

*На правах рукописи*

**СИВОКОЗОВ Илья Владимирович**

**БРОНХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА  
И ЭКЗОГЕННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА С УЧЕТОМ  
МИКОТИЧЕСКОЙ КОЛОНИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА**

14.01.25 – Пульмонология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук **Макарьянц Наталья Николаевна**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **Ловачева Ольга Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Визель Александр Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава РТ

**Терпигорев Станислав Анатольевич**, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»

Защита состоится «31» октября 2017 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2; <http://www.critub.ru>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Юхименко Наталья Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких, таких как саркоидоз и экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), является актуальной клинической проблемой. При этом зачастую проведение разграничения между нозологиями в этой группе заболеваний весьма затруднительно и требует инвазивных методов исследования, основным из которых в настоящее время является бронхоскопия с комплексом биопсий. Результаты исследований, посвященных сравнительной эффективности различных видов эндоскопических биопсий разнятся между собой и не позволяют сделать однозначный выбор в пользу того или иного вида биопсии. Так, по данным разных исследователей [Деревянко А. В., 2008; Крюков В. Л., 1983; Филиппов В. П., 2001] эффективность трансбронхиальной биопсии легкого и эндобронхиальной биопсии слизистой бронха в диагностике саркоидоза колеблется от 65% до 82% случаев. Применение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) может помочь подтвердить диагноз у 60% пациентов [Хмелькова Н. Г., 1986]. Данные об эффективности трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) при ЭАА также варьируют в широком диапазоне – от 43-44% [Matsuda 1992] до 92% [Descombes 1997]. Вместе с тем, при ЭАА применение БАЛ по результатам ряда исследований [Антипова А. В., 2011; Лепеха Л. Н., 2011] носит ограниченный характер и позволяет достоверно определить диагноз лишь при остром течении ЭАА.

До сих пор остается спорным вопрос относительно оптимального числа биоптатов при ТББЛ для верификации диагноза. По мнению зарубежных ученых, информативность ТББЛ зависит от числа биоптатов, получаемых при каждом исследовании [Roethe 1980], при этом рекомендуется получение не менее 4 биоптатов. По данным некоторых отечественных исследователей [Деревянко А. В., 2008; Хачатрян Н. Х., 1999] число оптимальных биоптатов колеблется от 1-2 до 4 и более.

Также остается нерешенной проблема факторов, влияющих на эффективность биопсий при саркоидозе и ЭАА. В современной научной литературе данные о влиянии на эффективность эндоскопических бронхобиопсий таких параметров, как длительность течения заболевания, пол, возраст, стаж курения, характер предшествующей терапии отсутствуют.

При анализе полученного при бронхоскопии диагностического материала, наряду с традиционным цитоморфологическим исследованием, важное значение приобретает изучение микотической колонизации респираторного тракта. Широко распространенные в окружающей среде грибы рода *Candida* и *Aspergillus* являются мощными аллергенами, которые, по результатам некоторых работ [Илькович М. М., 2010; Макарьянц Н. Н., 2013]

могут являться как самостоятельным этиологическим фактором ЭАА, так и причиной, индуцирующей реакцию гранулемообразования при саркоидозе. Вместе с тем, крупных исследований, оценивших частоту встречаемости грибов при диффузных заболеваниях легких, равно как и влияние носительства грибов рода *Candida* и *Aspergillus* при саркоидозе и ЭАА, до сих пор проведено не было. При этом не изучено, меняется ли клиническая картина заболевания, характер течения и его длительность.

Особый интерес представляет анализ предшествующей терапии больных ЭАА и саркоидозом как возможной предпосылки для возникновения микотической колонизации респираторного тракта.

### **Степень разработанности проблемы**

Частота выявления и распространенность ЭАА и саркоидоза в России и мире увеличиваются, но многие аспекты дифференциальной диагностики этих заболеваний остаются мало изученными. В частности, до сих пор остается спорным вопрос относительно оптимального соотношения эндоскопических бронхобиопсий – бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) для верификации диагноза. Изучение факторов, влияющих на их эффективность и определение режима выполнения БАЛ и ТББЛ позволяет повысить диагностическую значимость комплексного бронхологического исследования у больных саркоидозом и ЭАА. Важное значение приобретает изучение микотической колонизации респираторного тракта. Широко распространенные в окружающей среде грибы рода *Candida* и *Aspergillus* могут являться как самостоятельным этиологическим фактором ЭАА, так и состоянием, сопутствующим саркоидозу. Неизвестно, меняется ли клиническая картина заболевания, характер его течения и длительность под влиянием носительства грибов рода *Candida* и *Aspergillus* при саркоидозе и ЭАА. В этой связи определение частоты микотической колонизации респираторного тракта при саркоидозе и ЭАА, факторов, влияющих на ее развитие, а также особенностей клинико-функциональных, рентгенологических и цитоморфологических проявлений заболеваний при носительстве грибов рода *Candida* и *Aspergillus* позволяют улучшить подходы к диагностике и лечению таких пациентов.

### **Цель исследования**

Совершенствование дифференциальной диагностики саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита по материалам чрезбронхиальной биопсии легкого и бронхоальвеолярного лаважа, с учетом колонизации терминальных отделов респираторного тракта грибами *Candida* и *Aspergillus*.

### **Задачи исследования**

1. Определить эффективность бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной биопсии легкого в дифференциальной диагностике саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита по материалам цитологического и морфологического исследования и различных режимов применения данных методов.
2. Определить частоту выявления ДНК грибов *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом по результатам полимеразной цепной реакции жидкости бронхоальвеолярного лаважа
3. Оценить параметры эндопульмональной цитограммы жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от наличия ДНК грибов *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*.
4. Сравнить клиническую симптоматику у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом с наличием и отсутствием колонизации респираторного тракта грибами *Candida* и *Aspegillus*.
5. Оценить показатели вентиляции и газообмена у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом в зависимости от колонизации грибами *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* периферических отделов респираторного тракта.
6. Выявить характер изменений легочной ткани по данным КТВР у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом с наличием/отсутствием колонизации респираторных отделов легких грибами *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена сравнительная оценка различных видов эндоскопических бронхобиопсий в дифференциальной диагностике диффузных болезней легких, таких как саркоидоз и ЭАА. Доказана необходимость комплексного применения цитологического и гистологического исследования жидкости БАЛ и материалов ТББЛ для повышения эффективности диагностики этих заболеваний.

Впервые установлена частота колонизации респираторного тракта плесневыми и дрожжеподобными грибами у пациентов с саркоидозом и ЭАА по данным полимеразной цепной реакции жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Показана взаимосвязь колонизации со стажем курения, длительностью и интенсивностью предшествующей глюкокортикостероидной терапии. Определены цитологические особенности жидкости

бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) у больных ЭАА и саркоидозом при колонизации респираторного тракта грибами различного рода.

