

## Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе

Пальчикова И.А.<sup>1</sup>, Денисова О.А.<sup>2</sup>, Чернявская Г.М.<sup>2</sup>, Пурлик И.Л.<sup>2</sup>, Калачева Т.П.<sup>2</sup>,  
Наумов А.О.<sup>2</sup>, Соловьев М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Томская областная клиническая больница (ТОКБ)  
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – изучить клинические и морфологические параллели при разных вариантах течения саркоидоза органов дыхания с выделением новых фенотипов.

**Материалы и методы.** В исследование включен 121 пациент с саркоидозом органов дыхания в возрасте 21–66 лет (50,4% мужчин и 49,6% женщин, средний возраст обследованных на момент дебюта заболевания составил 38 лет) в период наблюдения 2007–2019 гг. В ходе обследования детально изучались жалобы пациентов, диагноз подтвержден гистологически во всех случаях. При расширенном гистологическом исследовании изучался количественный и качественный состав биоптата. Исследовалось количество гранулем в полях зрения, а также содержание в них таких показателей, как гигантские клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы. Оценивались качественные параметры на наличие гиалиноза, телец Шауманна, некроза, штампованности, кальциноза, фиброза и васкулита. Все пациенты ретроспективно были разделены на две клинические группы в зависимости от исходов заболевания. В первую группу вошли пациенты с благоприятным течением саркоидоза, протекающим без рецидивов и признаков прогрессирования; во вторую – с неблагоприятным течением заболевания, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшие курсового и длительного назначения системных глюкокортикостероидов.

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что среди всех общих клинических проявлений только наличие одышки, кожные проявления и потеря веса встречались достоверно чаще у пациентов с неблагоприятным течением внутригрудного саркоидоза ( $p = 0,04$ ;  $0,02$  и  $0,01$  соответственно). Из морфологических параметров у этой группы пациентов в биоптатах значимо чаще встречалась большая численность макрофагов ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Прединдикторами неблагоприятного течения саркоидоза органов дыхания являются повышенная численность макрофагов в биоптате и более значимая потеря веса пациента.

**Ключевые слова:** саркоидоз, морфология, фенотипы внутригрудного саркоидоза.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5045 от 28.11.2005).

**Для цитирования:** Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Пурлик И.Л., Калачева Т.П., Наумов А.О., Соловьев М.М. Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 18–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.

## Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis

Palchikova I.A.<sup>1</sup>, Denisova O.A.<sup>2</sup>, Chernyavskaya G.M.<sup>2</sup>, Purlik I.L.<sup>2</sup>, Kalacheva T.P.<sup>2</sup>, Naumov A.O.<sup>2</sup>, Soloviev M.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tomsk Regional Clinical Hospital (TRCH)  
96, I.Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study clinical and morphological phenotypes in different variants of the course of intrathoracic sarcoidosis and isolate new phenotypes.

**Materials and methods.** The study included 121 patients with intrathoracic sarcoidosis aged 21–66 years (50.4% were men, 49.6% were women, the average age at the time of the disease onset was 38 years) over the period 2007–2019. During the examination, patients' complaints were studied thoroughly, and the diagnosis was histologically verified in all cases. During an extended histological examination, the quantitative and qualitative composition of biopsy specimens was investigated. The number of granulomas in the field of vision and the content of giant cells, macrophages, lymphocytes, neutrophils, and eosinophils in them were studied. Qualitative parameters were assessed for the presence of hyalinosis, Schaumann bodies, necrosis, stamping, calcification, fibrosis, and vasculitis. All patients were retrospectively divided into two clinical groups depending on the outcomes of the disease: group 1 included patients with a favorable course of sarcoidosis, proceeding without relapses and signs of progression; group 2 encompassed patients with an unfavorable course of the disease with relapses and progression, requiring long-term administration of systemic glucocorticoids.

