

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зинченко

Юлия Сергеевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И
САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ**

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности: 14.01.16 - фтизиатрия
14.01.25 – пульмонология

Научные руководители:

Старшинова Анна Андреевна,
доктор медицинских наук

Яблонский Петр Казимирович,
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург, 2019

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 Обзор литературы	13
1.1 Понятие аутоиммунитета и аутовоспаления.....	13
1.2 Аутоиммунные проявления при туберкулезе	20
1.3 Саркоидоз как аутоиммунное заболевание	25
Глава 2 Материалы и методы исследования.....	40
2.1 Общая характеристика больных туберкулезом и саркоидозом...	43
2.2 Методы обследования.....	46
2.2.1 Объективные методы обследования.....	46
2.2.2 Комплекс лучевого обследования.....	51
2.2.3 Методы этиологической диагностики.....	51
2.2.4 Иммунологический комплекс обследования.....	52
2.2.5 Методы статистического анализа	60
Глава 3 Возможности диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.....	63
3.1 Особенности клинико-рентгенологической симптоматики у больных туберкулезом и саркоидозом легких.....	63
3.2 Определение спектра иммунных комплексов, индуцированных специфическими антигенами, при туберкулезе и саркоидозе легких...	70
Глава 4 Характеристика аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.....	82
4.1 Проявления аутоиммунного синдрома, индуцированного адьювантами, при туберкулезе и саркоидозе легких....	82
4.2 Определение уровня различных аутоантител и выявление наиболее значимых для диагностики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.....	91

4.3 Особенности В-клеточного иммунного ответа при туберкулезе и саркоидозе легких	101
4.4 Алгоритм диагностики туберкулеза и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	121
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Клиническая картина некоторых гранулематозных заболеваний достаточно однообразна, но их клиническое течение, степень эпидемиологической опасности, варианты лечения и прогноз для жизни разнятся [18; 23; 44]. Выявление этиологического фактора и знание патогенеза заболевания в подобных ситуациях является ключевым моментом в выборе тактики ведения пациента [144]. Основным доказательством туберкулезного процесса является выделение *M.tuberculosis* с помощью бактериологических методов диагностики. Однако по данным статистики верификация туберкулеза осуществляется в 61,4% в странах Европейского региона и в 47% случаев в РФ [38; 191], что требует внедрения иных подходов в диагностике специфического процесса в условиях отсутствия бактериовыделения.

Саркоидоз является одним из немногих заболеваний, схожим по клиническим и рентгенологическим характеристикам с туберкулезом, но с неустановленной этиологией, что приводит к большому числу диагностических ошибок и к отсутствию единой тактики ведения пациентов [6; 8; 105; 110; 141].

Начиная с 70-х годов прошлого столетия многие исследователи (Хоменко А.Г., 1996; Scadding JG, 1960; Moscovic E.A, 1978) пытались доказать связь туберкулеза и саркоидоза, что основывалось на выявлении компонентов микобактерий и антител к ним у больных саркоидозом. В настоящее время роль микобактерий туберкулеза как основного этиологического фактора саркоидоза не подтверждена, но продолжается их изучение в качестве одного из триггерных факторов, запускающих механизм аутоиммунного воспаления [143; 163; 164]. Влияние микобактерий на

развитие саркоидных гранул было выявлено в экспериментальных исследованиях (Lewis крысы и C57BL/6 мыши) [99].

Поиск характерных признаков аутоиммунного воспаления при саркоидозе привел к выявлению различных антител (антимитохондриальных антител, антиядерных антител, ревматоидного фактора, антител к виментину и т.д.) [77; 194]. В ряде исследований в сыворотке крови и в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом были обнаружены аутоантитела к виментину (филаментный белок мезенхимальных клеток), который играет значимую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [124; 190]. Результаты проведенных исследований послужили поводом для изучения эффективности препаратов, применяемых в терапии ревматологической патологии, в том числе ингибиторов ФНО-альфа (инфиликсимаб, адалимумаб) и цитостатических препаратов (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн) при саркоидозе легких [185].

Наличие параспецифических реакций, таких как ревматоид Понсе, реактивный неспецифический артрит, увеит, узловатая эритема и другие при туберкулезе, свидетельствуют о наличии аутоиммунного воспаления и при туберкулезе [105]. В последние годы получены данные о снижении уровня аутоантител на фоне противотуберкулезной терапии [184; 188].

Таким образом, определение клинко-иммунологических характеристик аутоиммунного воспаления при саркоидозе и туберкулезе, а также понимание его роли в патогенезе развития и особенностей клинического течения данных заболеваний позволит определить тактику ведения больных и улучшить результаты их лечения.

Степень разработанности темы исследования

Развитие саркоидоза может быть проявлением аутоиммунного провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА), и было описано наряду с другими аутоиммунными заболеваниями,

развивающимися под влиянием различных экзогенных и эндогенных триггерных факторов [136; 164; 181].

Одной из характерных черт аутоиммунного воспаления является формирование антител [2]. В настоящее время особое внимание при саркоидозе уделяется исследованию виментина, который рассматривается как наиболее вероятный аутоантиген [186; 194].

До настоящего времени не было получено достаточно убедительных данных о различиях Т-клеточного звена иммунитета при туберкулезе и саркоидозе [106; 185]. При этом роль В-клеточного звена иммунного ответа, ассоциированного с аутоиммунной патологией, при данных заболеваниях изучена мало [127; 158]. Исследования последних лет показывают значимость сывороточных иммуноглобулинов, являющихся частью иммунных комплексов, в формировании гранулем [2; 123]. Однако работ, посвященных изучению формирования иммунных комплексов после индукции их специфическими антигенами при туберкулезе и саркоидозе, не проводилось.

Цель исследования – улучшить диагностику и тактику ведения больных туберкулезом и саркоидозом легких путем определения роли аутоиммунного воспаления в патогенезе данных заболеваний.

Задачи исследования:

- 1) Изучить особенности формирования иммунных комплексов, индуцированных специфическими антигенами, при туберкулезе и саркоидозе легких.
- 2) Выявить клинические проявления аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе в структуре аутоиммунного синдрома, индуцированного адъювантами, и определить факторы риска, влияющие на их развитие.

- 3) Провести скрининг аутоантител, принятых в диагностике аутоиммунной патологии, и определить наиболее значимые из них в выявлении аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.
- 4) Изучить особенности распределения В-клеток при туберкулезе и саркоидозе легких, определить их значимость в алгоритме диагностики аутоиммунного воспаления в сочетании с высоким уровнем аутоантител.

Научная новизна

Впервые доказано, что у больных туберкулезом иммунные комплексы формируются только к специфическим антигенам ESAT6/SFP10, тогда как у больных саркоидозом данные иммунные комплексы определяются после индукции их антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани», что подтверждает инфекционный и аутоиммунный характер воспаления и принципиально разный патогенез данных заболеваний; определены наиболее значимые в развитии саркоидоза легких факторы риска, ассоциированные с аутоиммунной патологией (стресс, наличие аллергических заболеваний в анамнезе и курение) и доказана взаимосвязь между наличием различных триггерных факторов и развитием характерной клинической симптоматики; доказано, что при туберкулезе и саркоидозе легких выявляется высокий уровень ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину, что характеризует наличие аутоиммунного воспаления и определяет тактику ведения данных пациентов; выявлены различия в субпопуляционном составе В-лимфоцитов при туберкулезе и саркоидозе легких и доказано, что изменение соотношения «наивных» В-клеток к клеткам памяти 2:1 и повышение уровня В-регуляторных клеток характеризует аутоиммунное воспаление только у больных саркоидозом.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые доказано, что определение иммунных комплексов (ИК), образующихся к специфическим антигенам ESAT6/SFP10 и антигенам стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» характеризует наличие инфекционного и аутоиммунного воспаления, что может быть использовано для диагностики туберкулеза и саркоидоза легких; выявление у больных саркоидозом ряда триггерных факторов (стресса, наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, пирсинга, металлических имплантов, вакцинации за последние 10 лет, а также контакта с металлической пылью) определяет развитие симптомов, характерных для аутоиммунной патологии и должно сопровождаться их удалением; установлена необходимость определения уровня ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при туберкулезе и саркоидозе легких для диагностики аутоиммунного воспаления и назначения патогенетической терапии; доказана возможность диагностики аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких с помощью выявления нарушений в распределении субпопуляции В-клеток, а именно высокого уровня регуляторных В - клеток и изменения соотношения «наивных» В - клеток к В-клеткам памяти (2:1) в комплексе с уровнем аутоантител, в отличие от туберкулеза.

Методология и методы диссертационного исследования

С целью решения поставленных задач было проведено проспективное сравнительное исследование по типу «группа-контроль» с набором клинического материала в период с 2017 по 2019 гг. Класс доказательности III, уровень рекомендаций В. В исследование было включено 247 человек, которые были распределены по группам согласно задачам исследования. Всем пациентам был проведен стандартный комплекс обследования, дополненный специальными иммунологическими и физическими методами,

необходимыми для решения задач исследования.

Набор материала проводился на клинических базах ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2» и СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер». Исследование проводилось в рамках гранта правительства Российской Федерации (14.W03.31.0009, проект 15.34.3.2017).

Положения, выносимые на защиту:

1. При туберкулезе легких формирование иммунных комплексов (ИК) и их изотипов определяется в 100% случаев только к специфическим антигенам ESAT6/SFP10, тогда как при саркоидозе легких данные ИК регистрируются в 100% случаев после индукции их антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани».
2. Клинические проявления, характерные для аутоиммунной патологии, только у больных саркоидозом легких достоверно часто ассоциированы с триггерными факторами (стрессом в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания, наличием аллергических заболеваний и наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, наличием пирсинга, металлических имплантов, проведением вакцинации за последние 10 лет, а также контактом с металлической пылью и работой с принтерами).
3. Из всего спектра наиболее распространенных для диагностики аутоиммунных заболеваний аутоантител у пациентов с туберкулезом и с саркоидозом наиболее значимыми для выявления аутоиммунного воспаления являются ревматоидный фактор и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, определение которых наиболее информативно с применением новых референтных значений.
4. При туберкулезе и саркоидозе легких выявлены достоверные различия

в распределении субпопуляции В-клеток, которые характеризуются повышением относительного числа В-регуляторных клеток памяти (CD5+CD27-) и изменением соотношения «наивных» В-клеток к В-клеткам памяти (2:1) у больных саркоидозом и имеют высокую информативность (91,0%) в алгоритме диагностики аутоиммунного воспаления.

5. Определение уровня специфических иммунных комплексов на этапе постановки диагноза и выявление признаков аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких определяет тактику ведения, лечения и наблюдения больных с данными заболеваниями.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается результатами клинико-рентгенологических и лабораторных исследований 247 пациентов. Методы диагностики и статистический анализ полученных результатов использовались с целью решения поставленной цели и задач исследования. Был научно обоснован и внедрен в клиническую практику новый подход к диагностике аутоиммунных нарушений при туберкулезе и саркоидозе легких, который подразумевает определение специфических иммунных комплексов, индуцированных специфическими антигенами ESAT6/SFP10 и стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» с помощью метода динамического светорассеяния, поиск характерных для аутоиммунного воспаления симптомов и триггерных факторов, провоцирующих их развитие, а также определение наиболее значимых антител и особенностей распределения субпопуляции В-клеток.

На основании полученных в исследовании данных было опубликовано 15 научных работ, из них 6 публикаций - в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 - в международных изданиях.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня, в том числе: X и XI Ежегодных Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2018, 2019); VI, VII конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2017, 2018); 27-ом конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) (Париж, 2018); Международном конгрессе патофизиологов (Братислава, 2018); Международном конгрессе по аутоиммунитету (Лиссабон, 2018); V-ом международном конгрессе по спорным вопросам в ревматологии и аутоиммунитете (CORA) (Флоренция, 2019); XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей (2019, СПб); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019); научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле и цифру специальности 14.01.16 – «фтизиатрия» и 14.01.25 – «пульмонология» (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.16 – фтизиатрия по пункту 1, 2; специальности 14.01.25 – пульмонология по пунктам по пункту 3, 5.

Внедрение результатов исследования в практику. Оформлен совместный с ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ФГБОУ ВПО «СПб ГУ» патент на изобретение «Способ прогнозирования развития туберкулеза у здоровых лиц» Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Филатов М.В., Денисова Н.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Бурдаков В.С., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. (заявление о выдаче патента №2018136193 от 12.10.18). Основные положения диссертации внедрены в практику работы отделения

дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №3», а также в учебный процесс кафедры пульмонологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором разработан дизайн исследования, определены цель и задачи работы, проведен анализ отечественной и иностранной литературы, осуществлено обследование, ведение и анализ полученных результатов исследований 247 человек. Представленные в диссертации данные были получены благодаря проведению дополнительного тестирования пациентов с целью выявления наиболее значимых триггерных факторов, а также благодаря включению в комплекс обследования современных иммунологических и физических методов. Автор самостоятельно проводил сбор и подготовку диагностического материала к исследованию, участвовал в проведении иммунологических тестов с последующим проведением статистического анализа полученных данных.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Результаты исследования изложены на 146 страницах, содержат 27 таблиц, иллюстрированы 17 рисунками и 3 клиническими примерами. Список литературы включает 69 отечественных и 125 зарубежных источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие аутоиммунитета и аутовоспаления

Аутовоспалительные заболевания - относительно новая и расширяющаяся группа самостоятельных воспалительных расстройств, характеризующаяся повреждением ткани или нарушением функции органа в результате аутоиммунного ответа [52]. Данные заболевания чаще всего возникают у женщин и ограничиваются поражением одного органа или организма в целом [85, 119].

Аутоиммунные реакции могут возникать и проходить самопроизвольно без развития полноценного заболевания. Для доказательства того, что аутоиммунные реакции являются причиной конкретного заболевания, требуется соответствие ряду критериев, аналогичных постулатам Коха для микроорганизмов при инфекционных заболеваниях [2, 85, 104]:

- выявление иммунологической реактивности на аутоантиген;
- выделение провоцирующего аутоантигена;
- индуцирование иммунологической реактивности против того же самого антигена путем иммунизации экспериментальных животных;
- получение доказательств того, что патологические изменения, которые обнаруживаются при заболевании в соответствующих органах / тканях активно сенсibilизированного животного, аналогичны выявленным изменениям у человека.

Данные критерии основаны на лабораторных моделях и не могут быть полностью перенесены в клиническую практику. В связи с этим аутоиммунное заболевание можно охарактеризовать как хроническое

воспаление неизвестной этиологии, возникающее у генетически предрасположенных лиц (с особыми набором генов системы HLA), поддающиеся терапии иммуносупрессивными препаратами. Возможно сочетание различных аутоиммунных заболеваний и обнаружение в крови и биологических жидкостях аутоантител [2, 31].

Аутоиммунные заболевания могут поражать любой орган, хотя определенные системы, такие как эндокринные железы, кажутся особенно восприимчивыми. В связи с этим аутоиммунные заболевания условно подразделяются на органоспецифические и неорганоспецифические [85, 86, 104, 119]. Например, можно говорить о системной патологии, как в случае системной красной волчанки, или об ткане- и органоспецифическом варианте, как в случае рассеянного склероза (против миелина) или диабета типа 1 (против бета-клеток поджелудочной железы) [115, 118]. В некоторых случаях наблюдается одновременное наличие нескольких аутоиммунных заболеваний, указывающих на возможность общего происхождения и/или патогенетических механизмов [117, 126].

Согласно данным условной статистики, около 3% населения имеют аутоиммунные заболевания. Считается, что многие хронические инвалидизирующие заболевания имеют аутоиммунную природу, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит и инсулинозависимый сахарный диабет [46]. Имеется иммуногенетическая предрасположенность к аутоиммунной патологии; в детском возрасте она встречается редко. Пиковые годы возникновения заболеваний варьируют от 15 до 65 лет, при этом основным исключением является сахарный диабет 1 типа. Почти все указанные выше заболевания чаще встречаются у женщин, а для некоторых аутоиммунных заболеваний риск может быть выше в восемь раз. Заметным исключением является анкилозирующий спондилит, который чаще встречается у молодых мужчин [115, 118].

В современном мире распространенность и разнообразие аутоиммунных заболеваний непрерывно растет, составляя на настоящий момент около 100 клинических форм и несколько сотен симптомов и синдромов [86]. Их природно-географическое распределение было и остается крайне неоднородным, что заставляет предполагать существенное влияние естественных и антропогенных факторов на риск развития данной группы заболеваний. Ведущую роль, по всей видимости, играет сочетание генетических, гормональных факторов и экзогенных триггеров. Данное сочетание еще в 1989 году было обозначено И. Шенфельдом и Д.А. Айзенбергом как «мозаика аутоиммунитета» и представлялось, как сложное мультифакториальное, аддитивно-полигенное взаимодействие иммунной системы и различных стимулов, которое контролируется обширным набором генетических и эпигенетических механизмов [46, 117, 136]. В настоящий момент представление о развитии аутоиммунитета претерпело пересмотр в сторону возможности модификации ряда факторов – так называемая концепция «калейдоскопа аутоиммунитета» [156].

Аутоиммунный ответ сходен с иммунными реакциями на не-антигены. Оба приводятся в действие антигеном, включают в себя одни и те же типы иммунных клеток и вызывают повреждение тканей с помощью одинаковых эффекторных механизмов. Ключевым моментом является понимание того, какие регуляторные механизмы предотвращают аутоиммунные реакции, возникающие у каждого [34, 104, 143]. Аутоиммунные заболевания характеризуются дисфункцией иммунной системы, приводящей к потере иммунной толерантности к собственным тканям, наличием аутореактивных Т и В-клеток, сложным патогенезом многофакторной этиологии, тогда как генетика и факторы окружающей среды в совокупности отвечают за начало заболевания [3, 46, 105, 136].

Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания характеризуются аномальным изменением врожденного и адаптивного иммунитета, что

может привести от первоначального воспалительного состояния к специфическому повреждению органа [34, 52, 164]. Кроме того, хотя механизмы и причины развития заболеваний могут различаться, последствия, возникающие после начала заболевания, генетическая предрасположенность и ряд клинических проявлений могут быть одинаковыми [181]. Это сходство потенциально может лежать в основе реакции на один и тот же тип лечения различных заболеваний (например, глюкокортикостероиды) [118].

Иммунная система может генерировать огромное разнообразие различных рецепторов Т-клеточных антигенов и молекул иммуноглобулина путем дифференциальной генетической рекомбинации [113]. Этот процесс производит много антиген-специфических рецепторов, способных связываться с собственными молекулами. Чтобы избежать аутоиммунного заболевания, клетки Т и В, несущие эти аутореактивные молекулы, должны быть либо устранены, либо подавлены, чтобы иммунная система стала специфически нереактивной - толерантной - к аутоантигенам [104, 142]. Поскольку Т-клетки (в частности CD4 + Т-клетки) играют центральную роль в контроле почти всех иммунных ответов, для предотвращения аутоиммунитета процесс толерантности к Т-клеткам имеет большее значение, чем толерантность к В-клеткам, поскольку большинство самореагирующих В-клеток не сможет производить аутоантитела, если они не получат соответствующую помощь Т-клеток [30, 143, 153].

Исследования последних десятилетий показали важнейшую роль пороговых взаимодействий внешних факторов (инфекций, адъювантов, гаптенов, продуктов микробиоты и паразитов, лекарств, особенностей диеты и образа жизни) и внутренних факторов (генетической предрасположенности, гормональных, цитокин- и витамин-опосредованных влияний) в этиологии и патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка,

иммунопатологические васкулиты, склеродермия, адьювант-индуцированный аутоиммунно-воспалительный синдром и другие [172, 181]. Особенно важной оказалась роль аутоантигенов, присутствующих в составе продуктов апоптоза клеток и иммунных комплексов, а также закономерности их аутопрезентации и клиренса [153]. Кроме того, оказалось, что пути и результаты взаимодействия организма, патогенов и иммунной системы зависят от таких биорегуляторов, как витамин D, пролактин, ферритин, лептин, тироидные и половые гормоны, кортикостероиды, нейроиммунные факторы, цитокины, интерфероны и др. [46]. Взаимосвязь внешних и эндогенных факторов способна изменять течение иммунологического процесса в сторону аутоиммунного воспаления, что сейчас интенсивно изучается [66, 136, 172]. В 2011 году профессором И. Шенфельдом и соавторами был предложен термин «аутоиммунный провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами», объединивший иммунопатологические состояния, возникающие у генетически предрасположенных лиц под воздействием адьювантов [179]. Для постановки диагноза необходимо наличие 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. К большим диагностическим критериям относятся: воздействие внешних факторов (инфекции, вакцины, силикон, адьювант) до развития клинических проявлений (давность от месяцев до нескольких лет); появление «типичных» клинических проявлений (миалгия, миозит, мышечная слабость, артралгия и/или артрит, хроническая усталость, сон, не приносящий облегчения, нарушения сна, неврологические проявления (особенно ассоциированные с демиелинизацией), когнитивные нарушения, снижение памяти, пирексия, сухие слизистые; удаление провоцирующего фактора вызывает улучшение; типичная морфологические изменения вовлеченного органа). Среди малых критериев выделяют появление аутоантител или выявление антител к провоцирующему фактору, а также другие клинические проявления (например, синдром раздраженного

кишечника); специфические HLA (например, HLA DRB1, HLA DQB1), развитие аутоиммунного заболевания (например, рассеянный склероз, системный склероз) [42, 53, 83, 117, 170, 181, 189].

При проведении лабораторной диагностики у пациентов с синдромом АСИА обращает на себя внимание частое повышение концентрации ангиотензин-превращающего фермента и растворимых рецепторов к интерлейкину 2 в плазме крови пациентов, при этом концентрация С-реактивного белка чаще всего остается в норме. Учитывая вероятное развитие разнообразных аутоиммунных реакций, титры некоторых антител у пациентов данной группы могут быть повышенными. Превышение нормальных показателей антинуклеарных антител встречаются наиболее часто, к другим распространенным антителам следует отнести SSA/SSB антитела, антитела к двуцепочечной ДНК, анти-Scl70, антикардиолипиновые антитела, ревматоидный фактор, а также антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [83, 84].

В настоящий момент в рамках синдрома АСИА рассматривается большая и неоднородная группа заболеваний, в которую входят поствакцинальная реакция, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром Персидского залива, силиконоз, синдром больного здания [42, 53, 170, 181, 189]. Соответствие критериями АСИА было выявлено также у некоторых пациентов с такими заболеваниями, как синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и некоторые виды лимфом [46, 149]. Соответствие диагностическим критериям АСИА было обнаружено также у пациентов с недифференцированными заболеваниями соединительной ткани [79].

Среди адъювантов в качестве триггерных факторов, способных вызывать, поддерживать и усиливать антиген-специфический иммунный ответ, были описаны такие вещества как силикон, кожные наполнители

(соединения гиалуроновой кислоты, акриламида и метакрилата), зубная амальгама, некоторые вакцины и ряд инородных материалов, таких как металлические имплантаты и протезы [23, 42, 53, 79, 83, 181, 187, 189].

Среди химических веществ, которые при попадании в организм могут служить триггерными факторами для развития синдрома АСИА, особое место занимает силикон [53, 189]. Данный материал, считаясь биологически инертным, широко используется в создании грудных имплантов, шунтов для пациентов с гидроцефалией, катетеров, в ринопластике и создании искусственных суставов. Показано, что в ряде случаев у предрасположенных пациентов в месте его введения возможно формирование гигантоклеточных гранулем, содержащих силиконовые частицы, что сопровождалось возникновением характерных клинических симптомов. При удалении силиконовых имплантов проявления, характерные для синдрома АСИА, значительно снижались у 60-80% пациентов [187]. В недавнем исследовании А. Watad при сравнении 24'651 пациента с силиконовыми имплантами и 98'604 пациентов без инородных тел в организме показал повышение риска аутоиммунных заболеваний (OR 1,21, 95% CI 1,17-1,26) у пациенток с силиконовыми имплантами, при этом наиболее выраженные ассоциации были выявлены с саркоидозом, синдромом Шегрена и системной склеродермией [189].

Важное место среди триггерных факторов занимают некоторые вакцины, в первую очередь, содержащие алюминий [3, 82, 172, 181]. Следует отметить, что большое внимание также следует уделять использованию алюминий-содержащих препаратов при проведении аллерген-специфической иммунотерапии в связи с тем, что используемые дозы металла в этом случае намного выше по сравнению с вакцинацией.

В ряде случаев нельзя исключить развитие синдрома АСИА в результате воздействия инфекционных агентов. К возможным возбудителям, провоцирующим аутоиммунную реакцию, относят

Mycobacterium tuberculosis, микоплазм, риккетсий, вирусы герпеса и Коксаки [64, 66, 125, 147]. Фундаментальные механизмы, лежащие в основе развития аутоиммунной реакции в данном случае, требуют дальнейшего изучения. Они могут быть связаны с тем, что апоптоз инфицированных собственных клеток может представить собственные антигены основными молекулами комплекса гистосовместимости класса II в воспалительном контексте, что вызывает генерацию аутореактивного подмножества Th17 Т-хелперов, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием. Однократно индуцированные аутореактивные Th17 поддерживают аутовоспаление и выработку аутоантител. Наиболее вероятно, также присутствуют элементы молекулярной мимикрии, феномена распространения эпитопов, сопутствующей и поликлональной активации. [30, 137, 154].

Таким образом, в настоящее время описаны уже около 90 аутоиммунных заболеваний, поражающих любые системы и органы. Также накоплен большой опыт в выявлении особенностей аутоиммунитета при различных патологических процессах, в том числе инфекционных, например туберкулезе. В то же время сохраняется группа заболеваний с неизвестной природой, с характерными для аутоиммунного процесса признаками. Одним из таких заболеваний является саркоидоз, при котором многие аспекты патогенеза, а возможно, и этиология могут быть связаны с полиорганым аутоиммунитетом. Выявление доказательств аутоиммунных механизмов при туберкулезе и саркоидозе может быть необходимым прежде всего для изменения тактики ведения пациентов с данными патологическими процессами, что позволит улучшить эффективность лечения и прогнозировать течение заболеваний.

