 6, №3. - С. 232-242.

**36.** Визель И.Ю. Шмелев Е.И. Визель А.А. Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста // Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. 2018. - Т. 10(1). - стр. 16-20.

**37.** Воинов В.А., Илькевич М.М., Карчевский К.С. и др. Плазмаферез в лечении интерстициальных болезней легких // Эфф. Терапия.- 2013.-Т.19.-№ 1.- с.62-63.

**38.** Вьюгов М.А. Эфферентная терапия в профилактике и лечении тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных при резус-конflikте: автореф. Дисс... канд. Мед. наук.-СПб, 2018, 22 с.

**39.** Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения // Украинский терапевтический журнал. - 2014. - Т 2 (41). - С. 95-100.

**40.** Галинская Л.А. Туберкулез. Профилактика и лечение. – М.,- Феникс, 2013.– 188 с.

**41.** Гуменюк Г.Л. Сравнительный анализ результатов лечения больных саркоидозом органов дыхания II и III стадии. // Украинский



терапевтический журнал. - 2015.- №1(44). - С. 55-62.

**42.** Гусейнов Г.К. Фтизиатрия. Учебник для студентов медицинских вузов. — Махачкала: Лотос, 2014. — 280 с.

**43.** Даниленко О.В., Смирнова Н.Н., Чурилов Л.П. Низкая обеспеченность витамином D у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Таврич. мед.-биол. вестник, 2017; 20(4): 50-60

**44.** Демидик С.Н., Вольф С.Б. Иммунокоррекция в комплексном лечении туберкулеза легких. Гродно: ГрГМУ, 2016. — 144 с.

**45.** Джоджуа Т.В. Профилактика и интенсивная терапия полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии: Автореф. дисс. доктора мед. наук.- Донецк, 2018.

**46.** Дробот Н.Н. Тестовые задания для самостоятельной работы и контроля знаний студентов по фтизиатрии. / Учебное пособие. — М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017. — 239 с.

**47.** Зайцев А. А., Антипушина Д. Н., Сивокозов И. В. Саркоидоз в пожилом возрасте: клиническое наблюдение // Клиническая геронтология. 2015. -№ 11–12. С. 39–43.

**48.** Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. Изд-е 3-е, дополн. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007: 756 С.

**49.** Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.-Медицина, 1989.

**50.** Зимина В.Н., Гаврилов П. В., Мастерова И.Ю. Лучевая диагностика туберкулеза различных локализаций на фоне ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс].-Санкт- Петербург,2016.

**51.** Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.Я., Умутбаева Г.Б., Чурилов Л.П. Туберкулез сегодня: Основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Российские биомедицинские исследования. 2018. Т. 3. № 4. С. 24- 34.

**52.** Зоркальцева Е. Ю., Огарков О. Б., Звонкова С. Г. Некоторые генетические механизмы при туберкулезе у детей. - Иркутск : ИГМАПО, 2016.- 115 с.

**53.** Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. / Туберкулез и социально значимые болезни. 2018, №3. - с.43-49.

**54.** Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении // Врач.дело. – 1941. – № 1. – С.31-36.

**55.** Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Туберкулез и обмен липидов // Туберкулез и болезни легких. 2016;94(6):53-63.

**56.** Кандрычын С.В. Региональная дифференциация показателя смертности от туберкулеза в Российской Федерации (1975-2014 гг.)// Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №4. С.45-51.

**57.** Карпов Д.С., Константинова С.Б. Роль цифрового флюорографического обследования в ранней диагностике легочных форм туберкулеза в современных условиях: методические рекомендации.- Великий Новгород, 2016. - 20 с.

**58.** Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. / Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. 2017. - №18. – с. 1288-1295.

**59.** Клигуненко Е.Н., Васильченко С.Л., Чумаченко Н.Г. и др. Применение эфферентных методов детоксикации организма в комплексной терапии осложненных гнойно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. // медико-социальные проблемы семьи.-2004.- Т9.-№1.-с. 140-145.

**60.** Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета

к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука, 1985: 304 с

**61.** Ковалева С.А., Ница Н.А., Николаев А.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов крови при саркоидозе / «Фундам. наука и клинич. медицина — Человек и его здоровье»: Тезисы XV Юбилейной всеросс. медико-биолог. Конф. молодых исследователей (с международным участием). — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2012. — 412 с.

**62.** Колпакова Т.А. Лекарственные нефропатии у больных туберкулезом легких с отягощенным аллергологическим анамнезом. // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т.94,№10. С.40-43.

**63.** Король О.И., Лозовская М.Э., Пак Ф.П. Фтизиатрия. Справочник. СПб.: Питер, 2010: 290 с

**64.** Костюченко А.Л., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз. В кн.: Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. – СПб. – 2001. – С.34—357

**65.** Кулиш Скак, Нуртазина Ж.Б., Табриз Н.С.. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Обзор литературы // Наука и здравоохранение,2016;6;179- 192.

**66.** Лапшина С.М., Мозговой В.В., Иваницкая Т.В., Задорова Н.К. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от теста лекарственной чувствительности // // Университетская Клиника- приложение. Мат. 2 межд. медиц. форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь.-Донецк, 2018.-с.200-203.

**67.** Ловачева О.В., Евгущенко Г.В. Клеточный состав бронхоальвеолярного смыва при туберкулезе легких // Пробл. туб. - 1998. - № 3.- С. 32-36.

**68.** Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки и обменных процессов в организме. // Эффер.Тер. – 2000. – Т.6, № 4. – С.3-12.

**69.** Малышев С.М., Пойда М.Д., Ница Н.А., Николаев А.В.

Аутоиммунитет при туберкулезе и саркоидозе легких / *Фундамент. наука и клинич. медицина — Человек и его здоровье: Тезисы XVI Всеросс. медико-биолог. Конф. молодых исследователей (с межд. участием).* — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2013. — 512 с.

**70.** Межебовский В.Р., Межебовский А.В., Саликова Н.А. Особенности проявлений саркоидоза среди населения городов и сельской местности Южного Урала. // *Оренбургский медицинский вестник.* - 2014. - Т. 2, №4. - С.70-74.

**71.** Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г. *Фтизиатрия.* 2-е изд., перераб. и доп. — М. ГЭОТАР-Медиа. 2015. — 520 с.

**72.** Мордык А. В. *Туберкулез и женское репродуктивное здоровье: учебное пособие.* - Омск : Полиграфический центр КАН, 2015. - 137 с.

**73.** Мохрякова Т.Е, Синицын М. В. *Туберкулёз у больных ВИЧ-инфекцией.* - Москва : Триада, 2016. - 19 с.

**74.** Насонкин О.С., Чурилов Л.П. Трансляционное взаимодействие патофизиологии и военной медицины в мировой истории учения о шоке. В кн. *Патофизиология — военной медицине.* СПб: Изд. ВМедА им. С.М. Кирова, 2020; 2: 41-95. *национ. ассоциац. фтизиатров, 2012 г.* СПб.: Изд-во Нац. ассоц. фтизиатров, 2012.- с. 430– 432.

**75.** Неговский Н.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. *Постреанимационная болезнь.*- М. – 1987.-480 С.

**76.** Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. // *Туберкулез и болезни легких.* 2018; Том. 96, №8. - стр.15-24.

**77.** Никитин В.А., Попов А.В., Титова Л.А., Васильева Л.В. Лазерно- ультразвуковая терапия в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких. // *Туберкулез и болезни легких.* 2018; Т.96, №8, С. 31-36.

**78.** Никитина И.Ю. Особенности дифференцировки лимфоцитов CD4 у больных туберкулезом легких: Автореф. Дисс. Канд мед. наук.- М.,

2013.- 22 с.

**79.** Николаев А.В. Возможности иммунологического ЭЛИ-теста в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких // Медицинский вестник Башкортостана, 2019, Том: 14, Номер: 3 (81).- с 26-33.

**80.** Николаев А.В. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулезом и саркоидозом легких // Вятский медицинский вестник. 2020. № 1 (65). Издат: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" МЗ РФ (Киров).- 2020. С. 40-46.

**81.** Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 5. – С. 37–50.

**82.** Николаев А.В., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. Взаимодействие воспаления, стресса и ответа острой фазы при легочных гранулематозах: гиперпрокальцитонинемия при саркоидозе. Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6. № 1. С. 3-12.

**83.** Николаев А.В., Чурилов Л.П. Иммунологические звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких // Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2020; 15(2): 700-719.

**84.** Ница Н.А., Полетаев А.Б., Степаненко Т.А., Чурилов Л.П., Яблонский П.К., Николаев А.В. Аутоиммунитет при туберкулезе и саркоидозе / Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. Материалы I конгресса национальной ассоциации фтизиатров, 18-20 октября 2012г. СПб.: Изд-во Нац. ассоц. Фтизиатров, 2012.- с. 430-432.

**85.** Ница Н.А., Чурилов Л.П., Полетаев А.Б., Степаненко Т.А., Яблонский П.К., Николаев А.В. Аутоиммунитет при туберкулезе и саркоидозе

/ Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации Мат. I конгресса

**86.** Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. История развития и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон) // Здоровье нации. 2015. №1. С.2–4.

**87.** Павлунин А.В. (ред.). Особенности течения первичного туберкулеза в разных возрастных группах : учебное пособие.- 3-е изд. - Нижний Новгород : Изд-во НижГМА- ПИМУ, 2018. - 108с.