**Results.** The analysis showed that among all general clinical manifestations, only the presence of dyspnea, skin manifestations, and weight loss occurred significantly more often in the patients with an unfavorable course of intrathoracic sarcoidosis ( $p = 0.04$ ;  $0.02$ ; and  $0.01$ , respectively). Among morphological parameters, a large number of macrophages was significantly more frequent in the biopsy specimens in this group of patients ( $p < 0.01$ ).

**Key words:** sarcoidosis, morphology, phenotypes of intrathoracic sarcoidosis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU (Protocol No. 5045 of 28.11.2005).

**For citation:** Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Naumov A.O., Soloviev M.M. Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 18–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.

## ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз относится к гранулематозным заболеваниям с образованием характерных гранул в легких, лимфатических узлах и других органах. Известно, что золотым стандартом постановки нозологического диагноза саркоидоза является биопсия из пораженного очага [1–3]. Гранулема, главным образом, состоит из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантских клеток. Также активными участниками при формировании гранулем выступают другие клетки: альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. В цитоплазме гигантских клеток нередко об-

наруживаются кристаллоидные включения, состоящие из холестерина; астероидные тельца и кальцифицированные пластинчатые тельца Шауманна [3, 4].

Иммунопатологические процессы, происходящие в организме больного, определяют не только клиническое течение, но и прогноз заболевания. При оценке течения саркоидоза необходим комплексный подход, учитывая клинические и морфологические проявления болезни. Саркоидоз представляет собой заболевание, которое развивается крайне неоднородно и с непредсказуемым клиническим течением [5].

Интенсивное изучение саркоидоза в последнее время привело к сомнениям в правильности критери-

ев оценки течения заболевания. Все чаще высказываются мнения о том, что необходимо отказаться от общепринятой рентгенологической классификации по стадиям и при оценке течения саркоидоза учитывать комплекс показателей [6]. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется вопросам выделения фенотипов при саркоидозе. Встречается небольшое количество работ по оценке морфологических параметров для прогнозирования течения саркоидоза [6, 7]. В основном поиск прогностических маркеров саркоидоза основан на лабораторных и инструментальных данных. Ряд ученых исследовали бронхоальвеолярный лаваж с изучением клеточного состава для определения активности саркоидоза органов дыхания [8–10]. Другие изучали различные показатели сыворотки крови [11–13].

Текущие исследования уделяют повышенное внимание изучению генов комплекса гистосовместимости. Поскольку точная диагностика саркоидоза опирается на результаты гистологического исследования, необходимо искать надежные морфологические маркеры, которые бы отражали связь с клиническими проявлениями болезни и, возможно, выделением каких-либо новых фенотипов. Вполне вероятно предположение, что для каждого клинического варианта болезни существует комбинация морфологических показателей, на основании которых можно будет выделять группы пациентов с неблагоприятным и рецидивирующим течением саркоидоза органов дыхания (СОД). В будущем появится возможность прогнозировать течение и исход заболевания, а также назначать терапию в более ранние сроки при неэффективном динамическом наблюдении ввиду того, что клинически невыраженный легочный саркоидоз может иметь фатальные последствия. Таким образом, необходимо более детальное изучение морфометрических параметров гранулемы, на основании которых возможно бы было прогнозировать течение заболевания и выделять различные клинико-морфологические фенотипы.

Цель исследования – изучить клинические и морфологические параллели при разных вариантах течения саркоидоза органов дыхания с выделением новых фенотипов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принял участие 121 пациент с СОД в возрасте 21–66 лет (50,4% мужчин и 49,6% женщин, средний возраст обследованных на момент начала заболевания составил 38 лет). Пациенты проходили обследование на базе отделения пульмонологии и консультативно-диагностической поликлиники Томской областной клинической больницы

в период наблюдения 2007–2019 гг. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Визиты к саркоидологу происходили согласно Федеральным клиническим рекомендациям [14]. Всем пациентам проведен полный спектр исследований, включая анализ анамнестических и клинико-эпидемиологических данных, инструментальные и лабораторные методы.