Выявлено, что при колонизации грибами рода *Candida* у пациентов с саркоидозом и ЭАА возрастает доля нейтрофилов и общий цитоз лаважной жидкости. При колонизации грибами рода *Aspergillus* доля нейтрофилов увеличивается только у лиц с острым вариантом течения ЭАА. Обобщены и выделены характерные компьютерно-томографические (КТ) особенности саркоидоза и ЭАА, сопровождающиеся колонизацией респираторного тракта грибами. Показана их взаимосвязь с клинической картиной заболевания и функциональными отклонениями.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате исследования показана необходимость выполнения различных видов эндоскопических бронхобиопсий: ТББЛ и БАЛ для проведения дифференциальной диагностики саркоидоза и ЭАА. Определен оптимальный объем и количество диагностического материала для пациентов с саркоидозом и ЭАА, необходимый для окончательной верификации диагноза. Установлены факторы, влияющие на эффективность биопсий у пациентов с саркоидозом и ЭАА, на основании которых выполнено математическое моделирование, позволяющее рассчитать получение диагностически значимого материала. Выявлены демографические критерии у пациентов с саркоидозом и ЭАА (возраст, стаж курения, индекс массы тела), влияющие на эффективность эндоскопических бронхобиопсий.

Показана высокая диагностическая значимость бронхологических методов с получением материалов биопсии легкого и особенно жидкости БАЛ для последующего определения ДНК грибов рода *Aspergillus* и рода *Candida* методом ПЦР, что включает их в обязательную диагностическую программу обследования больных саркоидозом и ЭАА. Установлено, что колонизация респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* и рода *Candida* у пациентов с саркоидозом отмечается в 24% случаев, а у пациентов с ЭАА в 26% случаев. Определены особенности клинических проявлений и течения саркоидоза и ЭАА у лиц с колонизацией респираторного тракта плесневыми и дрожжеподобными грибами.

### **Методология и методы диссертации**

Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача совершенствования дифференциальной диагностики саркоидоза и ЭАА по материалам чрезбронхиальной биопсии легкого и бронхоальвеолярного лаважа, с учетом колонизации терминальных отделов респираторного тракта грибами *Candida* и *Aspergillus*, за счет разработки новых диагностических подходов.

Объектом исследования являются пациенты с саркоидозом и ЭАА. Предметом исследования послужили клинико-рентгенологические, эндоскопические, цитоморфологические, функциональные показатели пациентов с различным статусом колонизации респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* и *Candida* по результатам молекулярно-генетического исследования. Гипотеза исследования предполагает разные значения диагностической эффективности бронхобиопсий в зависимости от ряда прогностических факторов. Также гипотеза исследования предполагает разный характер клинико-рентгенологических, цитологических и функциональных проявлений саркоидоза и ЭАА в зависимости от статуса колонизации терминальных отделов респираторного тракта грибами *Candida* и *Aspergillus*. Гипотезы должны найти свое отражение не только в клинико-рентгенологических и функциональных особенностях исследуемых заболеваний, но и в эндоскопических, цитоморфологических, молекулярно-генетических показателях, с использованием такого информативного клинического материала, как биоптаты легкого и жидкость бронхоальвеолярного лаважа.

Для решения поставленных задач были использованы эмпирические методы (наблюдение, описание) и универсальные методы научного познания (анализ, синтез, индукция, дедукция).

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

1. На основании изучения различных методов эндоскопических биопсий показано, что максимальная эффективность диагностики достигается при комплексном их применении, и составляет у пациентов с саркоидозом 83% случаев, у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом 70% случаев.

2. Установлена высокая диагностическая значимость жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом для определения колонизации респираторного тракта плесневыми и дрожжеподобными грибами путем определения их ДНК методом ПЦР.

3. Изучен характер цитологической картины жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* и рода *Candida*.

4. Показана взаимосвязь предшествующей терапии ГКС с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* у пациентов с саркоидозом: лечение короткими курсами (11,5 недель), но высокими дозами препаратов (31,7 мг суточной дозы в пересчете на преднизолон).

5. Установлено, что лечение ГКС больных с экзогенным аллергическим альвеолитом не оказывает влияния на колонизацию респираторного тракта грибами обоих

родов. Обнаружение ДНК грибов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у таких пациентов следует расценивать как возможный этиологический фактор заболевания.

6. Доказано, что колонизация респираторного тракта грибами у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом сопровождается клиническим значимым ухудшением газообменной функции легких, снижением толерантности к физической нагрузке, появлением бронхоэктазов и воспалительных изменений в легочной ткани на КТВР.

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

Достоверность полученных результатов обеспечивается глубоким анализом научной литературы по теме исследования, достаточным объемом проведенного исследования, использованием методик, адекватных поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Достоверность первичных материалов подтверждена и не вызывает сомнения.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, клинико-диагностического отдела, отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии и научно-организационного отдела.

Материалы диссертации доложены на XXI Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011), XXI Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная медицинская помощь (состояние, проблемы, перспективы развития)» (Москва, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2011), XXII Конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, 2012), Научно-практической конференции «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2012), XXIII Конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, 2013), XXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), III Международном Микологическом Форуме (Москва, 2015), XXVI Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертации соответствует специальности 14.01.25- «Пульмонология» (Медицинские науки) и области исследования: п.2, п.5.

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

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику отделения эндоскопии, терапевтических отделений отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 8 работ в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 207 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 9 рисунками. Библиография содержит 206 источников, в том числе 64 отечественных и 142 зарубежных автора.

### **Материалы и методы**

Всего было обследовано 129 пациентов с установленным диагнозом саркоидоза и 79 человек с экзогенным аллергическим альвеолитом, находившихся на обследовании и лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Большинство пациентов в группе саркоидоза составили женщины (73 пациента из 129, или 56,5%), такое же соотношение имело место и для экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) - 45 из 79 пациентов, или 56,9%. Возраст пациентов в группе пациентов с саркоидозом колебался от 16 до 69 лет у женщин (в среднем 41 год), и от 16 до 65 лет у мужчин (в среднем 36 лет). В группе ЭАА у женщин возраст колебался от 19 до 73 лет (в среднем 49,7 лет), и от 20 до 73 у мужчин (в среднем 45,6 года).

Все обследуемые пациенты подвергались осмотру, при котором оценивалась клиническая картина заболевания. Клиническая картина выражалась кумулятивным индексом (КИ), отражающим интегральную цифровую индексацию выраженности клинических симптомов: одышки, интоксикации, кашля, хрипов или крепитации при аускультации, оцененных в баллах.

При обследовании больных оценивались следующие параметры: пол, возраст, индекс массы тела, срок течения болезни в неделях от момента появления первых симптомов/рентгенологических изменений. Отдельно анализировался характер предшествующего лечения пациентов.