1.2 Аутоиммунные проявления при туберкулезе

На сегодняшний день туберкулез остается актуальным и социально значимым заболеванием [12]. До последнего времени сохраняется рост числа новых случаев заболеваний туберкулезом. Согласно данным мировой

статистики, начиная с 2010 года число новых случаев туберкулеза увеличилось до 10,4 миллионов и к 2017 году снизилось незначительно – до 10,0 миллионов случаев [191, 192]. В своем отчете «Оценка последствий реформирования здравоохранения за последние 10 лет» профессор О.Б. Нечаева указывает, что за период с 2008 по 2017 год отмечается постепенное снижение основных показателей по туберкулезу в России: заболеваемость среди всех групп населения уменьшилась с 85,1 до 48,3 на 100 000 населения (на 43,2%); заболеваемость у детей от 0 до 14 лет – с 15,3 до 9,7 на 100 000 детей (на 36,6%); распространенность туберкулеза на окончание года – с 190,7 до 109,8 на 100 000 населения (на 42,4%); смертность от туберкулеза – с 17,9 до 6,4 на 100 000 населения (на 64,2%) [38].

Несмотря на некоторые успехи, согласно данным ВОЗ, Российская Федерация все еще входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза, а число заболевших в России составляет 35,6% от всех заболевших в странах Европейского региона ВОЗ, где Российская Федерация входит в число 18 стран, в которых снижение эпидемиологических показателей по туберкулезу является приоритетной задачей [12, 114, 116, 191, 192].

Данная эпидемиологическая ситуация связана с недостаточной эффективностью лечения, что может быть обусловлено не только ростом случаев лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и отсутствием новых препаратов, но и с недостаточным воздействием на патогенетические механизмы в лечении больных [56, 151, 184].

Несмотря на доказанную инфекционную природу туберкулеза и ключевую роль иммунной системы в формировании защитных механизмов от воздействия *M.tuberculosis*, ряд исследователей рассматривает течение патологического процесса при туберкулезе легких как аутоиммунные

проявления, инициированные воздействием инфекционного агента [137, 154, 184].

При туберкулезе у пациентов нередко наблюдаются различные клинические симптомы, характерные для системных заболеваний [105]. К наиболее ярким примерам можно отнести ревматоид Понсе, реактивный неспецифический артрит, возникающий на фоне туберкулезной инфекции, при котором *M. tuberculosis* не выявляется непосредственно в ткани суставов [105]. Чаще всего для пациентов, страдающих туберкулезом, характерен моноартрит, однако в редких случаях также регистрируются различные формы полиартрита [22]. Помимо этого, у пациентов с активным туберкулезным процессом может выявляться увеит и узловатая эритема, также являющиеся характерными признаками системных заболеваний [27, 55, 69, 81].

Ряд клинических проявлений при туберкулезе говорит о том, что взаимодействие хозяина с микобактериальными антигенами вызывает последующее развитие дополнительного аутоиммунного воспалительного процесса, усугубляющего патологию при туберкулезе. *M.tuberculosis* вызывает обширную деструкцию внеклеточного матрикса и расщепление коллагена и эластина, что способствует высвобождению новых потенциально аутореактивных эпитопов [78, 105, 137].

Одним из возможных свидетельств того, что аутоиммунный процесс способствует патологии при туберкулезе легких, может являться тот факт, что при генетическом анализе до 96,7% дифференцированно экспрессируемых генов при туберкулезе перекрывается с аутоиммунными заболеваниями и в меньшей степени с таковыми при инфекционной патологии [105, 112].

Одним из возможных механизмов развития аутоиммунной реакции на фоне туберкулезной инфекции является молекулярная мимикрия. Важная

роль отводится белкам теплового шока (БТШ, heat-shock protein, HSP), в норме активирующимся при повышении температуры и других стрессовых воздействиях на клеточном уровне. БТШ существенно различаются у человека и микроорганизмов, что обеспечивает возможность возникновения перекрестной реактивности [137]. Показано, что такие подтипы БТШ как HSP65 и HSP70 могут влиять на дифференцировку Т-хелперов 1 и 2 типа, способствуя экспрессии ко-стимулирующих молекул и молекул адгезии [107, 142]. Также нельзя исключить, что при персистировании *M. tuberculosis* в организме человека происходит значительное высвобождение провоспалительных цитокинов и более выраженная активация аутореактивных Т-клеток [78, 89, 90, 105, 137, 154].

Вовлеченные в аутоиммунный процесс при туберкулезе антигены неизвестны, однако ряд аутоантител, характерных для гранулематоза с полиангиитом, системной красной волчанки и других типичных аутоиммунных заболеваний, был идентифицирован у 40 и более процентов пациентов с туберкулезом [105]. Данные некоторых исследований указывают на статистически значимое повышение концентраций в плазме крови антител к двуцепочечной ДНК (32% обследованных пациентов), антинуклеарных антител (38%), антител к рибонуклеопротеинам (15%), анти-SSA (64%) и анти-ACA-IgM антител (59%) у больных туберкулезом [78, 106]. В редких случаях регистрируются антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антитела к бета-2-гликопротеиду (anti-b2 GPI), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антикардиолипиновые антитела. При этом частота выявления данных аутоантител была в ряде случаев схожа с таковой у пациентов с аутоиммунной патологией [81, 100, 137, 184].

Возможно и влияние туберкулезной микобактерии на развитие полноценных аутоиммунных заболеваний. В настоящее время имеются данные о возможной провоцирующей роли *M. tuberculosis* в развитии таких заболеваний, как саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный

артрит, первичный билиарный цирроз печени и многих других [81, 112, 137, 154].

Триггерное воздействие микобактериальных антигенов на развитие аутоиммунного процесса ярко отражено в действии полного адьюванта Фрейнда, представляющего собой взвесь инактивированных микобактерий туберкулеза, суспензированных в масляной фазе водной эмульсии. Он используется для моделирования некоторых аутоиммунных заболеваний, например, адьювант-индуцированного артрита у генетически предрасположенных животных [90, 99]. Среди микобактериальных компонентов, которые могут объяснить иммуноадьювантные эффекты адьюванта Фрейнда, были показаны мурамил дипептидные оргликолипиды в виде димиколата трегалозы или липоарабиноманнана. Микобактериальный белок теплового шока 65 также может играть роль в развитии адьювант-индуцированного артрита в связи со способностью вызывать выработку провоспалительных цитокинов и благодаря феномену молекулярной мимикрии. Также воздействие микобактериальных антигенов в качестве триггера аутоиммунитета может проявиться в виде развития системных аутоиммунных реакций при терапии рака мочевого пузыря внутривульварным введением вакцины БЦЖ [154, 168].

Ряд авторов указывает на важность выявления общих путей, которые могут лежать в основе основного патологического процесса при туберкулезе и аутоиммунных заболеваниях, так как это может повлиять на стандартную терапию и позволит внедрить новые методы, дающие возможность ограничить разрушение легочной ткани и потенциально ускорить лечение. В пользу данного предположения свидетельствует успешное применение глюкокортикостероидов в лечении туберкулезного перикардита и менингита, а также ускорение рентгенографического разрешения в ряде случаев при поражении легких [112, 154, 184, 188].

Таким образом, на сегодняшний день знаний, позволяющих доказать наличие аутоиммунного компонента у больных туберкулезом, сегодня недостаточно, однако учитывая имеющиеся данные о возможном триггерном влиянии возбудителя туберкулеза на развитие аутоиммунного процесса, коррекция данных нарушений может явиться ключевым моментом в назначении терапии и при прогнозе низкой эффективности лечения заболевания.

1.3 Саркоидоз как аутоиммунное заболевание

Саркоидоз характеризуется как доброкачественный мультисистемный гранулематоз неизвестной этиологии с преимущественным поражением легочной ткани, гистологически характеризующийся скоплением активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов с образованием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул в участках поражения [33, 35, 44, 58, 80, 134, 157, 185].

При оценке мировых эпидемиологических показателей была отмечена их неоднородность как среди населения внутри страны - в США среди афроамериканского населения 10,9 случаев на 100 000 населения, при этом среди белого населения несколько выше – 35,5 случаев на 100 000 населения, так и в различных странах [44, 70, 84]. Распространенность саркоидоза в мире колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 наблюдений. Наиболее высокая частота отмечается среди афроамериканцев и жителей северной Европы (Швеция, Дания) и составляет 45-50 наблюдений на 100 000 человек [166]. Реже данная патология регистрируется в Южной Америке, других азиатских странах и Африке. В странах Азии и в некоторых странах восточной Европы заболеваемость саркоидозом составляет 3-4 случая на 100 000 человек [101]. У жителей скандинавского региона показатели колеблются от 15 до 63 случаев на 100 000 населения. Достаточно редко

заболевание встречается среди жителей Японии, Испании и Португалии и составляет около 1-2 случаев на 100 000 населения.

Чаще заболевание встречается у женщин, более чем в 80% случаев возраст больных саркоидозом составляет 20-40 лет, при этом у женщин пик заболеваемости приходится на 65–69 лет [17, 26, 51, 166].

Оценка эпидемиологических показателей при саркоидозе затруднена в связи с отсутствием представления об этиологическом факторе и патогномоничных диагностических критериях и как следствие из-за сложности введения единого регистра данных пациентов [17, 18, 44]. Опыт внедрения регистра пациентов с саркоидозом в городе Казань (Россия) позволил оценить встречаемость данной патологии в конкретном регионе, а также провести оценку среднего уровня показателей по всей стране [8]. Так, по данным на 2014 год, распространенность саркоидоза в Российской Федерации составляет от 22 до 47 случаев на 100 000 населения в зависимости от региона. Дальнейшее внедрение региональных и национального регистров пациентов с саркоидозом может позволить уточнить эпидемиологические показатели. При этом отмечается рост основных эпидемиологических показателей: на примере Новгородской области с 2003 по 2014 год распространенность выросла с 1,0 до 6,7, заболеваемость - с 23,0 до 47,1 на 100 000 населения [9, 15, 17, 26, 49, 68].

Рост эпидемиологических показателей при саркоидозе обусловлен не только истинным увеличением количества больных, но и улучшением диагностических возможностей, повышением осведомленности врачей о данном заболевании [7, 8, 9, 21, 26, 29, 35, 49, 60]. Постепенное улучшение уровня жизни населения, повсеместная урбанизация, а также совершенствование медицинских диагностических и лечебных методов, возможно способны сместить эпидемиологические показатели в сторону саркоидоза, который постепенно, наравне с аутоиммунной и онкологической

патологией может превратиться в одно из основных заболеваний, связанных с прогрессом.

Причины саркоидоза до сих пор окончательно не установлена, а многочисленные теории о его этиологии носят гипотетический характер. Некоторые современные исследователи связывают развитие саркоидоза с нарушением иммунного ответа на воздействие различных экзогенных или эндогенных антигенных и/или гаптеновых факторов, предполагая, что у генетически предрасположенных лиц на фоне экзогенного или эндогенного адьювантного эффекта взаимодействие иммунной системы с этиологическими агентами саркоидоза может оборачиваться патологическими аутоиммунными реакциями. Это ставит вопрос о связи саркоидоза и синдрома АСИА [131, 132, 164].

Триггерным фактором развития воспаления считается контакт чужеродного антигена с антигенпрезентирующими клетками, которые представлены макрофагами, дендритными клетками и эпителиоцитами. После акцепции антигена некоторые клетки могут мигрировать в лимфоузлы, где они презентуют его на своей поверхности Т-лимфоцитам, которые в свою очередь перемещаются в очаг воспаления [182]. При персистенции антигена происходит постоянная активация лимфоцитов, их миграция, образование гранул [32, 138]. При гистологическом исследовании пораженных тканей описывают гранулемы, представленные эпителиоидными и многоядерными клетками, Т- и В-лимфоцитами [33, 67, 75, 97, 123, 150]. Возможно, что отсутствие некротических масс свидетельствует о постоянной активации иммунной системы антигеном, который невозможно элиминировать, что в свою очередь может говорить об аутоиммунном поражении тканей [20, 25, 36, 39, 47, 52].

Среди возможных причин развития заболевания и возможных адьювантов на сегодняшний день рассматриваются различные факторы

окружающей среды, такие как производственные вредности (силикаты, тальк, краска в тонере принтера, диоксид титана, используемый в том числе для производства медицинских протезов и другие), медицинские вмешательства (силиконовое протезирование, установка зубных имплантов, металлических конструкций, широкий охват вакцинацией, а также применение высокотехнологичных методов лечения – химиотерапии, иммунотерапии) [15, 17, 70, 149]. Данные факторы привели к увеличению случаев «саркоидных реакций», представляющих образование эпителиоидно-клеточных гранул в органах и тканях, в ряде случаев, сопровождающихся появлением сходной клинической симптоматики в ответ на триггерные факторы, при удалении которых процесс подвергается обратному развитию [17, 175]. Среди триггерных факторов возможны инфекционные (туберкулез, лейшманиоз, лепра), опухолевые (рак простаты, груди, легких, колоректальный рак, опухоли яичников и мягких тканей) или другие, при удалении которых процесс подвергается обратному развитию. Саркоидные реакции были зарегистрированы в нескольких описанных случаях после имплантации силиконовых имплантов молочных желез, после замены тазобедренного и коленного суставов [102, 113, 129, 133, 141, 163]. В литературе описан случай развития острой формы саркоидоза (синдрома Лефгрена) после силиконовой имплантации (Barzo P. и соавторы, 1998 г.). Также в работах Yoshida T. (1996), Teuber S.S. (1994), Chang K.-C. (2003); Sun H.H. (2013) описаны случаи нейросаркоидоза после силиконовой маммопластики и даже достижения ремиссии заболевания после удаления имплантатов, что характерно для синдрома АСИА [164, 185, 189]. Представленные случаи сопровождались системным распространением протезных частиц в различные органы, в ряде случаев сопровождавшихся развитием узловой эритемы, что может быть косвенным свидетельством системной реакции и также наводит на мысль о возможной связи данных случаев и синдромом АСИА. Длительное воздействие данных факторов

приводит к хронической гиперстимуляции иммунного ответа и хроническому воспалению. Это не исключает возможности того, что при развитии хронического саркоидоза также имеется триггерный фактор, который не всегда удастся обнаружить и удалить.

Описаны случаи саркоидоза и сходных с ним поражений, связанные с контактом с адъювантоподобными агентами, в частности — металлами (алюминиевая пыль, бериллий, цирконий, титан, ртуть зубных пломб), вакцинами [15, 29, 28, 48, 61, 164, 185].

Одним из предполагаемых воздействующих факторов, повышающих уровень заболеваемости саркоидозом, является неорганическая пыль [162]. В проведенных эпидемиологических исследованиях не был продемонстрирован механизм и конкретные компоненты пыли, вызывающие образование гранулемы, однако рост заболеваемости саркоидозом был зарегистрирован после крушения Мирового Торгового Центра 11 сентября 2001 года. При изучении состава неорганической пыли, возникшей после крушения и возгорания Центра, было обнаружено, что она состояла в основном из компонентов бетона, включая гипс, ангидрит (безводный сульфат кальция) и стекловолокна [162]. Полученные данные позволили подтвердить влияние неорганических триггеров саркоидоза (силикатов, талька и других), которые были описаны ранее в ряде клинических случаев как причинные факторы развития саркоидоза [15, 48, 132, 163].

В 1992 году в Португалии при вскрытии умерших от дыхательной недостаточности рабочих, имевших в качестве профессиональной вредности вдыхание двуокиси титана, были обнаружены саркоидные гранулемы в легких, внутрилегочных лимфатических узлах с формированием фиброзных изменений. Park E.J. и соавторы в 2009 году также продемонстрировали влияние диоксида титана в качестве адъюванта. При воздействии на мышей наночастиц TiO_2 при проведении внутригрудной инстилляцией было

зарегистрировано развитие как хронического воспаления, так и аутоиммунной реакции. Производные титана, которые могут выступать в качестве адъюванта развития саркоидоза и аутоиммунных реакций, используются в производстве керамики, в том числе для изготовления протезов для медицинского использования. При проведении эксперимента на морских свинках по вдыханию данного вещества были также получены подобные изменения [163].

В медицинской литературе имеются данные о воздействии краски в тонере принтера или копира на развитие саркоидоза при длительном контакте или при работе на печатных производствах. Armbruster С. и соавторы в 1996 году в журнале «Lancet» опубликовали клинический случай с описанием 39-летнего некурящего человека, у которого после 18 месяцев работы в газетном агентстве была выявлена внутригрудная лимфаденопатия и диссеминированные изменения в легких. При гистологическом исследовании биоптатов легких и лимфатических узлов были обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза, кроме того, при дополнительном исследовании полученных тканей были выявлены микрочастицы пыли тонера. Несмотря на то, что был диагностирован гранулематозный пневмонит с лимфаденопатией средостения из-за выбросов копировального аппарата, вероятнее всего данный пациент страдал саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов. В эпидемиологическом исследовании, проведенном Rybicki В.А. и соавторами в 2004 году было обнаружено значительно возросшее отношение шансов 1,74 (95% CI 1,23-2,46) развития саркоидоза в случае, если опрошенные лица «когда-либо пользовались ксероксом». Отношение шансов лиц, которые когда-либо обменивали тонеры или занимались обслуживанием ксероксов, составило 2,88 (95% CI 1,83-4,54). Учитывая вероятную мультифакториальную природу саркоидоза и роль различных адъювантов, выступающих в качестве триггеров развития заболевания, воздействие такого

многокомпонентного вещества, как краска в тонере принтера или копира особенно при длительном и непосредственном использовании может быть рассмотрено как один из адъювантов развития саркоидоза.

Было показано, что саркоидоз несколько чаще встречается у сельскохозяйственных рабочих, пожарных, строителей (особенно занятых разборкой зданий и демонтажем металлоконструкций), работников металлической промышленности, автомобилистов, военных моряков, школьных учителей и работников здравоохранения. Среди факторов риска описано воздействие пылицы растений, продуктов птицеводства, растворителей, пестицидов, кремниевых частиц [70, 162, 164]. Если в целом некурящие болеют легочным саркоидозом несколько чаще курящих (у курящих легочные макрофаги и иммуномодулирующий эффект никотина препятствуют Т-лимфоцитарной инфильтрации), то его внелегочные проявления, наоборот, чаще отмечаются у курящих [15, 29, 48, 70, 164].

Не до конца исключена и роль инфекционного фактора, в том числе *M. tuberculosis*, которая может рассматриваться как возможный инфекционный адъювант, возможные механизмы действия которого были описаны выше. Данной теории противоречит тот факт, что микобактерии туберкулеза не обнаруживаются у большинства пациентов с саркоидозом, а выявление материала ДНК и микобактериальных антигенов не подтверждает этиологическую роль обнаруженной бактерии. То есть, *M.tuberculosis* может быть не единственной причиной развития саркоидоза, при этом ее роль, возможно в качестве антигенного триггера, полностью не исключается. В то время как некоторые исследователи считают саркоидоз и туберкулез двумя крайностями одного и того же процесса заболевания, другие отрицают роль микобактерий в причинно-следственной связи саркоидоза. Независимо от наличия данной связи существуют очевидные клинические сходства, которые делают дифференциальную диагностику этих двух состояний очень

сложной задачей особенно в странах с высоким бременем туберкулеза [16, 32, 33, 91, 92, 125].

Клиническая симптоматика при саркоидозе может имитировать различные самостоятельные ревматологические заболевания, а также возникать одновременно с ними [96, 97, 135]. Вовлечение опорно-двигательного аппарата в патологический процесс наблюдается в диапазоне 15% и 25% и обычно представляет мышечные и суставные проявления (артралгию, хронические и острые артриты, сакроилеит, спондилит, острые миозиты, хроническую миопатию, псевдогипертрофию и другие) [50, 54, 62, 102, 161]. Описаны также другие проявления, характерные для аутоиммунной патологии с системными поражениями: неспецифические симптомы (слабость, боли в мышцах), фибромиалгия, васкулиты, синдром сухих слизистых. Неврологические осложнения при саркоидозе легких диагностируются примерно у 5% пациентов и могут отражать поражение любого отдела центральной и периферической нервной системы, особый интерес представляет нейропатия тонких А дельта и С-волокон, передающих вегетативные и чувствительные импульсы - нейропатия малых волокон (НМВ) [97, 139, 140]. До 80% пациентов с саркоидозом легких предъявляют жалобы на хроническую боль и другие симптомы, которые могут быть проявлениями данного осложнения [167]. Основными клиническими проявлениями являются боли жгучего характера и парестезии, связанные с нарушением болевой и температурной чувствительности, а также спектр вегетативных нарушений, к которым относится сухость слизистых, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и тазовых органов, боли в грудной клетке и животе, мышечные спазмы и судороги [87, 173, 174]. У пациентов с саркоидозом симптомы нарушения сенсорной сферы или вегетативных функций отмечаются с частотой от 44 до 80% наблюдений, из которых до 29% случаев могут быть проявлениями нейропатии малых волокон. Нельзя исключить связь данной

патологии с аутоиммунной природой, что подтверждается развитием НМВ у пациентов с СКВ, синдромом Шегрена, фибромиалгией, системными васкулитами, аутоиммунными гепатитами и целиакией [72, 169, 171]. Саркоидоз легких также нередко рассматривается как этиологический фактор НМВ. При этом развитие НМВ при саркоидозе в большей степени связано с действием провоспалительных цитокинов, гранулемы выявляются крайне редко. Одним из наиболее убедительных доказательств проявления иммуно-опосредованной природы НМВ при саркоидозе легких можно считать удовлетворительные клинические результаты терапии глюкокортикостероидами и внутривенными иммуноглобулинами, при этом в некоторых исследованиях отклик на терапию наблюдается примерно у 80% пациентов [168, 174].

Также возможно сочетание саркоидоза с синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, склеродермией, анкилозирующим спондилитом, аутоиммунным тиреоидитом, что может свидетельствовать об общности иммунопатогенетических механизмов развития данных заболеваний [25, 36, 108, 164, 185]. По данным Fallahi P. и соавторов, развитие нескольких аутоиммунных проявлений у одного пациента может зависеть от общего эпитопа между агентами окружающей среды и общим антигеном в различных тканях вследствие генетической предрасположенности, что укладывается в представление о саркоидозе как об аутоиммунной патологии [57, 108].

Определенный интерес может представить изучение состава иммунных комплексов при саркоидозе: как образуемых с антигенами-кандидатами с плазмой больных *in vitro*, так и обнаруживаемых у пациентов *in vivo*. Иммунные комплексы представляют собой непосредственный продукт гуморального иммунного ответа, возникающий вследствие реакций между чужеродными антигенами или аутоантигенами и молекулами антител. При этом антигены, входящие в состав иммунных комплексов, могут отличаться

от свободных антигенов, однако данная связь до сих пор не ясна. В 2011 году К. Ohуama и соавторами была показана возможная роль иммунных комплексов в формировании гранулем при ревматоидном артрите, при этом уровень циркулирующих иммунных комплексов коррелировал с активностью заболевания и степенью аккумуляции их в пораженных тканях, однако диагностическая и прогностическая их роль требует дальнейшего изучения, что связано и с разрешающими способностями самих применяемых методик. Данные исследования послужили одной из основ к изучению иммунных комплексов при других аутоиммунных заболеваниях на базе Санкт-Петербургского Института ядерной физики [19, 20, 129, 135, 148, 177].

При изучении специфичности Т-лимфоцитов при саркоидозе был обнаружен ряд антигенов, при стимуляции которыми происходила активация периферических мононуклеаров с последующим выбросом различных цитокинов. Были описаны как инфекционные антигены (белки ESAT-6, KatG *M.tuberculosis*), так и аутоантигены (виментин, лизил-тРНКсинтетаза) [155]. На данный момент точный антиген, индуцирующий иммунный ответ и последующее воспаление в органах, не известен. Однако в ряде исследований в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости пациентов с саркоидозом были обнаружены аутоантитела: антимитохондриальные антитела, антиядерные антитела, ревматоидный фактор. В работе Häggmark A. и соавторов в качестве возможных саркоидо-ассоциированных аутоиммунных таргетов были продемонстрированы 4 белка: регулятор транскрипции белок «цинковые пальцы» (zinc finger protein 688 (ZNF688)), митохондриальный рибосомальный белок (mitochondrial ribosomal protein L43 (MRPL43)), коактиватор-2 ядерного рецептора (nuclear receptor coactivator 2 (NCOA2)), фактор АДФ-риболизирования 1 активирующего белка гуанозинтрифосфатазы (ADP-ribosylation factor GTPase activating protein 1 (ARFGAP1)). Пациенты с аксональной нейропатией и нейросаркоидозом по типу синдрома Гейена-

Барре могут иметь повышение уровня IgG анти-ганглиозидных антител (immunoglobulin G anti N-acetylgalactosaminyl-GD1a - IgG anti-GalNAcGD1) с уменьшением уровня антител на фоне противовоспалительной терапии глюкокортикостероидными гормонами [164]. Рядом авторов было высказано предположение о связи саркоидоза, особенно ассоциированного с перенесенным смешанным заболеванием соединительной ткани с антителами к U1 рибонуклеопротеину (anti-U1 ribonucleoprotein antibodies (anti-U1RNP)), с нормализацией уровня данных антител на фоне терапии [20, 71, 77, 95, 98, 121, 148, 194].

В последние годы в качестве наиболее вероятного аутоантигена при саркоидозе рассматривается филаментный белок мезенхимальных клеток – виментин [124, 190]. Виментин - пептид, который присутствует в клетках соединительной ткани и участвует в межклеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы, определение его роли при саркоидозе может иметь значение для понимания патогенеза заболевания и совершенствования лечебной тактики [20]. Возникновение аутоантител к данному белку описано в патогенезе ревматоидного артрита, СКВ и многих других заболеваний соединительной ткани. Первое упоминание о виментине как этиологическом факторе саркоидоза было сделано в работе Cain Н. и соавторами в 1983 году. Было обнаружено, что астероидные тельца в многоядерных гигантских клетках саркоидных гранул состояли из нитей виментина,, кроме того виментин является основным аутоантигеном реагента Квейма, полученного из лимфатических узлов больных саркоидозом ранее применяемого в качестве кожной аллергопробы на саркоидоз, известной с 1941 г. как реакция Квейма–Никерсона [45, 96, 120, 160, 190].