В ходе обследования детально изучались жалобы пациентов. В 100% случаев проводилась видеоторакоскопия с прицельной биопсией из пораженного очага в легких и из внутригрудных лимфоузлов с патоморфологическим изучением биоптатов. Диагноз подтвержден гистологически у всех пациентов. При гистологическом исследовании изучался количественный и качественный состав биоптата. С помощью метода визуальной микроскопии (микроскоп Leica DM 3000, Leica Microsystems, Германия) по общепринятой методике в 10 полях зрения при 100-кратном увеличении подсчитывалось общее количество клеток. Исследовалось количество гранул в поле зрения (п/з), а также содержание в них следующих показателей: гигантские клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы (% из 100 увиденных в п/з). Качественно оценивались такие морфологические признаки, как гиалиноз, наличие телец Шауманна, некроза, штампованности, кальциноза, фиброза и васкулита.

Кальциноз и васкулит в биоптатах встречался крайне редко – всего по два случая. Фиброз в исследуемом материале не обнаружен. В этой связи указанные параметры в дальнейших расчетах не учитывались. Все больные ретроспективно были разделены на две клинические группы в зависимости от исходов заболевания в период наблюдения 2007–2019 гг. (6,4–11,6 лет). В первую группу вошли пациенты с благоприятным течением саркоидоза, протекающим без рецидивов и признаков прогрессирования (клинико-рентгенологических и функциональных), без применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) либо случайного их назначения в небольших дозах коротким курсом (всего 85 человек, из них 35 мужчин и 50 женщин). Вторую группу составили пациенты с неблагоприятным течением заболевания, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшие курсового длительного назначения СГКС (всего 36 человек, из них 26 мужчин и 10 женщин). Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения были тяжелые сопутствующие патологии у пациентов: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет при наличии осложнений или в стадии декомпенсации, онкопатология, туберкулез, болезни почек с почечной

недостаточностью, иные болезни легких с дыхательной недостаточностью, определяемой с помощью пульсоксиметрии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, рассчитывались средние величины, проводился непараметрический анализ перекрестных таблиц с расчетом критерия сопряженности  $\chi^2$  Пирсона, если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, критерий  $\chi^2$  рассчитывался с поправкой Йетса. Если ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. Статистические расчеты включали линейный корреляционный анализ Спирмена, анализ ассоциаций, анализ межгрупповых различий. Сила корреляционных связей характеризовалась прямой слабой при значениях  $r$  0,18–0,26; прямой умеренной 0,28–0,44; обратной слабой –0,18...–0,26; обратной умеренной –0,28...–0,44. Проведен анализ доверительных интервалов (ДИ) сравнимых показателей с определением значений верхних и нижних квантилей, рассчитаны относительные риски (ОР). Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинической симптоматики у обследованных больных показал достаточное многообразие жалоб: астенический синдром разной степени выраженности (41,3% случаев), потливость (29,8%), одышка (24%), кашель (48%), болевой синдром в грудной клетке (18,2%), перебои в работе сердца (20%), боли в суставах (18,2%), любые кожные проявления, но не люпус пернио (21,5%), изменение периферических лимфоузлов (18,2%), потеря веса (13%), лихорадка (29,8%). Острое течение саркоидоза в виде симптомокомплекса Лефгрена встретилось всего в 8,3% случаев (из них 6,6% в группе с благоприятным течением заболевания и 1,7% в группе с неблагоприятным течением саркоидоза без стати-

стической разницы), в большинстве случаев заболевание имело первично хроническое течение.

Проведенный анализ между группами показал, что среди всех общих клинических проявлений только наличие одышки, кожные проявления и потеря веса встречались статистически значимо чаще у больных с неблагоприятным течением саркоидоза ( $p = 0,04$ ; 0,02 и 0,01 соответственно). Необходимо также отметить, что у пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза в дебюте заболевания чаще встречался и бронхитический синдром ( $p = 0,05$ ,  $\chi^2 = 3,57$ ). По остальным жалобам у подавляющего большинства пациентов различий между группами не отмечалось.

По результатам проведенного исследования отмечено, что одним из наиболее типичных симптомов для саркоидоза любого течения является потеря веса. Выявлено, что в группе с благоприятным течением заболевания снижение веса было небольшим – в среднем до 1 кг. При неблагоприятном течении саркоидоза у пациентов отмечалась более выраженная потеря веса – от 4 кг и более (максимум до 40 кг). Установлено, что наличие потери веса увеличивает риск развития неблагоприятного течения саркоидоза более чем в 3 раза: ОР 3,6 при 95%-м ДИ 2,3–5,6 (табл. 1).

Таблица 1

Потеря веса при саркоидозе органов дыхания в группах, кг, $M \pm m$			
Показатель	Благоприятное течение, $n = 85$	Неблагоприятное течение, $n = 36$	$p$
Потеря веса	0,34 $\pm$ 0,19	3,94 $\pm$ 1,7	0,01

В соответствии с поставленной целью проведено сопоставление данных морфологического исследования у больных при разных вариантах течения внутригрудного саркоидоза. Выявлены количественные различия между группами по числу макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов в биоптате. Наличие качественных признаков между группами существенно не отличалось. Данные представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Количественные морфологические показатели биоптатов в разных группах по течению саркоидоза, $M \pm m$			
Показатель	Благоприятное течение, $n = 85$	Неблагоприятное течение, $n = 36$	$p$
Гранулемы, кол-во в п/з	1,47 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,15	0,492642
Гигантские клетки, %/100 в п/з	1,17 $\pm$ 0,11	1,33 $\pm$ 0,18	0,499801
Макрофаги, %/100 в п/з	65,5 $\pm$ 1,8	78,5 $\pm$ 2,1	0,000041**
Лимфоциты, %/100 в п/з	30 $\pm$ 1,5	19,2 $\pm$ 1,8	0,000076**
Нейтрофилы, %/100 в п/з	3,36 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,4	0,001734**
Эозинофилы, %/100 в п/з	1,0 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,27	0,225057

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Проявления активности по данным морфологического исследования в разных группах по течению саркоидоза									
Признак	Благоприятное течение				Неблагоприятное течение				Статистический анализ
	есть признак		нет признака		есть признак		нет признака		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гиалиноз	36	42,4	49	57,6	18	50	18	50	$p = 0,44$ $\chi^2 = 0,60$
Некроз	18	21,2	67	78,8	8	22,2	28	77,7	$p = 0,89$ $\chi^2 = 0,02^*$ Йетс = 0,01
Тельца Шауманна	14	16,5	71	83,5	10	27,8	26	72,2	$p = 0,15$ $\chi^2 = 2,03$
Штампованность	44	51,8	41	48,2	20	55,6	16	44,4	$p = 0,70$ $\chi^2 = 0,15$
Всего	85				36				

Отмечено, что при неблагоприятном течении заболевания достоверно чаще встречалось большее количество макрофагов в биоптате. При благоприятном течении чаще в количественном отношении встречались лимфоциты и нейтрофилы. Установлено, что преобладание макрофагов в биопсийном материале увеличивает риск развития неблагоприятного течения саркоидоза в 1,4 раза: ОР 1,4 при 95%-м ДИ 0,8–2,5.

Таким образом, очевидно, что неблагоприятное течение СОД сопровождается повышенной численностью макрофагов при гистологическом исследовании биоптата и большей потерей веса у больных. Благоприятное течение заболевания ассоциируется с относительной потерей веса (менее 1 кг) и более высоким числом нейтрофилов и лимфоцитов в биопсийном материале.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексный анализ клинической симптоматики и морфологических данных между группами, различных по течению заболевания, показал, что большое значение в оценке прогноза саркоидоза имеет клеточный состав гранулем. Анализ по группам выявил, что достоверно большее количество макрофагов в биоптате наблюдалось при неблагоприятном и рецидивирующем течении СОД. Известно, что макрофаги играют исключительно важную роль в реализации иммунного ответа при саркоидозном процессе. Эти клетки продуцируют провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL) IL-12, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа и хемокины. Хемокины, в свою очередь, привлекают в фокус воспаления природные киллеры, нейтрофилы и нативные Т-лимфоциты (Th0) [11–13].

Вышеуказанные медиаторы воспаления приводят к альвеолиту, образованию гранулем и тканевому повреждению, а уровни цитокинов в жидкости брон-

хоальвеолярного лаважа и сыворотке крови больных могут служить маркерами активности воспаления при саркоидозе [14]. Также установлено, что у пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза было более характерным снижение веса (более 3 кг). Причем выявленная корреляционная зависимость по анализу Спирмена установлена между числом макрофагов в биоптате и большей потерей веса больного при неблагоприятном течении ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), а также связь между числом лимфоцитов и относительно небольшим снижением веса при благоприятном течении заболевания ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что в современных исследованиях авторы не только детально изучают пато- и морфогенез саркоидоза, но и проводят параллели между клиническим течением, рентгенологическими и другими данными, выделяя тем самым новые фенотипы заболевания. Так, М.А. Judson [15] выделяет три группы пациентов: первая группа – с внутригрудной лимфаденопатией и невыраженным патологическим процессом в легочной ткани; вторая – с незначительной лимфаденопатией и преимущественной локализацией гранулематозных комплексов периваскулярно, перибронхиально, вдоль междолевой плевры и субплеврально, третья группа – с крупными гранулематозными очагами в интерстиции, перибронхиально, с различными фиброзными изменениями (от средневыраженных до кистозно-буллезной трансформации).

При сравнении микроскопических особенностей М.А. Judson отметил, что в первой и второй группах гранулематозный процесс локализовался по ходу лимфатических коллекторов в периваскулярной и перибронхиальной тканях. При этом у пациентов первой группы не выявлялось развития склеротических изменений, некрозов и альвеолита, но примерно в 50% случаев в гигантских клетках обнаруживались тельца Шауманна и гранулемы имели «штампован-

ный» вид. Во второй группе выявлены альвеолит и бронхиолит в разной степени, а также зоны умеренного интерстициального фиброза и развитие склеротических изменений от слабых до умеренных. Пациенты третьей группы отличались существенно: крупные гранулематозные очаги в интерстиции (80% случаев), в разной степени был выражен альвеолит и бронхиолит, а также интерстициальный фиброз от умеренного до сильного. Гранулемы локализовались в интерстиции, перибронхиально, часть гранулем затрагивала бронхиоло-альвеолярную зону, что приводило к выраженному фиброзу [15].

В другом исследовании автор выделяет фенотипы саркоидоза по гендерно-возрастному принципу, определяя течение заболевания в каждой группе по клинической симптоматике [16]: 1) мужчины 18–35 лет; 2) мужчины 36–60 лет; 3) женщины 18–35 лет; 4) женщины 36–60 лет; 5) лица старше 61 года. Предварительные данные позволяют считать перспективными гистологические исследования с определением клеточного состава гранулем, поскольку, опираясь на них, можно судить о возможном сценарии развития течения СОД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что риск развития неблагоприятного течения СОД ассоциирован с повышенной численностью макрофагов при гистологическом исследовании и клинически значимой потерей веса у пациентов. Преобладание большего числа лимфоцитов, а также нейтрофилов в саркоидозных гранулемах характерно для благоприятного течения СОД. На основании вышеуказанных данных возможно выделить два разных клинико-морфологических варианта течения внутригрудного саркоидоза: 1) макрофагальный вариант с выраженной потерей веса (характерен для рецидивирующего и неблагоприятного течения СОД); 2) лимфоцитарный вариант с минимальной потерей веса (характерен для благоприятного течения СОД).

Таким образом, между клиническими и морфологическими данными исследования легких и лимфоузлов при саркоидозе легких имеется тесная взаимосвязь. Морфологическое исследование биоптатов из пораженного очага вносит значимую информацию и дополняет клиническую картину, позволяя прогнозировать течение СОД. Преобладание макрофагов в биопсийном материале повышает риск неблагоприятного и рецидивирующего течения саркоидоза в 1,4 раза, а наличие значимой потери веса более чем в 3 раза увеличивает риск неблагоприятного течения заболевания.