Всем пациентам выполнялся общий клинический и биохимический анализ крови, компьютерная томография органов грудной клетки с последующей полуколичественной оценкой рентгенологических изменений по шкале CRP [Watters, 1986]. Учитывался альвеолярный компонент по занимаемой площади симптома «матового стекла» и

диссеминации и распространенность интерстициального компонента по признаку «сотового легкого» и утолщению межлобулярных септ. Оба из указанных компонентов оценивали по пятибалльной шкале.

Всем больным проводили спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких для окиси углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и определение газов артериализированной капиллярной крови. В качестве функциональных показателей использовали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%), диффузионную способность легких (ДЛЗд), показатель удельной диффузии (ДЛЗд/АО). Во всех пробах крови определяли парциальное напряжение кислорода (РаО<sub>2</sub>), парциальное напряжение двуокиси углерода (РаСО<sub>2</sub>), альвеолокапиллярный градиент (АаДО<sub>2</sub>), насыщение крови кислородом (SaО<sub>2</sub>). Границей нормальных показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ДЛЗд и ДЛЗд/АО считали 80% от должной величины, РаО<sub>2</sub> – 80 мм. рт. ст., РаСО<sub>2</sub> – 35-45 мм. рт. ст.

Пациентам с экзогенным аллергическим альвеолитом выполняли тест шестиминутной ходьбы согласно актуальным международным рекомендациям [Casanova 2011].

Всем пациентам выполнялось комплексное бронхологическое исследование, включавшее осмотр слизистой оболочки бронхиального дерева, проведение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) объемом не менее 80 мл, и трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) с последующим цитологическим, гистологическим и молекулярно-генетическим (детекция ДНК *A. Fumigatus* и *S. Albicans* методом ПЦР) исследованием материала.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ данных проводился в среде MS Excel и Statistica, с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки, регрессионного и факторного анализа данных.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При бронхоскопии у 76% пациентов с саркоидозом выявлена эктазия сосудов слизистой крупных бронхов, умеренная компрессия устьев долевых и сегментарных бронхов (60%). Среди пациентов с ЭАА эктазия сосудов была отмечена в 52% случаев, в 66% - диффузный двусторонний неспецифический бронхит. При выполнении ТББЛ у пациентов с саркоидозом для гистологического исследования получены образцы у 122

человек (97,6%), среди пациентов с ЭАА - у 61 из 64 пациентов (95,3%). Легочная ткань в материале ТББЛ по данным гистологического исследования при саркоидозе обнаруживалась в 113 из 122 биопсий (92,6%), при ЭАА – в 43 из 61 биоптата (70,5%). По данным гистологического исследования при саркоидозе гранулема или ее компоненты обнаруживались в 83 из 113 биопсий, содержащих легочную ткань (73,4%). Среди всех пациентов с саркоидозом, для которых был получен хотя бы один биоптат, пригодный для гистологического исследования, общая информативность биопсий по данным морфологии составила 70,5% (86 из 122).

При ЭАА биоптаты ТББЛ, содержащие гистологические опорные признаки, были получены в 67,4% (29 из 43 биопсий, содержащих легочную ткань). Среди всех пациентов с ЭАА, для которых был получен хотя бы один биоптат, пригодный для гистологического исследования, общая информативность биопсий по данным морфологии составила 50,1%.

Образцы для цитологического исследования были получены у всех пациентов, которым выполнялась ТББЛ (125 в группе саркоидоза, 64 – в группе ЭАА). По данным цитологического исследования при саркоидозе гранулема или ее компоненты обнаруживались в 43 из 125 биопсий (34,4%). По данным цитологического исследования при ЭАА патогномичные изменения обнаруживались в 13 из 64 биопсий (20,3%).

Материал, пригодный для цитологического исследования, был получен в 128/129 исследований при саркоидозе, и в 77/79 случаях среди пациентов с ЭАА.

Характер цитограммы жБАЛ, характерный для саркоидоза (лимфоцитарный или смешанный) был выявлен у 76 из 129 пациентов в этой группе, что дает эффективность жидкостной биопсии, равную 58,9%. В группе пациентов с ЭАА цитограмма жБАЛ, более характерная для ЭАА (лимфоцитарный, смешанный или эозинофильный) была выявлена у 40/79 пациентов, с эффективностью 50,6%.

Сопоставление данных цитологического и морфологического исследований биоптатов легкого, а также цитограммы жБАЛ позволили подтвердить диагноз саркоидоза у 107/129 пациентов (диагностическая эффективность 82,9%), а диагноз ЭАА – у 55/79 пациентов (диагностическая эффективность 69,6%). Данные по эффективности каждого из видов биопсий в отдельности и суммарно у пациентов исследуемых групп приведены в таблице 1.

Проведен поиск факторов, влияющих на эффективность биопсий при диагностике саркоидоза и ЭАА. Эффективность ТББЛ по данным морфологического исследования при саркоидозе была достоверно выше у мужчин в сравнении с женщинами (77,6% в сравнении с 54,5%, соответственно). Цитологическое исследование жидкости БАЛ наоборот, было чаще информативным у женщин, нежели у мужчин (68,1% и 48,3%, соответственно).

Эффективность ТББЛ среди пациентов с ЭАА по данным цитологии была выше у женщин, нежели у мужчин (28,6% в сравнении с 13,9%, соответственно).

Таблица 1. Общая эффективность БАЛ и ТББЛ в диагностике саркоидоза и ЭАА по материалам цитологического и гистологического исследований

Группа	Вид биопсии				
	ТББЛ - гистология	ТББЛ – цитология	жБАЛ - цитология	Общая ТББЛ	Общая
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)
<b>Саркоидоз</b>					
ВГЛУ	5 (45,5)	4 (36,4)	7 (58,3)	6 (50)	10 (83,3)
ВГЛУ и/или легких	71 (69,6)	34 (32,8)	62 (57,9)	77 (72)	89 (82,4)
Генерализованный	7 (77,8)	5 (55,5)	7 (70)	8 (80)	8 (80)
Итого	83 (64,3)	43(33,33)	76(58,91)	91(70,5)	107 (82,9)
<b>ЭАА</b>					
Острое течение	4 (30,1)	3 (23,1)	10 (58,8)	6 (35,3)	12 (70,6)
Подострое течение	9 (47,4)	6 (31,6)	8 (38,1)	11 (52,4)	15 (71,4)
Хронич. течение	16 (55,2)	4 (12,5)	22(53,7)	16 (39)	28 (68,3)
Итого	29 (36,7)	13 (16,5)	40 (50,63)	33 (41,77)	55 (69,62)

При саркоидозе эффективность цитологического исследования лаважной жидкости прямо коррелировала с выраженностью воспалительных проявлений по данным РКТ, а также наличием аденопатии средостения. Негативное влияние на эффективность данной модальности бронхобиопсий оказывали длительность течения заболевания, а также индекс курения. Общая эффективность бронхобиопсий по данным корреляционного анализа, находилась в прямой зависимости от количества биоптатов при ТББЛ ( $r=0,17$ ), и в обратной зависимости от длительности течения заболевания ( $r=-0,11$ ). Все выявленные корреляционные взаимосвязи по степени выраженности носили малый характер (не превышая пограничное значение 0,3).