**88.** Перельман М. И., Богадельникова И. В. Фтизиатрия.- Москва : ГЭОТАР- Медиа, 2015. - 445 с.

**89.** Перельман М.И., Михайлова Ю.В. Туберкулез в Российской Федерации: аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.-М., 2015. - 311 с.

**90.** Перельман М.И., Фтизиатрия / Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. и др. / Под ред. М.И. Перельмана - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 512 с;

**91.** Плотников В.П., Перминова И.В., Черных Е.Е., Лаптев С.П. Случай сочетания рака легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. // Туберкулез и болезни легких. 2019, Том 97. №1. - стр. 35-40.

**92.** Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2015 году (статистические материалы). / под ред. Скорнякова С.Н. Екатеринбург. ФГБУ УНИИФ. 2016. 405 с.

**93.** Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Технология ЭЛИ-Висцеро-Тест (молекулярная диспансеризация). Методические рекомендации для врачей. Изд-е 8-е, переработ. и дополн. М.: МИЦ Иммунокулус, 2019; 84 с. илл. URL: [www.biomarker.center](http://www.biomarker.center).

**94.** Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины).- Москва: МИКЛОШ, 2010. – 220с.

**95.** Пушкарев М.С., Тибекина Л.М., Чурилов Л.П. Современные представления о нейросаркоидозе: патогенез, клинические проявления, диагностика // Неврология нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. – Т. 11.– №3 . – стр. 104–109.

**96.** Скорняков С.Н. Сабадаш Е.В. Медвинский И.Д. и др. Современные методы доклинической диагностики поражения органа зрения при саркоидозе // Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. 2018. - № 3(1). - стр. 9-11.

**97.** Скурыдин С.В, Широхова Н.М., Карабиненко А.А., Куприянов А.Н. Клинико- диагностическое значение изучения содержания пульмотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста // Росс. иммунол. ж., 2010, том 4(13), № 1, с. 60–67.

**98.** Соболевская П.А., Строев Ю.И. Чурилов Л.П., Николаев А.В. Тироидит Хасимото, витамин D и туберкулез Тез. III конгр. Нац. ассоц. фтизиатров. 2014 г. СПб.: Изд. НАФ, с. 70.

**99.** Сопрун Л.А., Акулин И.Б., Гвоздецкий А.Н., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Связанные с урбанизацией факторы заболеваемости сахарным диабетом первого типа. Биосфера, 2018; 10(4): 282-292

**100.** Старевская С.В., Голобородько М.М., Берлева О.В. и др. Саркоидоз у подростков // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №4. - С. 62-64.

**101.** Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В. и др. Способ прогнозирования развития туберкулеза у здоровых лиц. Патент на изобретение RU 2707571 С1, 28.11.2019. Заявка № 2018136193 от 12.10.2018.

**102.** Стерликов С.А., Русакова Л.И., Белиловский Е.М., Пономарев

С.Б. Оценка доли больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя среди пациентов различных регистрационных групп // Туберкулез и социально значимые болезни. 2018. №1. - С.6-12.

**103.** Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. В кн. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: Медкнига-ЭлБИ, 2017: 325-339.

**104.** Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Николаев А.В. Витамин D, иммунная система и хронические инфекции / Междунар. агропром. конгресс «Агрорусь-2012. Инновации – основа модернизации АПК». СПб, 2012 г. Мат. для обсуждения. СПб.: Изд-во СЗРиЦ Россельхозакадемии, СПбГАУ, ЗАО «Экспофорум». – с. 154 – 156.

**105.** Суцая О.В., Яблонский П.К. Влияние методов эфферентной терапии на уровень содержания кортизола и веществ средней молекулярной массы у больных с бронхиальной астмой // Эфф. Терапия.-1999.-Т 5.-№ 4.- с.64- 65.

**106.** Терпигорев С.А., Ильченко В.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов // Альманах клинической медицины. - 2014. - №35. - С. 42-48.

**107.** Терпигорев С.А., Палеев Ф.Н. Надежность оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе легких по уровню лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и неоптерина крови // Альманах клинической медицины. – 2014. - № 35. – С. 38–41.

**108.** Терпигорев, С. А. Саркоидоз: учебное пособие.-М., МОНИКИ, 2013. - 27 с.

**109.** Титюхина М.В., Родина О.В. Роль экстракорпоральных методов детоксикации в комплексном лечении туберкулеза / Тезисы 1V конф. Национального общества специалистов в области гематофереза и



экстракорпоральной гемокрекции-Самара, 2019.-с.53.

**110.** Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Изучение способности микобактерий туберкулеза к размножению в альвеолярных макрофагах пациентов, прошедших курс противотуберкулезной терапии // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т.97, №1. С. 68-69.

**111.** Харлап С.И., Эксаренко О.В., Щеголева Т.А., Разумова И.Ю., Вашкулатова Э.А. «Глазной саркоидоз» - методы исследования, критерии установления диагноза, лечение // Высокие технологии офтальмологической помощи – северным регионам России: V окружная научно–практ. конф.: Сб. ст.– Х.-М., 2012. – С.13-18.

**112.** Цогоева Л.М., Снопков Ю.П., Лаврова Е.В., Павлова Е.А. лихорадка неясного генеза (в помощь практикующему врачу). Медицина неотложных состояний. 2014. № 5 (60). - С. 40-45.

**113.** Чурилов Л.П. (ред.) и др. Практикум по экспериментальной и клинической патологии. Изд. 3-е. СПб.: СпецЛит, 2017. - 600 с.

**114.** Чурилов Л.П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики/ / Вестн. С.-Петербур. ун-та. Сер. 11. – 2009. – вып. 3. – С. 3–23.

**115.** Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Изд-е 5-е. СПб.: Медиздат-ЭЛБИ, 2021: 656 с.

**116.** Чурилов Л.П., Николаев А.В. История изучения саркоидоза / 12-я междунар. Науч. – практ. конф. по истории медицины и фармации : сборник материалов / Ред. Э.А.Вальчук и др. Гродно : ГрГМУ, 2012. -с210-212.

**117.** Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Николаев А.В. Витамин D, иммунная система и хронические инфекции / Междунар. Агропромышл. конгресс. Иновации- основа модернизации АПК: материалы для обсуждения. – СПб., 2012. – 188 с.

**118.** Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году, монография. М. 2014.- 244 с.

**119.** Широхова Н.М., Карабиненко А.А., Стороженков Г.И. и др. Роль пульмональных аутоантител в иммунопатогенезе внебольничной пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста // Росс. Мед. журнал.-2011.-№ 1.-с 3-8

**120.** Шпрыков А. С. Классификация туберкулеза: история и современность. Формулировка и кодирование диагноза у больных туберкулезом: учебное пособие. - Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2017. - 84 с.

**121.** Шурыгин А. А. и др. Неотложные состояния при туберкулезе легких: учебное пособие. - Пермь: ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, 2016. - 91 с.

**122.** Эргешов А. Э. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. - Москва: Галлея-Принт, 2017. - 521 с.

**123.** Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров // Туберкулез и болезни легких.2016. -9 -39-43

**124.** Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с.

#### **Латинические:**

**125.** Abbas A.K., Lichtman A., Pillai S. Basic Immunology. 6th Edition. Elsevier: Amsterdam a.e. - 2019. - 336 P.

**126.** Abbasi A.A., Chemplavil J.K., Farah S. et al. : Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. Ann Intern Med 1979. - Т 90. – P. 324-328.

**127.** Abedini A., Kiani A., Emami H., Touhidi M.H. Serum Procalcitonin Level as a Predictor of Bacterial Infection in Patients with COPD Exacerbation. Tanaffos. – 2019 – Т.18(2). – P. 112-117.

**128.** Adams J.S., Ren S.Y.. Autoregulation of 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis in macrophage mitochondria by nitric oxide. Endocrinology. 1996. – Vol. 137(10). - P4514-4517. doi:10.1210/endo.137.10.8828516.

**129.** Adrianto I., Lin C.P., Hale J.J. et al. Genome-wide association study of African and European Americans implicates multiple shared and ethnic specific loci in sarcoidosis susceptibility // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7 (8). – P.43907.

**130.** Aggarwal D., Mohapatra P.R., Aggarwal P. Serum procalcitonin level: clinical syndrome 2012. – Vol.135 (6). – P.920-923.

**131.** Aggarwal R., Gupta D., Srinivas R. et al. Analysis of humoral responses to proteins encoded by region of difference 1 of *Mycobacterium tuberculosis* in sarcoidosis in a high tuberculosis prevalence country // *Indian J. Med. Res.* – 2012. – Vol.135 (6). – P.920-923.

**132.** Ahmadzai H., Cameron B., Chui J.J. et al. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis // *Respir. Med.* – 2012. – Vol.106 (5). – P.701-709.

**133.** Al-Khouzaie T.H., Al-Tawfiq J.A., Al Subhi F.M. Sarcoidosis in the eastern region of Saudi Arabia // *Ann. Thorac. Med.* – 2011. – Vol.6 (1). – P.22-24.

**134.** Allie N, Alexopoulou L, Quesniaux VJ, et al. Protective role of membrane tumour necrosis factor in the host's resistance to mycobacterial infection. *Immunology*. 2008 – Vol 1254. -P.522-534. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.02865.x.

