Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества 2014 года

И.Ю.Визель, А.А.Визель

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Представлен обзор тезисов докладов по саркоидозу, опубликованных в материалах Конгресса Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014). Большинство работ было посвящено оценке механизмов развития воспаления при саркоидозе, генетической предрасположенности. Серия работ была посвящена имидж-диагностике с акцентом на выявление кардиосаркоидоза посредством магнитно-резонансной томографии. В работах, посвященных лечению, обсуждалось снижение гормональной нагрузки на больных. Россия была представлена публикациями специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска.

Ключевые слова: саркоидоз, Конгресс Европейского респираторного общества.

A review of data on sarcoidosis presented in the European Respiratory Society Congress 2014

I.Yu.Vizel', A.A.Vizel'

State Institution Kazan State Medical University; Tatarstan, Kazan, Russia

Summary

All abstracts on sarcoidosis presented in the European Respiratory Congress 2014 at Munich have been reviewed in this article. Most abstracts dealt with mechanisms of inflammation and genetic susceptibility in sarcoidosis. Several abstracts focused on image diagnosis particularly on MRI in cardiac sarcoidosis. Abstracts on treatment of sarcoidosis discussed reduction in steroid exposure on the patients. Russian scientists presented publications from Moscow, St.-Petersburg, and Novosibirsk.

Key words: sarcoidosis, European Respiratory Congress.

На Конгрессе Европейского респираторного общества (2014) со всего мира собрались около 22 тыс. врачей, занимающихся респираторной медициной. Оценивались текущие достижения различных разделов фундаментальной и клинической науки в области патологии органов дыхания. В данной работе представлен анализ публикаций последнего Конгресса Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014). Были отобраны тезисы, в которых содержалось слово "саркоидоз".

Эпидемиологии саркоидоза была посвящена работа польских ученых. Отмечено, что в 2007–2011 гг. в Варшаве были выявлены больные ($n = 557$) с гистологически подтвержденным саркоидозом, 16 из которых умерли. Среди умерших на момент выявления II стадия саркоидоза установлена у 12, III – у 4 пациентов. В 9 (56 %) случаях отмечались внелегочные проявления саркоидоза, только 2 пациента не получали преднизолон или метотрексат. У 12 (75 %) больных установлена артериальная гипертензия, у 4 (25 %) – гиперлипидемия, у 3 – патология щитовидной железы; по 1 пациенту – диабет, хроническая почечная недостаточность, рак матки и аортальный стеноз. В 7 случаях смерть не была связана с саркоидозом (причиной был рак), тогда как у других 7 точной причиной был саркоидоз. У 5 из них была нарастающая легочная недостаточность, у 1 – кардиосаркоидоз и у 1 пациента – нейросаркоидоз. В 2 случаях причиной смерти были инсульт и осложнение при проведении операции по поводу стеноза [1].

Этиология саркоидоза остается неустановленной. Однако в ряде работ усматривались некоторые причинно-следственные связи. Так, исследователями из Варшавы описаны 4 случая развития саркоидоза у больных гепатитом С, получавших интерферон-α и рибавирин. В 2 случаях по окончании лечения произошла ремиссия [2]. В работе французских исследователей изучалась жидкость бронхоальвеолярного лаважа на наличие в ней частиц минеральной пыли как возможной причины саркоидоза. Однако достоверных различий с группой здоровых не получено [3].

Генетическая предрасположенность к саркоидозу изучалась в Греции. На основании 9-летнего наблюдения пациентов ($n = 65$) и определения с помощью полимеразной цепной реакции полиморфизма нуклеотидов трансформирующего фактора роста (TGF)-β_2 (rs 1891467) и TGF-β_3 (rs 3917200). В 35 случаях наступила ремиссия, причем в 15 – спонтанная. При сопоставлении со здоровыми лицами была установлена достоверная разница в снижении частоты С-аллеля TGF-β_3 и острым течением саркоидоза у мужчин. Связи между генотипами TGF-β_2 или -β_3

и лучевыми стадиями саркоидоза не установлено, однако полиморфизм гена TGF-β_3 может играть роль в развитии саркоидоза [4]. Другой группой греческих ученых выявлены достоверные различия в мутациях митохондриальной ДНК у больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) посредством тотального скрининга мутаций т-РНК митохондрий [5].