При ЭАА диагностическая эффективность ТББЛ по данным гистологии прямо коррелировала с наличием проявлений «матового стекла» по данным РКТ ( $r=0,16$ ). Эффективность цитологического исследования ТББЛ находилась в прямой зависимости от числа биоптатов ( $r=0,31$ ) и в обратной – от наличия аденопатии средостения ( $r=-0,26$ ). Одновременно, эффективность цитологического исследования лаважной жидкости не показала достоверной связи ни с одним из анализируемых факторов. Общая же эффективность бронхобиопсий по данным корреляционного анализа, находилась в прямой

зависимости от количества биоптатов при ТББЛ ( $r=0,22$ ), и в обратной зависимости от стажа курения ( $r=-0,23$ ).

Для определения комплексной взаимосвязи выявленных при корреляционном анализе факторов, влияющих на эффективность бронхобиопсий у пациентов с саркоидозом и ЭАА, было проведено построение математической модели методом линейного регрессионного анализа. У пациентов с саркоидозом было построено две статистически значимых математических модели, отражающих влияние различных факторов на общую эффективность бронхобиопсий (модель 1), а также на эффективность цитологического исследования жБАЛ (модель 2). Параметры данных моделей приведены ниже.

Общая эффективность биопсий: пол ( $x_1$ ), число биоптатов ( $x_2$ ), срок течения болезни ( $x_3$ )

$$y = 0,038 \times x_1 + 0,06 \times x_2 - 0,004 \times x_3 + 0,794 \quad (1)$$

Эффективность цитологического исследования материала жБАЛ:

пол ( $x_1$ ), индекс курения ( $x_2$ ), срок течения болезни ( $x_3$ ), шкала воспаления ( $x_4$ ), лимфаденопатия ( $x_5$ )

$$y = 0,195 \times x_1 - 0,013 \times x_2 - 0,0004 \times x_3 + 0,07 \times x_4 + 0,636 \times x_5 - 0,239 \quad (2)$$

У пациентов с ЭАА была построена одна статистически значимая математическая модель, отражающая влияние различных факторов на общую эффективность бронхобиопсий (модель 3).

Общая эффективность биопсий: число биоптатов ( $x_1$ ), индекс курения ( $x_2$ )

$$y = 0,076 \times x_1 - 0,01 \times x_2 + 0,651 \quad (3)$$

Была проведена оценка значения результатов бронхологического исследования для установления окончательного диагноза у пациентов с саркоидозом и ЭАА. В группе пациентов с саркоидозом правильный диагноз к моменту проведения бронхологического обследования был поставлен 106 (82,2%) из 129 пациентов, частота диагностических ошибок составила 17,8% (23 из 129 пациентов).

Среди пациентов с ЭАА правильный диагноз к моменту проведения бронхологического обследования был поставлен у 39 (49,4%) из 79 пациентов, частота диагностических ошибок достигла 50,6% (у 40 из 79 пациентов)

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проведено исследование на наличие в жБАЛ ДНК грибов *Aspergillus* и *Candida*, результаты исследования представлены в таблице 2. Все случаи выявления в материале жБАЛ методом ПЦР ДНК грибов *A. Fumigatus* и *S. Albicans* расценивались как колонизация. Данные о частоте выявления микотической колонизации респираторного тракта у пациентов с саркоидозом и ЭАА представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота колонизации респираторного тракта грибами при саркоидозе и ЭАА

Группа	Частота выявления		
	A. fumigatus	C. albicans	Итого
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
<b>Саркоидоз</b>			
ВГЛУ	2 (16,7)	1 (8,3)	3 (25,0)
ВГЛУ и/или легких	20 (18,7)	7 (6,5)	25 (23,4)
Генерализованный	-	3 (30,0)	3 (30,0)
Итого	22 (17,1)	11 (8,5)	31 (24,0)
<b>ЭАА</b>			
Острое течение	3 (17,7)	3 (17,7)	6 (35,3)
Подострое течение	3 (14,3)	2 (9,5)	5 (19,1)
Хроническое течение	7 (17,1)	5 (12,2)	10 (24,4)
Итого	13 (16,5)	10 (16,7)	21 (26,6)

У 31 из 129 пациентов с саркоидозом (24,0%) установлено наличие ДНК грибов. Общая частота микотической колонизации респираторного тракта у пациентов с саркоидозом разных групп была сопоставимой, и колебалась от 23% при сочетанном поражении средостения и легочной паренхимы, до 30% при генерализации процесса.

Проанализированы факторы, потенциально способные оказывать влияние на частоту колонизации респираторного тракта грибами у пациентов с саркоидозом. Выявлено, что аспергиллы выявлялись чаще у мужчин (14/22, или 63,6%), кандиды же наоборот, чаще выявлялись у женщин (7/11, или 63,6%). Среди пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* имело место достоверное повышение массы тела и индекса курения (84,5 кг и 6,3 п/лет, соответственно) в сравнении с пациентами без таковой (76,1 кг и 2,3 п/лет, соответственно). У пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Candida* не было отмечено ни одного достоверного различия по анализируемым параметрам в сравнении с пациентами без таковой. Также проанализированы характеристики саркоидоза и данные по его лечению с учетом колонизации респираторного

У пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* отмечалась достоверно меньшая длительность предшествующей кортикостероидной терапии в сравнении с пациентами без таковой (11,5 и 29,5 недель, соответственно). Одновременно зафиксирована большая доза ГКС при назначении терапии, в сравнении с пациентами без колонизации грибами (31,7 и 18,3 мг/сут по преднизолону, соответственно).

При этом кумулятивная доза ГКС за время курса терапии в пересчете на преднизолон для пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* составила 364 мг, а для пациентов без колонизации составила 539 мг, различие между ними было достоверным ( $p < 0,05$ ). В отношении грибов рода *Candida* каких-либо достоверных отличий для анализируемых показателей отмечено не было.

В группе пациентов с ЭАА частота выявления ДНК грибов составила 21/79 пациентов (26,6%). Общая частота микотической колонизации респираторного тракта у пациентов с ЭАА разных групп была различной, и колебалась от 19% при подостром течении ЭАА, до 35% при остром течении. В целом у пациентов с ЭАА частота колонизации респираторного тракта разными видами грибов оказалась сопоставимой, составив 16,5% для аспергилл и 16,7% для кандид ( $p > 0,05$ ). У двух пациентов отмечено сочетанное выявление ДНК грибов *A. fumigatus* и *C. Albicans* в материале жБАЛ.

Проанализированы факторы, потенциально способные оказывать влияние на частоту колонизации респираторного тракта грибами у пациентов с ЭАА. Колонизация аспергиллами при ЭАА не была ассоциирована с какими-либо изменениями в анализируемых параметрах. Колонизация кандидами сопровождалась достоверным повышением возраста и индекса курения в сравнении с подгруппой пациентов без колонизации (56,6 года и 11,6 п/лет для пациентов с колонизацией и 48,3 года и 3,4 п/лет для для пациентов без таковой, соответственно). Длительность заболевания у пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* была большей в сравнении с пациентами без таковой (151 и 76 недель, соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом достоверных различий в частоте назначения кортикостероидной терапии, либо в ее длительности или интенсивности ни для одной из подгрупп отмечено не было.

Выполнен анализ параметров эндопульмональной цитограммы жБАЛ в зависимости от статуса микотической колонизации респираторного тракта у пациентов с саркоидозом и ЭАА. У пациентов с саркоидозом колонизация респираторного тракта аспергиллами не была ассоциирована с изменениями параметров цитограммы. Колонизация респираторного тракта кандидами при саркоидозе сопровождалась достоверным повышением содержания нейтрофилов в жБАЛ до 13,4%. Среди пациентов ЭАА с колонизацией респираторного тракта грибами *Candida* имеет место повышение нейтрофилеза жБАЛ в сравнении с пациентами без колонизации – 22,7% и 13,2% соответственно ( $p < 0,05$ ), а также повышение цитоза лаважной жидкости (0,27 и 0,11 млн клеток, соответственно,  $p < 0,05$ ). Колонизация респираторного тракта грибами *Aspergillus* у пациентов с ЭАА не сопровождалась различиями исследуемых показателей.

При анализе клинических проявлений заболеваний в зависимости от статуса колонизации респираторного тракта грибами достоверных различий для отдельных видов грибов *S. albicans* и *A. fumigatus* выявлено не было. Поэтому нами был проведен анализ объединенных подгрупп пациентов с колонизацией респираторного тракта любым из указанных видов грибов как при саркоидозе, так и при ЭАА.

Отмечено нарастание выраженности интоксикации у пациентов с саркоидозом ВГЛУ и/или легких в сравнении с пациентами без колонизации (0,55 и 0,79 балла соответственно,  $p < 0,05$ ). Значения КИ проявлений заболевания при колонизации респираторного тракта грибами были больше для указанных подгрупп в сравнении с пациентами без колонизации грибами (2,67 и 1,45 баллов при поражении ВГЛУ и /или легких и 2,97 и 1,75 баллов при генерализованном течении процесса, соответственно,  $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей КИ клинических проявлений болезни у пациентов с ЭАА без колонизации респираторного тракта грибами и с таковой, было зарегистрировано большее количество хрипов в легких (0,8 и 1 балл, соответственно) при хроническом течении болезни, а также более выраженные явления одышки (1,17 и 2,14 балла соответственно,  $p < 0,05$ ) и интоксикации (0 баллов и 0,63 балла соответственно,  $p < 0,05$ ) при подостром течении болезни в сравнении с пациентами без колонизации. Для хронического течения заболевания наблюдались различия по тем же показателям – одышки (2,2 и 2,72 балла,  $p < 0,05$ ) и интоксикации (0 и 0,82 балла,  $p < 0,05$ ). В целом отмечалось существенное ухудшение клинической картины при подостром и хроническом течении болезни у пациентов с колонизацией респираторного тракта грибами в сравнении с пациентами без колонизации.

Выполнен анализ состояния вентиляционной и газообменной функции легких в зависимости от статуса микотической колонизации респираторного тракта у пациентов с саркоидозом и ЭАА. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Среди пациентов с саркоидозом колонизация аспергиллами ассоциировалась со снижением средних величин показателей ОФВ1 и ЖЕЛ в сравнении с пациентами без нее (89,5% и 87,2% при наличии колонизации в сравнении с 99,5% и 95,5% без таковой,  $p < 0,05$ ). Колонизация грибами *Candida* также ассоциировалась со снижением средних величин показателей ОФВ1 и ЖЕЛ в сравнении с пациентами без колонизации (93,3% и 86,9% при наличии колонизации в сравнении с 99,5% и 95,5% без таковой,  $p < 0,05$ ). Однако, показатели эти оставались в пределах референсных значений.

При колонизации респираторного тракта грибами *Aspergillus* и *Candida* отмечено достоверное снижение средних значений ДЛзд до 72,5% д. в. и 68,3% д. в., соответственно, в сравнении с уровнем ДЛзд в 82,8% д. в. при отсутствии колонизации.

Таблица 3. Средние величины показателей вентиляционной функции и газообмена у пациентов с саркоидозом с учетом колонизации респираторного тракта грибами *Aspergillus/Candida*

Показатели, ед. изм	Характер колонизации		
	Отсутствует	<i>A.fimigatus</i>	<i>C.albicans</i>
	M±m	M±m	M±m
ЖЕЛ, % д.в.	99,5±1,6	89,5±3,9*	93,3±2,2*
ОФВ <sub>1</sub> , % д. в.	95,5±1,6	87,2±3,7*	86,9±4,2*
ДЛЗд, % д. в.	82,8±0,9	72,5±3,9*	68,3±3,3*
ДЛЗд/АО % д.в.	91,8±1,1	86,4±3,1*	85,3±2,4*
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	79,4±0,9	73,4±2,1*	72,6±2,9*
АаДО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	24,8±0,9	29,2±1,9*	30,7±3,3*

\* p<0,05 – сравнение данной группы с группой без колонизации грибами

Сходная ситуация наблюдается и в отношении показателя ДЛЗд/АО (86,4% д. в. и 85,3% д. в. при наличии колонизации *Aspergillus* и *Candida*, в сравнении с уровнем ДЛЗд/АО в 91,8% д. в. при ее отсутствии, p<0,05). Отмечено достоверное снижение средних величин РаО<sub>2</sub> с 79,4 мм рт ст у пациентов без колонизации, до 73,4 и 72,6 мм рт ст при колонизации респираторного тракта *Aspergillus* и *Candida*, соответственно. У пациентов с саркоидозом нарастает и значение АаДО<sub>2</sub> с 24,8 до 29,2 и 30,7 мм рт ст для групп с отсутствием колонизации, и колонизацией аспергиллами и кандидами, соответственно (p<0,05).

