

А.Ю.Черников, Л.Г.Землянских

## Фенотипы саркоидоза

ГБОУ ВПО "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, кафедра фтизиопульмонологии: 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

A. Yu. Chernikov, L. G. Zemlyanskikh

## The phenotypes of sarcoidosis

### Summary

To identify phenotypes of sarcoidosis, we statistically analyzed follow-up data of a cohort of sarcoidosis patients ( $n = 400$ ) diagnosed from 1992 to 2010 in Kursk city. We used cluster analysis (the method of K-means) and logistic regression analysis. Five phenotypes were identified: 1) males 18 to 35 years of age; 2) males 36 to 60 years of age; 3) females 18 to 35 years of age; 4) females 36 to 60 years of age; 5) patients of  $\geq 61$  years old. Males 18 to 35 years of age, especially obese, were more susceptible to development of extrathoracic lesions and relapses compared to males of 36 to 60 years old. Females 18 to 35 years of age were characterized by generally good prognosis compared to those of 36 to 60 years old; the latter had higher probability of relapse, extrathoracic lesions, development of extended residual changes and respiratory failure. Patients older 61 years had better prognosis. Therefore, patients with the 1<sup>st</sup> and the 3<sup>rd</sup> phenotypes need long-term follow-up with periodical consultations of specialists and probably early start of treatment due to the fact that subtle extrathoracic disease could be fatal.

**Key words:** sarcoidosis, phenotype.

### Резюме

С целью выявления фенотипов саркоидоза статистически были обработаны данные диспансерного наблюдения когорты больных саркоидозом ( $n = 400$ ), выявленных с 1992 по 2010 г. в г. Курске. Использовались кластерный анализ (метод К-средних), логистическая регрессия. Установлены следующие фенотипы саркоидоза: 1) мужчины от 18 до 35 лет; 2) мужчины от 36 до 60 лет; 3) женщины от 18 до 35 лет; 4) женщины от 36 до 60 лет; 5) лица старше 61 года. Мужчины в возрасте от 18 до 35 лет, особенно при наличии ожирения, более склонны к развитию внеторакальных поражений и рецидиву, чем мужчины от 36 до 60 лет. Женщины в возрасте от 18 до 35 лет характеризуется в целом благоприятным исходом процесса, по сравнению с женщинами от 36 до 60 лет, имеющими большую вероятность развития рецидива, внеторакальных поражений, больших остаточных изменений и дыхательной недостаточности. Лицам старше 61 года свойственно более благополучное течение процесса.

Таким образом, представителям 1-го и 3-го фенотипов показаны длительный период диспансерного наблюдения с периодическими консультациями узких специалистов и, возможно, более раннее назначение терапии при неэффективном динамическом наблюдении ввиду того, что клинически невыраженный внелегочный саркоидоз может иметь фатальные последствия.

**Ключевые слова:** саркоидоз, фенотип.

В последние годы отмечается увеличение распространенности саркоидоза, что объясняется взаимосвязью истинного роста заболеваемости с качественной модернизацией диагностических возможностей современной медицины. Однако вопросы тактики лечения и прогнозирования развития данного заболевания по-прежнему остаются предметом дискуссий представителей различных медицинских школ. Определенную помощь в достижении согласия по этому вопросу могло бы оказать выделение фенотипов саркоидоза, т. е. выявление у пациентов такого внешнего критерия или группы критериев, на основании которых можно предположить некие клинически значимые исходы (эффективность терапии, возможность рецидива и др.) [1]. Распознавание фенотипов в клинической практике давно и успешно используется при некоторых широко распространенных нозологиях (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) [2]. Специалистами по саркоидозу также предпринимались попытки выделить фенотипы. Например, предлагалось различать респираторный и системный саркоидоз [3]. При этом респираторный саркоидоз мог ассоциироваться с длительной ингаляцией пациентом сельскохозяйственной органической или древесной

пыли, а системный – с воздействием радиации, инсектицидов и плесени. Однако такое разделение не позволяло прогнозировать исход заболевания, кроме того, не всегда у больного с легочными проявлениями можно диагностировать клинически блеклые признаки системного поражения саркоидозом. Авторы данного исследования отметили различие в клинических проявлениях у представителей европеоидной и негроидной рас, что послужило толчком к исследованию генетических детерминант фенотипов саркоидоза [4]. Например, HLA класс II аллели могут быть маркерами различных фенотипов: DRB3 – при поражении саркоидозом костной системы у темнокожих, DPB1\*0101 – при гиперкальциемии у лиц с белой кожей [5]. Установлены статистически значимые ассоциации G аллели в локусе rs1891467 в TGF- $\beta$ 2 и острого течения саркоидоза, 1-нуклеотидного полиморфизма TGF- $\beta$ 3 (rs3917200) и фиброза легких [6]. Но сопоставление генетических маркеров саркоидоза у жителей разных стран привело к неожиданным результатам: ассоциация синдрома Лефгрена и аллели DRB\*0301 имела у датчан, но отсутствовала у японцев; гаплотип DRB\*04-DQB1\*0301 был фактором риска развития манифестации саркоидоза у японцев и жителей Великобритании [7].