Французскими исследователями отмечено, что семейный саркоидоз отличается от спорадического более ранним возникновением и бóльшим числом пораженных органов. В то же время различий в частоте полиморфизма rs 2076530 в BTNL2 гене не обнаружено [6]. Учеными из Дании, изучавшими влияние аллеля А гена BTNL2 на течение саркоидоза, сделано заключение о том, что генотип BTNL2 AA преобладает среди больных саркоидозом и может быть использован при подтверждении диагноза. Однако между генотипом BTNL2 и исходом болезни не отмечено [7].

Исследователями из Чехии выявлены достоверные различия в экспрессии в бронхоальвеолярной жидкости 5 генов-кандидатов микро-РНК (mir-452, mir-129-3p, mir-146a, mir-21, mir-31), регулирующих профиль воспалительных молекул больных саркоидозом, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Только при саркоидозе была снижена экспрессия mir-31 [8]. В работе специалистов из Чехии показаны возможности оценки 11 других генов-кандидатов экспрессии микро-РНК при саркоидозе и целесообразность их дальнейшего изучения [9].

Биомаркеры при саркоидозе остаются одними из самых изучаемых аспектов этого гранулематоза. В результате исследования словенских ученых у больных (n = 100) подтверждена значимость ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и хитотриозидазы (ХТЗ) как маркеров активности саркоидоза, поскольку оба связаны с хронически активированными макрофагами. Активность АПФ была повышена у 35,6 % пациентов, а ХТЗ – у 98,9 %, и лишь в единичных случаях – у здоровых. Только у ХТЗ установлена корреляция с изменениями функции дыхания при саркоидозе [10]. Сходная работа была проведена в Сербии, где активность АПФ и ХТЗ оценивалась у больных саркоидозом (n = 430) и здоровых (n = 264). Уровень ХТЗ сыворотки крови у лиц с саркоидозом был в 6 раз выше, чем у здоровых и у пациентов с неактивным саркоидозом. Установлено, что уровень сестрина-2 снижен у больных с распространенным саркоидозом (≥ 3 органов) и при поражении любой группы лимфатических узлов. Уровень ХТЗ в 100 нмоль / мл / ч имел чувствительность 82,5 % (для подтверждения активного саркоидоза) и специфичность 70 % (для исключения активного саркоидоза). Пограничное значение уровня АПФ в 32 ед. / л имело чувствительность 66 % и специфичность 54 %. Уровень ХТЗ сыворотки крови достоверно коррелировал с продолжительностью болезни [11].

Чешскими специалистами изучались белки сурфактанта А (SP-A) и D (SP-D), белок клеток Клара 16 (CC16), белок S100, трефойл-фактор 3 (TFF3) и секреторный белок предстательной железы 94 (PSP94) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и сыворотке крови у больных саркоидозом, ИЛФ, ХОБЛ и у здоровых людей. Была установлена достоверная корреляция между уровнем PSP94 жидкости БАЛ и прогнозом саркоидоза, уровень SP-D жидкости БАЛ был разным при саркоидозе и ИЛФ. Установлена положительная роль этих биомаркеров в прогнозировании течения этих болезней, однако они недостаточно информативны для дифференциальной диагностики [12]. При протеомном анализе жидкости БАЛ, проведенном в Италии, выявлено различие по 38 белкам у больных саркоидозом и здоровых. Несмотря на то, что саркоидоз чаще встречается у некурящих людей, возможно, что при ингаляции неизвестных антигенов может быть вызвана аномальная стимуляция лейкоцитов, обусловливающая формирование саркоидных гранулем. В сравнении со здоровыми, у больных саркоидозом были повышены α_2-HS-гликопротеин, ApoAI и транстиретин, тогда как цитоплазматический актин-1 и глутатион-S-трансфераза-P были снижены. Отмечена различная экспрессия лизоцима С у больных саркоидозом и курильщиков, а комплемент С3 был выше при саркоидозе у курильщиков, чем у здоровых [13].