У пациентов с ЭАА достоверные различия анализируемых показателей вентиляции и газообмена в зависимости от статуса микотической колонизации выявлены не были. Однако, колонизация аспергиллами ассоциировалась с большей степенью десатурации после теста шестиминутной ходьбы в сравнении с контролем (88,6% и 91,3% соответственно, p<0,05), а также сокращением пройденной дистанции с 380 до 344 м, соответственно (p<0,05). Отмечено повышение значений ЧСС после выполнения теста (136 в минуту при наличии колонизации аспергиллами в сравнении с 122,5 в группе контроля, p<0,05). Одновременно у пациентов с наличием колонизации аспергиллами отмечалось повышение степени утомляемости и одышки по шкале Борга до теста в сравнении с пациентами без нее (3,8 и 3,6 балла при наличии колонизации в сравнении с 2,9 и 2,8 балла в группе контроля, p<0,05). Также было отмечено достоверное повышение степени утомляемости после проведения теста у пациентов с наличием колонизации аспергиллами (6,6 балла при наличии колонизации и 5,2 балла без колонизации). При колонизации

респираторного тракта грибами рода *Candida* у пациентов с ЭАА изменений толерантности к физической нагрузке выявлено не было.

Среди пациентов с саркоидозом и ЭАА, включенных в исследование, был проведен анализ компьютерно-томографических изменений в зависимости от статуса микотической колонизации респираторного тракта. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. КТ-изменения у пациентов с саркоидозом и ЭАА в зависимости от статуса колонизации респираторного тракта грибами *Aspergillus/Candida*

Показатели, ед. изм	Характер колонизации		
	Отсутствует	<i>A.fimigatus</i>	<i>C.albicans</i>
	M±m	M±m	M±m
<b>Саркоидоз</b>			
Шкала воспаления CRP, баллы	2,13±0,12	2,75±0,2*	2,44±0,41
Шкала фиброза CRP, баллы	0,55±0,06	1,15±0,17*	1,44±0,29*
Бронхоэктазы, %	5,3±2,3	30,0±10,5*	33,3±16,7*
Сотовое легкое, %	3,2±1,8	25,0±9,9*	22,2±14,9*
Фиброз, %	40,4±5,1	70,0±10,5*	55,6±17,5
<b>ЭАА</b>			
Шкала воспаления CRP, баллы	3,22±0,12	3,55±0,21	3,13±0,23
Шкала фиброза CRP, баллы	1,43±0,11	1,45±0,25	1,38±0,38
Бронхоэктазы, %	27,59±5,92	36,36±15,21	87,50±12,50*
Сотовое легкое, %	36,21±6,37	27,27±14,08	50,00±18,90
Фиброз, %	67,24±6,22	63,64±15,21	87,50±12,50

\*  $p < 0,05$  – сравнение данной группы с группой без колонизации грибами

У пациентов с саркоидозом при колонизации аспергиллами имела место достоверно большая выраженность воспалительных изменений по полуколичественной шкале CRP. При этом у пациентов с аспергиллами достоверно чаще фиксировалось поражение интерстиция и развитие фиброза (1,15 и 0,55 единиц при колонизации и без таковой), с нарастанием частоты фибротических изменений с 40% при отсутствии колонизации аспергиллами до 70% при ее наличии ( $p < 0,05$ ). Отмечено значительное повышение частоты обнаружения бронхоэктазов при колонизации аспергиллами (с 5,3% до 30%,  $p < 0,05$ ).

Колонизация респираторного тракта грибами *Candida* при саркоидозе сопровождалась рентгенологическими изменениями, сходными с таковыми при

колонизации аспергиллами. Не было отмечено достоверного повышения выраженности воспалительных изменений в легочной ткани, хотя степень фибротических изменений по шкале CRP при колонизации кандидами была большей, чем при колонизации аспергиллами (1,44 и 0,55 баллов при колонизации кандидами и без нее,  $p < 0,05$ ). Среди пациентов с наличием ДНК кандид в жБАЛ 33% имели рентгенологические признаки бронхоэктазов по данным КТ (в сравнении с 5,3% при отсутствии таковой,  $p < 0,05$ ). Нарастала частота выявления участков «сотового легкого», которая достигала 22,2% при колонизации кандидами в сравнении с 3,2% при ее отсутствии ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с ЭАА колонизация респираторного тракта аспергиллами не сопровождалась какими-либо достоверными изменениями частоты выявления рентгенологических симптомов. Колонизация кандидами при ЭАА характеризовалась значительным нарастанием частоты бронхоэктазов по данным КТ (28% при отсутствии колонизации и 88% при ее наличии,  $p < 0,05$ ).

Особый интерес представлял анализ данных о динамике КТ-изменений у пациентов с саркоидозом и ЭАА после проведения курса терапии ГКС, результаты анализа приведены в таблице 5.

Таблица 5. Динамика КТ-изменений у пациентов с саркоидозом и ЭАА в зависимости от статуса колонизации респираторного тракта грибами *Aspergillus/Candida*

Показатели		Наличие колонизации		
		Отсутствует	<i>A.fimigatus</i>	<i>C.albicans</i>
		M±m	M±m	M±m
<b>Саркоидоз</b>				
Шкала воспаления CRP, баллы	До	2,13±0,12	2,75±0,2*	2,44±0,41
	После	1,43±0,09#	1,9±0,18*#	1,56±0,29#
Шкала фиброза CRP, баллы	До	0,55±0,06	1,15±0,17*	1,44±0,29*
	После	0,54±0,06	1,1±0,17*	1,44±0,29*
<b>ЭАА</b>				
Шкала воспаления CRP, баллы	До	3,22±0,12	3,55±0,21	3,13±0,23
	После	2,05±0,11#	2,46±0,25#	1,87±0,4#
Шкала фиброза CRP, баллы	До	1,43±0,11	1,45±0,25	1,38±0,38
	После	1,33±0,12#	1,37±0,24	1,38±0,38

\*  $p < 0,05$  при сравнении данной группы с группой без колонизации

#  $p < 0,05$  при сравнении внутри данной группы до и после лечения

Среди пациентов с саркоидозом независимо от статуса микотической колонизации респираторного тракта, после четырех недель терапии кортикостероидами имело место улучшение показателей по шкале интерстициального воспаления у всех пациентов ( $p < 0,05$ ). Тем не менее, даже после терапии, интенсивность воспалительных изменений при колонизации респираторного тракта аспергиллами была выше, чем у пациентов без нее (1,9 и 1,43 балла, соответственно,  $p < 0,05$ ). Выраженность явлений фиброза через месяц после начала терапии не претерпела существенных изменений, и по-прежнему, как и до начала лечения, была большей при микотической колонизации.