В 2007 году группа Wahlström описала возможные аутоантигены, связанные с молекулами HLA-DR в клетках бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом. Также был продемонстрирован выраженный

ответ Т-клеток бронхоальвеолярной жидкости на виментин у 6 из 11 положительных пациентов с HLA DR-B1*0301 с остро протекающим заболеванием. В 2012 году группой Н. Ahmadzai было описано повышение IFN- γ , IL-2, IL-6, TNF- α после стимуляции мононуклеарных клеток периферической крови пептидом ESAT-6/KatG и отсутствие различий в стимуляции виментином и лизил-тРНКсинтетазой в образцах пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми добровольцами. Наконец в 2018 году были опубликованы данные о наличии антител к виментину в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке пациентов с саркоидозом с аллелями HLA-DRB1 * 03 [90, 111, 124, 190, 194].

С патофизиологической точки зрения саркоидоз можно рассматривать как нарушение Th1/Th17-равновесия, которое приводит к поражению многих органов. Т-хелперы 1-го и 17-го подтипов являются основными Т-лимфоцитами, участвующими в иммунопатогенезе саркоидоза [65, 165, 180]. Некоторые работы свидетельствуют об определенной роли Т-супрессоров в развитии этой болезни: функциональные тесты, при которых изучались Т-супрессоры больных саркоидозом, показали у них пониженную способность этих клеток подавлять продукцию IFN- γ и TNF- α эффекторными Т-лимфоцитами [14, 36, 47, 111, 180].

Роль эффекторных лимфоцитов в патогенезе саркоидоза является центральной и схожей с подобной при аутоиммунной патологии [37, 40, 41]. Главным образом, саркоидоз связывают с Th-1, но Th-17 также вносят вклад в воспаление, а соотношение клеток Т регуляторных и Т17 коррелирует с активностью заболевания. При активном саркоидозе наблюдается высокая экспрессия IFN γ , IL-2, IL-12, IL-6, TNF α в пораженных органах. Вовлечение В-клеток также было продемонстрировано в ряде исследований [40, 89, 111, 193]. Была обнаружена поликлональная гипергаммаглобулинемия, при этом IgA, IgG, и IgM-секретирующие клетки выявлялись в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что согласуется с их уровнем в легочной

ткани, где также было обнаружено накопление В-клеток. При этом уровень сывороточных иммуноглобулинов оставался нормальным. Неоднократно было продемонстрировано изменение субпопуляционного состава В-клеток периферической крови больных саркоидозом по сравнению со здоровыми донорами и положительный терапевтический эффект при применении анти-В-клеточной терапии (антитела против CD20, ритуксимаб) [89, 178]. Роль В-клеток при саркоидозе в сочетании с выявлением повышенного уровня аутоантител в крови, а также ответ на анти-В-клеточную терапию, позволяет предполагать участие гуморального иммунного ответа в патогенезе заболевания, что также соответствует представлению об аутоиммунном генезе заболевания [59, 75, 88, 90, 94, 102, 103, 183, 186].

Одним из признаков, объединяющих саркоидоз с аутоиммунной патологией является особенность гаплотипа при саркоидозе. Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии саркоидоза, что нередко подтверждается наличием семейного анамнеза данного заболевания (семейные случаи саркоидоза встречаются в 5 - 19% случаев) [11, 23].

Предрасположенность к саркоидозу связана с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости (HLA). В рамках «Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis» (ACCESS) в 2004 году была исследована связь воздействия внешних факторов и HLA на развитие данной патологии [70]. Было выявлено, что пациенты с саркоидозом в пять раз чаще имеют родственников, страдающих этим заболеванием, при сравнении со здоровыми лицами, что подтверждалось наличием мутаций в генах HLA I и II классов [1, 10]. Подобная связь характерная для многих аутоиммунных заболеваний. Была обнаружена связь гена HLA DRB1*1101 с наличием профессиональных контактов с инсектицидами, а также с развитием внелегочного саркоидоза с поражением сердца и гиперкальциемией [70]. Наиболее изученным вопросом является связь между генотипом HLA и клиническими особенностями течения заболевания. Проводилось изучение

как I класса HLA (HLA-A, B или C), так и II (HLA-DR) [122]. Показано, что HLA-A1, -B7, -B8 и DR3 являются провокаторами развития саркоидоза. При фенотипе HLA-B22 имелась склонность к генерализации процесса, а фенотип DR17 способствовал благоприятному течению заболевания, тогда как при наличии фенотипов -DR15 и -DR16 отмечалось тяжелое течение заболевания [10]. Аллели HLA-DRB1 * 03 и HLA-DQB1 * 0201 чаще всего были обнаружены у пациентов с саркоидозом при синдроме Лефгрена, в то время как аллели HLA-DRB1 * 15 и HLA-DQB1 * 0601 связаны с хроническим саркоидозом [1, 10, 96, 101, 109, 113, 130]. Таким образом, анализ HLA генов в некоторых случаях может способствовать уточнению тяжести течения и прогноза заболевания. Помимо этого, развитие саркоидоза связывают с генами ангиотензин-превращающего фермента, BTNL2, ANXA11, генами фактора некроза опухолей альфа и другими [1, 10, 67, 109, 110, 146]. Таким образом, генетический профиль пациента определяет развитие конкретного варианта саркоидоза, системы органов, вовлеченных в процесс, и, возможно, развитие реакции на конкретный адъювант, запускающий процесс

Одним из возможных свидетельств аутоиммунной природы саркоидоза является положительный ответ на иммунносупрессивную терапию. На данный момент накоплен большой опыт применения глюкокортикостероидов [4, 6, 71]. При неэффективности данной терапии, при прогрессирующем течении болезни и плохой переносимости препаратов следующим этапом является применение цитостатиков (метотрексата, лефлуномида, азатиоприна) [144]. При хроническом саркоидозе, внелегочных поражениях рядом исследователей показана возможность применения ингибиторов TNF- α (инфликсимаба, аделиумаба, ритуксимаба) [18, 74, 94, 127, 128, 145, 158, 159, 183].

При этом стоит отметить, что в целом клинические особенности саркоидоза не совсем схожи с таковыми при аутоиммунном заболевании, хотя могут иметь общие симптомы, такие как утомляемость, артралгия,

узловая эритема и другие [5, 43, 132]. CD4⁺ Т- клетки с антигенными пептидами могут быть частью нормальной реакции иммунной системы, но необязательно частью аутоиммунного процесса при саркоидозе, ровно как и выявляемые при саркоидозе антитела могут быть проявлениями гипергаммаглобулинемии [178, 194]. Несмотря на частое обнаружение различных антител при саркоидозе, высокие титры антител все же редки, при этом не был выявлен какой-либо саркоидоз-ассоциированный антиген, несмотря на высокий потенциал антител к виментину в данной роли. Не укладывается в представление о большинстве аутоиммунной патологии, как о прогрессирующих заболеваниях и острая форма саркоидоза по типу синдрома Лефгрена. Несмотря на активацию Т-клеток по аутоиммунному пути, при синдроме Лефгрена происходит самоограничение заболевания [72, 73, 76, 134, 152, 176].

Таким образом, саркоидоз можно рассматривать как часть «калейдоскопа аутоиммунитета», однако вопрос о саркоидозе как об аутоиммунном заболевании остается спорным и не до конца изученным. Течение заболевания по аутоиммунному типу с возможным повышением титра различных сывороточных антител, особенностями функционирования Т- и В-лимфоцитов с развитием неспецифических симптомов аутоиммунных заболеваний, случаи саркоидоза после воздействия типичных для аутоиммунитета триггеров (силикона и других инородных материалов), определяющихся генетической предрасположенностью, а также возможное улучшение течения заболевания после элиминации триггерного фактора или проведения иммуносупрессивной терапии, все укрепляет подозрения о роли аутоиммунитета в патогенезе саркоидоза. Изучение возможных факторов риска развития саркоидоза, спектра аутоиммунных проявлений, а также лимфоидных субпопуляций актуально и позволит приблизиться к пониманию этиологии саркоидоза, а также, возможно к более полным представлениям о тактике ведения и прогнозе заболевания.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью решения поставленных в исследовании задач за период с 2017 по 2019 год проведено проспективное сравнительное исследование по типу «группа-контроль» с набором клинического материала на базе отделений ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

В исследование включены 247 человек, из которых согласно задачам исследования были сформированы следующие группы: I группа (n = 60) - с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением; II группа (n = 114) - больные с установленным диагнозом «саркоидоз легких»; группа контроля - здоровые лица (n = 73), соответствующие критериям включения.

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, включающий: оценку анамнеза жизни, клинической симптоматики, результатов иммунологических тестов, исследования крови на активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, бактериологического обследования для выявления микобактерий туберкулеза (МБТ), молекулярно-генетических методов определения ДНК МБТ, гистологической верификации патологических изменений в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах по показаниям с применением чрезбронхиальной биопсии легочной ткани, видеоторакоскопической биопсии легочной ткани и/или ткани лимфатического узла, биопсии

лимфатических узлов с применением метода чрезбронхиальной биопсии под контролем ультразвука.

С целью решения задач исследования комплекс обследования был дополнен применением стандартизированного опросника «Аутоиммунный синдром, индуцированный адъювантами», иммунологических методов с исследованием уровня аутоантител, определением изотипического состава ИК, исследованием субпопуляций В-лимфоцитов.

На рисунке 2.1 представлен дизайн проводимого исследования.



Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола №34.2 от 19.01.2017) и Локальным Этическим Комитетом Санкт-Петербургского Государственного Университета (протокол № 01-126 30.06.17).

Согласно дизайну исследования, критериями включения для основных группы были: возраст пациентов от 18 до 65 лет, впервые выявленный туберкулез легких с бактериовыделением, впервые выявленный саркоидоз легких 2-3 стадии. Критериями исключения - прием противотуберкулезной и иммуносупрессивной терапии, проведение курса плазмафереза, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, опухолевых заболеваний, декомпенсированного сахарного диабета, аутоиммунной патологии. Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами, которые не имели хронических заболеваний, в том числе онкологических и аутоиммунных, вирусных инфекций, контактов с больными туберкулезом и у которых были отрицательные результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Диагноз «туберкулез легких» верифицировался на основании выявления МБТ и / или ДНК МБТ по данным бактериологических и молекулярно-генетических методов.

Диагноз «саркоидоз легких» был установлен на основании общепринятых критериев ATS/ERS/WASOG (1999) [80], включающих рентгенологические изменения (лимфаденопатия средостения, очаговые и/или инфильтративные изменения в легочной ткани по данным МСКТ грудной клетки), гистологическую верификацию изменений в легких (при условии выявления эпителиоидно-клеточных гранулем без казеозного некроза и кислотоустойчивых микобактерий), отрицательных результатов бактериологического обследования на туберкулёз.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

2.1 Общая характеристика больных туберкулезом и саркоидозом легких

В исследование было включено 174 пациента с туберкулезом и саркоидозом легких (мужчин – 48,8% (85), женщин – 51,1 % (89) в возрасте от 18 до 65 лет. В таблицах 2.1 и 2.2 представлено распределение пациентов по полу и возрасту (согласно классификации ВОЗ).

Таблица 2.1.1 - Распределение больных туберкулезом и саркоидозом в группах по полу

Группы пациентов	мужчины		женщины	
	п	%	п	%
I основная группа - туберкулез легких (n = 60)	35	58,3	25	41,7
II основная группа - саркоидоз легких (n = 114)	50	43,9	64	56,1
Всего	85	48,8	89	51,1

Таблица 2.1.2 - Распределение больных туберкулезом и саркоидозом в группах по возрасту

Группы пациентов	18-24		25-40		41-60		61-75	
	п	%	п	%	п	%	п	%
I основная группа - туберкулез легких (n = 60)	9	15,0	37	61,6	11	16,7	3	5,0
II основная группа - саркоидоз легких (n = 114)	17	14,9	74	64,9	16	14,0	7	6,1
Всего	26	14,9	111	63,8	27	15,5	10	5,7

Как представлено в таблицах 2.1.1 и 2.1.2, пациенты в группах существенно не различались по полу и возрасту. Однако следует отметить, что наиболее часто встречались лица молодого возраста - от 25 до 40 лет (63,8%).

Анализ методов выявления пациентов в основных группах представлен в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3 - Методы выявления больных туберкулезом и саркоидозом

Группы пациентов	По ФЛГ		По контакту		По жалобам	
	п	%	п	%	п	%
I основная группа - туберкулез легких (n = 60)	32	53,3	3	5,0	25	41,7
II основная группа - саркоидоз легких (n = 114)	63	55,3	0	0	51	44,7
Всего	95	54,6	3	1,7	76	43,6

Как видно из таблицы 2.1.3, пациенты, включенные в исследование, наиболее часто были выявлены при выполнении плановой ФЛГ (54,6) и при обращении с жалобами (43,6%).

Согласно представленным данным больные в основных группах исследования значимо не отличались по полу и возрасту.

Спектр сопутствующей патологии в исследуемых группах представлен в таблице 2.1.4.

Таблица 2.1.4 – Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом и саркоидозом легких

Сопутствующая патология	I группа - туберкулез легких (n = 60)		II группа - саркоидоз легких (n = 114)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Эндокринные заболевания (компенсированный сахарный диабет, патология щитовидной железы)	4	15,4	10	8,7	0,48	<0,1
Заболевания ЛОР-органов	10	6,9	45	39,5*	8,39	<0,01
Заболевания желудочно-кишечного тракта	16	26,7	54	47,4*	7,39	<0,01
Инфекционные заболевания (вирусный гепатит В, С)	25	41,7*	5	4,4	37,47	<0,001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5	8,3	10	8,8	0,1	<0,1

Примечание: *p – достоверные различия между группами

Как видно из таблицы 2.1.4, у включенных в исследование пациентов с саркоидозом легких преобладали заболевания ЛОР-органов (39,5% против 6,9%; $p < 0,01$) и патология желудочно-кишечного тракта (47,4% против 26,7%; $p < 0,01$), тогда как для включенных пациентов с туберкулезом легких

имели в анамнезе инфекционные гепатиты В и С в стадии ремиссии (4,4% против 41,7%; $p < 0,001$).

Далее пациентам был проведен дополнительный комплекс обследования для решения поставленных в исследовании задач.

2.2 Методы обследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен стандартный комплекс обследования с включением клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов, дополненный специальными методами для решения поставленных в исследовании задач.

2.2.1 Объективные методы обследования

При поступлении больного проводили стандартное клиническое обследование (сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию) с оценкой возраста, пола, индекса массы тела, жалоб на кашель, отделение мокроты и ее характеру, наличие одышки, болей в грудной клетке, лихорадки, потливости, снижения аппетита, похудения.

Оценка данных анамнеза по опроснику «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами».

Для оценки воздействия экзогенных и эндогенных факторов до развития клинико-рентгенологических проявлений заболевания, все пациенты основных и контрольной групп были дополнительно опрошены с применением стандартизированного опросника «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА)». Опросник был применен как единственный на сегодняшний день принятый в мировой практике, который

позволяет провести оценку всего спектра триггерных факторов и симптомов при аутоиммунной патологии.

Адьювант представляет собой вещество, которое усиливает антигенспецифический иммунный ответ, обычно не вызывая его сам по себе [79, 84]. Структура опросника представлена в таблице 2.2.1.1.

Таблица 2.2.1.1 - Структура стандартизированного опросника АСИА-синдрома

1) Медицинская история	Аутоиммунные системные или органоспецифические заболевания у субъекта и у его родственников первой линии. Курение. Аллергические реакции – на металлы, медикаменты, вакцины и другие (со слов, специальное аллергологическое тестирование не проводилось). Синдром хронической усталости, фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, онкологическая патология в анамнезе. Количество беременностей, длительность грудного вскармливания. Прием биологических добавок, других лекарственных препаратов.
2) Воздействие инородных	Пирсинг (включая сережки),

материалов	татуировки, кожные наполнители (коллаген, гиалоурановая кислота, силикон и т.п.), силиконовые импланты любых локализаций, зубная амальгама, внутриматочная спираль, контактные линзы, сердечные клапаны, кардиостимуляторы, искусственные суставы, металлические конструкции, металлические импланты, зубные коронки, виниры - с оценкой местных осложнений после установки (нагноение, воспаление, некротические изменения, местное покраснение, зуд), а также уменьшения проявлений заболевания в случае удаления инородных материалов.
3) Вакцинации за период 10 лет до начала заболевания	Вакцинации (против гепатита В, А, сезонного гриппа, гриппа H1N1, вируса папилломы человека, вакцина АКДС, против пневмококковой инфекции, противостолбнячная вакцина и другие); осложнения от вакцинации (в течение 7 дней после введения вакцины).
4) Клинические проявления	Лихорадка, общая слабость, хроническая усталость,

	утомляемость, снижение или увеличение веса, миалгия, миозит, артралгия, артрит, зуд, хроническая сыпь, периферическая лимфаденопатия, хроническая боль, нарушения сна, когнитивные нарушения, нарушения памяти, постуральные нарушения, наличие неинфекционных рецидивирующих циститов в анамнезе.
5) Результаты биопсии вовлеченного органа	
6) Проводимая терапия	Анальгетики, антигипертензивные препараты, снотворные, оральные контрацептивы, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, азатиоприн, метотрексат, внутривенные иммуноглобулины, ритуксимаб, ингибиторы фактора некроза опухоли, кортикостероиды и т.п.

Данные, полученные в результате анкетирования по опроснику, представленному в таблице 2.2.1.1, были структурированы для определения соответствия критериям АСИА- синдрома.

Диагностические критерии, применяющиеся для определения соответствия синдрому АСИА [172], представлены в таблице 2.2.1.2.

Таблица 2.2.1.2 - Диагностические критерии АСИА- синдрома

Большие критерии
Воздействие внешних факторов (инфекции, вакцины, силикон, адъювант) до развития клинических проявлений (давность от месяцев до лет) Появление «типичных» клинических проявлений: - миалгия, миозит, мышечная слабость - артралгия и/или артрит - хроническая усталость, не приносящий облегчения сон, нарушения сна - неврологические проявления (особенно ассоциированные с демиелинизацией) - когнитивные нарушения, снижение памяти - пирексия, сухость слизистых Улучшение после удаления провоцирующего фактора Типичная биопсия вовлеченного органа
Малые критерии
Появление аутоантител или выявление антител к провоцирующему фактору Другие клинические проявления (например: синдром раздраженного кишечника) Специфические HLA (например: HLA DRB1, HLA DQB1) Развитие аутоиммунного заболевания (например: рассеянный склероз, системный склероз).

Согласно последним рекомендациям, для диагностики АСИА- синдрома необходимо соответствие 2 большим или 1 большому и 2 малым критериям из представленных в таблице 2.5.

2.2.2. Комплекс лучевого обследования

Всем больным выполнялась МСКТ органов грудной полости. Обследование пациентов проводилось на рентгеновском компьютерном томографе SomatomAS (Siemens, Германия). МСКТ органов грудной клетки выполнялась по стандартной методике с толщиной среза 0,5-1,0 мм и шагом (питч) – 1-1,5 в положении пациента лежа на спине с закинутыми за голову руками для устранения артефактов от плечевых костей. Полученные изображения анализировали в соответствующих электронных «окнах» с использованием денситометрии.

2.2.3. Методы этиологической диагностики

Всем пациентам основных и контрольных групп, включенным в исследование проводилось бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование для выявления *M. tuberculosis* с применением метода люминесцентной микроскопии, посева биологического материала (мокрота, промывные воды бронхов и/или операционный материал) в жидкую среду с применением автоматизированной системы для детекции роста ВАСТЕС™MGIT™ 960» (США) и на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П.

Для выявления материала ДНК *M.tuberculosis*, всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с амплификацией нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера *Mycobacterium tuberculosis-complex* на анализаторе iCycleriQ5, BioRad (США).

Согласно дизайну исследования, одним из критериев включения для пациентов с саркоидозом легких является гистологическая верификация диагноза. Для получения диагностического материала применялась

трансбронхиальная биопсия легкого, трансбронхиальная пункционная биопсия, трансбронхиальная иглоаспирация лимфоузлов средостения под контролем ультразвука (ультразвуковая бронхоскопия с биопсией лимфоузлов средостения) и видеоторакоскопическая биопсия легкого и/или внутригрудного лимфатического узла. Для гистологического исследования кусочки органов фиксируются в 10% нейтральном формалине, проводятся через спирты восходящей концентрации и заливаются в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашиваются гематоксилином и эозином по Циллю-Нельсену и другими методами для выявления кислотоустойчивых палочек. Диагноз саркоидоз подтверждался при условии выявления эпителиоидно-клеточных гранулем без казеозного некроза и кислотоустойчивых микобактерий. Диагноз туберкулез подтверждался при условии выявления эпителиоидно-клеточных гранулем с казеозным некрозом и кислотоустойчивыми микобактериями (диагностическое значение имеет выявление только тонких палочек).

2.2.4. Иммунологический комплекс обследования

Всем пациентам основных и контрольной группы были проведены стандартные иммунологические исследования с целью диагностики заболеваний и дополнительные для выявления характерных для аутоиммунных заболеваний изменений.

Проба Манту с 2ТЕ.

Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении) - готовый к употреблению раствор туберкулина, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

Аллерген туберкулезный рекомбинантный – ДИАСКИНТЕСТ®, инструкция по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ® утверждена 19.06.2008г. Регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от 11.08.2008г.; приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №855 от 29 октября 2009г. «О внесении изменений в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003г. №109»). Препарат представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pSFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена - SFP10 и ESAT6, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза, в том числе *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Одна доза (0,1 мл) препарата содержит рекомбинантный белок SFP10-ESAT6 - 0,2 мкг, фенол (0,25мг) в качестве консерванта, полисорбат 80 (твин 80) в качестве стабилизатора, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, воду для инъекций – до 0,1 мл. Результат пробы оценивали через 72 ч с момента ее проведения путем измерения прозрачной линейкой поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата.

T-SPOT.TB.

Тест T-SPOT.TB для диагностики туберкулезной инфекции *in-vitro* зарегистрирован в РФ с 2012г. (рег. УД. № ФСЗ 2012/648). Тест основан на количественной оценке сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами (ESAT-9 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein)), которые присутствуют в нуклеотидной последовательности *M.tuberculosis*, но при этом отсутствуют у всех штаммов БЦЖ и большинства нетуберкулезных микобактерий (кроме *M.kansasii*,

M.marinum, *M.szulgai*). Тест выполняется на стандартном для всех пациентов количестве клеток (1 млн.), что делает его более достоверным и не зависящим от иммунного статуса пациента.

Определение уровня аутоантител в сыворотке крови.

Согласно дизайну исследования, а также существующим клиническим рекомендациям и руководствам [31, 46], в сыворотке всех участников, включенных в исследование, был определен уровень антител к модифицированному цитрулинированному виментину (modified citrullinated vimentin, anti-MCV). Сыворотка пациентов с повышенным уровнем анти-MCV была исследована на антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (cyclic citrullinated peptide, anti-CCP). Антитела к анти-MCV определялись с применением ELISA (ORGENTEC, Germany), к анти-CCP - с применением ELISA (EUROIMMUN, Germany). Все измерения были выполнены с помощью планшетного ИФА спектрофотометра BIO-ТЕК ELx800. Положительным результатом является обнаружение уровня указанных антител более 19,5 Ед/мл. На этапе предварительного исследования было проведено исследование сыворотки крови пациентов с саркоидозом легких на уровень 19 наиболее значимых для диагностики аутоиммунных заболеваний аутоантител [31], представленных в таблице 2.2.4.1.

Таблица 2.2.4.1 - Спектр исследуемых аутоантител у пациентов с саркоидозом (предварительный этап исследования)

Название антител	Методы исследования
-а-TG (антитела к тиреоглобулину); -а-ТРО (антитела к тиреопероксидазе); -дсДНК (антитела IgG против двуспиральной ДНК)	ELISA (Euroimmun, Германия)

-ANA (антиядерные антитела); -ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов); -ASMA (антитела к гладкой мускулатуре); -AMA (антимитохондриальные антитела); -APCA (антитела к париетальным клеткам желудка); -ACCP (антитела к цитрулинированным циклическим пептидам);	Непрямая иммунофлюоресценция (Euroimmun AG, Германия)
Профиль антиядерных антител (SS-a, SS-B, Scl-70, Sm, CENP-B)	Иммуноблот (Euroimmun, Германия)
-b2GP (антитела к b2- гликопротеину); - Ann-M, Ann-G (антитела к аннексину IgM, IgG); -LKM (антитела к микросомам печени и почек); -MCV (к модифицированному цитрулинированному виментину); -ACLA-G, ACLA-M (кардиолипидные антитела IgM, IgG); -a_C1q (антитела к C1q фактору комплемента).	ELISA (Orgentec Diagnostika AG, Германия)

Данная часть работы была проведена совместно с сотрудниками лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического

центра МЗ РФ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России под руководством заведующего лабораторией к.м.н. Лапина С.В.

Метод динамического светорассеяния.

Динамическое светорассеяние – физический метод, позволяющий определять появление иммунных комплексов в биологических жидкостях. На этапе проведения предварительных исследований был проанализирован состав изотипов иммуноглобулинов, входящих в ИК, образующиеся в ответ на введение *in vitro* в плазму крови туберкулезных антигенов. Иммуноглобулины IgM, IgG2, IgG4, IgA1, IgA2, IgD либо отсутствовали в составе изучаемых комплексов, либо давали плохо воспроизводимую картину, информативными оказались только IgG1, IgG3 и IgE. Метод позволяет определить формирование иммунных комплексов размером от 100 до 300 нм, что невозможно сделать другими стандартными методами.

Плазма всех включенных пациентов основных и контрольной групп была исследована в лаборатории клеточной биологии ФГБУ «Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова» под руководством к.б.н. Филатова М.В. с участием к.б.н. Ланды С.Б. Было проведено определение образующихся *in vitro* ИК методом ДСР по предложенной методике (заявка на патент № 2015149694; дата публикации 24 мая 2017 г., Филатов М.В., Ланда С.Б.). Измерения проводили на лазерном корреляционном спектрометре – «ЛКС-03» фирмы «ИНТОКС». Прибор разработан и создан в отделении молекулярной и радиационной биофизики Петербургского института ядерной физики РАН и утвержден комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ для определения размеров микрочастиц в биологических жидкостях (Сертификат RU. С. 39.003. А № 5381) [19] и разрешен к применению в медицинской практике. В качестве антигенного материала у всех исследуемых пациентов использовался

стандартизированный «экстракт здоровой легочной ткани», а также антигенный материал туберкулезных микобактерий (ESAT-6/SFP-10, аллергена туберкулезного рекомбинантного). Материал гомологичной легочной ткани был получен в ходе хирургических вмешательств вне очаговых процессов, послуживших причиной резекции легкого, и представляет собой специальным образом подготовленный экстракт пептидных и иных биологических компонентов и включен в стандартизированную панель антигенов. Формирование ИК регистрировалось в ходе добавления *in vitro* указанных антигенов. Также изучался изотипический состав входящих в ИК антител путем добавления моноклональных антител к изотипам иммуноглобулинов человека.