Провести генетические тесты в повседневной клинической практике зачастую проблематично, поэтому представляет интерес ретроспективное исследование бразильских ученых, которые статистически обработали данные 137 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом саркоидоз и выделили следующие 4 фенотипа заболевания: выраженный остаточный легочный фиброз, рецидив, остаточные нарушения дыхательной вентиляции, острая форма саркоидоза [8]. Но основная часть представленных фенотипов является лишь констатацией возможных вариантов исхода процесса, не предполагающей попытки установить предикаты этих вариантов при выявлении болезни. Таким образом, изучение фенотипов саркоидоза остается важной проблемой современной медицины.

Целью исследования было выявление фенотипов саркоидоза для коррекции тактики лечения и диспансерного наблюдения.

## Материалы и методы

Диспансерное наблюдение больных саркоидозом осуществлялось нами на протяжении 20 лет. Для статистической обработки взяты данные обследования когорты больных ( $n = 400$ ), выявленных в период с 1992 по 2010 г. в г. Курске, с морфологически подтвержденным диагнозом саркоидоз. Минимальный срок наблюдения составил 2 года. Средний возраст пациентов —  $40 \pm 8$  лет. Среди больных саркоидозом преобладали женщины — 279 (69,7 %), мужчины составили 121 (30,3 %). Для выявления фенотипов заболевания применялся кластерный анализ (метод К-средних), для расчета вероятности возникновения неблагоприятного события у носителя фенотипа использована логистическая регрессия. Выделены следующие критерии кластеризации: пол, возраст, индекс массы тела, начало заболевания, форма саркоидоза по классификации ЦНИИТ, внеторакальные поражения, эффективность динамического (безмедикаментозного) наблюдения, рефрактерность к глюкокортикостероидам, рецидив, большие остаточные изменения (фиброзные и буллезные изменения  $\geq 1$  доли, значительно увеличенные внутригрудные лимфатические узлы), наличие дыхательной недостаточности (ДН) на 2-летнем этапе диспансерного наблюдения. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 16.0 на ноутбуке *Toshiba Satellite* с программной оболочкой *Windows 7.0*.

## Результаты

Методом индукции были выделены 6 кластеров в зависимости от пола и возраста: 1) мужчины от 18 до 35 лет; 2) мужчины от 36 до 60 лет (включительно); 3) женщины от 18 до 35 лет; 4) женщины от 36 до 60 лет (включительно); 5) мужчины старше 61 года; 6) женщины старше 61 года. Поскольку случай заболевания у мужчины старше 60 лет был единичным, логичным действием стало объединение двух последних кластеров в один — "лица старше 61 года". Распределение критериев в кластерах проводилось на основании относительной частоты события ( $P$ ); дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера—Снедекера ( $F$ ) осуществлялся на основе методики ANOVA для биномиальных переменных. Уровень значимости ( $p$ ) для сохранения критерия в кластере был выбран  $< 0,05$ . Полученные результаты кластеризации выборки больных представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что выбранного уровня значимости достигли 4 критерия при кластеризации в зависимости от пола и возраста. Прочие критерии были исключены, т. к. соответствующий показатель  $F$  был в границах  $p > 0,05$ . Таким образом, представляя кластеры как фенотипы, можно заключить, что фенотип "мужчина от 18 до 35 лет" больше склонен к развитию внеторакальных поражений и рецидиву, чем фенотип "мужчина от 36 до 60 лет", для которого характерно доброкачественное течение процесса, но более частое наличие ДН при диспансерном наблюдении. Фенотип "женщина от 18 до 35 лет" характеризуется в целом благоприятным исходом процесса, в отличие от фенотипа "женщина от 36 до 60 лет", при котором больше вероятность развития неблагоприятных событий. Следует отметить, что критерий эффективности динамического наблюдения, не достигая статистической значимости между кластерами в целом, чаще встречается у женщин от 18 до 35 лет, чем у женщин от 36 до 60 лет (0,621; 0,312). Фенотипу "лица старше 61 года" свойственно благополучное течение процесса, склонность к развитию ДН можно объяснить особенностью этого возрастного периода.

Попытки кластеризации по форме и варианту дебюта заболевания, а также по индексу массы тела не достигли должного уровня статистической значимости различий критериев в кластерах.