При анализе объединенной группы пациентов с ЭАА было показано, что на фоне лечения выраженность воспалительных изменений как при микотической колонизации грибами, так и без таковой достоверно снижается. При этом степень снижения рентгенологических проявлений воспаления была примерно одинаковой между всеми группами и составляла примерно 30-35%. Как до, так и после терапии достоверных отличий между пациентами с колонизацией респираторного тракта грибами или без таковой, отмечено не было. У пациентов без микотической колонизации респираторного тракта наблюдалось достоверное уменьшение выраженности явлений фиброза (с 1,43 до 1,33 балла,  $p < 0,05$ ). При наличии микотической колонизации достоверного снижения выраженности фибротических изменений после 4 недель терапии отмечено не было.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлена высокая эффективность комплексного применения бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной биопсии легкого в дифференциальной диагностике саркоидоза (83%) и экзогенного аллергического альвеолита (70%).
2. По данным математического моделирования показано, что у пациентов с саркоидозом каждый полученный биоптат легочной ткани при трансбронхиальной биопсии легкого повышает информативность биопсии на 6%, а у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом – на 8% (в диапазоне от 1 до 4 биоптатов). Каждый дополнительный месяц длительности заболевания до момента верификации снижает информативность трансбронхиальной биопсии легкого на 2% у пациентов с саркоидозом. У пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом рост индекса курения на 1 п/год снижает информативность биопсий на 1%.
3. Частота колонизации легочной ткани грибами *Aspergillus* и *Candida* у пациентов с саркоидозом по данным ПЦР жидкости бронхоальвеолярного лаважа достигает 24%, частота колонизации при экзогенном аллергическом альвеолите достигает 26,6%. При саркоидозе колонизация респираторного тракта аспергиллами выявляется

преимущественно у мужчин (63,6%) с большим индексом курения (6,3 п/лет в сравнении с 2,3 п/лет при отсутствии колонизации). Колонизация респираторного тракта кандидами чаще выявляется у женщин (63,6%). Для пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом с колонизацией периферических отделов легких кандидами характерно высокое значение индекса курения (11,6 п/лет при сравнении с 3,4 п/лет при отсутствии колонизации).

4. Колонизация респираторного тракта аспергиллами при саркоидозе наблюдается у пациентов с коротким (11,5 нед) и интенсивным (31,7 мг суточной дозы в пересчете на преднизолон) курсом предшествующей терапии системными глюкокортикостероидами. У пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом статус колонизации респираторного тракта грибами не зависит от предшествующей кортикостероидной терапии.

5. При колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* у пациентов с саркоидозом отмечается повышение доли нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (13,44%), а у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом – до 22,65% с нарастанием общего цитоза лаважной жидкости до 0,268 млн клеток. Колонизация респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом сопровождается повышением нейтрофилеза жидкости бронхоальвеолярного лаважа до 23,3%, но только при остром течении заболевания.

6. Установлено, что колонизация респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* у пациентов с саркоидозом сопровождается интоксикационным синдромом (0,79 баллов) и выраженностью одышки до 1,51 балла по шкале MRC. При колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом отмечается большая выраженность симптомов интоксикации (0,82 балла) и одышки (2,72 балла по шкале MRC), с преобладанием указанных изменений при хроническом течении болезни.

7. У пациентов с саркоидозом при колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* функциональные нарушения проявляются клинически значимым ухудшением показателей газообмена: снижением  $PaO_2$  до 72,6 мм рт ст, нарастанием альвеоло-капиллярного градиента до 30,7 мм рт ст, и снижением диффузионной способности до 68,3%.

8. У пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом степень выраженности функциональных нарушений при колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* и без таковой не отличается. Колонизация

респираторного тракта аспергиллами у пациентов с ЭАА проявляется снижением толерантности к физической нагрузке: десатурацией после теста шестиминутной ходьбы до 88,6% и уменьшению пройденной дистанции до 344 м.

9. У пациентов с саркоидозом при колонизации респираторного тракта грибами *Candida* и *Aspergillus* по данным компьютерной томографии выявляется нарастание частоты бронхоэктазов до 30% и участков «сотового легкого» до 25%, а также большая выраженность явлений воспаления (2,75 балла по шкале CRP). У пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом колонизация респираторного тракта грибами рода *Candida* сопровождается увеличением частоты обнаружения бронхоэктазов до 88%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При проведении дифференциальной диагностики саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита, для снижения числа диагностических ошибок рекомендуется избегать назначения пробной терапии и выжидательной тактики, а на ранних этапах выполнять комплексное бронхологическое исследование.

2. Для достижения максимальной диагностической эффективности при выполнении бронхологической диагностики у пациентов с саркоидозом и экзогенным аллергическим альвеолитом рекомендуется выполнять комплекс биопсий в объеме бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной биопсии легкого, с числом биоптатов при подозрении на саркоидоз не менее 2, а при подозрении на экзогенный аллергический альвеолит – не менее 2-3.

3. У пациентов с подозрением на саркоидоз рекомендуется повышение числа биоптатов при трансбронхиальной биопсии легкого в тех случаях, когда длительность течения заболевания превышает 12-18 месяцев. У пациентов с подозрением на экзогенный аллергический альвеолит рекомендуется повышение числа биоптатов при трансбронхиальной биопсии легкого в тех случаях, когда индекс курения пациента превышает 15-20 п/лет.

4. У пациентов с саркоидозом в случае обнаружения колонизации респираторного тракта грибами рода *Aspergillus*, при назначении им кортикостероидной терапии не рекомендуется превышать среднюю суточную дозу ГКС в 20 мг в пересчете на преднизолон.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Сивокозов, И. В. Современные возможности диагностики саркоидоза органов дыхания [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, Е. И. Шмелев // Доктор.ру. – 2012. - № 8 (76). - С. 21-24
2. Сивокозов, И. В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких [Текст] / И. В. Сивокозов, Е. И. Шмелев, О. В. Ловачева // Медицинский совет.- 2013. - №11. – с. 58 – 61
3. Сивокозов, И. В. Оценка качества жизни у пациентов с ЭАА [Текст] / И. В. Сивокозов, В. В. Романов, Е. И. Шмелев // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 50–53.
4. Сивокозов, И. В. Влияние колонизации респираторного тракта грибами рода *Candida* и *Aspergillus* на клиничко-функциональные проявления саркоидоза органов дыхания [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, Е. Е. Ларионова, Е. А. Шергина, Е. И. Шмелев // Очерки клинической пульмонологии. Избранные труды под ред. Шмелева Е.И. – 2012. - Атмосфера - С. 127 – 133
5. Демьяненко, Н.Г. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания [Текст] / Н.Г. Демьяненко, Л.Н. Лепеха, Е.И. Шмелев, М.М. Авербах, Т.А. Стацук, И.В. Сивокозов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 9. – С. 59-64.
6. Зайцев, А. А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре [Текст] / А. А. Зайцев, Д. Н. Антипушина, И. В. Сивокозов, С. А. Чернов // Военно-медицинский журнал. – 2012 – т. 333. – №9. – С. 35 – 40
7. Зайцев, А. А. Практические возможности ПЭТ-КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза [Текст] / А. А. Зайцев, Д. Н. Антипушина, И. В. Сивокозов // Пульмонология. – 2013 – №6. – с. 119-122
8. Зайцев, А. А. Саркоидоз в пожилом возрасте: клиническое наблюдение [Текст] / А. А. Зайцев, Д. Н. Антипушина, И. В. Сивокозов // Клиническая геронтология. 2015. - №11-12 – с. 39 – 43
9. Макарьянц, Н. Н. Опыт применения лазолвана в лечении больных аллергическим альвеолитом подострого течения [Текст] / Н. Н. Макарьянц, Л. Н. Лепеха, И. В. Сивокозов, Е. И. Шмелев // Доктор.ру. – 2011. - № 6 (56). - с. 50-54
10. Антипова, А. В. Сравнительный анализ клеточного состава бронхоальвеолярного смыва при экзогенных аллергических альвеолитах различного генеза [Текст] / А. В. Антипова, Г. В. Евгущенко, И. В. Сивокозов, Л. Н. Лепеха //

Актуальные вопросы военной фтизиатрии: сборник научных трудов. Выпуск VIII. – 2017. – Пушкино, МО. – с. 40-45

11. Антипушина, Д. Н. Особенности морфологической верификации саркоидоза в военном стационаре [Текст] / Д. Н. Антипушина, А. А. Зайцев, И. В. Сивокозов // Сборник трудов XXIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания – 2013. – Казань. – с. 228

12. Сивокозов, И. В. Частота грибковой колонизации терминальных отделов респираторного тракта у пациентов с диффузными заболеваниями легких по материалам бронхоальвеолярного лаважа [Текст] / И. В. Сивокозов // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» - 2010. – Москва, 2010 – с. 115-116

13. Сивокозов, И. В. Параметры эндопульмональной цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа в зависимости от статуса колонизации грибами у пациентов с диффузными заболеваниями легких [Текст] / И. В. Сивокозов // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» - 2010. – Москва. – с. 117-118

14. Сивокозов, И. В. Диагностическая значимость бронхоальвеолярного лаважа и рутинного забора смывов из бронхиального дерева в диагностике саркоидоза легких [Текст] / И. В. Сивокозов, О. Р. Куйбида, А. С. Сапрыкин, М. М. Гудков, А.Г. Васюкевич // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Комбинированная и сочетанная патология: проблемы диагностики и лечения в условиях крупных военных лечебных учреждений» 2010. – Москва. – с. 63-64

15. Сивокозов, И. В. Бронхологические методы в диагностике грибковых колонизаций у больных саркоидозом и альвеолитом легких [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, И. Ю. Шумская, Е. И. Шмелев, Л. Н. Черноусова, Е. Е. Ларионова // Успехи медицинской микологии. – 2015. – т. 14. – с. 284

16. Сивокозов, И. В. Эффективность чрезбронхиальных биопсий легкого без рентгенологического контроля в диагностике саркоидоза органов дыхания [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, Е. И. Шмелев // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания – 2011. – Уфа. – с. 247-248

17. Сивокозов, И. В. Эффективность чрезбронхиальных биопсий легкого без рентгенологического контроля в диагностике экзогенного аллергического альвеолита [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, Е. И. Шмелев // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания – 2011. – Уфа. – с. 140

18. Сивокозов, И. В. Колонизация терминальных отделов респираторного тракта грибами у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [Текст] / И. В. Сивокозов, О. В. Ловачева, Е. И. Шмелев, Е. Е. Ларионова, Е. А. Шергина // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания – 2011. – Уфа. – с. 139 – 140
19. Сивокозов, И. В. Эффективность чрезбронхиальной биопсии легкого в диагностике саркоидоза органов дыхания [Текст] / И. В. Сивокозов, О. Р. Куйбида, Э. Н. Артемкин // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Неотложная медицинская помощь (состояние, проблемы, перспективы развития)» - 2011. – Москва. – с. 143-144
20. Сивокозов, И. В. Диагностические ошибки при саркоидозе органов дыхания и их влияние на течение заболевания [Текст] / И. В. Сивокозов // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» - 2012. – Москва. – с. 111-112
21. Makaryants, N. Administration of lasolvan in the treatment for exogenic allergic alveolitis (EAA) [Текст] / N. Makaryants, L. Lepekha, I. Sivokozov, E. Shmelev // Eur Respir J 2012. - Volume 40. – Suppl. 16. – p. 49s
22. Sivokozov, I. Efficacy of transbronchial biopsies without fluoroscopy control in diagnostics of sarcoidosis [Текст] / I. Sivokozov, O. Lovacheva, E. Shmelev // Eur Respir J 2011 – Volume 38. - Suppl. 55. – p. 663s
23. Sivokozov, I. Fungal colonization in interstitial lung diseases [Текст] / I. Sivokozov, O. Lovacheva, E. Shmelev, E. Larionova // Eur Respir J 2011 – Volume 38. - Suppl. 55. – p. 676s
24. Sivokozov, I. The efficacy of transbronchial biopsies without fluoroscopy control in diagnostics of extrinsic allergic alveolitis [Текст] / I. Sivokozov, O. Lovacheva, E. Shmelev // Eur Respir J 2012. – Volume 40. – Suppl. 16. – p. 666s
25. Sivokozov, I. Impact of diagnostic pitfalls on the management of pulmonary sarcoidosis [Текст] / I. Sivokozov, O. Lovacheva, E. Shmelev, N. Makaryants // Eur Respir J 2012. – Volume 40. – Suppl. 16. – p. 115s
26. Sivokozov, I. Influence of fungal colonization on 6-minute-walk test distance in patients with hypersensitivity pneumonitis [Текст] / I. Sivokozov, O. Lovacheva, E. Shergina, E. Shmelev, N. Makaryants // Eur Respir J 2013. – Volume 42. – Suppl. 57. – p. 39s

### Список сокращений

АаДО <sub>2</sub>	альвеолокапиллярный градиент
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ВГЛУ	внутригрудные лимфоузлы
ГКС	глюкокортикостероиды
ДЛзд	диффузионная способность легких для окиси углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания
ДЛзд/АО	показатель удельной диффузии
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
жБАЛ	жидкость бронхоальвеолярного лаважа
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
КИ	кумулятивный индекс
КТ	компьютерно-томографический
КТВР	компьютерная томография высокого разрешения
ОФВ <sub>1</sub>	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ%	отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
ТББЛ	трансбронхиальная биопсия легкого
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭАА	экзогенный аллергический альвеолит
РаСО <sub>2</sub>	парциальное напряжение двуокиси углерода
РаО <sub>2</sub>	парциальное напряжение кислорода
r	коэффициент корреляции
SaO <sub>2</sub>	насыщение крови кислородом