Исследователями из Москвы предполагалась концепция программирования М1 / М2 и парадигма Th1 / Th2 иммунного ответа легких, от которого зависит баланс функциональных фенотипов альвеолярных макрофагов (АМ). Сопоставлялись функциональные фенотипы иммунного ответа и АМ у пациентов с новыми случаями саркоидоза и рецидивами в сравнении со здоровыми. У всех больных саркоидозом соотношение экспрессии М1 / М2 CD-маркеров на АМ было в 3 раза выше, чем у здоровых, т. е. врожденный фенотип АМ у больных саркоидозом имел достоверный сдвиг в сторону фенотипа М1 в сравнении со здоровыми. Функциональный фенотип иммунного ответа у вновь выявленных больных саркоидозом дрейфовал в сторону фенотипа М1, тогда как при рецидивах – к М2 [14]. В Польше было проведено исследование влияния курения на М1- и М2-популяции макрофагов в жидкости БАЛ больных (n = 38) саркоидозом с антителами против CD40 и CD163 для М1 и М2 соответственно. Медиана популяций CD40 не различалась между курящими и некурящими. Только доля негативных по CD163 клеток была достоверно ниже у курящих. Меньшее количество лимфоцитов соответствовало доле негативной по CD163-популяции клеток [15].

Темой работы польских специалистов являлись микобактериальные белки теплового шока (Mtb-HSPs, особенно HSP16 – главный маркер дремлющих микобактерий), возникающие в саркоидных тканях и преципитирующих иммунных комплексах (CIs), где в зависимости от разного исходного генетического состояния организма (HLA или не-HLA-NRAMP1, FCGRIIA, IIC, IIIA) в разной степени индуцируют иммунный ответ с развитием острого саркоидоза / синдрома Лефгрена, хронического саркоидоза, латентного или активного туберкулеза. В тех

же группах больных саркоидозом и туберкулезом также обнаруживается повышенная фагоцитарная активность моноцитов, но в отличие от туберкулеза, при саркоидозе снижены клиренс соотношения антигены / иммунные комплексы резистентными к апоптозу CD14 + FcγRII + FcγRIII + CR1-CR4-моноцитами, а также продукция оксида азота и глутатиона. Этим может объясняться повышенный захват малодеградирующих микробных и неинфекционных антигенов с последующим постоянным сигналом опасности [16].

Греческими исследователями отмечена значимость оксидативного стресса в патогенезе саркоидоза. Сестрины являются белками с антиоксидантной активностью, которые накапливаются в клетках, подвергшихся оксидативному стрессу. Установлено, что уровень сестрина-2 снижен у больных с распространенным саркоидозом (≥ 3 органов) и при поражении любой группы лимфатических узлов. Показано влияние системных глюкокортикостероидов (сГКС) на уровень сестрина-2 [17].

Индийскими учеными замечено, что в популяции Западной Европы саркоидоз сопровождается гипервитаминозом D, гиперкальциемией и гиперкальциурией, однако в Индии отмечается низкая распространенность гиперкальциемии. Обследованы больные индийцы (n = 53) с верифицированным саркоидозом, не получавшие сГКС или витамин D, а также здоровые лица (n = 53). Средний уровень витамина D был 13,2 нг / мл (норма – 30–100 нг / мл). Дефицит витамина D установлен в 96,2 % случаев, гипервитаминоза не отмечено. Гипокальциемия установлена в 9,4 % случаев, нормокальциемия – в 90,6 %, гиперкальциемия не выявлена. В контрольной группе дефицит кальция определен в 94,3 % случаев. Хотя при саркоидозе рекомендуется опасаться гиперкальциемии, в Индии и больные саркоидозом, и здоровые страдают от дефицита витамина D и нуждаются в добавках с кальцием и витамином D при тщательном врачебном наблюдении [18].