**135.** Ansari M., Almalki M.H. Primary Hypothyroidism with Markedly High Prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:35. doi:10.3389/fendo.2016.00035;

**136.** Arger NK, Machiraju S, Allen IE, Woodruff PG, Koth LL. T-bet Expression in Peripheral Th17.0 Cells Is Associated With Pulmonary Function Changes in Sarcoidosis. *Front Immunol*. 2020 Vol.11. p.1129. Published 2020 Jul 22. doi:10.3389/fimmu.2020.01129.

**137.** Armogida S.A., Yannaras N.M., Melton A.L., Srivastava M.D. Identification and quantification of innate immune system mediators in human breast milk. *Allergy Asthma Proc*. 2004. – Vol.25(5). – P.297-304.

**138.** Asano S. Granulomatous lymphadenitis // *J. Clin. Exp. Hematop.* – 2012. – Vol.52 (1). – P.1-16.

**139.** Aster J., Kumar V., Abbas A.K.; Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th ed.). Philadelphia: Saunders. 2009. – P.54.

**140.** Ayelign B., Workneh M., Molla M.D., Dessie G. Role Of Vitamin-D Supplementation In TB/HIV Co-Infected Patients. *Infect Drug Resist*. 2020. - Vol.25 13. – P.111- 118. doi:10.2147/IDR.S228336.

**141.** Babalola M.O. The Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT) Analysis of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. *Journal of Tuberculosis Research*. 2015. Vol.25 3(4). – P. 184-205. DOI: 10.4236/jtr.2015.34025.

**142.** Babu K. Sarcoidosis in tuberculosis endemic regions – India // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2013. – Vol.27; 3(1). – P.53.

**143.** Background document 2. Methods for estimating the incidence of drug-resistant TB. In: WHO/Global Task Force on TB Impact measurement [website]. Geneva

**144.** Balasubramanian A., Wade S. W., Adler R. A. et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions // *J. Bone. Miner. Res.* 2018 Jun 20.

**145.** Bandyopadhyay D., Panchabhai T.S., Mehta A.C. Mycobacterium and sarcoidosis: Old wine in a new bottle // *Lung India.* – 2014. – Vol.31 (3). – P.205-207.

**146.** Bargagli E., Bennett D., Maggiorelli C. et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol.33 (1). – P.264-270.

**147.** Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. – Vol.164 (10 Pt. 1). – P. 1885– 1889.

**148.** Baughman R.P., Lower E.E., Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012;41(6 Pt2):e289-e302. doi:10.1016/j.lpm.2012.03.019.

**149.** Beegle S.H., Barba K., Gobunsuy R., Judson M.A. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol.7.– P.325-338.

**150.** Bell N. H., Stern P. H., Pantzer E. et al. Evidence that increased circulating  $1\alpha, 25$ - dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis // *J. Clin. Invest.* 1979. Vol. 64, N 1. P. 218–225

**151.** Bell N.H. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1991. - Vol.25.- 20(3). – P. 645-654

**152.** Belyaeva I. V., Churilov L.P., Mikhailova L.R., Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K., Nikolaev A.V. Cytokines in different forms of pulmonary Tuberculosis // *Russian Biomedical Research.* 2017. T. 2. №2. C. 10-18

**153.** Belyaeva I. V., Churilov L.P., Mikhailova L.R., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K., Nikolaev A.V. Autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin d insufficiency // *Russian Biomedical Research.* 2019. T. 4. № 1. C. 9-19.

**154.** Belyaeva I. V., Churilov L.P., Starshinova A. A., Yablonskiy P.K., Mikhailova L.R. Nikolaev A.V. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis versus sarcoidosis // *Israel Medical Association Journal.* 2017. T. 19. № 8. C. 499-505.

**155.** Ben Amar J., Zaibi H., Bouzid K., et al. Role of procalcitonin and c-reactive protein levels: a diagnostic tool in lower respiratory tract infections. *Tunis Med.* 2016. - Vol.94(3). – P.176- 180.

**156.** Bettoncelli G. The clinical and integrated management of COPD // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2014. – Vol.31 (2). – P.3753.

**157.** Bi C.S., Li X., Qu H.L. et al. Calcitriol inhibits osteoclastogenesis in an inflammatory environment by changing the proportion and function of T helper cell subsets (Th2/ Th17). *Cell Prolif.* 2020 Jun;53(6):e12827. doi: 10.1111/cpr.12827. Epub 2020 May 13. PMID: 32406154; PMCID: PMC7309596.

**158.** Binesh F., Halvani H., Navabii H. Systemic sarcoidosis with caseating granuloma // *BMJ Case Rep.* – 2012. – Vol.23. – P.4278.

**159.** Blischak JD , Tailleux L, Mitrano A, Barreiro LB, Gilad Y. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. *Sci Rep* 2015 - Vol. 5.- P.16882.

**160.** Boelen A., Kwakkel J., Wiersinga W.M., Fliers E. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J Endocrinol.* 2006. Vol. 191(3). P.707- 714. doi:10.1677/joe.1.07056

**161.** Bone R.C. Sir Isaak Newton, sepsis,SIRS and CARS//*Crit.Care Med.*-2000.- V.24.-N 7.-P.1125-1128.

**162.** Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:73. Published 2018 Feb 12. doi:10.3389/fimmu.2018.00073.

**163.** Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation.* 2009. - Vol. 16(2), P.68-77. doi:10.1159/000180261.

**164.** Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. The immuno-endocrine component in the pathogenesis of tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2007.- Vol. 66(2-3). – P.166- 175. doi:10.1111/j.1365- 3083.2007.01962.x.

**165.** Brabant G. Neue TSH-Normalbereiche--ab wann therapieren? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009. - Vol. 134(49) P.2510-2513. doi:10.1055/s-0029-1243054.

**166.** Brito-Zeryn P., Kostov B., Baughman R.-P., Ramos-Casals M. Geoepidemiology of Sarcoidosis. In: *Sarcoidosis. A Clinician's Guide* (Eds: Baughman R.-P., Valeyre D.). Elsevier: Amsterdam a.e., - 2018. – P. 1-21.

**167.** Cabral-Marques O., Marques A., Giil, L.M. et al. GPCR-specific auto-antibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis. *Nat.Commun.* 2018, Vol. 9. – P. 5224.

**168.** Cadranel J., Garabedian M., Milleron B. et al. 1,25(OH)2D3 production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest* .1990. - Vol. 5. – P.1588- 1593

**169.** Cancellieri A., Leslie K.O., Tinelli C. et al. Sarcoidal granulomas in cytological specimens from intrathoracic adenopathy: morphologic characteristics and radiographic correlations // *Respiration*. – 2013. – Vol.85 (3). – P.244-2451.

**170.** Cantey J. B. (ed.) *Neonatal Infections: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Springer, 2018. — 621 p.

**171.** Carrillo-Perez D.L., Apodaca-Cheveza E.I., Carrillo-Maravilla E. et al. Sarcoidosis: a single hospital-based study in a 24-year period // *Rev. Invest. Clin*. – 2015. – Vol.67 (1). – P.33-38.

**172.** Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2015. - Vol. 36(4). – P.561-568. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.001

**173.** Cerra F.B. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support // *Surgery*.— 1987. — Vol. 101, N 1. — P. 1–14.

**174.** Chai Q, Lu Z, Liu Z, Zhong Y, Zhang F, Qiu C, Li B, Wang J, Zhang L, Pang Y, Liu CH. Lung gene expression signatures suggest pathogenic links and molecular markers for pulmonary tuberculosis, adenocarcinoma and sarcoidosis. *Commun Biol*. 2020. - Vol. 3(1). – P.604. doi: 10.1038/s42003- 020-01318-0.

**175.** Chakravarty S.D., Harris M.E., Schreiner A.M., Crow M.K. Sarcoidosis triggered by interferon-Beta treatment of multiple sclerosis: a case report and focused literature review // *Semin. Arthritis Rheum*. – 2012. – Vol.42 (2). – P.206-212.

**176.** Chan J.Y., Kanthaya M. : Hypercalcaemic crisis in an elderly patient with pulmonary tuberculosis. *Oxf Med Case Reports* 2015. – 2015. – P.354-357.

**177.** Chan T.Y. Differences in vitamin D status and calcium intake : possible explanations for the regional variations in the prevalence of hypercalcemia in tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 1997. - Vol. 60. - P.91-93.

**178.** Chesney R. W. The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infectious Role of the Vitamin // *J. Pediat*. 2010. Vol. 156. P. 698–703

**179.** Chipo M., Senelani D., Hove-Musekwa et al. Effects of the Cytotoxic T- Cells on the Dynamics of Co-Infection of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis // *Journal of Tuberculosis Research*. 2016. – Vol. 4(4). – P. 191-212. doi: 10.4236/jtr.2016.44022.

**180.** Chou HC, Chen CM. Cathelicidin attenuates hyperoxia-induced kidney injury in newborn rats. *Ren Fail*. 2019. - Vol. 41(1).- P.733-741. doi:10.1080/0886022X.2019.1651741.

**181.** Conesa-Botella A., Mathieu Ch., Colebunders R. et al. Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? // *AIDS Res. Ther.* 2009. Vol. 6, N 4, doi:10.1186/1742-6405-6-4

**182.** Connor M. R., Stevens R. S. (eds.) *Sarcoidosis. Diagnosis, Epidemiology and Treatment Options.* Nova Science Publishers, Incorporated, 2012.— 178 p.