Методика подготовки биологического материала (крови) для исследования:

- взятие венозной крови в пробирку с ЭДТА в объеме 4-5 мл. В течение 30 секунд после взятия крови пробирку плавно перевернуть 8-10 раз (для перемешивания с антикоагулянтом), не допускать образования пузырьков;
- центрифугирование до оседания форменных элементов – 15 минут со скоростью 3000 оборотов;
- разаликвотирование по 0,5 мл;
- заморозка аликвотов при температуре -70С и ниже.

Процедура проведения исследования:

- плазма или сыворотка крови пациента, взятая не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи, разбавляется в 5 раз физиологическим раствором, содержащим ЭДТА в концентрации 10 мМ;
- осуществляется фильтрование полученного раствора до удаления всех частиц и белковых агрегатов, превышающие размер в 100 нм;
- в подготовленный материал плазмы крови объемом 400 мкл добавляется 10 мкл приготовленного антигена (антигенный материал

туберкулезных микобактерий (ESAT-6/SFP-10) и «экстракт здоровой легочной ткани)»;

– через 20 минут проводится измерение динамическое светорассеяние (ДСР).

Оценка результатов исследования:

– в случае отсутствия в плазме антител, связывающих компоненты добавленного антигенного материала, распределение частиц плазмы по размерам не изменяется;

– при наличии в плазме антител, связывающих компоненты добавленного антигенного материала на гистограмме, представляющей собой распределение по размерам основных светорассеивателей, регистрируется образование новых пиков;

– для подтверждения иммуннокомплексной природы данных пиков, в измеряемую пробу добавляются сефарозные шарики, несущие на своей поверхности стафилококковый белок А, связывающий иммуноглобулины или мышинные антитела, связывающие человеческие иммуноглобулины. Последующее удаление добавленных шариков с помощью центрифугирования должно сопровождаться исчезновением пиков на гистограммах;

– для изучения изотипического состава антител, входящих в иммунные комплексы, в полученный образец плазмы добавляются моноклональные антитела, связывающие индивидуальные изотипы иммуноглобулинов человека, при этом иммунные комплексы, содержащие данный тип антител увеличиваются в размерах, в то время как комплексы, не содержащие данный изотип антител не изменяются. Это позволяет определить относительный вклад антител разных изотипов в образование иммунных комплексов.

Иммунофенотипирование В-клеток периферической крови.

У 37 пациентов с саркоидозом, 40 пациентов с туберкулезом и 35 здоровых лиц было проведено исследование субпопуляционного состава В-клеток периферической крови с применением проточной цитофлуометрии. Для этого, 200 мкл цельной периферической крови окрашивались на поверхностные антигены при помощи следующей панели моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: anti-IgD Alexa Fluor 488 (clone IA6-2, isotype - Mouse IgG2a, κ), anti-CD38 PE (clone LS198-4-3, isotype - IgG1 Mouse), anti-CD183 (CXCR3) PE/Dazzle™ 594 (clone G025H7, isotype - Mouse IgG1, κ), anti-CD27 PC7 (clone 1A4CD27, isotype - IgG1 Mouse), anti-CD24 APC (clone J3-119, isotype - IgG1 Mouse), anti-CD19 APC/Cy7 (clone HIB19, isotype – Mouse IgG1, κ), anti-CD5 Pacific Blue (clone BL1a, isotype - IgG2a Mouse) и anti-CD45 Krome Orange (clone J33, isotype - IgG1 Mouse). Использовались моноклональные антитела против IgD, CXCR3 и CD19 производства BioLegend, Inc. (США), а против CD38, CD27, CD24, CD5 и CD45 производства Beckman Coulter, Inc (США).

После инкубации с антителами при комнатной температуре в темноте в течение 10 минут проводился лизис эритроцитов при помощи 2 мл VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, Inc., США) с добавлением 50 мкл IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, Inc., США) в течение 15 минут.

Далее клетки дважды отмывали избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (ЗФР) (центрифугирование 7 минут 330 g), содержащего 2% термоинактивированной сыворотки крупного рогатого скота (Sigma-Aldrich, США) ресуспендировали в 0,5 мл ЗФР, содержащего 2% формалина (Sigma-Aldrich, USA).

Анализ образцов проводился при помощи проточного цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, Inc.), оснащенного тремя лазерами с длинами волн излучения 405, 488 and 638 нм. В каждом образце

анализировалось не менее 5000 CD19+ В-клеток. Полученные данные анализировались при помощи программного обеспечения Kaluza software (Beckman Coulter, Inc., США).

Данная часть исследования была выполнена в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» под руководством с.н.с., к.б.н. И.В. Кудрявцева.

2.2.5. Методы статистического анализа

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Применялись методы вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M -среднее арифметическое, m - стандартная ошибка. Оценивали частоту положительных реакций с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Взаимозависимости между показателями изучались методом корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При ожидаемых значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым уровнем достоверности отличий.

Критерий χ^2 (Хи-квадрат) использовался для оценки достоверности различий встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группами больных. Определение величины « p », соответствующей найденному значению Хи-квадрата, велось по компьютерной программе с

учетом одной степени свободы. Статистически значимым считалось значение $p \leq 0,05$. Количественные данные при оценке субпопуляционного состава В-клеток (% субпопуляций CD19+) представлены в виде медианы и квартилей (Med (Q25; Q75)). Для расчета новых референтных значений был проведен ROC-анализ. Производился расчет показателя относительного риска (RR - Relative Risk) и отношения шансов (odds ratio, OR), которое позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска и сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Значимой считалась величина отношения шансов и относительного риска более 1,0.

Отношение шансов рассчитывали по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

где А – являлось количеством больных – носителей данного признака,

В – количеством здоровых – носителей данного признака,

С – количеством больных, без данного признака,

Д – количеством здоровых, без данного признака.

Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, представленной в таблице 2.2.5.1.

Таблица 2.2.5.1 - Шкала Чеддока для оценки характеристики корреляционной связи

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная

0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывались показатели ее чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС). ДЧ рассчитывалась по формуле: $a/(a+c)$, ДС: $d/(b+d)$, диагностическая эффективность (ДЭ): $(a+d)/(a+b+c+d)$, где a - истинно положительный результат, b - ложноположительный (в случае когда болезнь присутствует - результат положительный); c - ложноотрицательный, d - истинно отрицательный (болезнь отсутствует - результат отрицательный). ДЭ модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений. ДЧ – доля лиц с положительным результатом теста среди лиц с изучаемым заболеванием; ДС – доля лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без изучаемого заболевания; диагностическая эффективность – среднее значение между ДЭ и ДС.

ГЛАВА 3

Возможности диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких

Согласно дизайну исследования было проведено сравнение результатов клинических, рентгенологических и иммунологических методов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением и впервые выявленным саркоидозом легких. Далее было проведено определение спектра иммунных комплексов после стимуляции их специфическими для диагностики туберкулеза антигенами и антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» с помощью метода динамического светорассеяния.

3.1 Особенности клинико-рентгенологической симптоматики у больных туберкулезом и саркоидозом легких

Структура клинических форм заболевания у пациентов с саркоидозом легких в II группе представлена в таблице 3.1.1

Таблица 3.1.1 – Клинические формы саркоидоза легких

Клинические формы	II группа - саркоидоз легких (n = 114)	
	n	%
Саркоидоз легких 2-3 стадии, впервые выявленный с подострым течением	97	85,1

Саркоидоз легких, острая форма (синдром Лефгрена)	17	14,9
---	----	------

По данным, представленным в таблице 3.1.1, видно, что в структуре клинических форм саркоидоза у обследуемых пациентов преобладал впервые выявленный саркоидоз легких 2-3 стадии с подострым течением (85,1%), однако встречались пациенты с острым началом заболевания по типу синдрома Лефгрена (14,9%).

Структура клинических форм заболевания туберкулеза легких в первой группе представлена в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Клинические формы туберкулеза легких

Клинические формы туберкулеза легких (ТЛ)	I группа - туберкулез легких (n = 60)	
	n	%
Диссеминированный ТЛ	25	41,6
Инфильтративный ТЛ	22	36,7
Очаговый ТЛ	13	21,7

Как видно из представленных в таблице 3.1.2 данных, в структуре клинических форм у больных преобладал диссеминированный (41,6%; 25)) и инфильтративный туберкулез легких (36,7%; 22)).

Различные проявления симптомов интоксикации и респираторной симптоматики у включенных пациентов представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Сравнение клинических проявлений заболевания при туберкулезе и саркоидозе легких

Симптомы	I группа - туберкулез легких (n = 60)		II группа - саркоидоз легких (n = 114)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Кашель	46	76,7*	44	38,6	21,55	<0,001
Одышка	18	30,0	30	26,3	0,10	<0,1
Боль в грудной клетке	13	21,7*	9	7,9	6,5	<0,05
Снижение массы тела	24	40,0*	26	22,8	5,32	<0,05
Повышение температуры	39	65,0*	43	37,7	10,96	<0,001
Потливость	23	38,3*	8	7,0	25,67	<0,001

Примечание: *p – достоверные различия между группами

Как видно из таблицы 3.1.3, у больных туберкулезом была достоверно чаще была выражена респираторная симптоматика (кашель ($p < 0,001$), боль в грудной клетке ($p < 0,05$) и симптомы интоксикации (снижение массы тела ($p < 0,05$), повышение температуры ($p < 0,001$) и потливость ($p < 0,001$)). У больных саркоидозом данные симптомы встречаются, однако не являются значимыми в общей оценке проявлений заболевания.

Значимость определения респираторной симптоматики в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких составляет 66,7%, где чувствительность 51,1% и специфичность – 77,8%, что

сопоставимо со значимостью определения симптомов интоксикации (63,2%), где чувствительность - 47,6% и специфичность – 86,6%.

Сопоставление выявленных по данным лучевого комплекса обследования изменений у больных туберкулезом и саркоидозом легких представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Рентгенологические изменения у больных туберкулезом и саркоидозом

Рентгенологические изменения в средостении и легких	I группа - туберкулез легких (n = 60)		II группа - саркоидоз легких (n = 114)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Инфильтративные изменения в легких	27	45,0*	17	14,9	18,9	<0,001
Очаговые изменения в легких	38	63,3	83	72,8	2,05	<0,1
Полости распада в легочной ткани	7	11,7*	0	0	10,23	<0,01
Увеличение различных групп внутригрудных лимфатических узлов более 1,0 см	17	28,3	94	82,4*	51,04	<0,001

Примечание: *p – достоверные различия между группами

Из таблицы 3.1.4 видно, что достоверно часто у больных туберкулезом преобладали изменения в легочной ткани в виде преобладания инфильтративных изменений (14,9% против 45,0%; $\chi^2 = 18,9$; $p < 0,001$) и полостей распада (0% против 45,0%; $\chi^2 = 10,23$; $p < 0,01$). Очаговые изменения

определялись примерно в одинаковом проценте случаев. При саркоидозе достоверно часто определялась выраженная реакция со стороны внутригрудных лимфатических узлов (82,4% против 28,3%; $\chi^2 = 51,04$; $p < 0,001$), что может служить достоверным рентгенологическим признаком заболевания.

Анализ результатов иммунологических тестов у больных туберкулезом и саркоидозом представлен в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 – Результаты иммунологических тестов у больных туберкулезом и саркоидозом легких

Группы пациентов	Проба Манту с 2 ТЕ		Проба с диаскинтестом		ELISPOT	
	n/%					
	Отрицат.	Полож.	Отрицат.	Полож.	Отрицат.	Полож.
I группа – туберкулез легких (n = 60)	14/50 (28,0)*	36/50 (72,0)*	7/54 (12,9)*	47/54 (87,0)*	4/35 (11,4)*	31/35 (88,5)*
II группа - саркоидоз легких (n = 114)	53/79 (67,1)	26/79 (32,9)	59/83 (71,1)	24/83 (28,9)	49/54 (90,7)**	5/54 (9,2)
χ^2	19,49	17,63	44,26	44,26	48,72	48,72
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание:

*p - достоверные различия между группами при сравнении отрицательных и положительных результатов иммунологических тестов в основных группах;

**p – достоверные различия между группами при сравнении отрицательных результатов пробы Манту с 2ТЕ и ELISPOT

При анализе данных, представленных в таблице 3.1.5 видно, что положительные результаты иммунологических тестов при туберкулезе были положительными достоверно часто ($<0,001$), чем при саркоидозе. При этом преобладали положительные результаты по пробе с диаскинтестом (87,0%) и ELISPOT (88,5%). При этом у больных саркоидозом проба с ДСТ была положительной в 28,9% случаев, тогда как ELISPOT показывал положительный результат только в 9,2% случаев. Также достоверная разница между отрицательными результатами тестов была получена только при сравнении пробы Манту с 2ТЕ и ELISPOT (67,1% против 90,7%; $\chi^2 = 10,03$; $p < 0,01$), которая не определялась между отрицательными результатами пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с диаскинтестом (67,1% против 71,1%; $\chi^2 = 0,30$; $p < 0,1$).

Показатели диагностической значимости иммунологических тестов нового поколения представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 – Показатели диагностической значимости иммунологических тестов нового поколения в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза

Иммунологические тесты	Показатели диагностической значимости (%)		
	ДЧ	ДС	ДЗ
Проба с диаскинтестом	66,2	71,1	68,8
ELISPOT	79,5	83,1	81,6

Представленные в таблице 3.1.6 данные наглядно демонстрируют большую диагностическую значимость ELISPOT в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза (81,6%) и меньшую значимость имела проба с Диаскинтестом (68,8%).

Таким образом, анализ клинической и рентгенологической симптоматики показал достоверное преобладание у впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением респираторной симптоматики (76,7%) (кашель, боль в грудной клетке) и в 65,0% случаев симптомов интоксикации (снижение массы тела, повышение температуры, потливость) с их диагностической значимостью (66,7% и 63,2% соответственно), которые достоверно часто сопровождались изменениями в легочной ткани. В то же время у больных саркоидозом на фоне менее выраженных клинических симптомов достоверно превалировали изменения во внутригрудных лимфатических узлах (82,4%) в виде их увеличения более 1,0 см.

Положительные результаты иммунологических тестов значимо не различались. Новые иммунологические тесты (проба с диаскинтестом и ELISPOT) были положительными у больных туберкулезом в 87,0% и 88,5% соответственно. Однако следует отметить, что достоверная разница между положительными и отрицательными результатами тестов у больных саркоидозом была получена только по ELISPOT (9,2% против 90,7%, $p < 0,001$). Проба с диаскинтестом в данном случае может быть положительной за счет аллергического компонента в 19,7% случаев у больных саркоидозом. ELISPOT демонстрирует большую диагностическую значимость в диагностике туберкулеза (81,6%) и меньшую значимость имеет проба с диаскинтестом (68,8%).

Полученные данные позволяют говорить о достоверных различиях по выраженности респираторной симптоматики и симптомов интоксикации у впервые выявленных больных саркоидозом легких 2-3 стадии и впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением. Также отличительной чертой саркоидоза 2-3 стадии является реакция внутригрудных лимфатических узлов с очаговыми изменениями в легких, что достоверно реже встречается при туберкулезе легких. Применение

клинических, рентгенологических и иммунологических методов диагностики позволяет с диагностической эффективностью 60-80% определить инфекционный характер специфических изменений при туберкулезе легких и их исключить при саркоидозе легких 2-3 стадии. Однако остается необходимость повышения эффективности диагностики туберкулеза в условиях отсутствия бактериовыделения и определения характера воспаления при саркоидозе, которое может быть проявлениями аутоиммунного ответа под влиянием различных факторов.

3.2 Определение спектра иммунных комплексов, индуцированных специфическими антигенами, при туберкулезе и саркоидозе легких

Согласно полученным на предшествующих этапах данным, у больных саркоидозом и туберкулезом легких определены достоверные различия по клиническим проявлениям заболеваний с достоверным преобладанием у респираторной симптоматики и симптомов интоксикации при туберкулезе легких. Кроме того, рентгенологические изменения достоверно часто проявлялись изменениями в легких, тогда как при саркоидозе диагностируется в подавляющем числе случаев реакцией со стороны внутригрудных лимфатических узлов. Значимым критерием явились данные пробы с диаскинтестом и ELISPOT теста в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких.

До настоящего времени не существует однозначных критериев диагностики саркоидоза. Основной путь диагностики заболевания заключается в исключении туберкулеза, что связано с возможностью выявления возбудителя [80, 118]. Однако при туберкулезе, согласно данным официальной статистики, выявление *Mycobacteria tuberculosis* происходит

только в 45% случаев, что оставляет актуальным вопрос о внедрении новых методов или комплекса диагностики данных заболеваний. При этом положительные результаты иммунологических тестов у больных саркоидозом подтверждают наличие активного пула микобактерий туберкулеза, что до конца не исключает роль *Mycobacteria tuberculosis* в развитии саркоидоза [125].

Определение иммунных комплексов (ИК), индуцированных антигенами, может улучшить эффективность диагностики туберкулеза и саркоидоза, а также приблизить нас к пониманию этиологии саркоидоза [19].

В исследовании нами был изучен изотипический состав, а также диагностическая значимость ИК, индуцированных *in vitro* специфическими антигенами при туберкулезе и саркоидозе легких.

На первом этапе был проведен анализ специфических ИК, образующихся после добавления *in vitro* специфических антигенов туберкулезных микобактерий ESAT-6/SFP-10 в плазме крови у больных туберкулезом и саркоидозом легких (I и II), а также в группе контроля (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1 - Определение иммунных комплексов в плазме крови после добавления специфических антигенов ESAT-6/SFP-10 при туберкулезе и саркоидозе

Показатели	Референтные значения (% вклада в светорассеяние)	I группа - туберкулез легких (n = 50)	II группа - саркоидоз легких (n = 28)	Группа контроля (n=24)
	M±SD / n (%)			
Суммарные иммунные комплексы	< 1,0	7,2±2,8 *, ** 50 (100,0)	0,2±0,63 3 (10,7)	0,2±0,8 3 (11,0)

IgG1	< 1,0	4,2±2,0 *, ** 50 (100,0)	0,2±0,6 2 (7,1)	0,1±0,3 1 (3,7)
IgG3	< 1,0	3,2±1,2 *, ** 48 (96,0)	0	0,1±0,3 1 (3,7)
IgE	< 1,0	3,5±1,9 *, ** 46 (92,0)	0,1±0,2 2 (7,1)	0,02±0,1 1 (3,7)
IgG1+IgG3	< 1,0	4,1±2,1 *, ** 47 (94,0)	0	0
IgG1+IgE	< 1,0	7,7±4,0 *, ** 13 (26,0)	0	0
IgG3+IgE	< 1,0	7,1±3,6 *, ** 30 (57,0)	0	0

Примечание:

* - отличия значимы ($p < 0,001$ для всех показателей) по сравнению с группой II;

** - отличия значимы ($p < 0,001$ для всех показателей) по сравнению с контрольной группой.

Как видно из таблицы 3.2.1, формирование специфических ИК к антигена *M. tuberculosis* (ESAT-6 / SFP-10) достоверно чаще регистрировалось при туберкулезе, чем при саркоидозе (100,0% (I) против 10,7% (II), $p < 0,001$) и в группе контроля (100,0% (I) против 11,1%, $p < 0,001$). Формирование иммунных комплексов после стимуляции их антигенами ESAT-6 / SFP-10 у пациентов с туберкулезом в 100% случаев свидетельствует о высокой диагностической чувствительности данного метода. При этом определение уровня специфических ИК методом ДСР сопоставимы с положительными результатами ELISPOT у пациентов с туберкулезом (10,7% против 9,2%), что подтверждает достоверность полученных с применением данного метода данных. Определение повышенного уровня ИК у здоровых лиц в 11,0% случаев подтверждается возможностью выявления у них латентной туберкулезной инфекции.

В то же время положительные результаты по пробе с диаскинтестом, которые регистрировались в два раза чаще по сравнению с результатами

ELISPOT и определением специфических ИК, в половине случаев являются проявлением именно аллергического компонента у больных саркоидозом. Полученные данные позволяют рекомендовать именно ELISPOT в комплексе диагностики туберкулеза легких без бактериовыделения и саркоидоза легких.

На втором этапе был проанализирован уровень ИК, образующиеся после добавления *in vitro* антигенов стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 - Определение иммунных комплексов после добавления антигенов стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» при туберкулезе и саркоидозе легких

Показатели	Референтные значения (% вклада в светорассеяние)	I группа - туберкулез легких (n = 50)	II группа - саркоидоз легких (n = 28)	Группа контроля (n=24)
	M±SD / n (%)			
Суммарные иммунные комплексы	< 1,0	6,1±0,3 1 (4,0)	4,8±0,84 *, ** 28 (100,0)	0
IgG1	< 1,0	2,7 1 (4,0)	3,7±1,0 *, ** 28 (100,0)	0
IgG3	< 1,0	0	2,9±1,0 *, ** 27 (96,4)	0
IgE	< 1,0	0	1,9±0,6 *, ** 26 (92,8)	0
IgG1+IgG3	< 1,0	0	3,5±0,9 *, ** 26 (92,8)	0
IgG1+IgE	< 1,0	0	5,7±1,3 *, ** 25 (89,3)	0
IgG3+IgE	< 1,0	0	5,0±1,2 *, ** 25 (89,3)	0

Примечание:

* - отличия значимы ($p < 0,001$ для всех показателей) по сравнению с группой II;

** - отличия значимы ($p < 0,001$ для всех показателей) по сравнению с контрольной группой

Как представлено в таблице 3.2.2, специфические ИК после индукции их антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» достоверно чаще определялись у больных саркоидозом (II группа) по сравнению с больными туберкулезом (I группа) (100,0% против 4,0%, $p < 0,0001$) и группой контроля (100,0% против 0%, $p < 0,0001$), что характеризует аутоиммунный характер воспаления у больных саркоидозом и его отсутствие у больных туберкулезом.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости определения специфических ИК, а также входящих в их состав иммуноглобулинов при туберкулезе и саркоидозе легких. Показатели диагностической значимости для ИК, образующихся после добавления антигенов ESAT-6/SFP-10, представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 - Показатели диагностической значимости определения специфических иммунных комплексов с антигенами ESAT-6/SFP-10

Показатели	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность	Диагностическая значимость
	(%)		
Суммарные иммунные комплексы	94,3	87,5	92,2
IgG1	98,1	95,8	97,3
IgG3	97,9	95,8	97,3
IgE	97,8	95,8	97,3

IgG1+IgG3	100,0	100,0	100,0
IgG1+IgE	100,0	100,0	100,0
IgG3+IgE	100,0	100,0	100,0

Показатели диагностической значимости определения специфических ИК с антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» при туберкулезе и саркоидозе легких представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 - Показатели диагностической значимости определения ИК с антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани»

Показатели	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность	Диагностическая значимость
	(%)		
Суммарные иммунные комплексы	100,0	100,0	100,0
IgG1	100,0	100,0	100,0
IgG3	96,4	100,0	98,1
IgE	92,9	100,0	96,2
IgG1+IgG3	92,9	100,0	96,2
IgG1+IgE	89,3	100,0	94,2
IgG3+IgE	89,3	100,0	94,2

Как представлено в таблицах 3.2.3 и 3.2.4, диагностическая эффективность определения специфических ИК с антигенами ESAT-6/SFP-10, для диагностики туберкулеза составляет 92,2%-100% с учетом изотипического состава ИК (ДЧ-94,3; ДС – 87,5%), а для диагностики саркоидоза составляет 100% (ДЧ-100,0%; ДС – 100,0%). Включение данного метода в

диагностический алгоритм позволит достигнуть максимального уровня диагностики туберкулеза и саркоидоза легких (100%).

Используя полученные данные и описанный подход в определении ИК при стимуляции *in vitro* антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» при саркоидозе, нами была предпринята попытка исследования специфических ИК с добавлением стандартизированного экстракта антигенного материала различных здоровых тканей при генерализованном саркоидозе. Результаты исследования плазмы крови методом ДСР одной из пациенток продемонстрированы в представленном ниже клиническом примере.

Клинический пример №1.

Пациентка Н., 67 лет, обратилась амбулаторно в октябре 2016 г. Известно, что изменения в легких впервые были выявлены в августе 2016 г. при профилактическом осмотре. При выполнении МСКТ органов грудной клетки были выявлены множественные перилимфатически расположенные мелкие очаги, умеренно увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы: 16 на 11 мм (верхние), 21 на 12 мм (нижние). Сканы МСКТ- грудной клетки пациентки Н. представлены на рисунке 3.2.1.

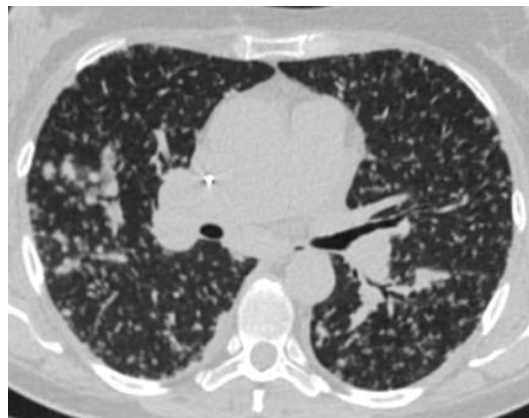


Рисунок 3.2.1 – МСКТ органов грудной клетки пациентки Н. (единичные сканы) от августа 2016 г.

Были получены отрицательные результаты обследования на туберкулезную инфекцию (микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) №3 – отрицательно; ПЦР на ДНК МБТ №3 – отрицательно; посев мокроты на КУМ методом ВАСТЕС – отрицательно; проба с диаскинтестом – отрицательно). При осмотре на фоне неизменной кожи лица и тела были обнаружены единичные безболезненные образования красного цвета, эластической плотности, округлой формы, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, размером до 1,0 на 1,5 см. При гистологическом исследовании изменений на коже были выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы. Пациентке была проведена фибробронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией легкого, при гистологическом исследовании также были выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза и КУМ. Данные морфологические изменения могут быть характерны для ряда гранулематозных заболеваний, в первую очередь для саркоидоза и туберкулеза.

Для дополнительного подтверждения диагноза согласно методике проведения ДСР была исследована плазма крови пациентки. В подготовленную и очищенную от предсуществующих ИК и других макромолекулярных агрегатов в плазму крови *in vitro* был добавлен антигенный материал (экстракты: здоровой легочной ткани, кожи, поджелудочной железы, антигенный материал туберкулезных микобактерий – ESAT6/SFP-10). Результаты определения ИК у пациентки Н. представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5 – Анализ уровня иммунных комплексов при стимуляции их антигенами различных тканей и антигенами ESAT-6/SFP-10 в плазме крови пациентки Н.

Параметры	Антигены (%)			
	Экстракт здоровой легочной ткани	Экстракт здоровой кожи	Экстракт здоровой поджелудочной железы	ESAT6/S FP10
Суммарные ИК	5,3	4,0	0	0
IgG1	4,0	2,7	-	-
IgG3	4,5	2,8	-	-
IgE	2,6	1,3	-	-
IgG1 +IgG3	4,8	3,2	-	-
IgG1 +IgE	6,9	4,5	-	-
IgG3 + IgE	7,0	4,7	-	-

Как видно из таблицы 3.2.5, у пациентки Н. было зарегистрировано образование ИК на антигены «экстракта здоровой легочной ткани», а также здоровой ткани кожи. Не было отмечено образование ИК при добавлении антигенного материала туберкулезных микобактерий, что может служить косвенным подтверждением отрицательных данных обследования на туберкулез у данной пациентки. При этом большой вклад в формирующиеся ИК на антигенный материал тканей, вовлеченных в патологический процесс, вносит смесь иммуноглобулинов классов G1 + E и G3 + E.

С учетом данных стандартного обследования, дополненных результатами ДСР, представленных в таблице 3.2.5, пациентке Н. был установлен диагноз «Генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных лимфатических узлов и кожи».

Пример результатов исследования ИК методом ДСР, которые были получены у пациентки с туберкулезом легких, представлены ниже в клиническом примере.

Клинический пример №2.

Пациентка З., 42 лет, обратилась амбулаторно в апреле 2017 года с жалобами на кашель, слабость, субфебрильную температуру тела. При выполнении МСКТ органов грудной клетки были выявлены диссеминированные изменения. Сканы МСКТ пациентки З. представлены на рисунке 3.2.2.



Рисунок 3.2.2 – МСКТ органов грудной клетки пациентки М. (единичные сканы) от апреля 2017 г.

При обследовании были получены положительные результаты обследования на туберкулезную инфекцию (микроскопия мокроты на КУМ – положительно; ПЦР на ДНК МБТ - положительная; проба с диаскинтестом – папула 5 мм).

Дополнительно согласно методике проведения ДСР была исследована плазма крови пациентки З. В подготовленную и очищенную от предсуществующих ИК и других макромолекулярных агрегатов плазму крови *in vitro* был добавлен антигенный материал («экстракт здоровой легочной ткани» и антигены ESAT6/SFP-10). Результаты определения ИК у пациентки З. представлены в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 – Анализ иммунных комплексов при добавлении антигенов стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» и антигенов ESAT-6/SFP-10 в плазму крови пациентки 3.

Параметры	Антигены (%)	
	«Экстракт здоровой легочной ткани»	ESAT6/SFP10
Суммарные ИК	0	5,6
IgG1	-	5,2
IgG3	-	-
IgE	-	4,5
IgG1 +IgG3	-	-
IgG1 +IgE	-	-
IgG3 + IgE	-	2,0

Как видно из таблицы 3.2.6, у пациентки 3. не было зарегистрировано образования ИК на антигены стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани». При этом было отмечено образование ИК после индукции их специфическими антигенами ESAT6/SFP10, что может служить косвенным подтверждением положительных данных обследования на туберкулез у данной пациентки. При этом большой вклад в формирующиеся ИК на антигенный материал микобактерий вносят иммуноглобулины класса Е.

С учетом данных стандартного обследования, дополненных результатами ДСР, представленных в таблице 3.2.6, пациентке 3. был установлен диагноз «Диссеминированный туберкулез легких МБТ (+)».

Таким образом, полученная достоверная разница в формировании ИК на антигенный материал стандартизированного «экстракта здоровой

легочной ткани» при саркоидозе и их отсутствие при туберкулезе может быть обусловлена наличием аутоиммунного механизма в развитии саркоидоза легких, который реализуется в формировании ИК с одним или несколькими неизвестными антигенами собственной легочной ткани пациента. Этот феномен, по-видимому, является существенной частью протекающего патологического процесса, но непосредственная молекулярная причина, запускающая патологический процесс, пока остается неясной.

Полученная достоверная разница в группах при определении специфических ИК после индукции их антигенами ESAT6/SFP10 *in vitro* при туберкулезе и их отсутствие при саркоидозе подтверждает инфекционный характер воспаления в первом случае и исключает его во втором. Достоверность полученных результатов может быть подтверждена современными иммунологическими тестами. В 10,7% случаев у больных саркоидозом специфические ИК к антигенам ESAT6/SFP10 были высокими, также как в 9,2% случаев у них был положительный ELISPOT, что подтверждает наличие *M. tuberculosis* и не исключает их влияния в качестве триггерного фактора в незначительном проценте случаев.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ

Согласно дизайну исследования для решения поставленных задач в данной главе проведен анализ иммунологических критериев, характеризующих аутоиммунный характер воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.

4.1 Проявления аутоиммунного синдрома, индуцированного адьювантами, при туберкулезе и саркоидозе легких

Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами, подразумевает комплексную оценку характерных для аутоиммунного воспаления данных, выявление которых позволяет диагностировать аутоиммунное заболевание с определением факторов, влияющих на его развитие.

Оценка воздействия эндогенных и экзогенных факторов АСИА-триггеров, а также определение соответствия имеющихся клинических проявлений диагностическим критериям АСИА-синдрома проводилось с применением анкетирования по стандартизированному опроснику «Аутоиммунный провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами». Дополнительно был изучен анамнез профессионального контакта с триггерными факторами (длительный контакт с тонером принтера, пылью, металлами, химическими веществами, работа с автомобилями и т.п.), а также воздействие стрессовых ситуаций, предшествующих появлению

клинико-рентгенологических проявлений заболевания. Влияние данных факторов на развитие именно аутоиммунных заболеваний и соответствие клинической симптоматики в структуре АСИА-синдрома было показано во многих исследованиях [83, 84, 136, 181], что послужило поводом для их поиска при саркоидозе и сравнения полученных данных при туберкулезе.

На первом этапе мы провели анализ всех АСИА-триггеров, а также оценили риск развития саркоидоза при их влиянии (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 Спектр АСИА-триггеров при саркоидозе и риск развития заболевания при их влиянии

Изучаемые АСИА-триггеры	II группа - Саркоидоз легких, n=100	Группа контроля - здоровые лица, n=73	χ^2	P	RR
	n/%				
Стресс в течение 2±1 лет до развития заболевания	75 (75,0) *	0	79,59	<0,001	3,0
Аллергические заболевания	55 (55,0) *	12 (16,0)	20,85	<0,001	1,22
Наследственность по аутоиммунным заболеваниям	15 (15,0) *	0	8,17	<0,01	0,17
Курение	49 (49,0)	39 (53,4)	1,52	<0,1	1,04
Пирсинг	41 (41,0) *	4 (5,5)	23,58	<0,001	0,69
Татуировки	6 (6,0)	0	1,95	>0,1	0,06
Кожные инъекции	3 (3,0)	0	0,36	>0,1	0,03
Металлические импланты	15 (15,0) *	0	8,17	<0,01	0,17
Зубная амальгамма	5 (5,0)	0	1,37	>0,1	0,05
Искусственные суставы	2 (2,0)	0	0,05	>0,1	0,02

Силиконовые импланты	2 (2,0)	0	0,05	>0,1	0,02
Вакцинация в течение последних 10±1 лет	35 (35,0) *	12 (16,0)	5,27	<0,05	0,53
Профессиональные факторы					
Работа с принтером	18 (18,0) *	0	10,48	<0,01	0,21
Работа с красителями и дезинфицирующими средствами	6 (6,0)	62 (82,5)*	119,54	<0,001	0,06
Контакт с металлической пылью	13 (13,0) *	0	6,70	<0,01	0,14
Воздействие ультрафиолетового излучения	6 (6,0)	0	1,95	>0,1	0,06

Примечание: *р – достоверные различия при сравнении результатов II группы и группы сравнения

Согласно представленным в таблице 4.1.1, достоверно часто по сравнению со здоровыми лицами в анамнезе у больных саркоидозом встречались следующие АСИА-триггеры: стресс в течение 2±1 лет до развития заболевания ($p<0,001$), наличие аллергических заболеваний ($p<0,001$) и наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний ($p<0,01$), наличие пирсинга ($p<0,001$), металлических имплантов ($p<0,001$), проведение вакцинации за последние 10 лет ($p<0,05$), а также контакт с металлической пылью ($p<0,01$) и работа с принтерами ($p<0,01$).

При этом именно риск развития саркоидоза наиболее высок при воздействии стресса в течение 2±1 лет до развития заболевания ($RR=3,0$), далее наличие аллергических заболеваний ($RR=1,22$) и курения ($RR=1,04$).

В таблице 4.1.2 представлено сравнение встречаемости триггерных факторов у больных туберкулезом и саркоидозом легких.

Таблица 4.1.2 – Сравнение встречаемости триггерных факторов у больных туберкулезом и саркоидозом

Изучаемые АСИА-триггеры	I группа Туберкулез легких, n=21	II группа Саркоидоз легких, n=100	χ^2	P
	n (%)			
Стресс в течение 2±1 лет до развития заболевания	2 (9,5)	75 (75,0) *	24,47	<0,01
Аллергические заболевания	4 (19,0)	55 (55,0) *	6,64	<0,01
Наследственность по аутоиммунным заболеваниям	0	15 (15,0)	1,26	>0,1
Курение	6 (28,6)	49 (49,0)	1,76	>0,1
Пирсинг	4 (19,0)	41 (41,0)	2,51	>0,1
Татуировки	0	6 (6,0)	0,01	>0,1
Кожные инъекции	0	3 (3,0)	0,25	>0,1
Металлические импланты	0	15 (15,0)	1,26	>0,1
Зубная амальгамма	0	5 (5,0)	0,002	>0,1
Искусственные суставы	0	2 (2,0)	0,69	>0,1
Силиконовые импланты	0	2 (2,0)	0,69	>0,1
Вакцинация в течение последних 10±1 лет	4 (19,0)	35 (35,0)	1,32	>0,1
Профессиональные факторы				

Работа с принтером	0	18 (18,0)	1,88	>0,1
Работа с красителями и дезинфицирующими средствами	3 (14,3)	6 (6,0)	2,19	>0,1
Контакт с металлической пылью	2 (9,5)	13 (13,0)	0,08	>0,1
Воздействие ультрафиолетового излучения	0	6 (6,0)	0,01	>0,1

Примечание: *р – достоверные различия при сравнении результатов I, II групп

Представленные в таблице 4.1.2 данные, наглядно демонстрируют достоверно частое преобладание у больных саркоидозом по сравнению с больными туберкулезом стресса в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания ($p < 0,01$), наличие аллергических заболеваний ($p < 0,01$). Остальные факторы достоверно в группах не различались.

Таким образом, наиболее значимым фактором в развитии саркоидоза является стресс, отягощенный аллергический анамнез и курение. Психологический стресс усугубляет аллергическую настроенность организма [156] и через снижение уровня тестостерона и эстрогена приводит к уменьшению количества Т-регуляторных клеток, ответственных за контроль аутореактивности Т и В-клеток.

Второй важной составляющей АСИА-синдрома являются клинические симптомы, характерные для аутоиммунной патологии (лихорадка, общая слабость, хроническая усталость, утомляемость, снижение или увеличение веса, миалгия, миозит, артралгия, артрит, зуд, хроническая сыпь, периферическая лимфаденопатия, хроническая боль, нарушения сна, когнитивные нарушения, нарушения памяти, постуральные нарушения,

наличие неинфекционных рецидивирующих циститов в анамнезе), которые распределены на «малые» и «большие», т.е. наиболее значимые симптомы.

При оценке клинических проявлений, относящихся к «большим» диагностическим критериям АСИА-синдрома были получены данные, представленные в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Клинические проявления наиболее распространенных симптомов АСИА-синдрома у больных туберкулезом и саркоидозом легких

Клинические проявления АСИА-синдрома	I группа - туберкулез легких, n=21	II группа - саркоидоз легких, n=100	χ^2	P
	n (%)			
Общая слабость	15 (71,4)	54 (54,0)	3,67	<0,1
Хроническая усталость	7(33,3)	35 (35,0)	0,03	>0,1
Артралгия	1 (4,7)	28 (28,0) *	4,31	<0,05
Нарушения памяти	0	23 (23,0)	3,02	<0,1
Снижение массы тела	11 (52,4) *	17 (17,0)	14,51	<0,001
Миалгия	0	0	0	0

Примечание: *р – достоверные различия при сравнении результатов I, II групп

Как видно из таблицы 4.1.3 у больных туберкулезом достоверно часто определялось только снижение массы тела (<0,001), а у больных саркоидозом наиболее значимы были только артралгии (р<0,05). По остальным АСИА-симптомам больные в группах не различались. У пациентов с туберкулезом снижение массы тела наиболее вероятно соответствует проявлениям интоксикационного синдрома.

При сравнении больных саркоидозом, у которых были выявлены характерные для АСИА-синдрома триггеры и у пациентов без подобных триггеров, было выявлено, что при наличии триггеров достоверно чаще выявлялись ключевые АСИА-симптомы (88,5% против 50,0%, $p=0,042$), при этом достоверная разница была получена для следующих симптомов: общая слабость (71,1% против 16,7%, $p=0,011$), нарушение памяти (67,3% против 16,7%, $p=0,025$). Проведение корреляционного анализа между количеством АСИА – триггеров и количеством симптомов, характерных для АСИА – синдрома, у пациентов с саркоидозом выявил среднюю корреляционную зависимость ($r_s=0,46$), тогда как в группе же контроля корреляционная зависимость между показателями была низкой ($r_s=0,30$).

Клинический пример №1.

Пациентка К., женщина 34 лет, амбулаторно обратилась к пульмонологу в феврале 2017 г. с жалобами на повышение температуры до 37,2 С, слабость, утомляемость, кашель с небольшим количеством прозрачной мокроты, боли в голеностопных и коленных суставах, отеки голеней, явления узловой эритемы на передней поверхности голеней. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 13.02.17 г. была выявлена двусторонняя симметричная внутригрудная лимфаденопатия (паратрахеальные лимфатические узлы до 9 на 18 мм, трахеобронхиальные до 11 на 18 мм, бифуркационные до 19 мм). В S2, S10 правого легкого и S3, S10 левого легкого были выявлены очаги по типу «матового стекла», в S3 правого легкого визуализировался единичный перибронховаскулярный очаг с четкими неровными контурами размерами 5 на 8 мм (рис. 4.1.1).

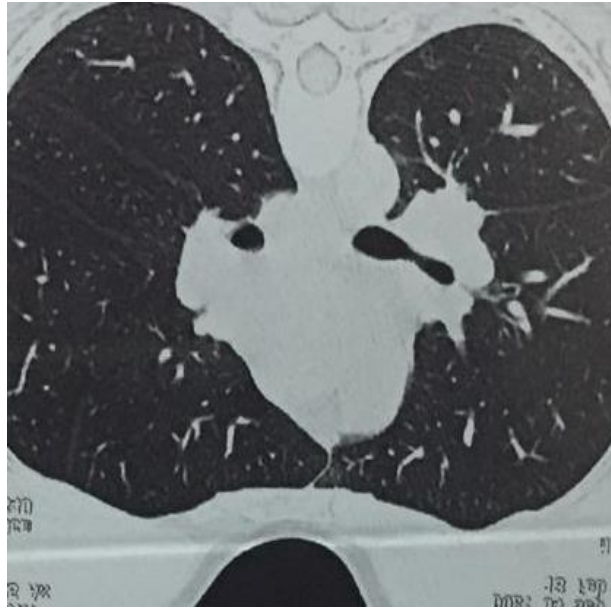


Рисунок 4.1.1 – Результаты спиральной компьютерной томограммы органов грудной клетки пациентки К. от 13.02.17 г.

Выполнено обследование для исключения туберкулезной инфекции: проба с диаскинтестом - отрицательная, проба Манту с 2 ТЕ – р 5 мм, исследование мокроты с применением лабораторных и молекулярно-генетических методов микобактерий туберкулеза не выявило (люминесцентная микроскопия, ПЦР на ДНК МБТ, посев на жидкие и плотные питательные среды). На основании клинико-рентгенологической картины, отсутствия признаков туберкулезной инфекции, пациентке был установлен диагноз саркоидоз легких, 2 стадия, острое течение по типу синдрома Лефгрена.

Пациентка была дополнительно опрошена с применением стандартизированного опросника «Аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами». При анализе медицинской истории выявлено наличие отягощенного аллергического анамнеза (поллиноз), затрудненное дыхание при контакте с бытовой пылью, аллергического ринита при контакте с шерстью кошки, отек Квинке на мед и дыню, контактный дерматит на серебро. Наследственный анамнез отягощен по

аутоиммунным заболеваниям - мать пациентки страдает эозинофильным гранулематозным васкулитом (синдром Чердж-Стросса). При оценке возможного влияния триггерных факторов было выявлено, что в ноябре 2016 года пациентке были установлены силиконовые импланты молочных желез, в июле 2016 года выполнены подкожные инъекции гиалуроновой кислоты в области лица. Данные процедуры перенесла удовлетворительно, местных осложнений не отмечалось. Среди симптомов, относящихся к диагностическим критериям АСИА-синдрома, было выявлено снижение памяти на текущие события, постуральная гипотензия, общая слабость, утомляемость, нарушения сна с частыми пробуждениями. При исследовании сыворотки крови с применением серологических методов, было обнаружено повышение уровня ревматоидного фактора (до 55,12 МЕ/мл, при норме от 0 до 14 МЕ/мл). Контрольное обследование через 3 месяца от начала заболевания показало регресс узловатой эритемы, субфебрилитета, суставного синдрома, уменьшение выраженности изменений в легких, при этом сохранялась утомляемость, постуральная гипотензия, присоединилось снижение веса на 6 кг за 3 месяца.

У женщины молодого возраста с острой формой саркоидоза легких по типу синдрома Лефгрена, получено соответствие 2 большим критериям АСИА: воздействие внешних факторов (инъекции гиалуроновой кислоты, силиконовые импланты молочных желез) до развития симптомов заболевания, появление типичных для АСИА клинических проявлений (суставной синдром, нарушения сна и памяти) и 1 малому диагностическому критерию (выявление антител в сыворотке крови). Кроме того, нельзя исключить наследственную предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, учитывая наличие системного васкулита у мамы пациентки, что может укладываться в малый критерий АСИА.

Таким образом, согласно полученным данным, из всех представленных в АСИА-синдроме триггерных факторов только стресс в течение 2 ± 1 лет до

развития заболевания ($RR=3,0$), наличие аллергических заболеваний ($RR=1,22$) и курение ($RR=1,22$) определяют высокий риск развития саркоидоза. По сравнению со здоровыми лицами больные саркоидозом достоверно часто имели отягощенную наследственность к развитию аутоиммунных заболеваний ($p<0,01$), пирсинг ($p<0,001$), металлические импланты ($p<0,001$), сведения о вакцинации за последние 10 лет ($p<0,05$), а также контакт с металлической пылью ($p<0,01$) и работу с принтерами ($p<0,01$). Одним из критериев АСИА-синдрома является регресс или уменьшение симптоматики при элиминации триггерного фактора, что определяет значимость выявления данных факторов для осуществления прогноза течения заболевания.

Клинические проявления АСИА-синдрома определялись как у больных саркоидозом, так и у больных туберкулезом. Достоверные отличия были только по артралгии ($p<0,05$) в случае саркоидоза и по снижению массы тела ($<0,001$) при туберкулезе. Однако у больных саркоидозом определена взаимосвязь между АСИА-симптомами и наличием АСИА-триггеров, которая выражалась в достоверном преобладании симптомов у больных с наличием триггерных факторов и отсутствие данных симптомов без данных факторов (88,5% против 50,0%, $p=0,042$).

4.2 Определение уровня различных аутоантител и выявление наиболее значимых для диагностики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких

Ключевым моментом в диагностике аутоиммунных заболеваний является определение уровня наиболее специфичных для заболевания

аутоантител. В структуре АСИА-синдрома представлен спектр антител, которые далее были определены при саркоидозе и туберкулезе.

Таблица 4.2.1 Сравнение титра антител, характеризующих АСИА-синдром у больных туберкулезом и саркоидозом легких

Определяемые антитела	Референтные значения	I группа – больные туберкулезом легких (n=19)		II группа – больные саркоидозом легких (n= 56)	
		абс. (М; 95%CI)	высокий титр антител (n/%)	абс. (М; 95%CI)	высокий титр антител (n/%)
Антитела к ТРО, IU/ml	N<50	47,47; 4,92 - 364,42	2 (10,52)	48,03; 4,42- 494,23	4 (7,14)
Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), АССР, IU/ml	N<5	1,54; 0,01 - 15,55	1 (5,26)	0,764; 0,02- 6,35	2 (3,57)
Антитела к Cardiolipin CL G, U/ml	N<10	1,68; 0,92-3,04	0	1,46; 0,09- 4,49	0
Антитела Cardiolipin CL M, U/ml	N<10	2,26; 0,95 - 11,71	1 (5,2)	2, 00; 0,12- 27,85	1 (1,8)
Антитела к Нер-2 клеточным антигенам	1:1280- 40000 - высокий	168,8; 160-320	1 (5,4)	180; 160-640	3 (5,3)
Антитела к гранулоцитам	>1:40 - положител	40	0	40	0

(ANCA)	ьный				
Антитела к бета2-гликопротеину 1, B2GP Total, RU/ml,	N<20	20,34; 0,2-156,81	3 (15,7)	7,88; 0,1 - 152,31	3 (5,36)
Антитела к тиреоглобулину TG, IU/ml,	N<100	161,25; 2,15- 2,423,54	2 (10,5)	31,46; 1,43- 742,76	6 (10,7)
Антитела к ДНК (DNA), IU/ml,	N<25	3,13; 0,1-56,12	1 (5,2)	0,38; 0,1- 10,14	0
Антитела к Saccharomyces cerevisiae Ig, GASCA G, RU/ml,	N<20	13,51; 0,64-86,29	3 (15,8)	5,57; 0,31- 23,48	3 (5,3)
Антитела к Saccharomyces cerevisiae IgA, ASCA A, RU/ml,	N<20	2,26; 0,95-11,71	0	2,00; 0,12- 27,85	1 (1,8)
Ревматоидный фактор, RF, МЕ/мл,	N<20	27,42; 20-144	4 (21,1)	44,0; 27-72	8 (14,29)
Уровень С3 фактора комплемента, С3, г/л,	N 0,75- 1,65 г/л	1,161; 0,98-2,81	9 (47,4)	1,64; 1,05- 2,62	22 (39,3)
Уровень С4 фактора комплемента, С4, г/л,	N 0,13- 0,54 г/л	0,40; 0,17-0,6	3 (15,8)	0,44; 0,18- 0,81	21 (37,5)
Антитела к митохондриям (АМА)	<1:40	40	0	40	0
Антигены к	<1:40	40	0	40	0

микросом печени-почки (LKM)					
Антигены гладких мышц (SMA)	<1:40	40	2 (3,6)	45,09; 40,0- 320,0	1 (1,7)
Антигены обкладочных клеток желудка (GPC)	<1:40	40	0	47,14; 40-320	0

Как представлено в таблице 4.2.1, достоверных различий по уровню антител в группах сравнения не получено. Однако следует отметить, что при туберкулезе чаще, чем при саркоидозе определялся высокий уровень ревматоидного фактора (21,1% против 14,3%) и несколько чаще высокий уровень С3 фактора системы комплемента (47,1% против 39,3%). В то же время у больных саркоидозом наиболее значимые результаты были получены по уровню С4 фактора системы комплемента (37,5% против 15,8%), который характеризует наличие общей воспалительной реакции.

В последние несколько лет в качестве потенциального аутоантигена при саркоидозе внимание исследователей привлекал виментин, филаментный белок мезенхимальных клеток [124, 190]. По данным литературы виментин играет значимую роль в патогенезе аутоиммунных реакций. Возникновение аутоантител к виментину описано в патогенезе ревматоидного артрита, системной красной волчанки и многих других заболеваний соединительной ткани. Eberhardt et al. в 2017 г. с помощью протеомного анализа 1D-SDS-PAGE и 2D-DIGE Квейм-реагента выделили 3 потенциальных белка, при которых возможна данная реакция: виментин, тубулин и альфа-актинин-4. С помощью иммуногистохимического метода выявлена усиленная экспрессия виментина в пораженной саркоидозом селезенке.

Определение уровня антител к модифицированному цитруллиновому виментину (MCV) не входит в комплекс антител АСИА-синдрома, что в совокупности с данными литературы послужило основанием для оценки роли цитруллинации и модификации виментина при туберкулезе и саркоидозе легких.

Результаты определения уровня анти-MCV и анти-CCP в сыворотке крови в исследуемых группах представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2. - Результаты определения анти-MCV и анти-CCP в исследуемых группах

Исследуемые группы пациентов	Данные по анти-MCV		CI 95%	Данные по анти-CCP		CI 95%
	Повышенный уровень п (%)	Абс. Значение, Ед/мл (М)		Повышенный уровень п (%)	Абс. Значение, Ед/мл (М)	
I группа - туберкулез легких, п (%) n=28	60,7* (17/28)	23,39	19,17- 27,61	0 0/17	2,26	0,96- 4,55
II группа - саркоидоз легких, п (%) n=93	40,9 (38/93)	20,31	16,97- 23,64	2,6 (1/38)	0,89	1,17- 2,64
Группа контроля - здоровые лица, п (%) n=40	25,0 (10/40)	14,75	11,52- 17,99	0 (0/10)	0,55	0,87- 2,10

* $p < 0,01$ – достоверные различия между значениями в группе I и в группе контроля

Согласно представленным в таблице 4.1.2 данным, у больных с саркоидозом высокий уровень анти-МСV определялся в 40,9% (38/93) случаев, у больных туберкулезом (I группа) он был выявлен в 60,7% (17/28), что достоверно чаще, чем в контрольной группе (25,0%). Уровень антител к ССР был низким, также как на предыдущем этапе исследования.

В таблице 4.1.3 приведены результаты расчета чувствительности и специфичности определения анти-МСV в исследуемых группах.

Таблица 4.1.3 – Показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) определения анти- МСV в группах

Группы пациентов	Критерий Фишера	Значение $P \chi^2$ с коррекцией Йейтса	ДЧ (%)	ДС (%)
I группа - туберкулез легких, n=28	0,0052	0,007	63,0	73,0
II группа - саркоидоз легких, n=93	0,11	0,12	79,0	35,0

Также было проведено сравнение курящих и некурящих среди пациентов с саркоидозом для оценки влияния данного фактора на цитруллинацию (рис. 4.1.1).

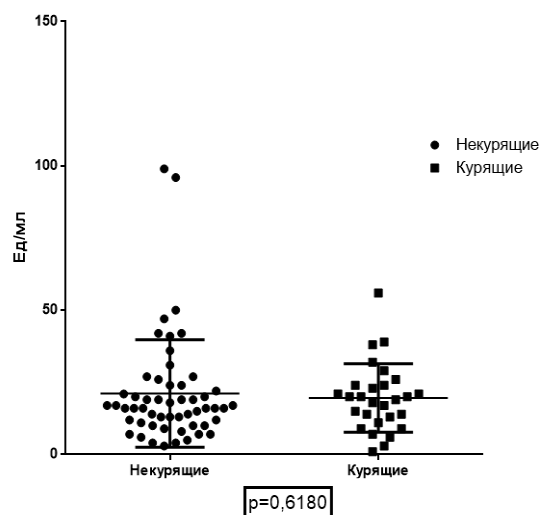


Рисунок 4.1.1 - Антитела к MCV у курящих и некурящих пациентов с саркоидозом

Как видно из рисунка 4.1.1, влияние предшествующего или настоящего курения на цитруллинацию было статистически незначимым ($p=0,6180$).

Уровень антител к MCV у пациентов с гранулематозными заболеваниями легких был определен согласно референтным значениям, принятым для ревматоидного артрита (более 20 Ед/мл). До настоящего времени пересчет данных показателей для этих групп пациентов не проводился. Нами был произведен расчет показателей с применением ROC-анализа для пациентов с саркоидозом (рис. 4.1.2) и туберкулезом (рис. 4.1.3). Для пациентов группы сравнения статистически достоверных данных получено не было.

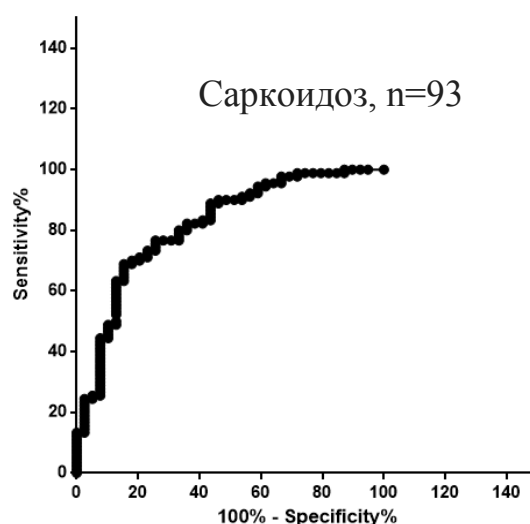


Рисунок 4.1.2 - Результаты ROC-анализа для анти-MCV у пациентов с саркоидозом

Согласно ROC-кривой, представленной на рисунке 4.1.2, референтные значения anti-MCV для пациентов с саркоидозом легких были рассчитаны от 10 Ед/мл, что соответствует по диагностической чувствительности 77,0% и специфичности 67,0% ($p < 0,0001$).

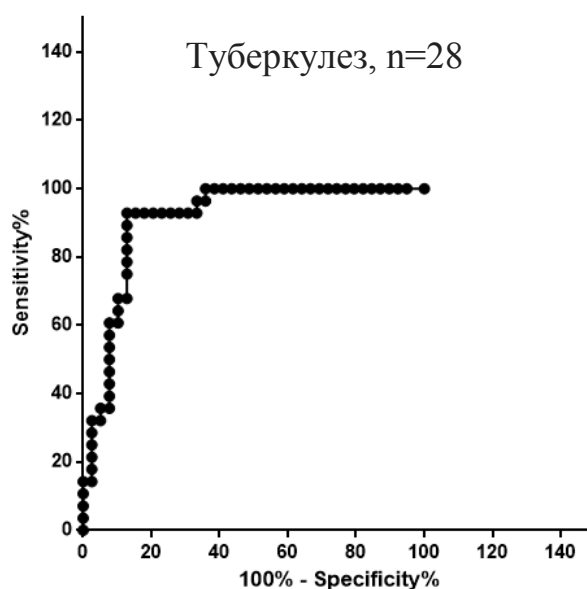


Рисунок 4.1.3 - Результаты ROC-анализа для анти-MCV у пациентов с туберкулезом

Согласно ROC-кривой, представленной на рисунке 4.1.3, референтные значения anti-MCV для пациентов с туберкулезом легких были рассчитаны от 14 Ед/мл с чувствительностью 92,0%, специфичностью 88,0%, $p < 0,0001$.

Было произведено сравнение клинической картины у больных саркоидозом с повышенным уровнем анти-MCV (38/93; 40,93%) и с нормальным уровнем анти-MCV (55/93; 59,1%). Среди пациентов с повышенным уровнем анти-MCV достоверно чаще встречались пациенты с острым течением саркоидоза по типу синдрома Лефгрена (10/38; 27,7%) против 2/55 (3,6%), $p=0,002$). При сравнении среднего количества неспецифических симптомов, характерных для аутоиммунной патологии (суставной синдром, сухость слизистых, нарушения сна, нарушения памяти, повышение температуры тела, общая слабость, усталость и т.п.) у больных саркоидозом с повышенным уровнем анти-MCV было отмечено достоверно большее количество подобных проявлений (5,4% против 1,3% симптомов ($p=0,03$)).

На рисунке 4.1.4 представлен анализ связи повышенного уровня антител к MCV и симптомов АСИА-синдрома в группах пациентов с саркоидозом и туберкулезом легких.

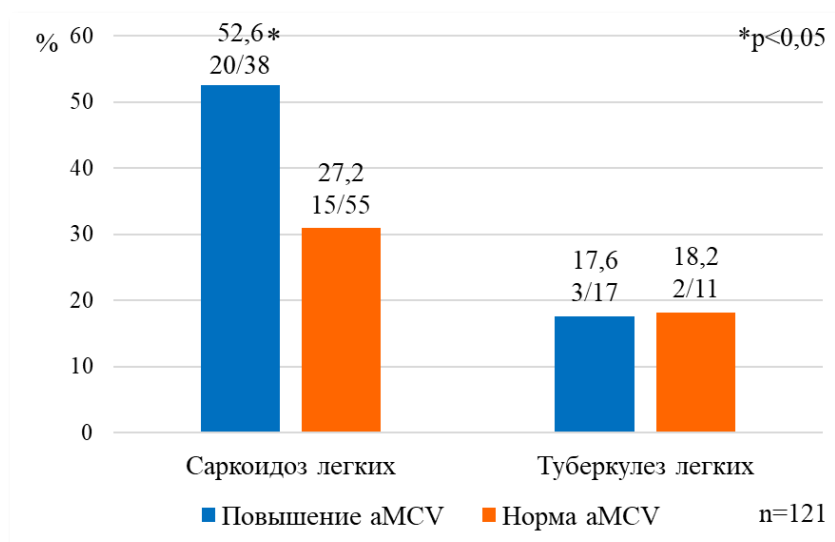


Рисунок 4.1.4 - Связь анти-MCV с симптомами синдрома АСИА в группах

Согласно данным, представленным на рисунке 4.1.4, в группе пациентов с саркоидозом была получена достоверная связь между повышенным уровнем антител к MCV и симптомами, характерными для синдрома АСИА, при этом подобной связи у пациентов с туберкулезом получено не было.

На рисунке 4.1.5 представлен анализ связи повышенного уровня антител к MCV и триггеров синдрома АСИА в группах пациентов с саркоидозом и туберкулезом.

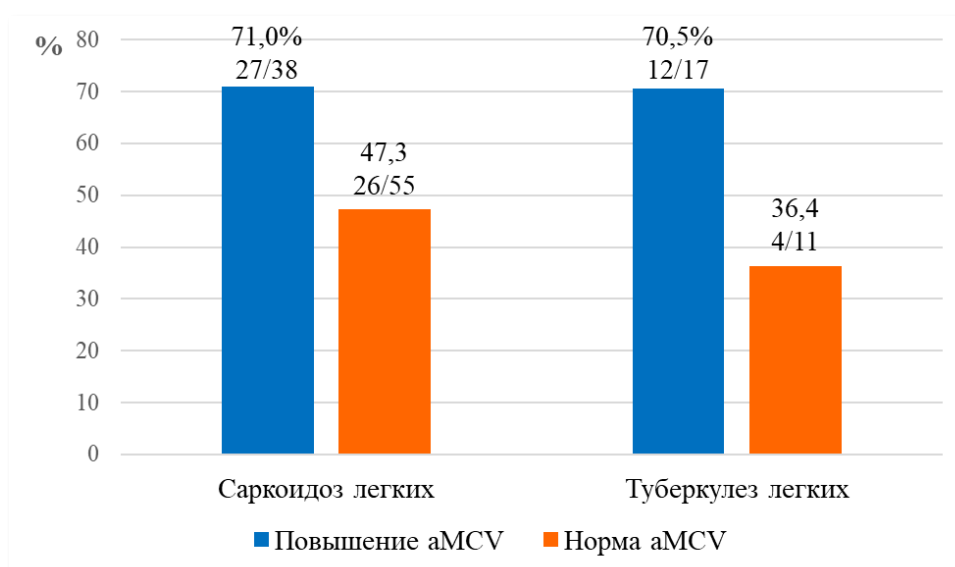


Рисунок 4.1.5 - Связь анти-MCV с триггерами синдрома АСИА в группах

Согласно данным, представленным на рисунке 4.1.5, в группе пациентов с саркоидозом и туберкулезом была получена достоверная связь между повышенным уровнем антител к MCV и наличием триггеров, характерных для синдрома АСИА.

Таким образом, при туберкулезе и саркоидозе легких определялся повышенный уровень С3 компонента системы комплемента (47,1% против 39,3% соответственно) и С4 (15,8% против 37,5% соответственно), который характеризует общий воспалительный ответ. Повышенный уровень ревматоидного фактора (21,1% против 14,3%) и антител к

модифицированному цитруллинированному виментину (60,7% против 40,9% соответственно) без достоверных различий между группами, характеризует наличие аутоиммунного воспаления у больных с данными заболеваниями.

При этом у больных саркоидозом повышенный уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину определялся достоверно чаще у больных с АСИА-симптомами (в 52,6%) и АСИА-триггерами (в 71,0%).

Расчет новых референтных значений анти-MCV (до 10 Ед/мл для саркоидоза и до 14 Ед/мл для туберкулеза) позволяет достичь высокой чувствительности (92,0%) и специфичности (88,0%) показателя при туберкулезе и несколько ниже (77,1% и 67,6% соответственно) при саркоидозе легких.

Наличие аутоиммунного компонента, связанного с повышением уровня аутоантител может быть значимым для коррекции терапии и служить критерием для рассмотрения вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии в дальнейшем.

4.2 Особенности В-клеточного иммунного ответа при туберкулезе и саркоидозе легких

Саркоидоз легких, также как туберкулез легких традиционно рассматривается как Т-клеточно опосредованное заболевание. Однако последние исследования показывают, что В-клеточный гуморальный иммунный ответ также играет роль в патогенезе саркоидоза: было обнаружено накопление В-клеток в очагах повреждения легких, изменение субпопуляционного состава В-клеток периферической крови больных саркоидозом [40, 75].

Чтобы оценить возможные изменения субпопуляционного состава В-клеток, в первую очередь было определено относительное число CD19+ В-клеток в периферической крови больных саркоидозом и группы здорового контроля. Частота встречаемости В-клеток у пациентов с саркоидозом была значительно выше, чем в группе контроля (14,48% (CI 95% 9,86 - 17,29) и 11,09% (CI 95% 8,52 - 13,28) соответственно, $p=0,008$).

На следующем этапе мы оценивали процент циркулирующих В-клеток разных субпопуляций, выделяемых на основании двух подходов, связанных с экспрессией на поверхности клеток или молекул IgD и CD38 («Bm1-Bm5» классификация). Полученные результаты представлены в таблице 4.2.1 (количественные данные представлены в виде средних и квартильных диапазонов (Med (Q25; Q75)).

Таблица 4.2.1 - Относительно количество субпопуляций В-клеток по «Bm1-Bm5» классификации у пациентов с саркоидозом и контрольной группы

Субпопуляции В-клеток (% от популяции CD19+ клеток)	Фенотип	II группа – саркоидоз легких (n=37) Med (Q25; Q75)	Группа контроля – здоровые лица (n=35) Med (Q25; Q75)	Уровень р
Bm1 - «наивные»	IgD+CD38-	10,10 (7,45; 11,69)	15,44 (12,44; 17,62)	<0,001
Bm2- «активированные наивные»	IgD+CD38+	65,40 (62,13; 72,13)	56,79 (49,89; 67,71)	0,001
Bm2' - клетки-предшественники герминального центра	IgD+CD38+ +	8,06 (6,14; 11,35)	3,98 (2,68; 6,27)	<0,001

Vm3+Vm4 центробласты и центроциты	- и	IgD- CD38+++	0,59 (0,28; 0,71)	0,41 (0,28; 0,95)	0,800
eVm5 - клетки ранней памяти		IgD-CD38+	7,25 (5,26; 11,00)	10,65 (7,90; 15,27)	0,005
Vm5 - покоящиеся клетки памяти		IgD-CD38-	4,83 (2,92; 6,50)	8,36 (5,61; 14,26)	<0,001

Как видно и таблицы 4.2.1, относительное число активированных наивных В-клеток Vm2 и Vm2' предшественников клеток зародышевого центра было значительно выше у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровым контролем. В то же время у больных наблюдалось достоверное снижение содержания наивных Vm1 клеток и клеток памяти (eVm5, Vm5) по сравнению с контролем.

На следующем этапе было выделено несколько субпопуляций В-клеток памяти (клетки памяти с непереключенным классом синтезируемых антител («unswitched» IgD+CD27+), клетки памяти с переключенным классом синтезируемых антител («class-switched» memory cells, IgD-CD27+) и так называемые «дважды-негативные» клетки памяти (IgD-CD27-)). У больных саркоидозом наблюдался значительно более высокий уровень наивных CD27- В-клеток по сравнению с группой контроля (77,85% (69,87; 84,25) и 62,35% (47,39; 71,42), соответственно, $p < 0,001$, рисунок 4.2.1, А).

Также было отмечено, что в периферической крови больных было снижено относительное число клеток памяти с фенотипами IgD+CD27+ и IgD-CD27+ ($p < 0,001$ для обеих субпопуляций) (Рис. 4.2.1, В и С). В противоположность этому, в популяции дважды-негативных В-клеток памяти не было отмечено значимых различий между группами (3,17% (CI 95% 2,28- 5,45) и 4,21% (CI 95% 2,55 - 6,48), соответственно, $p = 0,178$).

Полученные данные свидетельствуют об изменении гомеостаза В-клеток памяти у больных саркоидозом.

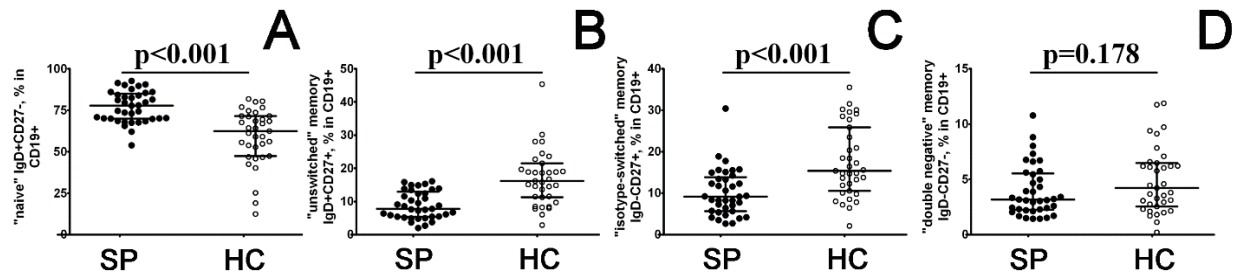


Рисунок 4.2.1 - Распределение «наивных», «непереключенных» и «переключенных по изотипу» В-клеток периферической крови у пациентов с саркоидозом легких (SP) в сравнении со здоровым контролем (HC)

Среди популяции регуляторных В-клеток в рамках субпопуляции CD19+ В клеток был выделен пул транзиторных клеток с фенотипом CD24+++CD38++ (Рис. 4.2.2, А и В). Нами было обнаружено, что у больных саркоидозом имеется повышенный уровень этих клеток в крови по сравнению со здоровым контролем (9,82% (CI 95% 7,67 - 15,48) и 4,69% (CI 95% 3,10 - 6,52), соответственно, $p < 0,001$, Рис. 4.2.2, С).

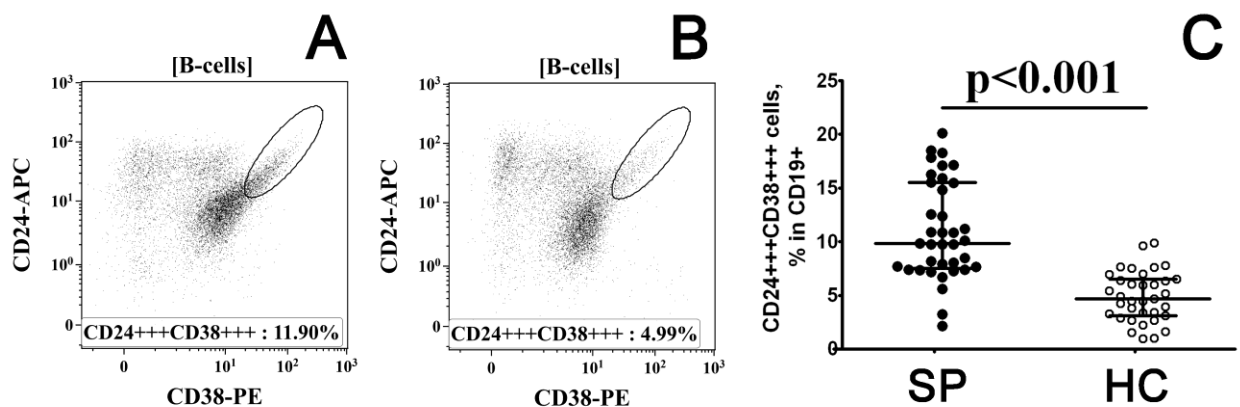


Рисунок 4.2.2. - Распределение CD24+++CD38+++ В- клеток у пациентов с саркоидозом (SP) в сравнении со здоровым контролем (HC)

Далее мы провели анализ экспрессии молекул CD5 и CD27 на поверхности В-клеток для выделения пула CD5+CD27– клеток из общей популяции В-лимфоцитов (Рисунок 4.2.3, А и В). По сравнению с группой контроля у больных саркоидозом частота встречаемости этих клеток в периферической крови была достоверно выше (17,41% (CI 95% 12,28 - 21,45) и 8,21% (CI 95% 5,55 - 12,01), соответственно, $p < 0,001$, Рис. 4.2.3, С). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что по крайней мере две популяции регуляторных В-клеток – CD24+++CD38+++ и CD5+CD27–, содержащие IL-10-продуцирующие клетки – значительно увеличены у пациентов с саркоидозом.

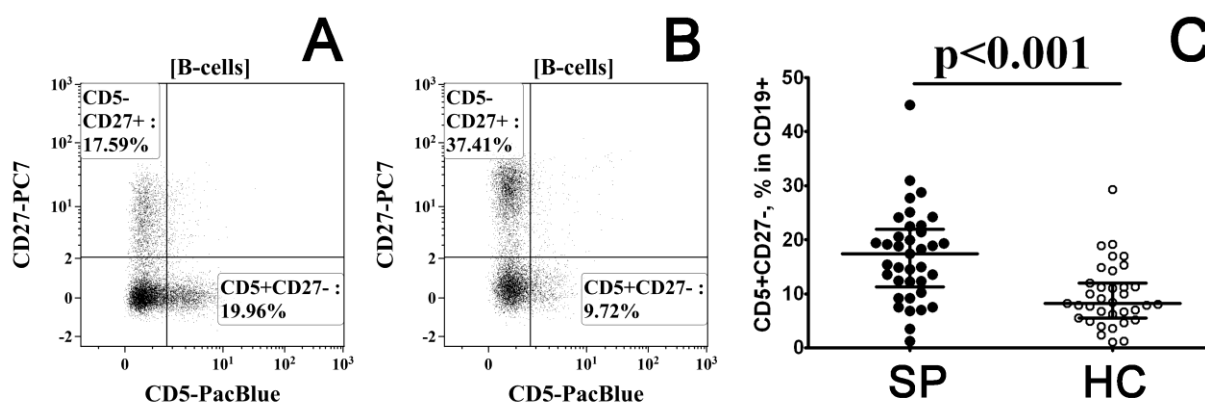


Рисунок 4.2.3. - Распределение CD5+CD27– и CD27+ В- клеток памяти у пациентов с саркоидозом (SP) в сравнении с группой контроля (HC)

Таким образом, мы продемонстрировали изменение субпопуляционного состава периферических В-клеток, заключающееся в снижении относительного числа В-клеток памяти и преобладании «наивных» и активированных клеток у пациентов с саркоидозом. Более того, мы обнаружили повышенный уровень В-лимфоцитов с регуляторными свойствами (популяции с фенотипом CD24+++CD38+++ и CD5+CD27–). Эти данные указывают на прямое участие В-клеток в патогенезе саркоидоза.

Наши результаты показали, помимо низкого уровня В-клеток памяти, повышенное содержание В-клеток субпопуляций, обладающих регуляторными свойствами. Прежде всего, в образцах периферической крови больных саркоидозом мы выявили более высокую частоту встречаемости В-клеток с фенотипом CD24+++CD38+++, чем у группы контроля. Ранее было показано, что относительное и абсолютное число CD24highCD38high В-клеток значительно выше у пациентов с такими воспалительными аутоиммунными заболеваниями как первичный синдром Шегрена и системная красная волчанка в сравнении со здоровыми индивидуумами, что может свидетельствовать об общности данных аутоиммунных заболеваний и саркоидоза.

Далее был произведен сравнительный анализ различных субпопуляций В-клеток при туберкулезе и саркоидозе легких, а также контрольных групп. По результатам анализа были получены следующие данные.

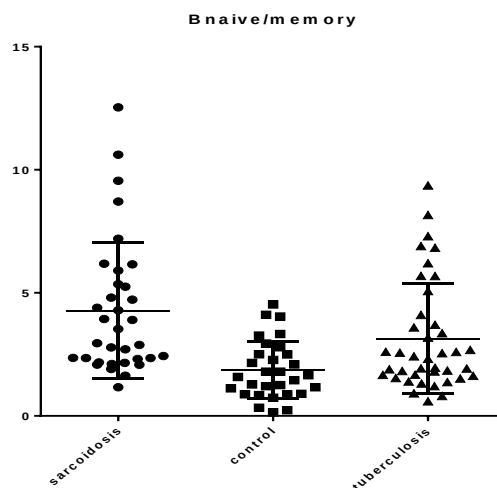


Рисунок 4.2.4 – Соотношение «наивных» В- клеток и В-клеток памяти у пациентов с саркоидозом, больных туберкулезом легких и в группе контроля

Как видно из рисунка 4.2.4, для саркоидоза характерно увеличение В «наивных» клеток более 69,8% (с чувствительностью 76,0%, специфичностью 70,0%), снижение В-клеток памяти менее 31,70% (с

чувствительностью 70,0%, специфичностью 76,0%) в соотношении 2:1. При туберкулезе легких наблюдается незначительное увеличение «наивных» В - клеток и уменьшение В- клеток памяти. При этом при саркоидозе уровень «наивных» В - клеток достоверно выше ($p=0,0155$), а уровень В -клеток памяти достоверно ниже ($p=0,0051$), чем при туберкулезе.

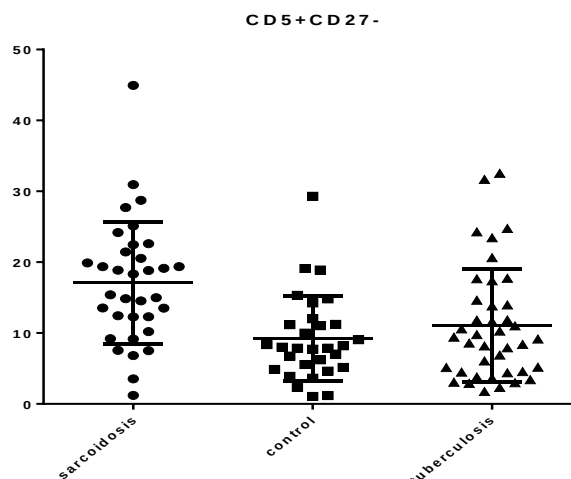


Рисунок 4.2.5 – Соотношение «наивных» В - клеток и клеток памяти у пациентов с саркоидозом, туберкулезом легких и группы контроля

Как видно из рисунка 4.2.5, для саркоидоза характерно увеличение «наивных» В-клеток более 69,8% (с чувствительностью 76,0%, специфичностью - 70,0%), снижение В- клеток памяти менее 31,70% (с чувствительностью 70,0%, специфичностью - 76,0%). При туберкулезе легких наблюдается незначительное увеличение «наивных» В-клеток и уменьшение В- клеток памяти. При этом при саркоидозе уровень В наивных клеток достоверно выше ($p=0,0155$), а уровень В - клеток памяти достоверно ниже ($p=0,0051$), чем при туберкулезе.

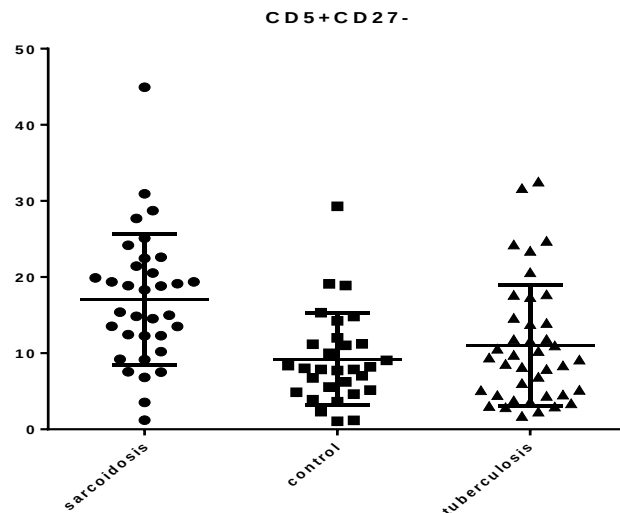


Рисунок 4.2.6 – Соотношение CD5+CD27- В - регуляторных клеток у пациентов с саркоидозом, туберкулезом легких и группы контроля

Как видно из рисунка 4.2.6, для саркоидоза легких характерно повышение регуляторных В клеток с фенотипом CD5+CD27- более 12,45% (чувствительность 76,0%, специфичность 80,0%), для туберкулеза легких повышение количества данных клеток не характерно. Было обнаружено достоверное различие данного показателя для саркоидоза и туберкулеза ($p=0,0010$), при этом референтное значение также составило более 12,0% (чувствительность 70,0%, специфичность 73,0%).

Результаты сравнения основных субпопуляций В-клеток у пациентов с саркоидозом, туберкулезом легких и группы контроля представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Сравнение основных субпопуляций В-клеток у пациентов с саркоидозом и туберкулезом легких

Группа пациентов	«Наивные» В-клетки	В-клетки памяти	CD24+++CD38+++ Регуляторные В-клетки	CD5+CD27- Регуляторные В-клетки

I группа Туберкулез легких, n (%) n=40	Незначитель- ное повышение	Норма	Повышение >5,75%	Норма
II группа Саркоидоз легких, n (%) n=37	Повышение >69,83%*	Снижение <13,29%**	Повышение >6,52%***	Повышение >12,45%****

Примечание:

* $p=0,0155$ в сравнении с группой I; ** $p=0,0051$ в сравнении с группой I;

*** $p=0,1093$ в сравнении с группой I; **** $p=0,0010$ в сравнении с группой I

Как видно из таблицы 4.2.2, для пациентов с саркоидозом более характерно повышение уровня «наивных» В-клеток и регуляторных CD5+CD27- регуляторных В-клеток и снижение В-клеток памяти в сравнении с больными туберкулезом, что является характеристикой аутоиммунного воспаления.

Таким образом, для саркоидоза диагностически значимым фактором является повышение уровня В клеток CD5+CD27- более 12,45% (диагностическая чувствительность – 91,0%, диагностическая специфичность – 88,0%) и изменении соотношения «наивных» В клеток к клеткам памяти более 2:1 позволяет, что характеризует аутоиммунный характер воспаления. При туберкулезе легких наблюдается незначительное увеличение «наивных» В-клеток и уменьшение В-клеток памяти.

4.4 Алгоритм диагностики туберкулеза и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких

Выявление аутоиммунного воспалительного ответа при туберкулезе и саркоидозе легких является необходимым компонентом для понимания

патогенеза данных заболеваний, а также решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентов и прогнозе течения заболеваний.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм диагностики аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом с применением наиболее информативных методов (рисунок 4.4.1).



Рис.4.4.1 - - Алгоритм диагностики аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких и тактики ведения пациентов

Алгоритм аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких и далее определения тактики ведения пациентов включает несколько этапов:

– первый этап – проведение стандартного комплекса обследования пациентов с рентгенологическими изменениями в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах для этиологической верификации туберкулеза;

– второй этап – диагностика аутоиммунного и инфекционного характера воспаления путем определения иммунных комплексов со специфическими антигенами ESAT6/SFP10 и антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани»;

– третий этап – определение характеристик аутоиммунного воспаления у пациентов с саркоидозом легких с определением уровня диагностически значимых аутоантител и субпопуляционного состава В-клеток периферической крови, а также выявления наиболее значимых АСИА-триггеров; у пациентов с туберкулезом легких необходимо определение только уровня указанных аутоантител. Полученные результаты направлены на определение тактики ведения и прогноз течения заболеваний с учетом выявления аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.

Первый этап направлен на установление диагноза у пациентов с выявленными рентгенологическими изменениями по данным рентгенологического исследования грудной клетки. Выявление *M. tuberculosis* свидетельствует о туберкулезной этиологии изменений и подтверждает диагноз. При получении отрицательного ответа необходимо проведение диагностики саркоидоза и туберкулеза легких с применением специальных иммунологических методов.

Второй этап. Для определения характера воспаления и уточнения диагноза проводится определение уровня специфических иммунных комплексов, индуцированных антигенами ESAT6/SFP10 и антигенами стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» методом динамического светорассеяния. Выявление иммунных комплексов с ESAT6/SFP10 свидетельствует об инфекционном характере воспаления и о туберкулезе легких без бактериовыделения. Формирование иммунных комплексов с антигенным материалом «экстракта здоровой легочной ткани»

свидетельствует об аутоиммунном характере воспаления легочной ткани, характерном для саркоидоза легких.

На **третьем этапе** проводится оценка характеристик аутоиммунного воспаления. У пациентов с саркоидозом легких рекомендовано определение уровня аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (от 10 Ед/мл), а также уровня ревматоидного фактора. Необходимо проведение анализа периферической крови с применением метода проточной цитофлуометрии с определением субпопуляционного состава В-лимфоцитов. При выявлении соотношения «наивных» В-клеток и В-клеток памяти 2:1 и повышенного уровня В-регуляторных клеток памяти с фенотипом CD5+CD27–, можно говорить о наличии аутоиммунного компонента при саркоидозе, что определяет необходимость дальнейшей коррекции ведения пациентов и назначение патогенетической терапии. Выявление наиболее значимых триггерных факторов (наличие пирсинга, металлических имплантов, проведение вакцинации за последние 10 лет, а также контакт с металлической пылью и работа с принтерами) и различных факторов риска (курение, аллергические реакции, наследственная предрасположенность) свидетельствует о риске развития характерной для аутоиммунной патологии симптоматики.

У пациентов с туберкулезом легких на **третьем этапе** диагностического алгоритма показано определение уровня аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (от 14 Ед/мл), а также уровня ревматоидного фактора. Отрицательный результат свидетельствует об отсутствии вклада аутоиммунного воспаления у обследуемого пациента с туберкулезом и не требует коррекции терапии, проводится стандартная противотуберкулезная терапия. Выявление повышенного уровня исследуемых аутоантител у пациентов с туберкулезом легких свидетельствует об аутоиммунном воспалении и является показанием

для рассмотрения вопроса о назначении патогенетической терапии в дополнение к стандартной схеме лечения.

Формирование заключения – о специфическом инфекционном характере воспаления у пациентов с рентгенологическими изменениями в легких и/или лимфатических узлах свидетельствует формирование специфических иммунных комплексов с антигенами ESAT6/SFP10, в то время как формирование иммунных комплексов с антигенами «экстракта здоровой легочной ткани» характерно для аутоиммунного характера воспаления. Аутоиммунный компонент у пациентов с туберкулезом, согласно приведенному алгоритму, может диагностироваться при выявлении повышенного уровня антител к модифицированному цитруллинированному виментину от 14 Ед/мл, а также повышенного уровня ревматоидного фактора. Выраженность аутоиммунного воспаления при саркоидозе легких определяется повышением уровня указанных аутоантител и изменением субпопуляционного состава В-клеток периферической крови; выявление триггерных факторов при саркоидозе свидетельствует о риске развития характерной для аутоиммунной патологии симптоматики. При выявлении аутоиммунного компонента у пациентов с саркоидозом и туберкулезом, необходимо рассмотрение вопроса о коррекции терапии с возможным включением в схему патогенетической терапии.

Применение алгоритма диагностики аутоиммунного воспаления у пациентов с туберкулезом и саркоидозом позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентов с возможной коррекцией терапии, что улучшит эффективность лечения и прогноз течения заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания представляют собой группу заболеваний, формирующихся вследствие аномальных изменений врожденного и адаптивного иммунитета, что трансформирует первоначальное воспаление в специфическое повреждение органа [56, 163]. Важная роль в развитии данных заболеваний отводится взаимодействию внешних и внутренних факторов, в особенности генетической предрасположенности. Одной из концепций формирования аутоиммунного ответа может служить описанный в 2011 г. И. Шенфельдом и соавторами аутоиммунный провоспалительный синдром, индуцированный адъювантами, объединивший иммунопатологические состояния, возникающие у генетически предрасположенных лиц под воздействием адъювантов (силикона, компонентов вакцин, кожных наполнителей, инфекционных факторов и др.) [172].

Ряд исследователей рассматривает течение патологического процесса при некоторых инфекционных заболеваниях, например, при туберкулезе, как аутоиммунные проявления, инициированные воздействием *M. tuberculosis* [137, 154, 172, 184]. Серьезная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, характеризующаяся ростом числа новых случаев, а также недостаточная эффективность лечения могут быть обусловлены, в частности, отсутствием в лечении больных воздействия на патогенетические механизмы [151, 184, 56].

Часть аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний имеют неизвестную этиологию, но характерные для аутоиммунного процесса признаки, например, саркоидоз. Одной из многочисленных теорий его развития является представление о нарушении у генетически предрасположенных лиц иммунного ответа с развитием патологических аутоиммунных реакций под воздействием различных экзогенных или

эндогенных триггерных факторов. Активно обсуждается инфекционная природа заболевания, связанная с воздействием различных вирусов, грибов, бактерий, среди которых наибольшее внимание уделяется *Propionibacterium acnes*. Сходство с туберкулезом полностью не позволяет исключить *M. tuberculosis* в качестве одного из триггеров. Данная концепция ставит вопрос о связи саркоидоза и АСИА- синдрома [131, 132, 164], а также требует усовершенствования дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза [6, 16, 114].

Проведенные исследования до настоящего времени не позволяли сформировать представление о роли аутоиммунного воспаления в патогенезе наиболее схожих по клинико-рентгенологическим проявлениям, но различных по этиологии гранулематозным заболеваниям – саркоидозе и туберкулезе, а также определить наиболее значимые триггерные факторы в их развитии. Диагностика аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе может быть необходимой прежде всего для повышения эффективности лечения и понимания прогноза течения этих заболеваний.

В данном исследовании проведено изучение различных аспектов диагностики аутоиммунного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких с оценкой триггерных факторов, клинической симптоматики, а также иммунологических изменений с исследованием формирующихся аутоантител, субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови, а также с определением специфических иммунных комплексов, формирующихся при данных заболеваниях под влиянием различных антигенов.

Материалом исследования послужили результаты проспективного сравнительного исследования по типу «группа-контроль» с набором клинического материала на базе отделений ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, СПб ГБУЗ «Городская

многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2» и СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 247 человек, из которых согласно задачам исследования были сформированы следующие группы: I группа (n = 60) - с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением; II группа (n = 114) - больные с установленным диагнозом «саркоидоз легких»; группа контроля - здоровые лица (n = 73), соответствующие критериям включения.

Критериями включения для основных групп были: возраст пациентов от 18 до 65 лет, впервые выявленный бактериологически верифицированный туберкулез легких, впервые выявленный саркоидоз легких (диагноз установлен согласно критериям ATS/ERS/WASOG, 1999). Критерии исключения: прием противотуберкулезной и иммуносупрессивной терапии, проведение курса плазмафереза, наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, опухолевых заболеваний, декомпенсированного сахарного диабета, аутоиммунной патологии. Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами, которые не имели хронических заболеваний, в том числе онкологических и аутоиммунных, вирусных инфекций, контактов с больными туберкулезом, и у которых были отрицательные результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола №34.2 от 19.01.2017) и Локальным Этическим Комитетом Санкт-Петербургского Государственного Университета (протокол № 01-126 30.06.17).

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.).

На первом этапе был проведен анализ клинико-рентгенологических характеристик пациентов основных групп, обследованных с применением стандартного комплекса обследования. Особенности отклонений в иммунном ответе были оценены с применением иммунологических и физического методов. Согласно принятым в международных и отечественных исследованиях критериям диагностики аутоиммунных заболеваний, было проведено исследование уровня аутоантител, формирование специфических ИК, исследование субпопуляций В-лимфоцитов, а также дополнительная оценка воздействия триггерных факторов и развития характерной клинической симптоматики с применением стандартизированного опросника АСИА.

При сравнении пациентов в основных группах было выявлено, что больные существенно не различались по полу и возрасту. В структуре клинических форм у больных туберкулезом преобладали диссеминированный (41,6%) и инфильтративный туберкулез легких (36,7%). Среди пациентов с саркоидозом преобладали пациенты с впервые выявленным саркоидозом легких 2-3 стадии подострого течения (85,1%), однако встречались и пациенты с острым началом заболевания по типу синдрома Лефгрена (14,9%).

В третьей главе при анализе клинико-рентгенологической характеристики пациентов было выявлено статистически достоверное преобладание у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением респираторной симптоматики (76,7%) и симптомов интоксикации (65,0%) с диагностической значимостью соответственно 66,7% и 63,2%, что сопровождалось изменениями в легочной ткани. У пациентов с саркоидозом выраженность клинической симптоматики была меньше, при этом достоверно чаще выявлялось увеличение внутригрудных лимфатических узлов (82,4%). При оценке результатов иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом значимых различий по диаскинтесту и

ELISPOT выявлено не было. При этом у пациентов с саркоидозом была получена достоверная разница по данным ELISPOT (9,2%), что не исключает возможность латентной туберкулезной инфекции у больных саркоидозом и влияния *M. tuberculosis* в качестве триггерного фактора в развитии заболевания. Проба с диаскинтестом у больных саркоидозом в 28,9% случаев может быть положительной за счет аллергического компонента.

При изучении формирования специфических иммунных комплексов, индуцированных различными антигенами, результаты в группах были достоверно различными. Была получена достоверная разница между формированием ИК после добавления антигенов стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» при саркоидозе и практически их отсутствием при туберкулезе (100,0% против 4,0%, $p < 0,0001$), что может быть обусловлено аутоиммунным механизмом развития саркоидоза легких. При этом у пациентов с туберкулезом в 100% случаев специфические ИК формировались только при стимуляции их антигенами ESAT6/SFP10 (100,0% против 10,7%, $p < 0,001$), которые выявлялись при саркоидозе в 10,7% случаев (что соответствует положительным результатам по ELISPOT (9,2%)). Высокие показатели диагностической значимости (достигающие 92,2%-100% с учетом изотипического состава ИК при туберкулезе и 100,0% при саркоидозе) позволяют рекомендовать определение специфических ИК для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза легких.

В четвертой главе настоящего исследования проведен поиск характерных признаков аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе легких.

При анализе триггерных факторов, описанных в развитии АСИА-синдрома, у пациентов с саркоидозом повышенный риск развития заболевания определялся только при воздействии стресса в течение 2 ± 1 лет до начала заболевания ($RR=3,0$), аллергических заболеваний ($RR=1,22$) и

курения ($RR=1,04$). В сравнении со здоровыми лицами у больных саркоидозом достоверно чаще встречались такие факторы как: наследственность по аутоиммунной патологии ($p<0,01$), пирсинг ($p<0,001$), металлические импланты ($p<0,001$), вакцинация за последние 10 лет ($p<0,05$), а также контакт с металлической пылью ($p<0,01$) и работа с принтерами ($p<0,01$). При этом достоверных различий в выявлении АСИА-симптомов у больных саркоидозом и туберкулезом получено не было, но у больных саркоидозом симптомы достоверно преобладали у больных с наличием триггерных факторов в сравнении с пациентами без триггерных факторов (88,5% против 50,0%, $p=0,042$). Таким образом, общность течения саркоидоза и синдрома АСИА по нашим данным заключается в том, что воздействие типичных для синдрома АСИА-триггеров запускает течение заболевания по аутоиммунному типу с развитием клинических АСИА-симптомов, характерных для аутоиммунной патологии.

При определении наиболее распространенных в диагностике аутоиммунной патологии антител нами было выявлено, что у пациентов с туберкулезом и с саркоидозом легких определяется повышенный уровень С3 фактора системы комплемента (47,1% против 39,3% соответственно) и фактора С4 (15,8% против 37,5% соответственно), характеризующих общий воспалительный ответ, а также ревматоидного фактора (21,1% против 14,3%) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (60,7% против 40,9% соответственно) без достоверных различий, что свидетельствует об аутоиммунном воспалении при данных заболеваниях. Была также показана связь повышенного уровня а-MCV с АСИА-симптомами (в 52,6%) и АСИА-триггерами (в 71,0%) при саркоидозе. Расчет новых референтных значений анти-MCV (до 10 Ед/мл для саркоидоза и до 14 Ед/мл для туберкулеза) позволяет достичь высокой чувствительности (92,0%) и специфичности (88,0%) показателя при туберкулезе и несколько ниже (77,1% и 67,6% соответственно) при саркоидозе легких.

При изучении изменений субпопуляционного состава периферических В-клеток впервые при саркоидозе было выявлено снижение относительного числа В-клеток памяти и преобладание «наивных» и активированных клеток в сравнении с группой контроля. Более того, при саркоидозе легких был обнаружен повышенный уровень В-лимфоцитов с регуляторными свойствами (популяции с фенотипом CD24+++CD38+++ и CD5+CD27-). Эти данные указывают на прямое участие В-клеток в патогенезе саркоидоза, а также говорят о сходстве данных изменений с аутоиммунными заболеваниями (ранее подобные изменения были выявлены при первичном синдроме Шегрена, системной красной волчанке). При проведении сравнительного анализа различных субпопуляций В-клеток у пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких, а также контрольных групп было обнаружено, что для саркоидоза более характерно отношение «наивных» к В-клеткам памяти 2:1 и повышение уровня регуляторных В-клеток с фенотипом CD5+CD27- в сравнении с туберкулезом.

На основании полученных данных был разработан алгоритм диагностики туберкулеза и аутоиммунного воспаления при туберкулезе и саркоидозе, на основании которого возможно улучшение результатов лечения пациентов с обоснованным включением в схему лечения патогенетической терапии. О наличии аутоиммунного компонента у пациентов с туберкулезом можно говорить при выявлении повышенного уровня аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину и ревматоидного фактора. Подтверждением инфекционного характера воспаления при туберкулезе может служить определение иммунных комплексов со специфическими антигенами ESAT6/SFP10. Наличие аутоиммунного воспаления при саркоидозе может быть определено при повышении уровня аутоантител с изменением субпопуляционного состава В-клеток периферической крови и формировании специфических иммунных комплексов с антигенами «экстракта здоровой легочной ткани».

Применение алгоритма диагностики аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом может определять дальнейшую тактику ведения пациентов с решением вопроса о возможной коррекции терапии, что улучшит эффективность лечения и прогноз течения заболеваний.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные являются первым этапом в формировании нового подхода к определению тактики ведения больных с аутоиммунным воспалением при туберкулезе и саркоидозе легких. Продолжением данного направления может служить разработка новых диагностических тестов, основанных на определении уровня специфических иммуноглобулинов, внедрение новых лечебных технологий при туберкулезе и саркоидозе легких. Остается неизученной роль аутоиммунного воспаления в развитии и течении генерализованных форм данных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Определение специфических иммунных комплексов к антигенам ESAT-6/SFP-10 и к антигенам стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» является высокоэффективным способом диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления, результаты которого имеют принципиальное значение в выборе тактики ведения пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких.
2. Выявление у больных саркоидозом наиболее значимых триггерных факторов (стресса, наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, наличия пирсинга, металлических имплантов, проведения вакцинации за последние 10 лет, а также контакта с металлической пылью) определяет развитие характерной для аутоиммунного воспаления симптоматики, что требует их выявления и при возможности элиминации.
3. Повышение уровня ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину как при туберкулезе, так и при саркоидозе легких свидетельствует об аутоиммунном воспалении и является показанием для назначения патогенетической терапии.
4. Изменение соотношения числа «наивных» В-клеток к В-клеткам памяти более 2:1 и выявление высокого уровня В-регуляторных клеток при саркоидозе с диагностической чувствительностью 91,0%, свидетельствует о наличии аутоиммунного воспаления и может быть использовано в комплексе с определением уровня антител при саркоидозе, но не при туберкулезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение специфических иммунных комплексов к антигенам ESAT-6/SFP-10 и к антигенам стандартизированного «экстракта здоровой легочной ткани» необходимо использовать для диагностики инфекционного и аутоиммунного воспаления у больных с подозрением на туберкулез и саркоидоз легких.
2. У больных саркоидозом необходимо выявление наиболее значимых триггерных факторов (стресса в течение 2 ± 1 лет до развития заболевания, аллергических заболеваний, пирсинга, наличия металлических имплантов, проведения вакцинации за последние 10 лет, контактов с металлической пылью и работы с принтерами) для определения тактики ведения и прогноза течения заболевания.
3. Диагностику аутоиммунного воспаления при туберкулезе легких следует проводить с определением уровня ревматоидного фактора (RF) и антител к модифицированному цитрулинированному виментину (MCV) с применением новых референтных значений (от 14 Ед/мл), тогда как при саркоидозе легких следует определять не только уровень RF и антител к MCV (от 10 Ед/мл), но и соотношение числа «наивных» В-клеток к В-клеткам памяти более 2:1 и уровень В-регуляторных клеток.
4. Выявление аутоиммунного воспаления у больных туберкулезом и саркоидозом легких требует изменения подхода к тактике ведения пациентов и рассмотрения возможности назначения патогенетической терапии для улучшения результатов лечения и прогноза течения заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

АНЦА- антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АПФ - активность ангиотензинпревращающего фермента

АСИА - аутоиммунный провоспалительный синдром, индуцированный адъювантами

БТШ – белки теплового шока

БЦЖ - Бацилла Кальмета—Герена

ВАК – Высшая Аттестационная Комиссия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДС - диагностическая специфичность

дсДНК – двуспиральная ДНК

ДСР – динамическое светорассеяние

ДЧ - диагностическая чувствительность

ДЭ - диагностическая эффективность

ИК – иммунные комплексы

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

МБТ – микобактерия туберкулеза

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМВ - нейропатия малых волокон

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАН - Российская Академия Наук

РФ - ревматоидный фактор

СКВ – системная красная волчанка

ТЛ – туберкулез легких

тРНК – транспортная РНК

ФГБОУ – Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение

ФЛГ - флюорография

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЭДТА - Этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭФ - электрофорез

a_C1q - антитела к C1q фактору комплемента

АССР - anti-cyclic citrullinated peptide (антитела к цитрулинированным циклическим пептидам)

ACLA-G, ACLA-M - anticardiolipin antibodies (кардиолипиновые антитела IgM, IgG)

АМА - anti-mitochondrial antibodies (антимитохондриальные антитела)

ANA - antinuclear antibodies (антинуклеарные антитела)

ANCA - antineutrophil cytoplasmic antibody (АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов)

Ann-M, Ann-G - антитела к аннексину IgM, IgG

anti-b2 GPI (anti-beta2-glycoprotein) - антитела к бета-2-гликопротеиду

anti-U1RNP - anti-U1 ribonucleoprotein antibodies (антитела к U1 - рибонуклеопротеину)

APCA - anti-parietal cell antibodies (антитела к париетальным клеткам желудка)

ASMA - smooth muscle antibody (антитела к гладкой мускулатуре)

a-TG - anti-thyroglobulin (антитела к тиреоглобулину)

a-TPO – anti-thyroid peroxidase (антитела к тиреопероксидазе)

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay (ИФА - иммуноферментный анализ)

HLA - Human Leukocyte Antigen (Человеческие Лейкоцитарные Антигены)
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

IFN- γ - interferon gamma (интерферон- γ)

LKM - anti-liver kidney microsomal (антитела к микросомам печени и почек)

MCV - modified citrullinated vimentin (модифицированный цитрулинированный виментин)

MRPL43 - mitochondrial ribosomal protein L43 (митохондриальный рибосомальный белок)

NCOA2 - nuclear receptor coactivator 2 (коактиватор-2 ядерного рецептора)

OR - odds ratio (отношение шансов)

ROC- receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)

TNF- α - tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухоли)

ZNF688 - zinc finger protein 688 (белок «цинковые пальцы»)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ассоциации полиморфизма-238 G>A гена TNF с саркоидозом легких у русского населения Республики Карелия / И.Е. Малышева [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2016. – № 2. – С. 23-27.
2. Аутоиммунные заболевания: диагностика и лечение: руководство для врачей / А. В. Москалев [и др.] - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 224 с.
3. Бодиенкова, Г.М. Содержание висцеральных антител в зависимости от формы проявления бронхолегочной патологии у работников алюминиевой промышленности / Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко // Физиология человека. - 2019. - Т. 45, № 2 - С. 96-102.
4. Браженко, Н.А. Саркоидоз в клинике туберкулеза органов дыхания / Н.А. Браженко, О.Н. Браженко. – СПб.: Спец-Лит, 2015. - 239с.
5. Броницкая, А.Ю. Выявление рентгенологических и морфологических паттернов при саркоидозе легких / А.Ю. Броницкая, К.В. Бондаренко // Наука среди нас. - 2018. - № 3 (7). - С. 149-154.
6. Визель, А.А. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции американского торакального общества (ATS 2016) / А.А. Визель, И.Ю. Визель // РМЖ. - 2017. - Т. 25, № 3. - С. 206-210.
7. Визель, А.А. Сравнительный анализ эффективности лечения саркоидоза в условиях клинической практики / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Казан. мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 3. – С. 317-323.
8. Визель, А.А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестн. современной клин. медицины. - 2017. - Т. 10, № 5. - С. 66-73.
9. Визель, И.Ю. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Вестн. современной клин. медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 18-26.

10. Влияние вариантов генов AGT, TGFB1, ESR1 и VDR на развитие и течение идиопатических интерстициальных пневмоний и саркоидоза органов дыхания / А.С. Улитина [и др.] // Пульмонология. - 2017. - Т. 27, № 3. - С. 346-356.
11. Генерализованный саркоидоз тяжелого течения - клиническое наблюдение / К.В. Асямов [и др.] // Лечение и профилактика. – 2016. – № 3 (19). – С. 71-78.
12. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. – Т. 95, № 5. - С.7-16.
13. Гранулематозные реакции на татуировку: обзор литературы и собственные наблюдения / Ю.А. Кузьменко-Москвина [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. - 2018. - № 2. - С. 222-230.
14. Демьяненко, Н.Г. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания / Н.Г. Демьяненко, Л.Н. Лепеха, Е.И. Шмелев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 59-64.
15. Денисова, О.А. Роль геоэкологических факторов в формировании заболеваемости саркоидозом в Томске и Томской области / О.А. Денисова, Г.Э. Черногорюк, К.К. Егорова // Здравоохранение РФ. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 147-151.
16. Диагностика и дифференциальная диагностика саркоидоза легких / М.А. Харитонов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. - 2018. - № 1 (61). - С. 13-18.
17. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 1. Классификация, этиопатогенез, клиника / А.Г. Чучалин [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-70.

18. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. 2. Диагностика, лечение, прогноз / А.Г. Чучалин [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-81.
19. Динамическое светорассеяние – простой и чувствительный метод, позволяющий определять появление иммунных комплексов в биологических жидкостях / П.В. Кораблев [и др.] // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. - 2015. - 54(2). – С. 53-58.
20. Ершов, Г.А. О возможности аутоиммунной природе саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? / Г.А. Ершов, Л.П. Чурилов // Клин. патофизиология. - 2017. - № 3. - С.77-82.
21. Зайцев, А.А. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения / А.А. Зайцев, Е.В. Крюков, Д.Н. Антипушина // Практ. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 28-30.
22. Изолированный туберкулез синовиальной оболочки коленного сустава Хоменко В.А. [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2018. - Т. 24, № 6. - С. 332-336.
23. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 560 с.
24. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение) / Е.Б. Владимирова [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т.28, № 4. – С. 490-495.
25. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания / И.А. Пальчикова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 3. - С. 48-54.
26. Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода / Л.Б. Постникова [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 44-51.

27. Клинический случай сочетания саркоидоза и туберкулеза с потерей зрения / А.А. Пунин [и др.] // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. - 2018. - Т. 17, № 1. - С. 149-154.
28. Кочоян, Т.М. Саркоидоз периферических лимфатических узлов, имитирующий метастазы рака молочной железы (клиническое наблюдение и обзор литературы) / Т.М. Кочоян, Р.А. Керимов // Онкогинекология. - 2018. - № 1 (25). - С. 4-8.
29. Лаушкина, Ж.А. Клинико-рентгенологические особенности саркоидоза, выявляемого во фтизиатрической сети / Ж.А. Лаушкина, В.А. Краснов, П.Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 12. - С. 19-22.
30. Матвеичев, А.В. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа / А.В. Матвеичев, В.Ю. Талаев, И.А. Евплова // Успехи современной биологии. - 2016. - Т. 136, № 3. - С. 285-300.
31. Методическое руководство по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний: научное издание / под ред. В.Л. Эмануэля - СПб.: СПбГМУ, 2014. - 44 с.
32. Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких / М.М. Тусупбекова [и др.] // Мед. новости. - 2016. - № 9 (264). - С. 60-62.
33. Мусабекова, С.А. Судебно-медицинские аспекты дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких / С.А. Мусабекова // Вестник КазНМУ. - 2016. - № 3. - С. 104-107.
34. Насонов, Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. - 2015. - Т. 53, № 3. - С. 230-237.
35. Некоторые вопросы классификации и проблемы диагностики интерстициальных заболеваний легких / А.Е. Дорошенкова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 4. - С. 10-17.

36. Некротизирующий саркоидный гранулематоз / Л.А. Семенова [и др.] // Арх. патологии. - 2016. - Т. 78., № 5. - С. 45-49.
37. Необходимость определения субпопуляций Т-хелперов в изучении патогенеза и перспектив лечения саркоидоза / Н.М. Лазарева [и др.] // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 2, № 19. – С. 11-12.
38. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
39. Ныгызбаева, Р.Ж. Морфологические критерии диагностики гранулемы при саркоидозе легких / Р.Ж. Ныгызбаева // Наука вчера, сегодня, завтра. – 2016. – № 11 (33). – С. 19-25.
40. Особенности субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом / И.В. Кудрявцев [и др.] // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 167.
41. Особенности экспрессии CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами при саркоидозе / И.В. Кудрявцев [и др.] // Российский иммунологический журнал. 2018. - Т.12, № 3. - С. 329-334.
42. Раденска-Лоповок, С.Г. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами / Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, №5. – С. 56-62.
43. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе / И.Ю. Визель [и др.] // Терапевт. арх. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 48-52.
44. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина — М.: Литтерра, 2017. — Т. 3. — 464 с.
45. Роль молекул ангиогенеза при интерстициальных болезнях легких / Е.Н. Попова [и др.] // Молекул. медицина. – 2015. – № 5. – С. 52-57.

46. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. - СПб.: ЭЛБИ-Медкнига, 2017, 416 с.
47. Салина, Т.Ю. Особенности иммунного ответа у больных туберкулезом и саркоидозом / Т.Ю. Салина // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. - 2015. – № 7-6. – С. 50-52.
48. Саркоидоз легких у рабочих пылевых профессий машиностроения / И.Ф. Костюк [и др.] // Актуальные проблемы современной медицины: Вестник украинской медицинской стоматологической академии. – 2016. – Т. 16, № 1 (53). – С. 121-124.
49. Саркоидоз органов дыхания в начале III тысячелетия / С.Г. Железняк [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. – Т.1, № 61. - С. 240-244.
50. Саркоидоз острого течения (синдром Лефгрена) в практике ревматолога / Ю.А. Карпова [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2016. - № 5. - С. 141-144.
51. Саркоидоз у подростков / С.В. Старевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 62-64.
52. Семенова, Л.А. Васкулит как некротизирующий саркоидный гранулематоз (обзор) / Л.А. Семенова, Ю.С. Березовский, Е.М. Грецов // Медицина (Алматы). - 2018. - № 3 (188). - С. 93-96.
53. Силиконовое протезирование и иммунная реактивность / В.Г. Золотых [и др.] // Медицинский Альянс. 2018. - №4. - С. 62-64.
54. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких / С.М. Лепшина [и др.] // Университетская клиника. - 2016. - Т. 12, № 3. - С. 60-63.
55. Случай сочетания туберкулеза легких и саркоидоза / Е.А. Тюлькина [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. № 1 (9). – С. 7-10.

56. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза / М.В. Павлова [и др.] // Медицинский альянс. 2017. - № 4. - С. 23-29.
57. Сочетание саркоидоза легких и первичного синдрома Шегрена / В.Ю. Мячикова [и др.] // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 89-92.
58. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при саркоидозе / Н.М. Лазарева [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2018. - Т. 12, № 3. - С. 348-353.
59. Сурфактантные протеины А и D в диагностике идиопатического легочного фиброза и саркоидоза / В.Д. Бекетов [и др.] // Терапевт. арх. - 2018. - Т. 90., № 3. - С. 42-46.
60. Трудности диагностики саркоидоза в терапевтической практике / О.А. Козырев [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. - 2018. - № 2 (36). - С. 44-46.
61. Узловатая эритема в практике врача-дерматолога / З.А. Невозинская [и др.] // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2015. – № 1. – С. 16-17.
62. Узловатая эритема при синдроме Лефгрена / Ю.А. Карпова [и др.] // Клиницист. - 2016. - Т. 10, № 1. - С. 22-28.
63. Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом / О.А. Денисова [и др.] // Пульмонология. - 2017. - Т. 27, № 6. - С. 754-759.
64. Цинзерлинг, В.А. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза / В.А. Цинзерлинг // Арх. патологии. – 2015. – № 3. – С. 3–9.
65. Цитотоксические Т-лимфоциты при хроническом течении саркоидоза / О.П. Баранова [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2018. - Т. 12, № 4. - С. 605-608.

66. Чурилов, Л.П. Аутоиммунология: новая отрасль медицины / Л.П. Чурилов, И. Шенфельд // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2017. - Т. 36, № 3. - С. 3-14.
67. Экспрессия генов DROSHA и DICER в лейкоцитах периферической крови при саркоидозе легких / И.Е. Малышева [и др.] // Терапевт. арх. - 2018. - Т. 90, № 3. - С. 21-24.
68. Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии / Э.Л. Тихонович [и др.] // Ученые записки ПетрГУ. - 2015. - № 6. - С. 67-71.
69. Этиологическая структура и тенденции динамики синдрома легочной диссеминации у больных фтизиопульмонологического профиля / Н.С. Опанасенко [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. - 2017. - № 3 (30) - С. 56-61.
70. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis / L.S. Newman [et al.] // Am. J. Respir. Crit.Care Med. - 2004. - Vol. 170, № 12. - P. 1324-1330.
71. A functional proteomics approach to the comprehension of sarcoidosis / C. Landi [et al.] // J. Proteomics. - 2015. - Vol. 128. - P. 375-87.
72. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg / V. Provitera [et al.] // Eur. J. Neurol. - 2016. - Vol.23. - P. 333-338.
73. Abughanimeh, O. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating Systemic Sarcoidosis / O. Abughanimeh, A. Qasrawi, M. Abu Ghanimeh // Cureus. - 2018. - Vol. 10, № 6. - P. 1-7.
74. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy / A.D. Vorselaars [et al.] // Respir. Med. - 2015. - Vol. 109, № 2. - P. 279-85.
75. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels / A. Saussine [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol.7. - P.1-8.

76. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk / H. Yang [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 284-288.
77. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis / S. Kobak [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2014. -Vol. 31, № 3. – P. 206-10.
78. Anti-PR3 and anti-MPO antibodies are not present in sera of patients with pulmonary tuberculosis / I. Lima [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2014. – Vol. 34, № 9. – P. 231-234.
79. Are the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) and the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) related to each other? A case-control study of environmental exposures / F. Scanzi [et al.] // *Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 150-156.
80. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. / G.W. Hunninghake [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. -Vol. 16, № 2. – P. 149-173.
81. Atypical spinal tuberculosis involved noncontiguous multiple segments: Case series report with literature review / L.N. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. - Vol. 96, №14. – P.1-7.
82. Autoimmune reaction after anti-tetanus vaccination-description of four cases and review of the literature / N. Ruhrman-Shahar [et al.] // *Immunol Res.* – 2017. – Vol. 65, №1. – P. 157-163.
83. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) – An update / A. Watad [et al.] // *Lupus.* – 2017. – Vol. 26, № 7. - P. 675–681.

84. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature / J. Alijotas-Reig [et al.] // *Immunol Res.* – 2018. – Vol. 66, № 1. – P. 120-140.
85. Autoimmunity and autoinflammation: A systems view on signaling pathway dysregulation profiles / A. Arakelyan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. 1-21.
86. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics - A Mini-Review / A. Watad [et al.] // *Gerontology.* – 2017. – Vol. 63, № 6. – P. 515-523.
87. Barrett, S.L. Small fiber neuropathy. Differential diagnosis and clinical implication / S.L. Barrett, A.L. Dellon // *Clin Podiatr Med Surg.* – 2016. – Vol. 33, P. 185–118.
88. Baughman, R.P. Treatment of Sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Lower // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 79-92.
89. B-cells with a FasL expressing regulatory phenotype are induced following successful anti-tuberculosis treatment / I. Rensburg [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 57-67.
90. Broos, C. T-cell immunology in sarcoidosis: Disruption of a delicate balance between helper and regulatory T-cells // C. Broos, R. Hendriks, M. Kool // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 476-83.
91. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis / E. Korucu [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 222-227.
92. Celada, L.J. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis / L.J. Celada, C. Hawkins, W.P. Drake // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 561-568.
93. Chen, E.S. Etiologies of Sarcoidosis / E.S. Chen, D.R. Moller // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 49, №1. – P. 6-18.

94. Chiarchiaro, J. New molecular targets for the treatment of sarcoidosis // J. Chiarchiaro, B. Chen, K. Gibson // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 515-521.
95. Chopra, A. Biomarkers in sarcoidosis / A. Chopra, A. Kalkanis, M.A. Judson. *Expert Rev // Clin. Immunol.* – 2016. - Vol.12. - P. 1191–1208.
96. Clinical management of pulmonary sarcoidosis / Y. Zhou [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 577-591.
97. Clinical, imaging, and histological presentations and outcomes of stroke related to sarcoidosis / V. Jachiet [et al.] // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265, № 10. - P. 2333-2341.
98. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis / M. Ramos-Casals [et al.] // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2019. – P. 1-35.
99. Common features of tuberculosis and sarcoidosis / E. Mortazab [et al.] // *International Journal of Mycobacteriology.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 240-241.
100. Complement Component C1q as Serum Biomarker to Detect Active Tuberculosis / R. Lubbers [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. - P. 24-27.
101. Cozier, Y.C. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions / Y.C. Cozier // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. - P. 1545–1548.
102. Daytime Sleepiness in Patients Diagnosed with Sarcoidosis Compared with the General Population / A. Hinz [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2018. – P.1-6.
103. Differential Inflammatory MicroRNA and Cytokine Expression in Pulmonary Sarcoidosis / A. Jazwa [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2015. – Vol. 63. – P. 139–146.

104. Dysregulated homeostasis of targett issues or autoantigens - a novel principle in autoimmunity / F. Petersen [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2017. – Vol. 16. – P. 602–611.
105. Elkington, P. Tuberculosis: an Infection-Initiated Autoimmune Disease? / P. Elkington, M. Tebruegge, S. Mansour // *Trends Immunol.* – 2016. - Vol. 37, № 12. - P. 815–818.
106. Evaluation of ALS assay of TB-SA for diagnosis of pulmonary tuberculosis / Jiao J. [et al.] // *J. Immunoassay Immunochem.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 119-127.
107. Ex-vivo characterization of regulatory T cells in pulmonary tuberculosis patients, latently infected persons, and healthy endemic controls / M. Zewdie [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* 2016. – Vol. 100. – P. 61-68.
108. Fazzi, P. Sarcoidosis and Thyroid Autoimmunity / P. Fazzi, P. Fallahi, S.M. Ferrari // *Front. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1-6.
109. Fingerlin, T.E. Genetics of Sarcoidosis / T.E. Fingerlin, N. Hamzeh, L.A. Maier // *Clinic. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 569–584.
110. Fischer, A. Granuloma genes in sarcoidosis: what is new? / A. Fischer, B.A. Rybicki // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 510-6.
111. Flow cytometric analysis of lymphocyte profiles in mediastinal lymphadenopathy of sarcoidosis / K. Akao [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 11. – P.1-15.
112. Gene expression signatures in tuberculosis have greater overlap with autoimmune diseases than with infectious diseases / K. Clayton [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 196, № 5 – P. 655-656.
113. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis / D.R. Moller [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 429–436.

114. Global Epidemiology of Tuberculosis / P. Glaziou [et al.] // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 1-18.
115. Hanson, A. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis / A. Hanson, M.A. Brown // Rheum Dis Clin N Am. – 2017. – Vol. 43. – P. 401–414.
116. High uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive TB patients receiving co-located services in Swaziland / I. Pathmanathan [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №5. – P. 1-11.
117. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity / M. Arango [et al.] // Immunol. Res. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 82-98.
118. Human autoimmune diseases: a comprehensive update / L. Wang [et al.] // J Intern Med. – 2015. – Vol. 278, № 4. – P. 369-95.
119. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk / A. Fischer [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 192, № 6. – P. 727-736.
120. Immune response to *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis - in vivo and in vitro / J.C. Schupp [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2015. – Vol. 15. – P. 1-7.
121. Immunoexpression of TGF- β /Smad and VEGF-A proteins in serum and BAL fluid of sarcoidosis patients / W.J. Piotrowski [et al.] // BMC Immunol. – 2015. – Vol. 16. – P. 2-8.
122. Immunogenetics of Disease-Causing Inflammation in Sarcoidosis / J. Grunewald [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 19-35.
123. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases / W.M.C. Timmermans [et al.] // Clin. Transl. Immunol. – 2016. – Vol. 5. - P. 1-12.
124. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03+ Patients With Pulmonary Sarcoidosis / A.J. Kinloch [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-16.

125. Is mycobacterial heat shock protein 16 kDa, a marker of the dormant stage of *Mycobacterium tuberculosis*, a sarcoid antigen? / A. Dubaniewicz [et al.] // *Immunol.* – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. 45-51.
126. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome? / A. Binard [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1447-1452.
127. James, W.E. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence / W.E. James, R. Baughman // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. - Vol. 11, № 7. – P.677-687.
128. Judson, M.A. Corticosteroids in Sarcoidosis / M.A. Judson // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 119-135.
129. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (10th ed.). - Elsevier, 2017. – Vol. 2. – Chap. 117. Sarcoidosis. - P.1983–1996.
130. Kishore, A. Next-Generation Sequencing Based HLA Typing: Deciphering Immunogenetic Aspects of Sarcoidosis / A. Kishore, M. Petrek // *Front. Genet.* – 2018. - Vol. 9. – P. 1-8.
131. Kleiner, R. Sarcoidosis - a multisystem disorder with variable prognosis / R. Kleiner, M. Brutsche // *Ther. Umsch.* – 2016. – Vol. 73, № 1. – P. 31-35.
132. Kobak, S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective / S. Kobak // *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* – 2015. - Vol. 7, № 5. - P. - 196 –205.
133. Loke, W.S.J. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers / W.S.J. Loke, C. Herbert, P.S. Thomas // *Int. J. Chronic Dis.* – 2013. – Vol. 1. – P.1-13.
134. Malakooti, S.K. A Sarcoidosis Patient Presents with Adrenal Insufficiency: A Standardized Patient Scenario for Medical Students and Residents / S.K. Malakooti, L.V. Simon // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 1-23.
135. Many faces of sarcoidosis / H. Prosch [et al.] // *Radiologe.* – 2016. – Vol. 56, № 1. – P. 77-89.
136. Mosaic of Autoimmunity. The Novel Factors of Autoimmune Diseases / C. Perricone, Y. Shoenfeld. - Elsevier: Amsterdam a.e., 2019. -p.728.

137. Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan antibodies are associated to rheumatoid arthritis in Sardinian patients / G. Erre [et al.] // Clin Rheumatol. – 2014. – Vol. 33, № 12. - 1725-9.
138. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease / G. Karpathiou [et al.] // Clin. Respir. J. – 2018. – Vol.12, № 4. – P. 1313-1319.
139. Neurosarcoidosis in a Tertiary Referral Center: A CrossSectional Cohort Study / S.E. Leonhard [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. - P. 1-8.
140. Oaklander, A.L. Immunotherapy prospects for painful small fiber sensory neuropathies and ganglionopathies / A.L. Oaklander // Neurotherapeutics. – 2016. – Vol. 13. – P. 108–117.
141. Papulo-Nodular Reactions in Black Tattoos as Markers of Sarcoidosis: Study of 92 Tattoo Reactions from a Hospital Material / M. Sepehri [et al.] // J. Dermatology. – 2016. – Vol. 232, № 6. – P. 679-686.
142. Parkash, O. T regulatory cells: Achilles' heel of Mycobacterium tuberculosis infection? / O. Parkash, S. Agrawal, M. Kumar // Immunol Res. - 2015. – Vol. 62, № 3. – P. 386-98.
143. Pathophysiological mechanisms of autoimmunity / M. Sudres [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2018. – Vol. 1413, № 1. – P. 59-68.
144. Patterson, K.C. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment / K.C. Patterson, E.S. Chen // Chest. – 2018. -Vol. 153, № 6. – P. 1432–1442.
145. Peroxynitrite in Sarcoidosis: Relation to Mycobacterium Stationary Phase / A. Dubaniewicz [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 866. – P. 41-49.
146. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in patients with sarcoidosis / F. Sever [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 215-218.

147. *Propionibacterium acnes* catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients / P. Yorozu [et al.] // *Respir. Investig.* – 2015. – Vol. 53, № 4. – P. 161-169.
148. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis / A. Häggmark [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. - Vol. 191, № 5. – P. 574-583.
149. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with pulmonary sarcoidosis: a case report and literature review / N. Kokuho [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2016. – Vol. 51. – P. 57-63.
150. Pulmonary sarcoidosis is associated with high-level inducible co-stimulator (ICOS) expression on lung regulatory T cells--possible implications for the ICOS/ICOS-ligand axis in disease course and resolution / P. Sakthivel [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2016. – Vol. 183, № 2. – P. 294-306.
151. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management / A.C. Nachiappan [et al.] // *Radiographics.* – 2017. –Vol. 37, № 1. – P.52-72.
152. Real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to detect propionibacterial ribosomal RNA in the lymph nodes of Chinese patients with sarcoidosis / Y. Zhou [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 181, № 3. – P. 511-517.
153. Review citrullination and autoimmunity / G. Valesini [et al.] // *J Autoimmun rev.* 2015; 14(6): 490-497.
154. Ribeiro, F.M. Mycobacteria and autoimmunity / F.M. Ribeiro, T. Goldenberg // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – P. 374–381.
155. Role of serum immunoglobulins for predicting sarcoidosis outcome: A cohort study / N. Belhomme [et al.] // *PLoS One.* - 2018 Vol. 13, № 4. – P. 1-12.
156. Role of Sex Hormone Levels and Psychological Stress in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / S. Assad [et al.] // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 1-8.

157. Rossi, G. Pathology of Sarcoidosis / G. Rossi, A. Cavazza, T.V. Colby // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 36-44.
158. Sah, B.P. Novel pharmacotherapy of sarcoidosis / B.P. Sah, S. Goyal, M.C. Iannuzzi // Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 157. – P. 1-9.
159. Saketkoo, L.A. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis / L.A. Saketkoo, R.P. Baughman / Expert Rev. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12. – P. 817–825.
160. Sakthivel, P. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis / P. Sakthivel, D. Bruder // Curr. Opin. Hematol. - 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 59-65.
161. Sanchez, M. Sarcoidosis / M. Sanchez, A. Haimovic, S. Prystowsky // Dermatol. Clin. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 389-416.
162. Sarcoid like granulomatous pulmonary disease in the World Trade Center disaster responders / L.E. Crowley [et al.] // Am. J. Ind. Med. - 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 175–184.
163. Sarcoidosis and autoimmune diseases: differences, similarities and overlaps / P. Korsten [et al.] // Curr Opin Pulm Med. – 2018. - Vol. 24, № 5504-512.
164. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors / S. Bindoli [et al.] // IMAJ. - 2016. - Vol. 18. - P. 197-202.
165. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? / S.N. Georas [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 193, № 11. – P. 1198-200.
166. Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality / A.D. Birnbaum [et al.] // Ophthalmology. - 2015. – 122. – P. 934–938.
167. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment / J.O. Tavee [et al.] // Respir Med. -2017. – Vol. 126. – P. 135–138.

168. Screening for Differentially Expressed Proteins Relevant to the Differential Diagnosis of Sarcoidosis and Tuberculosis / S.S. Du [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P.1-8.
169. Sene, D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment / D. Sene // Joint Bone Spine. -2018. – Vol. 85, № 5. – P. 553–559.
170. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) / L.J. Jara [et al.] // Immunol Res. – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 8-16.
171. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement / B. Sun [et al.] // Int J Neurosci. – 2018. - Vol. 128, № 5. - P. 442–448.
172. Shoenfeld, Y. ASIA – Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin //J. Autoimmun. – 2011. - Vol. 36, № 1. - P. 4–8.
173. Sleep disturbance and symptom burden in sarcoidosis / B.S. Benn [et al.] // Respir. Med. – 2018. – Vol. 144. – P. 35-40.
174. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment / N.Y. Basantsova [et al.] // Neurological Sciences. – 2019. – Vol. 40, № 7. – P. 1343-1350.
175. Soto-Gomez, N. Diagnosis and management of sarcoidosis / Soto- N. Gomez, L.I. Peters, A.M. Nambiar // J American family physician. – 2015. - Vol. 93. - P. 840-850.
176. Spagnolo, P. Sarcoidosis: a Critical Review of History and Milestones / P. Spagnolo // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 1-5.
177. Stetefeld, J. Dynamic light scattering: A practical guide and applications in biomedical sciences / J. Stetefeld, S.A. McKenna, T.A. Patel // Biophys Rev. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 409–427.
178. Tanimura, H. Serum levels of soluble CD163 as a specific marker of macrophage/monocyte activity in sarcoidosis patients / H. Tanimura, K. Mizuno,

H. Okamoto // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 99-105.

179. T-bet and interleukin-27: possible TH1 immunomodulators of sarcoidosis / W.S. Loke [et al.] // *Inflammopharmacology.* – 2015. – Vol. 23, № 5. – P. 283-290.

180. Th17-lineage cells in pulmonary sarcoidosis and Lofgren syndrome: Friend or foe? / J.R. Miedema [et al.] // *J. Autoimmun.* - 2018. – Vol. 87. - P. 82-96.

181. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry / A. Watad [et al.] // *Clin. Rheumatol.* - 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 483–493.

182. The Circulating Treg/Th17 Cell Ratio Is Correlated with Relapse and Treatment Response in Pulmonary Sarcoidosis Patients after Corticosteroid Withdrawal / Y. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 1-19.

183. The effect of an oral anti-oxidant, N-Acetyl-cysteine, on inflammatory and oxidative markers in pulmonary sarcoidosis / N. Hamzeh [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 112. – P. 106-111.

184. The effect of anti-tuberculosis treatment on levels of anti-phospholipid and anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies in patients with active tuberculosis / O. Elkayam [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol. 33, № 4 – P. 949-953.

185. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment / K. Patterson [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 153, № 6. – P. 1432-1442.

186. The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis / E. Mortaz [et al.] // *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 334–339.

187. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis / Y. Jamilloux [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 64-74.

188. Towards host-directed therapies for tuberculosis / A. Zumla [et al.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2015. – Vol. 14, № 8. – P. 511-512.

189. Two hundred cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature / M.J.L. Colaris [et al.] // Immunol. Res. – 2017. – Vol. 65. – P.120–128.
190. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review / A. Musaelyan [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2018. – Vol. 17, № 9. – P. 926-934.
191. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. - Geneva: World Health Organization. - 2017. – p.147.
192. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. - Geneva: World Health Organization. - 2018. – p.267.
193. Zissel, G. Cellular Players in the Immunopathogenesis of Sarcoidosis / G. Zissel, J. Müller-Quernheim // Clin. Chest Med. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 549-560.
194. Zissel, G. Specific antigen(s) in sarcoidosis: a link to autoimmunity? / G. Zissel, J. Müller-Quernheim // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 707-709.