Серия работ, представленных на Конгрессе, была посвящена совершенствованию диагностики саркоидоза. В совместной работе английских и греческих клиницистов отмечено, что требуется переоценка существующих диагностических критериев саркоидоза сердца ввиду достижений в имидж-диагностике сердца, особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). При обследовании больных (n = 327) с верифицированным с помощью биопсии саркоидозом клинический диагноз саркоидоза сердца был выставлен в 9,8 % случаев, у 30 % пациентов патология выявлена при проведении электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиоскопические изменения отмечены у 40 %, у 37 % больных патология была подтверждена МРТ с гадолинием [19]. Турецкими исследователями отмечена редкая встречаемость кардиосаркоидоза при высокой вероятности летального исхода. Использовались холтеровское ЭКГ-мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ) и МРТ с гадолинием. По результатам МРТ патология была выявлена в 33 % случаев, а при проведении ЭхоКГ в этой же подгруппе – диастолическая дисфункция. Всем больным саркоидозом с изменениям на ЭКГ и ЭхоКГ рекомендовано проводить МРТ с гадолинием [20].

Исследователями из Австралии также подчеркивалась наибольшая информативность МРТ с применением гадолиния (позднее усиление гадолинием). Проводилось сопоставление с ЭКГ, ЭхоКГ, позитронно-эмиссионной томографий (ПЭТ) и сцинтиграфией [21]. Совместная работа английских и греческих ученых была направлена на оптимизацию выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных саркоидозом (n = 156) с помощью рентгенографии, спирометрии, суточной ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца. У 9,6 % был выявлен саркоидоз сердца. При дальнейшем наблюдении больных (n = 13) с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы 2 умерли, у 8 развилась желудочковая аритмия. Сделан вывод, что при диагностике кардиосаркоидоза МРТ наиболее надежна [22].

Специалистами из Греции проведено исследование у больных саркоидозом (n = 35) с применением ПЭТ и рентгеновской компьютерной томографии (^{18}F-FDG PET / CT). Выявлены экстраторакальные изменения со всеми лучевыми стадиями саркоидоза. Клинически непредсказуемыми были изменения в сердце, мышцах и скелете, глазах. Отмечено, что проведение данного метода позволяет принимать решения, сохраняющие пациентам жизнь [23].

В исследовании ученых из Италии сопоставлялись результаты стандартной практики (клинических, функциональных методов и имидж-диагностики) и ПЭТ при выявлении больных саркоидозом (n = 30) и в процессе лечения [24]. Установлено, что данные ПЭТ наиболее информативны в прогнозировании ответа на терапию при саркоидозе. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза важно дифференцировать его от саркоидоза.

Индийскими исследователями изучался паттерн рентгеновской компьютерной томографии у больных с верифицированным саркоидозом (n = 55). У 70,9 % пациентов отмечены паренхиматозные тени, у 32,72 % – изменения интерстиция, у 25,45 % – очаговые тени. В 20 % случаев выявлен синдром "матового стекла", в 14,54 % – воздушные кисты и в 5,45 % – бронхоэктазы. Увеличение лимфатических узлов средостения описано в 90,9 % случаев. Установлено, что в легких наиболее часто встречались утолщения в интерстиции и очаговые тени, а в средостении – увеличение паратрахеальных лимфатических узлов и лимфатических узлов корней легких. Изменений плевры не выявлено [25].

В работе немецких авторов на основании обследования больных саркоидозом (n = 50) показано, что трансторакальная сонография высокого разрешения информативна при исследовании средостения и области корней легких. Чувствительность составила 89 %, а специфичность – 76 % [26].

Английскими исследователями подтверждена эффективность (50–83 %) проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии под

контролем эндобронхиальной сонографии, позволяющей получить материал из недоступных для эндобронхиальной биопсии узлов. При сочетании этих методов повышается эффективность диагностики [27].