**183.** Connor S., Cepulveda C. (ed.). *Global atlas of palliative care at the end of life.*- Geneva|London: 2014.-102 p.

**184.** Contini S., Pallante M., Vejbaesya S. et al. A model of phenotypic susceptibility to tuberculosis: deficient in silico selection of *Mycobacterium tuberculosis* epitopes by HLA alleles // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2008.- Vol.25 (1). – P.21-28.

**185.** Costabel U., Du Bois R.M., Egan J.J. Diffuse parenchymal lung disease // *Prog. Respir. Res. Basel. Karger.* – 2007. Vol. 36. – P..2–10.

**186.** Cottin V. Müller-Quernheim J. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function // *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765 DOI: 10.1183/09031936.00025212 CopyrightERS 2012.

**187.** Covion C, Retamal-Dhaz A, Bueno SM, Kalergis AM. Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2?. *Front Immunol.* 2020;11:970. doi:10.3389/fimmu.2020.00970

**188.** Črne Fureš N., Lucijanić M., Žabić I. et al. The association of low triiodothyronine syndrome, protein-energy wasting and chronic inflammation with mortality in prevalent dialysis patients. *Acta Clin Croat.* 2018. - Vol. 57(3). – P.449-457. doi:10.20471/acc.2018.57.03.07.

**189.** Crouser E.D., White P., Caceres E.G. et al., A Novel In Vitro Human Granuloma Model of Sarcoidosis and Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2017. - Vol. 57. -P. 487-498

**190.** Curone M., Tullo V., Peccarisi C. et al. Headache as presenting symptom of neurosarcoidosis // *Neurol. Sci.* – 2013. – Vol.34, Suppl.1. – P.183-185.

**191.** Darlington P., Haugom-Olsen H., Von Sivers K. et al. T-cell phenotypes in bronchoalveolar lavage fluid, blood and lymph nodes in pulmonary sarcoidosis - indication for an airborne antigen as the triggering factor in sarcoidosis // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol.272 (5). – P.465-471.

**192.** Darugar A., Mathian A., Lehoang P., Bodaghi B. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy as the initial manifestation of sarcoidosis // *J. Ophthalmic Vis. Res.* – 2011. – Vol.6 (4). – P.338-343.

**193.** De Boer S., Kolbe J., Wilsher M.L. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis // *Respirology.*– 2014. – Vol. 19(7). – P.1019-1024.

**194.** Dean AS et al (2022). 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward. *Lancet Infect Dis* 22(7):E191-E196 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00808-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00808-2))

**195.** Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L. et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Aug 9:e13378. doi: 10.1111/eci.13378.

**196.** Ding X.L., Cai L., Zhang J. Z. Detection and identification of mycobacterial gene in skin lesions and lymph nodes in patients with sarcoidosis // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2009. – Vol.31 (1). – P.20-23.

**197.** Dosumu E.A., Momoh J.A. : Hypercalcemia in patients with newly diagnosed tuberculosis in Abuja, Nigeria. *Can Respir J.* 2006; 13 : 83-87

**198.** Dubaniewicz A. Diagnostyczny algorytm postępowania w sarkoidozie płucnej i pozapłucnej. *Pol Merkur Lekarski.* 2018 - Vol. 44(261). – P.101-109

**199.** Dubaniewicz A. Mycobacterium tuberculosis heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol.9 (6). – P.419-424

**200.** Dubaniewicz A., Typiak M., Wybieralska M. et al. Changed phagocytic activity and pattern of Fc- and complement receptors on blood monocytes in sarcoidosis // *Hum. Immunol.* – 2012. – Vol.73 (8). – P.788-794.

**201.** Dubaniewicz A., Zimmermann A., Smigielska M. et al. Sarcoidosis and tuberculosis: a connection to the human leukocyte antigen system // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2013. – Vol.756. – P.229-237.

**202.** Duncan M.E., Goldacre M.J. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in English populations, 1979-2008 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol.16 (1). – P.38-42.

**203.** Dziadzio M., Hortobigyi T., Kidd D., Chee R. Common variable immunodeficiency with coexisting central nervous system sarcoidosis: case report and literature review with implications for diagnosis and pathogenesis // *Ideggyogy Sz.* – 2011. – Vol. 64(11- 12). - P.405-408.

**204.** Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis?. *J Rheumatol Suppl.* 2005;74:35-39.

**205.** Els Beijer, Marcel Velkamp, Bob Meek et al. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA // *Semin Respir Crit Care Med.* 2017. Vol. 38(04). P.404–416.

**206.** Faehling M., Hetzel M., Anders D. et al. Antifibrotic role of HGF in sarcoidosis // *Lung.* – 2012. – Vol.190 (3). – P.303-312.

**207.** Fernandez-Sanchez M., Saeb-Lima M. Cutaneous sarcoidosis. Case report // *Rev.Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2012. – Vol.50 (5). – P.541-544.



**208.** Fleming M.F., Krupitsky E., Tsoy M. et al. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2006. - Vol. 10, 5. - P.565-570.

**209.** Francisco NM, Hsu NJ, Keeton R, et al. TNF-dependent regulation and activation of innate immune cells are essential for host protection against cerebral tuberculosis. *J Neuroinflammation*. 2015.- Vol. 12. – P.125 Published 2015 doi:10.1186/s12974-015-0345

**210.** Freeman A.M., Curran-Everett D., Weinberger H.D. et al. Predictors of Cardiac Sarcoidosis Using Commonly Available Cardiac Studies // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112(2). – P.280-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.027

**211.** Fritscher-Ravens A., Ghanbari A., Topalidis T. et al. Granulomatous mediastinal adenopathy: can endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration differentiate between tuberculosis and sarcoidosis? // *Endoscopy*. – 2011. –Vol.43 (11) . – P.955-961.

**212.** Fujita A, Suzuki A, Kashiyama T, Watanabe A, Kimura H. Sarcoidosis With Hypercalcemia and Increased 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D in Lung Tissue *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(8):900-905 (японск.)

**213.** Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y. et al. Th1 and Th17 immune responses to viable *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis // *Respir. Investig.* - 2012. – Vol.50 (3). – P.104-109.

**214.** Gagneux Sebastien. Strain variation in the mycobacterium tuberculosis complex. Its role in biology, epidemiology and control. - Springer, 2017. — 314 p.

**215.** Gaip U.S., Munoz L.E., Grossmayer G. et al., Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *J Autoimmun* 2007; 28(2-3) 114–121

**216.** Ganguly S., Ganguly D. Sarcoidosis following sputum positive pulmonary tuberculosis: a rare entity. *Indian J. Dermatol.* 2012. - Vol. 57 (1). -P. 76-78.

**217.** Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, Ge Q, Zhu J, Zhou X. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020;1–10. doi: 10.1007/s40618-020-01460-w.

**218.** Gayadhar M., Sharath B. N., Karuna D. et al. Revised National Tuberculosis Control Programme (RNTCP) Tribal Action Plan Fund Utilisation: How Does Chhattisgarh State in India Fare? // *Journal of Tuberculosis Research*. Vol.07 No.01(2019).

**219.** Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. *Gene*. 2004. - Vol. Sep 1;338(2). – P.143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.

**220.** Ghani A.A., Al Waheeb S., Al Homoud E. Isolated sarcoid renal granulomatous tubulointerstitial disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2011. – Vol.22 (6). – P.1208-1210.

**221.** Giovinale M., Fonnesu C., Soriano A. et al. Atypical sarcoidosis: case reports and review of the literature // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2009. – Vol.13, Suppl.1. – P.37-44

**222.** Gnass M., Szlubowski A., Soja J. et al. Comparison of conventional and ultrasound- guided needle biopsy techniques in the diagnosis of sarcoidosis: a randomized trial // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2015. – Vol.125 (5). – P.321-328

**223.** Gombart A. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection, *Future Microbiol.* - Vol. 4 (2009). -P. 1151, <http://dx.doi.org/10.2217/fmb09.87>

**224.** Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005; 19. – P. 1067-77.

**225.** Gombert A., Borregaard N., Koeffler H.P., Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3, *FASEB J.* 19 (2005) P. 1067–1077

**226.** Grabar P. Hypothesis. Auto-antibodies and immunological theories: an analytical review. *Clin Immunol Immunopathol.* 1975. - Vol. 4(4). – P.453-466. doi:10.1016/0090-1229(75)90087-2

**227.** Grosset J.H., Chaisson R.E. (Eds.) *Handbook of Tuberculosis.* Springer, 2017. — 236 p.

**228.** Guan H., Ali S.Z. Uterine cervical sarcoidosis identified on pap test: cytomorphic findings and differential diagnosis // *Acta Cytol.* – 2011. – Vol.55 (4). – P.368- 371.

**229.** Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis: Sixth edition. Geneva: WHO; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240018020>). Электронный доступ: режим доступа 29.03.2023

**230.** Gupta L.K., Luhadia S.K., Khare A.K. et al. Pulmonary and cutaneous sarcoidosis in a treated case of renal tuberculosis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2012. – Vol.78 (2). – P.229.

**231.** Gwadera Ł., Białas A.J., Iwański M.A. et al. Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances-Do we know where we stand?. *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479973119878713. doi:10.1177/1479973119878713.