Поскольку кластерный анализ удобен для типизации данных, но подтверждение статистической

Таблица 1  
Распределение признаков в кластерах

Признаки	1-й кластер ( $n = 76$ )	2-й кластер ( $n = 44$ )	3-й кластер ( $n = 69$ )	4-й кластер ( $n = 194$ )	5-й кластер ( $n = 17$ )	$F$	$p$
	$P$	$P$	$P$	$P$	$P$		
Рецидивы	0,237	0,091	0,159	0,284	0,118	2,81	$< 0,05$
Большие остаточные изменения	0,145	0,022	0,072	0,160	0,059	2,66	$< 0,05$
Наличие ДН на 2-м году наблюдения	0,066	0,227	0,145	0,469	0,588	15,68	$< 0,001$
Внеторакальные поражения	0,316	0,068	0,058	0,108	0	8,09	$< 0,01$

Таблица 2  
Вероятность наступления неблагоприятного события у представителей выделенных фенотипов

Признаки	Мужчины		Женщины		Лица ≥ 61 года
	18–35 лет	36–60 лет	18–35 лет	36–60 лет	
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	
Рецидивы	0,236	0,069	0,215	0,911	0,117
Большие остаточные изменения	0,145	0,008	0,108	0,834	0,010
Наличие ДН на 2-м году наблюдения	0,065	0,057	0,002	0,184	0,517
Внеторакальные поражения	0,316	0,25	0,246	0,454	0

значимости при этом методе не отвечает в полной мере современным требованиям науки, мы проверили результаты другой методикой.

В табл. 2 представлена полученная с помощью логистической регрессии вероятность неблагоприятного течения процесса (*p*) у представителей всех фенотипов. Вероятность считается высокой при  $p > 0,5$ . Такого уровня достигают возможность рецидива и формирования больших остаточных изменений у женщин 36–60 лет, наличие ДН на 2-м году наблюдения у лиц старше 60 лет. Если же ввести в формулу логистической регрессии показатель индекс массы тела, то становится высокой вероятностью возникновения внеторакальных поражений при наличии ожирения разной степени у мужчин 18–35 лет ( $p = 0,502$ ) и женщин 36–60 лет ( $p = 0,614$ ).

Таким образом, тактика лечения и диспансерного наблюдения больных саркоидозом может определяться не только стадией, распространенностью процесса и наличием осложнений, но также должна учитывать пол, возраст, массу тела пациента. У женщин 36–60 лет и мужчин 18–35 лет вследствие высокой вероятности возникновения рецидива и внеторакальных поражений показаны более длительный период диспансерного наблюдения с периодическими консультациями узких специалистов и, возможно, более раннее назначение терапии при неэффективном динамическом наблюдении, ввиду того что клинически невыраженный внелегочный саркоидоз может иметь фатальные последствия. Особую важность у данных пациентов приобретает необходимость соблюдения диетических мероприятий.

## Заключение

Для практических целей необходимо выделить следующие фенотипы саркоидоза органов дыхания: 1) мужчины от 18 до 35 лет; 2) мужчины от 36 до 60 лет (включительно); 3) женщины от 18 до 35 лет; 4) женщины от 36 до 60 лет (включительно); 5) лица старше 61 года. Наиболее интенсивно и длительно осуществлять диспансеризацию целесообразно у пациентов

1-го и 4-го фенотипов с обязательным частым осмотром у специалистов узкого профиля в связи с высокой вероятностью возникновения внеторакальных локализаций процесса. У представителей 1-го и 4-го фенотипов в силу большей вероятности неблагоприятных последствий возможно более раннее назначение медикаментозной терапии, в то время как для носителей 2, 3 и 5-го фенотипов – более длительное динамическое наблюдение.

## Литература

1. Rice J., Saccone N., Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv. Genet.* 2001; 42: 69–76.
2. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium Medicum: Бол. органов дыхания*: 2010; прил. 23–28.
3. Kreider M., Christie J., Thompson B. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest* 2005; 128: 207–215.
4. Judson M. Comparison of sarcoidosis phenotypes among affected African-American siblings. *Chest* 2006; 130: 855–862.
5. Rossman M., Thompson B., Frederick M.: HLA-DRB1\*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 720–735.
6. Pabst S., Fränken T., Schönau J. et al. Transforming growth factor- $\beta$  gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 169.
7. Hiroe S., Felix A., Tarig A. et al. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Chest* 2005; 128: 207–215.
8. Rodrigues S., Rocha N., Lima M. et al. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011; 28: 34–43.

## Информация об авторах:

Черников Александр Юрьевич – к. м. н., соискатель кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ; тел.: (471) 224-16-49; 8-903-876-35-88; e-mail: ale-cherny@yandex.ru

Землянских Любовь Григорьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ; тел. (471) 235-00-95; e-mail: ale-love@rambler.ru

Поступила 20.04.12  
© Черников А.Ю., Землянских Л.Г., 2012  
УДК 616.24-002.28-055.7