Функция внешнего дыхания была темой работы авторов из Санкт-Петербурга. На основании анализа 129 случаев показано, что перед развитием вентиляционных нарушений снижалась диффузионная способность легких. Нарушения механики дыхания отмечены в качестве признаков поздних стадий саркоидоза, а снижение эластической тяги легких расценивалось как ранний признак прогрессирования процесса. Преобладал смешанный тип нарушений вентиляции [28].

Исследователями из Великобритании установлена более строгая корреляция импульсной осциллометрии с ухудшением течения саркоидоза у пациентов (n = 63), чем при обычных функциональных исследованиях [29].

В работе польских исследователей показано, что курение не оказывает протективного влияния на функцию легких у больных саркоидозом (n = 1 260). Статистически значимые различия между курящими и некурящими пациентами с саркоидозом отмечались по легочным объемам, диффузионной способности легких и максимальной объемной скорости выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких, тогда как по спирометрическим индексам обструкции различий не установлено [30].

В публикации турецких специалистов были представлены результаты теста с нарастающей физической нагрузкой и измерения силы дыхательной и периферической мускулатуры у больных с ранними стадиями саркоидоза. Показано, что сила мышц верхних конечностей и усталость являются факторами, снижающими толерантность к физической нагрузке. У больных преобладали хронотропные нарушения. Максимальная работоспособность ухудшалась вместе со снижением силы дыхательной и периферической мускулатуры [31].

Клиническая диагностика саркоидоза была отражена в серии работ из разных стран. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза остается актуальной ввиду клинического и морфологического сходства этих гранулематозов. В Новосибирске были проанализированы данные больных гистологически верифицированным саркоидозом (n = 35), которые были направлены в противотуберкулезный диспансер с диагнозом "туберкулез легких" на основании данных рентгенографии. При люминесцентной бактериоскопии мокроты в 6 % случаев были выявлены кислотоупорные палочки. Противотуберкулезную терапию получили 54 % пациентов. Причинами поздней диагностики саркоидоза, основной из которых оказалась неправильная интерпретация лучевой картины, явились острое начало болезни, низкая масса тела, лихорадка, слабость, продуктивный кашель, инфильтративный паттерн рентгенограммы, наличие полости, выявление кислотоупорных палочек и отказ от биопсии [32].

В Польше у больных (n = 557) с подтвержденным биопсией саркоидозом в 2007–2011 гг. был проведен анализ сопутствующей патологии: в 21,7 % случаев выявлена гиперлипидемия, в 14,2 % – ожирение, в 13,1 % – патология щитовидной железы, в 7,4 % – сахарный диабет, в 6,3 % – бронхоэктазы, в 5,9 % – новообразования, в 5,7 % – остеопороз, в 4,7 % – анемия, в 4,5 % – ИБС, в 3,8 % – бронхиальная астма, в 2,9 % – язва желудка или двенадцатиперстной кишки, в 2,5 % – аллергия, в 2,2 % – ночное апноэ, в 1,6 % – артериальная гипертензия и 1,1 % – хроническая патология почек. Отмечена целесообразность скрининга патологии щитовидной железы и новообразований среди больных саркоидозом [33].

Во Франции было проанализированы выявленные в 2002–2012 гг. случаи саркоидоза у детей (n = 39; медиана возраста – 11,8 года), 41 % из которых происходили из региона Сахары. При выявлении только в 56 % случаев отмечались респираторные симптомы. Наиболее часто им назначались сГКС (в более высокой, чем у взрослых, дозировке) либо иммуносупрессивная терапия. Часто выявлялись системные и внелегочные проявления саркоидоза. Средняя продолжительность терапии составляла 4,3 года. Частота рецидивов была пропорциональна числу пораженных органов [34].