**232.** Hage J.E., Wu J., Cunha B.A. Cryptococcal pneumonia in a patient with presumptive sarcoidosis and selective immunoglobulin A deficiency // *Heart Lung.* – 2012. – Vol.41(4). – P.398-400.

**233.** Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. Dysregulation of G protein-coupled receptors of the autonomic nervous system, adrenergic and muscarinic acetylcholine

receptors, in patients with autoimmune dysautonomic-related disorders. *Brain, Behav. Immun. Health* 2020; 4: 100056 doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100047.

**234.** Hamzeh N. Sarcoidosis // *Med. Clin. North Am.* – 2011. – Vol.95 (6). – P.1223-1234.

**235.** Hatfull G.F., Jacobs W.R. (Ed.) *Molecular genetics of mycobacteria.* ASM Press, 2014. — 824 p.

**236.** Hattori T., Konno S., Shigemura M. et al. Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol.33 (1). – P.90-94.

**237.** Hede J., Bahot R., Shah J.R. Aspergilloma in sarcoidosis // *Lung India.* – 2009. – Vol.26 (4). – P.127-129.

**238.** Heemskerk Dorothee et al. *Tuberculosis in adults and children.* Springer International Publishing, 2015. — 66 p.

**239.** Hemanth I.K., Binuraj C. (eds.) *Clinical Pearls in Pulmonology.* Jaypee Brothers Medical Publishers, 2018. — 183 p.

**240.** Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 321(2). P. 103–111. doi:10.1016/j.mce.2010.02.013.

**241.** Hurster R., Kirsten D., Gaede K. et al. Antimycobacterial immune responses in patients with pulmonary sarcoidosis // *Clin. Respir. J.* – 2009. – Vol. 3 (4). – P.229-238.

**242.** Hyldgaard C., Kaae S., Riddervold M. et al. Value of s-ACE, BAL lymphocytosis, and CD4+/CD8+ and CD103+CD4+/CD4+ T-cell ratios in diagnosis of sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol.39 (4). – P.1037-1039.

**243.** significance. *Eur Respir J.* 2011;37(3):723. doi:10.1183/09031936.00132310

**244.** Jamilloux Y., Bonnefoy M., Valeyre D. et al. Elderly-onset sarcoidosis: prevalence, clinical course, and treatment // *Drugs Aging.* 2013. Vol. 30 (12). P. 969–978.

**245.** Jassal M.S., Bishai W.R. Epidemiology and challenges to the elimination of global tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 2010. – Vol.50, Suppl. 3. – P.156-164.

**246.** Jin X., Yu J., Yan J., Chen S. Diffuse miliary nodules in the bronchial mucosa observed by bronchoscopy: sarcoidosis or tuberculosis? // *Clin Respir. J.* – 2015. - Apr 27. [Epub ahead of print]

**247.** John S.M., Sagar S., Aparna J.K. et al. Risk factors for hypercalcemia in patients with tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2020. - Vol. 9(1). – P. 7-11. doi:10.4103/ijmy.ijmy\_211\_19

- 248.** Julian M.W., Shao G., Schlesinger L.S. et al. Nicotine treatment improves Toll- like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis // *Chest*. - 2013. – Vol.143 (2). – P.461-470.
- 249.** Junti N., Evans D. A qualitative review: the stigma of tuberculosis // *J. Clin. Nurs*. - 2011. – Vol. 20 (? 13-14). – P.1961-1970.
- 250.** Kabara M., Nakagawa N., Matsuki M. et al. Mizoribine for crescentic glomerulonephritis with sarcoidosis: effectiveness not only for urinalysis abnormalities but also for hilar lymph node enlargement // *Mod. Rheumatol*. – 2013. Vol.23 (1). – P.146-150.
- 251.** Kalkanis A., Judson M.A. Distinguishing asthma from sarcoidosis: an approach to a problem that is not always solvable // *J. Asthma*. – 2013. – Vol.50 (1).– P.1-6.
- 252.** Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA, van Hagen PM, van Daele PL. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe?. *J Bone Miner Res*. 2014. - Vol. 29(11). – P.2498-2503. doi:10.1002/jbmr.2262
- 253.** Kempisty A, Lewandowska A, Kuś J. Zaburzenia gospodarki wapniowej a suplementacja witaminy D u chorych na sarkoidozę – dwie strony medalu. *Pol Merkur Lekarski*. 2018. - Vol. 44(261). – P.147-149.
- 254.** Kim J., Kim S.E., Park B.S. et al. Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Factor for Tuberculosis Meningitis. *J Clin Neurol*. 2016 Jul.- Vol. 12(3). – P.332-9. doi: 10.3988/jcn.2016.12.3.332.
- 255.** Kitrou M.P., Phytou-Pallikari A., Tzannes S.E. et al. Serum calcium during chemotherapy for active pulmonary tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1983. - Vol. 64. – P. 347-354.
- 256.** Kojima K., Maruyama K., Inaba T. et al. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol.119 (11). – P.2386-23892.
- 257.** Koth L.L., Solberg O.D., Peng J.C. et al. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2011. – Vol.184 (10). – P.1153-1163.
- 258.** Kucejko W., Chyczewska E., Naumnik W. et al. Concentration of surfactant protein D, Clara cell protein CC-16 and IL-10 in bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. // *Folia Histochem. Cytobiol*. - 2009. – Vol.47 (2). – P.225-230.
- 259.** Kumar R., Goel N., Gaur S.N. Sarcoidosis in north Indian population: a retrospective study. // *Indian J. Chest Dis. Allied Sci*. – 2012. – Vol.54 (2). – P.99-104.
- 260.** Kumar S. S. (ed.) *Human Emerging and Re-emerging Infections*, 2 Volume Set. Wiley-Blackwell, 2016. — 1043 p.

- 261.** Kurata A. Hygiene hypothesis: why south/north geographical differences in prevalence of asthma and sarcoidosis? // *Med. Hypotheses*. - 2012. – Vol.79 (3). – P.363-364.
- 262.** Kushner I. The acute phase response: from Hippocrates to cytokine biology // *Eur. Cytokine Netw.* – 1991. – Vol. 2, N 2. – P. 75–80.
- 263.** Kuthiah N., Chaozer E. Hypercalcaemia secondary to disseminated *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium fortuitum*. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019. - Vol. 49(3). – P.217-221. doi:10.4997/JRCPE.2019.309
- 264.** Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J. et al. A cross sectional analysis of the role of the antimicrobial peptide cathelicidin in lung function impairment within the ALIVE Cohort. *PLoS One* 2014. - Vol. 9 (4). – P. e95099.
- 265.** Laohaburanakit P., Chan A.. Obstructive sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003. - Vol. 25(2). – P.115-129. doi:10.1385/CRIAI:25:2:115.
- 266.** Laurent P.E. Induction et la régulation de la réaction inflammatoire systémique // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 1988. — Vol. 46, N 5. —P. 329–35].
- 267.** L'Her E., Horeau D., Kenzi A. et al. Association sarcondose et thyroïdite autoimmune. *Rev Pneumol Clin.* 1995. – Vol.51(2). – P.87-89
- 268.** Li Q.H., Li H.P., Shen Y.P. et al. A novel multi-parameter scoring system for distinguishing sarcoidosis from sputum negative tuberculosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2012. – Vol.29 (1). – P.11-18.
- 269.** Liam C.K., Lim K.H., Srinivas P., Poi P.J. : Hypercalcaemia in patients with newly diagnosed tuberculosis in Malaysia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998. - Vol. 2.- P. 818- 823
- 270.** Limper M., de Kruif M.D., Duits A.J., Brandjes D.P., van Gorp E.C. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010. - Vol. 60(6). – P.409-416. doi:10.1016/j.jinf.2010.03.016.
- 271.** Lin J.Y., Sheu S.J. Ocular sarcoidosis and tuberculous lymphadenopathy: coincidence or real association // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.*– 2011. - Vol.1(3). – P.137-140.
- 272.** Lind L., Ljunghall S. Hypercalcemia in pulmonary tuberculosis. *Ups J Med Sci*; 1990. - Vol. 95 . – P.157-160.
- 273.** Linke M., Pham H.T., Katholnig K. et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol* 2017. - Vol. 18. – P. 293-302
- 274.** Little B.P. Sarcoidosis: overview of pulmonary manifestations and imaging // *Semin Roentgenol.* – 2015. – Vol.50 (1). – P.52-64.
- 275.** Liu D.H., Cui W., Chen Q., Huang C.M. Can circulating interleukin-18 differentiate between sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis? // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2011. – Vol.71 (7). – P.593-597.