С повсеместным внедрением в диагностику саркоидоза гистологических методов исследования возникает необходимость поиска новых фенотипов течения заболевания и выделение новых классификационных подтипов с учетом морфологических критериев. Возможно, именно наличие определенных морфологических маркеров может повлиять на лечение и исход заболевания. Данные настоящего исследования, несомненно, могут быть использованы в проведении морфологической диагностики при внутригрудном саркоидозе и применяться в реальной клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина*. 2011; 3–1 (50): 58–62.
2. Калачева Т.П., Федосенко С.В., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Попонина Т.М., Наумов А.О., Пальчикова И.А., Дудко Г.В., Карнаушкина М.А. Клинико-функциональные особенности течения саркоидоза органов дыхания в реальной практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 204–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-204-212.
3. Гудим Л.Н., Постникова Л.Б., Костров В.А., Мионов А.А., Кубышева Н.И. Качество жизни и физическая работоспособность у пациентов с саркоидозом органов дыхания. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (1): 47–56. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-47-56.
4. Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Иванова Л.В., Ведёхина А.Н. Синдром Лефгрена: клиническое наблюдение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9 (4): 308–312. DOI: 10.25514/2226-6704-2019-9-4-308-312.
5. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: РРО; 2019. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnyeresursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 22.09.2019).
6. Визель И.Ю., Визель А.А. Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 316–322. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-316-322.
7. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840.
8. Pilzak K., Żebrowska A., Sikora M. et al. Physical functioning and symptoms of chronic fatigue in sarcoidosis patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1040: 13–21. DOI: 10.1007/5584\_2017\_85.
9. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016). *ПМЖ*. 2017; 3: 206–210.
10. Bahmer T., Watz H., Develaska M. et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2018; 95 (1): 18–26. DOI: 10.1159/000481827.
11. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тото-

- 
- лян А.А. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (5): 993–002. DOI: 10.15789/1563-0625-FOC-2064.
12. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. *ПМЖ*. 2018; 10 (1): 16–20.
13. Karadallı M.N., Boşnak-Güçlü M., Samcıoğlu B., Kokturk N., Türkteş H. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects with Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Respir. Care*. 2016; 61 (4): 483–494. DOI: 10.4187/respcare.04312.
14. Kostorz S., Jastrzębski D., Sikora M., Zebrowska A., Margas A., epanik D., Swinder H., Ziora D. Predominance of comorbidities in the detriment of daily activity in sarcoidosis patients. *Adv. Exp. Medicine, Biology – Neuroscience and Respiration*. 2018; 1040: 7–12. DOI: 10.1007/5584\_2017\_87.
15. Judson M.A. Quality of life in sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 38 (4): 546–558. DOI: 10.1055/s-0037-1602589.
16. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Фенотипы саркоидоза. *Пульмонология*. 2012; (5): 53–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-53-55.
- 

## Вклад авторов

Пальчикова И.А. – разработка концепции и дизайна; проведение исследований, формирование базы данных, их анализ и интерпретация; написание и подготовка текста статьи. Денисова О.А. – разработка концепции и дизайна; формирование базы данных, их анализ и интерпретация. Чернявская Г.М. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение для публикации рукописи. Пурлик И.Л. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Калачева Т.П. – разработка концепции и дизайна; написание рукописи статьи. Наумов А.О., Соловьев М.М. – анализ и интерпретация данных.

---

## Сведения об авторах

**Пальчикова Инна Александровна**, врач-пульмонолог, ТОКБ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4968-1110.

**Денисова Ольга Александровна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, врач-ревматолог, ревматологическое отделение терапевтической клиники, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1652-9622.

**Чернявская Галина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0105-2307.

**Пурлик Игорь Леонидович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3757-0173.

**Калачева Татьяна Петровна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4292-7723.

**Наумов Андрей Олегович**, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6532-2420.

**Соловьев Михаил Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9497-1013.

(✉) **Калачева Татьяна Петровна**, e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.11.2021

Подписана в печать 25.05.2021