Согласно данным исследователей из Стамбула, у больных саркоидозом (n = 190) в 35 (18 %) случаях установлены внелегочные проявления: боль в груди и / или спине – у 23 %, слабость – у 17 %, покраснение кожи – у 23 %, уплотнения кожи – у 17 %, потеря массы тела – у 6 %, потливость – у 9 % больных, а также саркоидоз: кожи (n = 20), периферических лимфатических узлов (n = 8), глаз (n = 5), нервной системы (n = 1) и сочетание поражения глаз и периферических лимфатических узлов (n = 1). Отмечено, что выявление внелегочных поражений влияло на тактику лечения [35]. В работе специалистов из Центрального НИИ туберкулеза (Москва) были описаны 66 (3,3 %) наблюдений из 3 000 пациентов с атипичными вариантами саркоидоза, отобранных с 1974 г. В 12 случаях саркоидоз проявлялся лимфоидной пролиферацией (субфебрилитет, сплено- и гепатомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов). В 26 случаях установлено прогрессирование пневмосклероза и нарастание одышки, подобно ИЛФ. У 28 пациентов установлены инфильтративная и пневмоническая формы с конгломератами и ателектазами в легких, подобными инфильтративному туберкулезу (эти больные наблюдались до 17 лет и во всех случаях отмечено рецидивирующее течение), летальный исход – 9 (13,6 %) случаев. Прогноз неблагоприятный при атипично протекающем саркоидозе [36].

Данные больных саркоидозом, у которых развилась тромбоэмболия легочной артерии (n = 27), представлены группой исследователей из Санкт-Петербурга (Россия). В 17 случаях причиной был тромбоз глубоких вен. У всех пациентов выявлены предрасполагающие к тромбоэмболии факторы, включая тромбофилию. В 2 случаях имел место морфологически

подтвержденный саркоидоз сердца с недостаточностью правого желудочка. Показано, что с помощью современных методов, таких как эходопплеркардиография, КТ-ангиография и т. п. возможна точная диагностика тромбоэмболии у больных саркоидозом, включая тромбоз *in situ* [37].

Исследователями из Сербии установлена связь между снижением когнитивных способностей, длительностью течения саркоидоза и развитием депрессии, тогда как по влиянию на когнитивные способности изолированное поражение легких и мультисистемный процесс не различались [38].

Наиболее интригующей является проблема лечения саркоидоза – заболевания, природа которого не установлена. В публикации польских клиницистов поставлен акцент на способности саркоидоза к самоизлечению, факторах риска лечения и учащении рецидивов после стероидной терапии. В то же время отмечено, что лечение показано при поражении жизненно важных органов и прогрессировании болезни. В связи с этим в 2010–2013 гг. была проведена оценка применения сГКС у больных саркоидозом (n = 1 815) и сделано заключение о том, что в гормональной системной терапии нуждались только 16 % больных – чаще это были мужчины с полиорганным процессом [39].

В Германии при сравнении стандартной терапии (с применением сГКС) и лечения по протоколу Havelhöehe (без сГКС) установлено, что в группе без применения сГКС прогноз был лучше, а частота рецидивов меньше. В протокол были включены: *Havelhöoehe Phosporus oil p.o.* – 30 дней, *Iscucin® s.c.*, *Wala* в возрастающей дозе – 6 нед. и *Potassium D4 Ferrum ses. D2 + graphites D14 p.o.* – 12 нед. (*Iscucin®* – препарат на основе *Viscum album L.* – растения омелии белой) [40].

В 2005–2013 гг. в Польше было проведено исследование эффективности и безопасности монотерапии метотрексатом больных (n = 53) с прогрессирующим саркоидозом в дозе 7,5–20 мг в неделю в течение 3–25 мес. В 9 случаях метотрексат был препаратом 1-й линии. У 44 (83 %) пациентов отмечена рефрактерность к предшествующей стероидной терапии, у 4 – непереносимость на основании субъективных симптомов. Серьезных нежелательных эффектов не выявлено. Улучшение состояния отмечено у 51 % больных, повысились также параметры спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой (у 43 % пациентов), улучшились также лучевая картина (у 51 %) и внелегочные изменения (у 11 %). В 23 % случаев саркоидоз прогрессировал и были назначены сГКС. В 7 случаях после отмены метотрексата развилось обострение; в 4 – причиной отмены было развитие инфекции. У 5 пациентов после отмены препарата развились тяжелые осложнения: у 2 – инвазивный аспергиллез (1 фатальный), у 2 – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы с летальным исходом и у 1 – вирусный гепатит С. Сделано заключение о том, что метотрексат является безопасной и эффективной альтернативой сГКС при саркоидозе, но требуется определение критериев отбора больных, которым метотрексат, наиболее вероятно, поможет [41].