- 276.** Liu P. T., Stenger S., Tang D. H. et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 2060–2063
- 277.** López-Rincón G., Mancilla R., Pereira-Suárez A.L. et al. Expression of autocrine prolactin and the short isoform of prolactin receptor are associated with inflammatory response and apoptosis in monocytes stimulated with *Mycobacterium bovis* proteins. *Exp Mol Pathol.* 2015;98(3):517-526.
- 278.** Louzir B., Cherif J., Mehiri N. et al. Sarcoidosis in Tunisia: epidemiologic and clinical study // *Tunis Med.* - 2011. –Vol.89 (4). – P.332-335.
- 279.** Lu Y., Wang L., Duanmu H. et al. *Handbook of Global Tuberculosis Control: Practices and Challenges.* Springer Science+Business Media LLC, 2017. — 557 p.
- 280.** Lubrano V., Pingitore A., Carpi A., Iervasi G. Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2010. - Vol. 64(3). – P.165-169. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.001
- 281.** Ma Y., Gal A., Koss M. Reprint of: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol.* 2018. - Vol. 35(5). – P.324-333. doi:10.1053/j.semdp.2018.09.001
- 282.** Maddur M.S., Lacroix-Desmazes S., Dimitrov J.D. et al. Natural Antibodies: from First-Line Defense Against Pathogens to Perpetual Immune Homeostasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020. - Vol. 58(2). – P.213-228. doi:10.1007/s12016-019-08746-9
- 283.** Maertzdorf J., Weiner J., Mollenkopf H.J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2012. – Vol.109 (20). – P.7853-7858.
- 284.** Mahevas M., Lescure F.X., Boffa J.J. et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients // *Medicine (Baltimore).* - 2009. – Vol.88. – P.98–106.
- 285.** Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016. - 2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.
- 286.** Marak C.P., Alappan N., Chopra A. et al. Uterine sarcoidosis: a rare extrapulmonary site of sarcoidosis // *Case Rep. Rheumatol.* – 2013. - Epub 2013. May 20.
- 287.** Marchiori E., Zanetti G., Mano C.M. Pulmonary tuberculosis with the sarcoid cluster sign in high-resolution chest CT // *Radiologia.* – 2010. – Vol.52 (3). – P.273-274.

**288.** Markevitz N., Epstein Shochet G., Levi Y. et al. Sarcoidosis in Israel: Clinical outcome status, organ involvement, and long-term follow-up // *Lung*. 2017. 195 (4). P. 419–424.

**289.** Martineau A. R., Wilkinson R. J., Wilkinson K. A. et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Vol. 176. P. 208– 213.

**290.** Martínez-Neri P.A., López-Rincón G, Mancilla-Jiménez R. et al. Pro-lactin modulates cytokine production induced by culture filtrate proteins of *M. bovis* through different signaling mechanisms in THP1 cells. *Cytokine*. 2015. - Vol. 71(1). – P.38-44. doi: 10.1016/j.cyto.2014.08.006].

**291.** Martusewicz-Boros M.M., Boros W.P., Wiatr E. et al. Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. – 2012. – Vol.29 (2). – P.99-106.

**292.** Matsuyama T., Koreeda Y., Nakashioya J. et al. A case of pulmonary tuberculous initially diagnosed as sarcoidosis because of necrotizing granuloma // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2011. – Vol.49 (10). – P.775-779.

**293.** Mac J., Rubio-Rivas M., Villalba N. et al. Multidisciplinary approach and long- term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40- year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain // *Medicine (Baltimore)*. 2017. -Vol. 96 (29). - P. 7595.

**294.** Mbelu M.K., Malemba J. J., Kabengele B. et. al. Serum Lipase in Pulmonary Tuberculosis Patients in Kinshasa-A Hospital Based Study // *Journal of Tuberculosis Research*. 2018. -Vol.6,- P.2.

**295.** McCullough P.J., Lehrer D.S. Vitamin D, cod liver oil, sunshine, and phototherapy: Safe, effective and forgotten tools for treating and curing tuberculosis infections - A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018. - Vol. 177. – P.21-29. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.07.027

**296.** McMillen C. W. *Discovering Tuberculosis*. Yale University Press, 2015.— 338 p.

**297.** Merwald-Fraenk H., Piper B., Martlbauer H. et al. Intracerebral lesions after TNF- alpha inhibitor therapy with pre-existing sarcoidosis and sacroiliitis // *Z. Rheumatol*. – 2012. – Vol.71 (10). – P.908-910.

**298.** Meshi A., Neudorfer M., Fireman E. Contribution of T cell subset analysis in induced sputum in diagnosing ocular sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. – 2012. – Vol.29 (1). – P.34-40.

**299.** Mihailovic-Vucinic V. *Atlas of Sarcoidosis Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Features*.Springer, 2010 - 119 p.

**300.** Milman N., Suborg B., Svendsen C.B., Andersen A.B. Quantiferon test for tuberculosis screening in sarcoidosis patients // *Scand. J. Infect Dis*. – 2011. – Vol.43 (9). – P.728-735.

**301.** Miranda E.J., Leite O.H., Duarte M.I. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary sarcoidosis in an HIV-infected patient: an immunohistochemical study // *Braz. J. Infect. Dis.* - 2011. – Vol.15 (6). – P.601-606.

**302.** Mirsaeidi M., Machado R.F., Schraufnagel D. et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States // *Chest.* – 2015. – Vol.147 (2). – P.438- 449.

**303.** Mise K., Jurcev-Savicevic A., Goic-Barisic I. et al. Sarcoidosis and tuberculosis in South Croatia: are there epidemiological similarities or not? // *Public Health.* – 2011. – Vol.125 (10). – P.734-737.

**304.** Moazzam M., Sajid M., Shahid H. Et al. Understanding COVID-19: From Origin to potential Therapeutics // *Int.J. Environ Res Public Health*, 2020 Aug.14. - Vol. 17 (16). – P.5904. Doi:10.3390/ijerph17165904.

**305.** Modrzewska K., Wiatr E., Langfort R. et al. Common variable immunodeficiency in a patient with suspected sarcoidosis // *Pneumonol. Alergol. Pol.*- 2009. – Vol.77 (1). – P.91-96.

**306.** Moller-Quernheim J., Prasse A., Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis // *Presse Med.* – 2012. – Vol.41 (6 Pt 2). – P.275-287.

**307.** Momenzadeh M., Shahali H., Farahani A.A. COVID-19 Suspection: A case report regarding a male emergency medical service pilot with newly diagnosed sarcoidosis, *Air Medical Journal* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.amj.2020.04.014>

**308.** Morgenthau A.S., Iannuzzi M.C. Recent advances in sarcoidosis // *Chest.* – 2011. – Vol.139 (1). – P.174-182.

**309.** Morgenthau A.S., Teirstein A.S.. Sarcoidosis of the upper and lower airways. *Expert Rev Respir Med.* 2011. - Vol. 5(6). – P.823-833. doi:10.1586/ers.11.66.

**310.** Morris T. A., Ries A. L., Bordow R. A. *Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine.* 7th edition. — Wolters Kluwer, 2014. — 661 p.

**311.** Mroz R.M., Korniluk M., Stasiak-Barmuta A. et al. Increased levels of Treg cells in bronchoalveolar lavage fluid and induced sputum of patients with active pulmonary sarcoidosis // *Eur. J. Med. Res.* – 2009. – Vol.14, Suppl. 4. – P.165-169.

**312.** Muñoz-Torrico M., Rendon A., Centis R. et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? // *J. Bras Pneumol.* 2016 - Vol. 42(5). – P.374-385. doi: 10.1590/S1806-37562016000000226.

**313.** Munt P.W., Marshall R.N., Underwood L.E.. Hyperprolactinemia in sarcoidosis: incidence and utility in predicting hypothalamic involvement. *Am Rev Respir Dis.* 1975. - Vol. 112(2). – P.269-272. doi:10.1164/arrd.1975.112.2.269



**314.** Naderi M., Hashemi M., Kouhpayeh H., Ahmadi R. The status of serum procalcitonin in pulmonary tuberculosis and nontuberculosis pulmonary disease. *J Pak Med Assoc.* – 2009. - Vol. 59(9). – P.647-648.

**315.** Nakao K., Noma K., Sato B. et al. Serum prolactin levels in eighty patients with sarcoidosis. *Eur J Clin Invest.* 1978/ - Vol. 8(1). – P.37-40. doi:10.1111/j.1365- 2362.1978.tb00806.x.

**316.** Naumnik W., Ossolinska M., Plonska I. et al. Endostatin and cathepsin-v in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary sarcoidosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2015. – Vol.833. – P.55-61.

**317.** Neamatzadeh H, Ramazani V, Kalantar SM, Ebrahimi M, Sheikhha MH. Serum immune reactivity against  $\beta$ 2-Glycoprotein-I and anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies by ELI-P-Complex Screening Technology in recurrent miscarriage. *Minerva Ginecol* 2016. - Vol. 8(3). – P.243-9.

**318.** Need A.G., Phillips P.J., Chiu FTS, Prisk HM. Hypercalcaemia associated with tuberculosis. *Br Med J* 1980; 280 : 831; Sharma SC. Serum calcium in pulmonary tuberculosis. *Post-Grad Med J* 1981. - Vol. 57. – P. 694-696.

**319.** Niimi T., Tomita H., Sato S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in patients with sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol.160. – P.1107-1109.

**320.** Noaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008. - Vol. 37. -P. 113-19.

**321.** Nunes H., Uzunhan Y., Gille T. et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J.* 2012. - Vol. 40(3). – P.750-765. doi:10.1183/09031936.00025212.

**322.** Oke S.L., Tracey K.J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex. *J. Leukoc. Biol.* 2008. Vol. 83. - P. 512–517.

**323.** Oki M., Saka H., Kitagawa C. et al. Transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis // *Respiration.* – 2013. – Vol.85 (2). – P.137-143.

**324.** Osawa T., Watanabe M., Morimoto K. et al. Serum procalcitonin levels predict mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis: a single-center prospective observational study. *J Infect Dis.* 2020 May 23:jiaa275. doi: 10.1093/infdis/jiaa275.

**325.** Oswald-Richter K., Sato H., Hajizadeh R. et al. Mycobacterial ESAT-6 and katG are recognized by sarcoidosis CD4+ T cells when presented by the American sarcoidosis susceptibility allele, DRB1\*1101 // *J. Clin. Immunol.* – 2010.-Vol.30 (1). – P.157-166.

**326.** Oswald-Richter K.A., Beachboard D.C., Seeley E.H. et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL // *J. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol.32 (5). – P.1129-1140.

**327.** Oswald-Richter K.A., Beachboard D.C., Zhan X. et al. Multiple mycobacterial antigens are targets of the adaptive immune response in pulmonary sarcoidosis // *Respir. Res.* - 2010. – Vol.23 (11). – P.161.

**328.** Oswald-Richter K.A., Richmond B.W., Braun N.A. et al. Reversal of Global CD4+ Subset Dysfunction Is Associated with Spontaneous Clinical Resolution of Pulmonary Sarcoidosis // *J. Immunol.* - 2013. – Vol.190 (11). – P.5446-5453.

**329.** Ozgul M.A., Cetinkaya E., Kirkil G. et al. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound // *Endosc. Ultrasound.* – 2014. – Vol.3 (4). – P.232-237.

**330.** Padhi A., Pattnaik K., Biswas M. et al. Mycobacterium tuberculosis LprE Suppresses TLR2-Dependent Cathelicidin and Autophagy Expression to Enhance Bacterial Survival in Macrophages. *J Immunol.* 2019. - Vol. 203(10). – P.2665-2678. doi:10.4049/jimmunol.1801301.

**331.** Patterson K.C., Hogarth K., Husain A.N. et al. The clinical and immunologic features of pulmonary fibrosis in sarcoidosis // *Transl. Res.* – 2012. – Vol.160 (5). – P.321-331.

**332.** Pavic M., Le Pape E., Debourdeau P. et al. Non-tuberculous systemic granulomatosis mimicking sarcoidosis but related to a specific etiology. Study of 67 cases // *Rev. Med. Interne.* – 2008. – Vol.29 (1). – P.5–14.

**333.** Peel E, Cheng Y, Djordjevic JT, Fox S, Sorrell TC, Belov K. Cathelicidins in the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*). *Sci Rep.* 2016;6:35019. Published 2016 Oct 11. doi:10.1038/srep35019.

**334.** Petereit H.F., Reske D., Tuman H. et al. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis // *J. Neurol.* – 2010. – Vol.257 (11). – P.1855-1863.

**335.** Petousi N., Mathew J., Thomas E.C. A patient presenting with generalised lymphadenopathy - sarcoidosis, lymphoma or tuberculosis? // *BMJ Case Rep.* – 2012. – Vol.25.

**336.** Philpot RM, Smith BR. Role of cytochrome P-450 and related enzymes in the pulmonary metabolism of xenobiotics. *Environ Health Perspect.* 1984. - Vol. 55. – P.359-67. doi: 10.1289/ehp.8455359.

**337.** Podwysocki B. Metabolizm wapnia w sarkoidozie. *Postepy Hig Med Dosw.* 1994. – Vol.48(2). – P.193-206

**338.** Pokorski M. (ed.) *Clinical Research Involving Pulmonary Disorders*-Springer, 2018.— 118 p.

- 339.** Poletaev A., Rizzo C., Ebrahimi M. From Molecules to Organisms. Nova Science Publishers: New York, - 2020. - 251 P.
- 340.** Poletaev A.B., Churilov L.P., Stroev Yu.I., Agapov M.M. Immunophysiology vs. Immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology* 2012. – Vol. 19(3). - 221-231.
- 341.** Poletaev AB., Maltseva LI, Zamaleeva RS, Nukhnin MA, Osipenko LG. Application of ELI-P Complex method in clinical obstetrics, *Am J Reprod Immunol.* 2007. - Vol. 57(4). – P.294-301. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00479.
- 342.** Ragusa F. Sarcoidosis and Th1 chemokines. *Clin Ter.* 2015;166(1):e72-e76. doi:10.7417/CT.2015.1813.
- 343.** Ramanantsoa A., Ramanantsoa M., Bertrand E. et al. Late-onset sarcoidosis in a 77-year-old man // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015. Vol. 63 (5). P. 1039–1041.
- 344.** Reich J.M. On the nature of sarcoidosis // *Eur. J. Intern. Med.* – 2012. – Vol.23 (2).– P.105-109.
- 345.** Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T cells in pulmonary disorders // *Respir. Med.* – 2011. Vol.105, Suppl.1. – P.20-25.
- 346.** Rios M., Monleon-Getino T. A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006) // *Eur. J. Epidemiol.* – 2009.– Vol.24 (7). – P.381-387.
- 347.** Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, et al. Vitamin D Counteracts Mycobacterium tuberculosis-Induced Cathelicidin Down-regulation in Dendritic Cells and Allows Th1 Differentiation and IFN $\gamma$  Secretion. *Front Immunol.* 2017;8:656. Published 2017 May 31. doi:10.3389/fimmu.2017.00656.
- 348.** Roussos A., Lagogianni I., Gonis A. et al. Hypercalcaemia in Greek patients with tuberculosis before the initiation of anti-tuberculosis treatment. *Respir Med* 2001; Vol. 95. – P.187- 190.
- 349.** Rúa-Figueroa I., Gantes M.A., Erausquin C. Et al., Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2002. - Vol. 31(5). – P.346-352. doi:10.1053/sarh.2002.31553,
- 350.** Ruiz-Núñez B., Tarasse R., Vogelaar E.F. et al. Higher Prevalence of "Low T3 Syndrome" in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018. - Vol. 9. – P.97. Published 2018 Mar 20. doi:10.3389/fendo.2018.00097.
- 351.** Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned // *Clin. Immunol.* 2021.-Vol.223.- P.108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652.

**352.** Sadek M.M., Yung D., Birnie D.H. et al. Corticosteroid Therapy for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review // *Can. J. Cardiol.* – 2013. - Apr 24. [Epub ahead of print]

**353.** Saidha S., Sotirchos E.S., Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: does infection play a role? // *Yale J. Biol. Med.* – 2012. – Vol.85 (1). – P.133-141.

**354.** Salari N., Kanjoori A.H., Hosseinian-Far A., Hasheminezhad R., Mansouri K., Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Infect. Dis. Poverty.* - 2023. - Vol.12(1). - P. 57. doi: 10.1186/s40249-023-01107-x. Santiago J.F.Y. Positron Emission Tomography with Computed Tomography (PET/CT). New York: Springer, 2015. — 135 p.

**355.** Sarkar S., Saha K., Das C.S. Isolated tuberculous liver abscess in a patient with asymptomatic stage I sarcoidosis. // *Respir Care.* – 2010. – Vol.55 (12). – P.1751-1753.

**356.** Sasaki H., Harada T., Eimoto T. et al. Concomitant association of thyroid sarcoidosis and Hashimoto's thyroiditis. *Am J Med Sci.* 1987. - Vol. 294(6). – P.441-443. doi:10.1097/00000441-198712000-00009.

**357.** Scheibe F., Flick H., Wengert O. et al. Diagnostic pitfalls: a case of neurosarcoidosis mimicking tuberculous meningitis. // *J. Neurol.* – 2012. – Vol.259 (8). – P.1736- 1739.

**358.** Schinnerling K, Aguillón JC, Catalán D, Soto L. The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017. - Vol. 189(1). – P.12-20. doi:10.1111/cei.12966.

**359.** Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011. - Vol.. 9. – P. 107. doi:10.1186/1741-7015-9-107.

**360.** Schwartz A., Paleiron N., Quinquenel M. et al. Sarcoidosis presenting as a splenic pseudotumour. // *Rev. Mal. Respir.* – 2010. – Vol.27 (5). – P.515-519.

**361.** Sellares J., Strambu I., Crouser E.D. et al. New advances in the development of sarcoidosis models: a synopsis of a symposium sponsored by the Foundation for Sarcoidosis Research. *Sarcoidosis, Vasculitis & Diffuse Lung Dis.* 2018. - Vol. 35. – P. 2-4

**362.** Senturk A., Hezer H., Karalezli A. et al. Importance of polymerase chain reaction in patients with histopathological diagnosis of granulomatous disease by EBUS-TBNA: a preliminary report. // *Tuberk. Toraks.* – 2012. – Vol.60 (4). – P.355-364.

**363.** Shanthikumar S., Harrison J. Pulmonary sarcoidosis in a preschool patient. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. - Jun 26. [Epub ahead of print].

**364.** Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity, and vitamin D [review]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010. - Vol. 38 (2-3). – P. 169-77.

- 365.** Sharma SC. Serum calcium in pulmonary tuberculosis. *Post-Grad Med J* 1981. - Vol. 57. – P. 694-696.
- 366.** Shigemura M., Nasuhara Y., Konno S. et al. Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis. // *J. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 11 (10). – P.111.
- 367.** Shoenfeld Y., Masoum AN, Watad A. (Eds). *Infection and Autoimmunity*. 3rd edition Elsevier: Amsterdam a.e. 2023.
- 368.** Silva D., Silva M., Barros C. et al. TNF- $\alpha$  blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194430. Published 2018 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0194430.
- 369.** Silva P.H., Parra E.R., Zocolaro W.S. et al. Immunophenotyping and extracellular matrix remodeling in pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. // *J. Bras. Pneumol.* – 2012. – Vol.38 (3). – P.321-330.
- 370.** Silva, da AD, Silva MVD, Barros CCO, et al. TNF- $\alpha$  blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194430. Published 2018 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0194430].
- 371.** Sodhi A, Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2016. - Vol. 352(3). – P.252-257. doi:10.1016/j.amjms.2016.05.027
- 372.** Soussan M., Augier A., Brillet P. et al. Functional Imaging in Extrapulmonary Sarcoidosis: FDG-PET/CT and MR Features. // *Clin. Nucl. Med.* – 2013. - Apr 10. [Epub ahead of print]
- 373.** Spagnolo P., Luppi F., Roversi P. et al. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol.125 (2). – P.118- 125
- 374.** Spagnolo P., Rossi G., Trisolini R. et al. Pulmonary sarcoidosis. // *Lancet Respir. Med*. 2018. - Vol. 6 (5). - P.389–402.
- 375.** Starke J.R., Donald P.R. *Handbook of child and adolescent tuberculosis*.- Oxford University Press, 2016. - 449 p.
- 376.** Starshinova A., Zinchenko Y., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Burdakov V., Churilov L. et al. Specific features of immune complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunologic Research*. 2018: 737-743.
- 377.** Studdy P.R., Bird R., Neville E., James D.G. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol*. 1980. - Vol. 33(6). – P.528-533. doi:10.1136/jcp.33.6.528.
- 378.** Subramanian P., Chinthalapalli H., Krishnan M. et al. Pregnancy and sarcoidosis: an insight into the pathogenesis of hypercalciuria. *Chest*. 2004. - Vol. .126(3). – P.995-998. doi:10.1378/chest.126.3.995

- 379.** Suchankova M., Bucova M., Tibenska E. et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and 2 in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. // *Respirology*. 2013. -Vol. 18(3). – P.455-62.doi: 10.1111/resp.12028.
- 380.** Sun H.H., Sachanandani N.S., Jordan B., Myckatyn T.M. Sarcoidosis of the Breasts following Silicone Implant Placement. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol.131 (6). – P.939-940.
- 381.** Talwar H., Rosati R., Li J. et al. Development of a T7 Phage Display Library to Detect Sarcoidosis and Tuberculosis by a Panel of Novel Antigens. // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol.2(4). – P.341-350
- 382.** Tamanna T., Fatema M. A., Ali Ahmed S. M. et. Al. gyrA Gene Mutation Conferring Phenotypic Cross-Resistance among Fluoroquinolones (Ofloxacin, Levofloxacin and Gatifloxacin) in Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains Isolated from Pulmonary MDR-TB Patients in Bangladesh. // *Journal of Tuberculosis Research*. Vol.06 No.03(2018). DOI:10.4236/jtr.2018.63021
- 383.** Tan H.L., Rosenthal M. IL-17 in lung disease: friend or foe? // *Thorax*.- 2013. – 2013 Aug. – Vol. 68(8). – P.788-90
- 384.** Tan T.T., Lee B..C, Khalid B.A. : Low incidence of hypercalcaemia in tuberculosis in Malaysia. *J Trop Med Hyg* 1993. - Vol. 96. – P.349-351.
- 385.** Tang Y., Stratton C. W. (eds.) *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology: Volume 2: Applications*. 3rd edition. — Springer, 2018. — 760 p.
- 386.** Tchernev G., Ananiev J., Cardoso J. et al. Sarcoidosis and molecular mimicry - important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. // *Wien Klin Wochenschr.*– 2012. – Vol.124 (7-8). – P.227-238.
- 387.** Ten Berge B., Kleinjan A., Muskens F. et al. Evidence for local dendritic cell activation in pulmonary sarcoidosis. // *Respir. Res.* – 2012. – Vol.13. – P.33.
- 388.** Ten Berge B., Paats M.S., Bergen I.M. et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol.51 (1). – P.37-46.
- 389.** Terasaki F., Tsuji M., Kizawa S. et al. Sarcoidosis does not belong to or overlap with immunoglobulin G4-related diseases based on an assessment of serum immunoglobulin G4 levels in cardiac and noncardiac sarcoidosis. // *Hum. Pathol.* – 2012. –Vol.43 (6). – P.818-825.
- 390.** Terčelj M, Stopinšek S, Ihan A, Salobir B, Simčič S, Wraber B, Rylander R. In vitro and in vivo reactivity to fungal cell wall agents in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(1):87-93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04456.x
- 391.** Thillai M., Eberhardt C., Lewin A.M. et al. Sarcoidosis and tuberculosis cytokine profiles: indistinguishable in bronchoalveolar lavage but different in blood // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7. - e38083
- 392.** Thillai M., Moller D. R., Meyer K. C. (eds.) *Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease*. CRC Press, 2017. — 547 p.

**393.** Triggianese P., Perricone C., Perricone R., De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2015. - Vol. 73(1). – P.56-65. doi:10.1111/aji.12335.

**394.** Ugajin M, Miwa S, Shirai M, et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2011. - Vol. 37(2). – P.371-375. doi:10.1183/09031936.00011910.

**395.** Urbankowski T., Hoser G., Domagaia-Kulawik J. Th1/Th2/Th17-related cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis: association with smoking // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Vol.122 (7-8). – P.320-325.

**396.** Vanherwegen AS, Eelen G, Ferreira GB, et al. Vitamin D controls the capacity of human dendritic cells to induce functional regulatory T cells by regulation of glucose metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019. - Vol. 187. – P.134-145. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.11.011.

**397.** Velayati A. A., Farnia P. Atlas of Mycobacterium Tuberculosis. Academic Press, 2017 — 220 p.

**398.** Wada T., Hanibuchi M., Saijo A. Acute hypercalcemia and hypervitaminosis D associated with pulmonary tuberculosis in an elderly patient : A case report and review of the literature. *J Med Invest.* 2019. - Vol. 66(3.4). – P.351-354. doi:10.2152/jmi.66.351

**399.** Waghmare P, Wankhede G, Majumdar A, Wandile K, Badole CM, Harinath BC. SEVA TB ELISA- Multi antigen and antibody assays for serodiagnosis of suspected cases of pulmonary tuberculosis and extra pulmonary tuberculosis in tertiary care hospital - A retrospective study. *Asian Pacific J of Trop Diseases* 2012;- S827-S832.

**400.** Wanat K.A., Schaffer A., Richardson V. et al. Sarcoidosis and Psoriasis: A Case Series and Review of the Literature Exploring Co-Incidence vs Coincidence // *JAMA Dermatol.* - 2013. – Vol. 19. – P.1-5.

**401.** Wang T., Nestel F.P., Bourdeau V., Y., et al., Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression, *J. Immunol.* 2004. - Vol. 173. – P. 2902– 2912.

**402.** Watad A., Azrielant S., Bragazzi N.L. et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2017. - Vol. 82. – P.13-30. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.001.

**403.** WHO Global Task Force on TB Impact Measurement: report of a subgroup meeting on methods used by WHO to estimate TB disease burden, 11-12 May 2022, Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2022 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/363428/9789240057647-eng.pdf>)

- 404.** Wikin M., Ostadkarampour M., Eklund A. et al. Antigen-specific multifunctional T-cells in sarcoidosis patients with Lofgren's syndrome. // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol.40 (1). – P.110-121.
- 405.** Xin C., Niu L., Fan H., Xie J., Sun X. Increased incidence of thyroid disease in patients with sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. // *Endocr. Connect.* – 2023. – Vol.12(9). – P.e230157. doi: 10.1530/EC-23-0157.
- 406.** Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2010. – P. 92 (3). – P. 603-11.
- 407.** Yavuz D, Sezer S, Yavuz R, et al. Free triiodothyronine in hemodialysis patients: link with malnutrition and inflammation [published correction appears in *Iran J Kidney Dis.* 2014 Jul. - Vol. 8(4). – P.350
- 408.** Zhang C., Chan K.M., Schmidt L.A., Myers J.L. Histopathology of Ex-planted Lungs from Patients with a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis // *Chest*.2015. - Jul 9. [Epub ahead of print].
- 409.** Zhou Y, Lower EE. Balancing Altered Calcium Metabolism with Bone Health in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020.- Vol. 41(5). – P.618-625. doi:10.1055/s- 0040-1713009.
- 410.** Zhu X., Zhu Y., Li C. et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR- 125b. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:106-118. doi: 10.1016/j.in-timp.2018.12.015. Epub 2018 Dec 9. PMID: 30540970.
- 411.** Zinchenko Y., Basantsova N., Starshinova A., Gilburd B., Yablonsky P. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Med. Alliance,* 2019. - Vol. 7(3):. – P. 13-20
- 412.** Zoumot Z., Mann B.S. A severe case of multisystem sarcoidosis complicated by aspergillosis and aspergillomas // *BMJ Case Rep.* - 2011. – Vol.9. – P.282- 287.

**Уведомление:** исследование было поддержано грантом СПбГУ № 7.38.81.2012 и использовало оборудование Научного парка СПбГУ.