Клиницистами из Санкт-Петербурга обобщен 30-летний опыт применения плазмафереза при саркоидозе и показана возможность его применения в комплексной терапии, позволяющей добиться успеха при снижении дозы сГКС. Отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов [42].

Группой ученых из Швейцарии изучалось влияние 12-месячного применения антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана при саркоидозе, однако данных, подтверждающих эффективность бозентана как препарата, уменьшающего процессы фиброзирования у больных саркоидозом, рефрактерных к терапии сГКС [43], не получено.

Таким образом, на Конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014) констатировано не только улучшение понимания патогенеза саркоидоза, но и совершенствование его диагностики, подчеркнута значимость разработки альтернативных стероидам методов терапии, но не отмечено нового понимания этиологии данного вида гранулематоза.

Литература / References

1. Puscinska E., Nowinski A., Goljan-Geremek A. et al. Mortality in sarcoidosis, results from one centre, long term observational study. Eur. Respir. *J. 2014; 44 (Suppl. 58): 468.*
2. Sobiecka M., Bartosiewicz M., Lewandowska K. et al. Sarcoidosis related to interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. Analysis of four cases. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 467.*
3. Catinon M., Chemarin C., Villard E. et al. Sarcoidosis and pulmonary dust: Mineralogical analysis (MA) and optical microscopy (OM). *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 472.*
4. Papakosta D., Spyropoulos G., Domvri K. et al. Long term follow-up of Greek patients with pulmonary sarcoidosis. Relation to transforming growth factor-beta genetic profile. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 784.*
5. Peletidou S., Zifa E., Grammatikopoulos A., Malli F. et al. Mitochondrial tRNA gene mutations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 824.*
6. Calender A., Pacheco Y., Lebecque S. et al. Comparative phenotype and BTNL2 polymorphism in familial and sporadic sarcoidosis in the French SARCFAM cohort. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 1734.*
7. Milman N., Van Overeem Hansen T., Skov Jensen M. Does the BTNL2 genotype influence the course of disease in Danish sarcoidosis patients? *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3224.*
8. Navratilova Z., Novosadova E., Krsjakova T. et al. Differential bronchoalveolar expression of candidate microRNAs in chronic obstructive pulmonary disease, asthma bronchiale and pulmonary. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 198.*
9. Kishore A., Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Detection of exosomal miRNA in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 199.*
10. Harlander M., Zupancic M., Salobir B., Tercelj M. Biomarkers in sarcoidois follow-up: Angiotensin-converting enzyme or chitotriosidase? *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 462.*

11. Vucinic-Mihailovic V., Sumarac Z., Jovanovic D. et al. Assessing sarcoidosis activity: Is serum chitotriosidase a reliable marker? Study of 430 patients and 264 healthy controls. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 1735.*
12. Doubkova M., Karpisek M., Mazoch J. et al. Prognostic significance of selected biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 471.*
13. Bargagli E., Landi C., Carleo A. et al. Proteomic investigation of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3878.*
14. Lyamina S., Demyanenko N., Shelukhina S. et al. Functional phenotype of immune response and alveolar macrophages phenotype in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 1476.*
15. Osinska I., Wolosz D., Urbankowski T., Domagala-Kulawik J. LSC 2014 abstract – M1/M2 subpopulations of macrophages in patients with sarcoidosis- influence of smoking status. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 1733.*
16. Dubaniewicz A. Heat shock proteins as 'danger signals' in sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3790.*
17. Roussou A., Papaioannou A., Manali E.et al. Serum levels of sestrin 2 in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3797.*
18. Chandrashekariah S., Rosha D. Sarcoidosis in India: Investigation into vitamin D and calcium metabolism. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3777.*
19. Kouranos V., Tzelepis G., Rapti A. et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: A crossectional study in 327 consecutive patients. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 463.*
20. Tosun M., Keskin S., Akilli H. et al. Determination of cardiac involvement of sarcoidosis with cardiac MR, ECHO and Holter ECG. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 470.*
21. Stanton K., Ganigara M., Corte T. et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 1728.*
22. Kouranos V., Rapti A., Peros E. et al. Predictors of cardiovascular events in newly diagnosed patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 474.*
23. Papiris S., Georgakopoulos A., Pianou N. et al 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 657.*
24. Dal Farra S., Picchio M., Incerti E. et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) may be useful in the management of sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3222.*
25. Menon B., Dogra V., Nima G. et al. Evaluation of thoracic HRCT findings in sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 664.*
26. Hirche T.O., Hirche H., Cui X.W. et al. Ultrasound evaluation of mediastinal lymphadenopathy in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 671.*
27. Marshall A., Ahmed L., Chalmers G. Experience of endobronchial ultrasound – transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in granulomatous disease. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 469.*
28. Kameneva M., Syrtsova D., Baranova O.et al. A. Changes in lung mechanics and gas exchange in patients with pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 4271.*
29. Karagiannis K., Bikov A., Bonifazi M. et al. Impulse oscillometry measurements are correlated to quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 740.*
30. Boros P., Martusewicz-Boros M., Wesolowski S. Impact of smoking habit on lung function in a large cohort sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 475.*
31. Karadalli M.N., Bosnak Guclu M., Camcioglu B. et al. Clinical determinants and chronotrophic responses of maximal exercise capacity in patients with early stage of sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 2158.*
32. Laushkina Z. The analysis of factors associated with misdiagnosis sarcoidosis in TB hospital. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 2676.*
33. Nowinski A., Puscinska E., Goljan-Geremek A. et al. Comorbidities associated with sarcoidosis – Results from long-term observational study. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 461.*
34. Nathan N., Marcelo P., Houdouin V. et al. Is pulmonary sarcoidosis more severe in children? A multicentric retrospective study. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 465.*
35. Güungör S., Yalçinsoy M., Usta Bülbül E. et al. Extrapulmonary involvement in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3751.*
36. Romanov V. Atypical variants of clinical course of sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3782.*
37. Baranova O., Perlei V., Gichkin A. et al. Pulmonary embolism (PE) in patients with pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 4508.*
38. Omcikus M., Vucinic V., Filipovic S., Videnovic J. Cognitive failure in sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 460.*
39. Martusewicz-Boros M., Boros P., Wiatr E., Roszkowski-Sliz K. How many patients require corticosteroid treatment in sarcoidosis? – *Preliminary study. Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 464.*
40. Grah C., Thieme C., Seiberth R. et al. Benefit of steroid-free treatment compared to standard therapy (ST) in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 3765.*
41. Goljan Geremek A., Bednarek M., Puscinska E. et al. Methotrexate (MTX) as a single agent for treating chronic, progressive sarcoidosis. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 473.*
42. Baranova O., Voinov V., Baklanova O. 30 years experience of plasmapheresis using in complex treatment of pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 4510.*
43. Hostettler K., Baty F., Kleiner R. et al. Bosentan does not improve outcome in patients with steroid-resistant pulmonary sarcoidosis – Results from a double-blind placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Respir. J. 2014; 44 (Suppl. 58): 466.*

Поступила 15.09.14
УДК 616.24-002.28(063)

Received September 15, 2014
UDC 616.24-002.28(063)

Информация об авторах

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский ГМУ" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский ГМУ" Минздрава России; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru