

- plications of Doppler echocardiography. I. Physiologic and pathophysiologic features. Mayo Clin. Proc. 1989; 64: 71—81.
10. Sahn D. J., De Maria A., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58: 1072—1083.
  11. Teichholz L. E., Kreulen T., Herman M. V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy. Am. J. Cardiol. 1976; 37: 7.
  12. Hirschfield S. S., Fleming D. G., Doershuk C. et al. Echocardiographic abnormalities in patients with cystic fibrosis. Chest 1979; 75: 351-355.
  13. Matthay R. A., Berger H. J., Lake J. et al. Right and left ventricular performance in ambulatory young adults with cystic fibrosis. Br. Heart J. 1980; 43: 474—480.
  14. Panidis I. P., Ren J. F., Holsclaw D. S. et al. Cardiac function in patients with cystic fibrosis: evaluation by two-dimensional and Doppler echocardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6: 71-76.
  15. Митьков В. В., Сандриков В. А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1998.
  16. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 1993.
  17. Кольцун С. С. Система интерпретации функционального состояния внешнего дыхания в пульмонологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
  18. Сильвестров В. П., Семин С. Н., Марциновский В. Ю. и др. Качественный анализ кривых поток—объем спирографического исследования. Тер. арх. 1989; 4: 97—105.
  19. Chipps B. E., Alderson P. O. Roland J.-M. A. et al. Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis. J. Pcdiatr. 1979; 95: 379-384.

Поступила 14.11.2000

а КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 615.276.2/4.03:616.24-002.182

Н. Н. Кеворков, Г. А. Горовиц, С. А. Бахметьев

## ЛИКОПИД В КОМПЛЕКСНОМ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Областной клинический диспансер "Фтизио пульмонология", Пермь

*Цель исследования. Анализ функционального состояния иммунной системы больных саркоидозом и оценка эффективности иммунокоррекции как самостоятельного метода и при ее включении в комплексное лечение данного заболевания.*

*Материалы и методы. Наблюдали 58 больных с различной степенью тяжести заболевания. Полное клинико-иммунологическое, рентгенологическое и клиническое обследование в динамике на фоне комплексной иммунотерапии. У большинства пациентов при первичном обследовании выявили комбинированное иммунодефицитное состояние с нарушением активности Т- и фагоцитарной систем. В зависимости от степени выраженности иммунологических изменений больным назначали иммунотерапию, включающую инъекции полиоксонидия, тактивина (или имунофана), комплекс поливитаминов с микроэлементами, общие адаптогены. После частичной или полной нормализации иммунограммы все больные получали ликопид (2—3 10-дневных курса по 10 мг/сут).*

*Результаты. Оптимальный результат (ремиссия до 3 лет) достигнут у больных с впервые диагностированным саркоидозом, не получавших глюкокортикоидные гормоны.*

*Заключение. Включение ликопида является обязательным элементом иммунотерапии при саркоидозе. Эффективность лечения определяется комплексным его характером. Необходимо назначение повторных курсов терапии при ухудшении показателей иммунограммы.*

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, иммунотерапия, ликопид

N. N. Kevorkov, G. A. Gorovits, S. A. Bakhmetyev

## LICOPID IN COMBINED IMMUNOCORRECTING TREATMENT OF PATIENTS WITH SARCOIDOSIS OF THE LUNGS AND INTRATHORACIC LYMPH NODES

*Aim. To examine the functional status of the immune system in patients with lung and intrathoracic lymph nodes sarcoidosis and to evaluate the efficiency of immunomodulation alone and in its inclusion in combined treatment of the disease.*

*Materials and methods. 58 patients with the disease of varying severity were followed up. Comprehensive examination, involving clinical, immunological, X-ray, and physical studies, in patients treated with combined immunotherapy was performed. Initial examination revealed mixed immunodeficiency with impaired T- and phagocytic activity. According to the degree of immunological changes, the patients were given immunotherapy, including polyoxidonium, T-activin (or immunophan) injections, a complex of multivitamins and trace elements, and total adaptogens. After partial or complete normalization of an immunogram, all the patients received licopid (two-three 10-day courses, 10 mg/day).*

*Results. The optimal result (as long as 3-year remission) was achieved in the first time diagnosed sarcoidosis who have not taken glucocorticoidal hormones.*

*Conclusion. The follow-up shows that addition of licopid is a compulsory component of immunotherapy in this disease; the efficiency of treatment is determined by its multimodality. The courses of therapy should be repeated when immunological indices deteriorated.*

Key words: respiratory sarcoidosis, immunotherapy, licopid

Н. Н. Кеворков и соавт.

Несмотря на то что до настоящего времени отсутствует единая концепция патогенеза саркоидоза, роль иммунологических механизмов в его развитии представляется весьма существенной, если не ведущей. У больных с активной формой заболевания отмечена депрессия опосредованного клетками иммунного ответа на фоне повышенной активности В-лимфоцитарной системы [1]. В их крови зафиксировано снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), преимущественно за счет субпопуляции CD4<sup>+</sup>, более выраженное при хроническом саркоидозе, повышение количества клеток CD8<sup>+</sup>, угнетение пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА и нарушение продукции ряда цитокинов [2, 3].

Оценка эффективности различных вариантов комбинированного лечения саркоидоза, включающих (прием внутрь и ингаляционный прием) глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков, антиоксидантов (витамина Е и С), физиотерапевтических методов лечения и плазмафереза, а также некоторых иммуномодуляторов, свидетельствует лишь о незначительном увеличении сроков ремиссии [4—7].

Цель настоящего исследования — анализ функционального состояния иммунной системы больных саркоидозом и оценка эффективности индивидуализированной в зависимости от особенностей иммунологических сдвигов иммунокоррекции как самостоятельного метода, так и при ее включении в комплексное лечение больных.

#### Материалы и методы

Иммунологическое обследование и лечение провели у 58 больных саркоидозом в возрасте 29—51 года. Диагноз саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) верифицирован у 24, саркоидоза ВГЛУ и легких — у 25, саркоидоза легких — у 9 больных. Длительность диспансерного наблюдения пациентов составляла от 6 мес до 4 лет. У 39 больных заболевание было выявлено при проведении флюорографического обследования, у 19 — при обращении с жалобами на респираторные расстройства. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологически (медиастиоскопия или открытая биопсия легких). Снижение функции внешнего дыхания I—II степени отмечено у 28 больных. Рецидивирующий и прогрессирующий характер течения заболевания отмечен у 31% больных. Безуспешное или с кратковременным эффектом применение у них на предшествующих этапах лечения ГКС, нестероидных противовоспалительных средств, антиоксидантов, КВЧ-терапии, ультрафиолетового облучения крови, фонофореза лидазы, плазмафереза определило необходимость проведения углубленного иммунологического обследования с дальнейшей попыткой назначения иммунокорригирующих препаратов для достижения стабилизации процесса. Для остальных больных с впервые диагностированным и ранее не леченым саркоидозом была избрана тактика индивидуализированной иммунотерапии с включением в нее антиоксидантов, антигипоксантов и средств, нормализующих обмен веществ (энтеросорбенты, комплексы поливитаминов с микроэлементами, общие адаптогены). До этого 21 больной из этих 40 получил иммуномодуляторы: 11 — ликолипид, 10 — комплекс тактивина и полиоксидина.

Результаты оценивали как благоприятные при стабилизации процесса и отсутствии его обострения в течение от 6 мес до 4 лет.

Больных разделили на 2 группы: 1-я — 36 человек, не получавшие ГКС (с впервые диагностированным саркоидозом); 2-я — 22 человека, в лечение которых ранее включали ГКС (длительное рецидивирующее и прогрессирующее течение).

Группу контроля составили 26 здоровых людей (мужчины и женщины) в возрасте 19—45 лет.

У всех обследованных брали 8—10 мл венозной крови с добавлением гепарина, которую использовали для подсчета количества лейкоцитов, определения лейкоформулы и выделения мононуклеарных клеток в градиенте плотности фиколла-верографина. Параллельно брали кровь для получения сыворотки, в которой определяли концентрацию иммуноглобулинов. В гемограмме (мазки фиксировали и окрашивали стандартным методом) все клетки подсчитывали в процентных и абсолютных величинах.

Оценку состояния Т-лимфоцитарной системы осуществляли с помощью иммуногистохимических проб (моноклональные антитела фирмы DAKO) для выявления процентного содержания и абсолютного количества клеток CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, а также методом Е-розеткообразования с параллельным определением субпопуляции ранних (активных) и термостабильных Е-РОК, резистентных и чувствительных к теофиллину Т-клеток. Нагрузочную пробу с гормонами тимуса выполняли с тактивином, который добавляли к суспензии мононуклеаров в конечных концентрациях 5 и 0,5 мкг/мл. Результаты нагрузочных

проб с теофиллином и гормонами тимуса оценивали при сравнении с контрольной пробой (инкубация клеток в течение 1 ч при 37°C в среде 199).

Оценку В-лимфоцитарной системы проводили по относительному и абсолютному; количеству клеток CD22<sup>+</sup> в реакции розеткообразования с эритроцитами мыши (Ем-РОК) и по концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса А, G, M, определяемых методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Относительное и абсолютное количество 0-клеток, т. е. лимфоцитов, не обладающих рецепторным аппаратом ни Т-, ни В-лимфоцитов, определяли по разнице общего количества (или процента) лимфоидных сеток и суммы количества (или процента) Е-РОК и Ем-РОК. 0-клетки рассматривали как низкодифференцированные лимфоциты [8].

Активность фагоцитоза оценивали по пробам: проценту фагоцитоза (суммарный, а также дифференцированный фагоцитоз нейтрофильными лейкоцитами и моноцитами формализированных эритроцитов барана: расчет в относительных и абсолютных величинах); фагоцитарному числу (количество объектов фагоцитоза, захваченных каждым из 100 подсчитанных фагоцитов), фагоцитарному индексу (количество объектов фагоцитоза, которое приходится на 1 "истинный" фагоцит). Активность окислительных систем фагоцитирующих клеток изучали в НСТ-пробе (спонтанный и стимулированный зимозаном варианты).

Возможно, что часть примененных в настоящем исследовании проб кажется несколько устаревшей, однако подобная иммунограмма, с одной стороны, позволяет достаточно полно оценить функциональное состояние иммунной системы пациента [9], с другой — более информативна (во всех случаях при данном патологическом процессе) по сравнению с фенотипическим анализом лимфоидных клеток и позволяет назначать адекватную иммунокорригирующую терапию.

Все данные, полученные в работе, поднесены статистической обработке с расчетом средних величин: ошибки средней (/и) и показателем достоверности различий с таблицей Стьюдента—Фишера. Различия результатов считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Анализ результатов проведенного иммунологического исследования у больных саркоидозом показал, что наиболее существенные сдвиги наблюдаются у пациентов, ранее не получавших ГКС и с относительно недавно выявленным заболеванием (1-я группа). У этих больных (по сравнению с группой контроля) выявлено статистически значимое повышение количества лимфоцитов (в относительных и абсолютных величинах), CD8<sup>+</sup> и 0-клеток на фоне весьма выраженного снижения количества Е-РОК, включая ранние, термостабильные, теофиллинчувствительные и резистентные их субпопуляции, а также концентрации IgG. Существенно снижено у них было количество участвующих в фагоцитозе клеток белой крови, в том числе фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, и ослаблены зависимые от кислорода механизмы дезинтеграции антигена (табл. 1).

У больных 2-й группы (с длительным рецидивирующим течением заболевания и постоянно принимающих внутрь или ингалирующих ГКС) количество лейкоцитов и лимфоцитов в венозной крови достоверно не отличалось от такового у лиц группы контроля. Во 2-й группе по сравнению с 1-й группой наблюдалось более выраженное снижение процентного содержания CD4<sup>+</sup>, а также реакции Е-розеткообразования. У больных 2-й группы отмечалось снижение процентного содержания зрелых В-лимфоцитов (CD22<sup>+</sup>), но не их низкодифференцированных предшественников (Ем-РОК). Во 2-й группе были, менее выражены изменения фагоцитарной системы, хотя фагоцитарная активность моноцитов тоже снижалась (см. табл. 1).

Таким образом, у больных саркоидозом отмечено выраженное комбинированное вторичное иммунодефицитное состояние с изменением всех трех основных звеньев иммунной системы (Т-, В-системы и системы фагоцитоза). При этом у больных содержалось значительное количество недифференцированных Т-клеток, о чем можно судить на основании повышения количества 0-лимфоцитов, снижения термостабильных и особенно абсолютного количества ранних и термостабильных Е-РОК, результатов теофиллиновой пробы и повышенного запроса на гормоны тимуса в пробе *in vitro*. Обращает на себя зна-

. Таблица 1

## Иммункоррекция в терапии саркоидоза

Состояние основных звеньев иммунной системы больных саркоидозом легких и В ГЛ У				Иммункоррекция в терапии саркоидоза			
Показатель иммунограммы	Группа I больные саркоидозом			Группа контроля	Больные саркоидозом 1-й группы		
	контроля Г7	i	-----		до иммуно-терапии	после лечения	
	1-я группа		2-я группа				
Лейкоциты	7,81±0,33	8,27±0,52	6,42±0,41†	Лейкоциты	7,31±0,33	8,27±0,52	8,01±0,49
Лимфоциты:				Лимфоциты:			
%	32,1±1,00	48,8±1,14‡	§ 34,8±1,67**	%	32,1 ±	46,8±1,14*	36,7±1,43**
абс.	2,25±0,14	3,74±0,19*	2,48±0,17**	абс.	2,25±0,14	3,74±0,19*	2,96±0,19**
CD2 <sup>+</sup> :				CD2 <sup>+</sup> :			
%	50,7±5,2	41,8±4,1	46,2±3,9	%	50,7±5,2	41,6±4,1	51,4±4,7
абс.	1,20±0,19	1,58±0,21	1,21±0,18	абс.	1,20±0,19	1,58±0,21	1,52±0,27
CD3 <sup>+</sup> :				CD3 <sup>+</sup> :			
%	48,5±6,9	40,1±3,8	42,3±2,7	%	48,5±6,9	40,1±3,8	47,3±2,9
абс.	1,15±0,23	1,51±0,17	1,11 ±0,11**	абс.	1,15±0,23	1,51±0,17	1,39±0,15
CD22 <sup>T</sup> :				CD22 <sup>+</sup> :			
fc	35,8±1,9	34,1±2,1	26,6±2,7*	%	35,8±1,9	34,1±2,1	34,2±2,1
абс.	0,92±0,15	1,28±0,13	0,65±0,16	абс.	0,92±0,15	1,28±0,13	1,01±0,17
CD4 <sup>+</sup> :				CD4 <sup>+</sup> :			
%	42,3±2,6	35,2±2,7	31,0±3,1*	%	42,3±2,6	35,2±2,7	40,9±3,6
абс.	0,91±0,13	1,32±0,19	0,81±0,14**	абс.	0,91±0,13	1,32±0,19	1,20±0,17
CDS <sup>+</sup> :				CD8 <sup>+</sup> :			
%	28,7±2,0	37,4±2,7*	39,6±2,2*	%	29,7±2,0	37,4±2,7*	28,6±2,3
абс.	0,71±0,17	1,40±0,30*	0,98±0,18	абс.	0,71±0,17	1,40±0,20*	0,84±0,14**
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> :				CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> :			
абс.	1,42±0,11	0,94±0,16*	0,71±0,15*	абс.	1,42±0,11	0,94±0,16*	1,39±0,12**
E-POK:				E-POK:			
%	84,7±1,90	37,2±2,04*	26,7±2,40***	%	64,7±1,90	37,2±2,04*	61,1
абс.	1,65±0,01	1,18±0,11*	0,63±0,20*~**	абс.	1,65±0,01	1,18±0,11*	1,73±0,27**
Em-POK:				Em-POK:			
%	11,2±0,10	10,05±0,17	12,1±0,96	%	11,2±0,10	10,05±0,17	13,1±0,41
абс.	0,28±0,03	0,38±0,07	0,31±0,09	абс.	0,28±0,03	0,38±0,07	0,35±0,11
0-клетки:				0-клетки:			
%	25,5±2,43	51,7±3,43*	81,0±3,14*	%	25,5±2,43	51,7±3,43*	27,1±2,14**
абс.	0,85±0,07	1,89±0,14*	1,57±0,29*	абс.	0,65±0,07	1,89±0,14*	0,72±0,14**
Ранние E-POK:				Ранние E-POK:			
°C	47,7±1,83	18,1±1,72*	21,9±1,94*	%	47,7±1,83	18,1±1,72*	37,7±1,90**
абс.	1,43±0,08	0,63±0,07*	0,57±0,11*	абс.	1,43±0,08	0,83±0,07*	1,17±0,18**
Термостабильные E-POK:				Термостабильные E-POK:			
%	33,7±1,18	13,7±1,02*	27,4±1,21	%	33,7±1,18	13,7±1,02*	30,4±1,23
абс.	0,65±0,04	0,47±0,07	0,69±0,12	абс.	0,65±0,04	0,47±0,07	0,76±0,07
Контроль нагрузочных тестов:				Контроль нагрузочных тестов:			
%	65,3±2,07	43,1 ±1,08*	38,6±2,11*	%	65,3±2,07	43,1±1,08*	59,8±1,71**
абс.	1,31±0,09	1,52±0,05*	0,97±0,07*~**	абс.	1,31±0,09	1,52±0,05*	1,62±0,09*
T-клетки, %:				T-клетки, %\			
теофиллинрезистентные	55,4±2,03	38,2±2,62*	51,7±3,09**	теофиллинрезистентные	55,4±2,03	38,2±2,82*	51,9±3,01**
теофиллинчувствительные	12,5±1,91	4,25±3,84*	9,71±3,24	теофиллинчувствительные	12,5±1,91	4,25±3,64*	10,7±2,27
IgA	2,60±0,28	2,17±0,12	2,31±0,22	IgA	2,80±0,29	2,17±0,12	2,51±0,26
IgG г/л	15,5±1,71	9,98±1,48*	11,7±1,97	IgG > г/л	15,5±1,71	9,98±1,48*	18,7±1,87*
Фагоцитоз:				IgM	1,28±0,17	1,17±0,39	1,21±0,20
абс.	1,28±0,17	1,17±0,39	1,00±0,29	Фагоцитоз:			
%	51,8±3,38	31,8±2,28*	41,3±3,12*~**	%	51,8±3,38	31,6±2,28*	61,8±3,42**
абс.	4,01 ±0,19	2,31 ±0,23*	2,82±0,29a	абс.	4,01±0,19	2,31±0,23*	4,72±0,33**
% участвующих в фагоцитозе клеток (дифференцированный фагоцитоз):				% участвующих в фагоцитозе клеток (дифференцированный фагоцитоз):			
моноциты	26,8±2,43	11,3±1,17*	8,9±0,17*	моноциты	26,8±2,43	11,3±1,17*	28,9±1,97**
нейтрофилы	53,7±2,87	41,8±2,9*	52,1±2,84**	нейтрофилы	53,7±2,87	41,6±2,9*	57,6±2,87**
Фагоцитарное число	0,95±0,21	0,76±0,17	1,01±0,23	Фагоцитарное число	0,95±0,21	0,76±0,17	1,21±0,20
Фагоцитарный индекс	1,73±0,19	1,05±0,09	1,59±0,23	Фагоцитарный индекс	1,73±0,19	1,05±0,09	1,89±0,24
HCT:				HCT:			
спонтанный	1,38±0,03	0,81±0,05*	0,87±0,08*	спонтанный	1,38±0,03	0,81±0,05*	1,87±0,08**
стимулированный зимозаном	1,62±0,05	0,53±0,12*	0,98±0,07*~**	стимулированный зимозаном	1,62±0,05	0,53±0,12*	1,98±0,07**
спонтанный	1,23±0,03	0,60±0,14*	1,13±0,08**	HCT стимулированный/HCT спонтанный	1,23±0,03	0,60±0,14*	1,15±0,06**

Таблица 2

## Динамика состояния основных звеньев иммунной системы больных впервые выявленным саркоидозом легких и ВГЛУ

между контрольной группой и больными саркоидозом, две — между 1-й и 2-й группой.

Примечание. Здесь и в табл. 2 абсолютное число клеток — § 10<sup>7</sup>. Звездочки — различия достоверны (p < 0,05—0,001): одна —

Примечание. Звездочки — различия достоверны (p < 0,05—0,001): одна — между 1-й группой и контролем, две — между показателями до и после лечения.

Н. Н. Кеворков и соавт.

мание наличие у больных 1-й группы явной диссоциации количества CD2<sup>+</sup> и Е-розеткообразующих клеток. У всех больных четко прослеживалось снижение количества CD4<sup>+</sup> и повышение субпопуляций CD8\* Т-лимфоцитов. При этом количество лимфоцитов, несущих поликлональный маркер для Т-клеток (CD3) оставалось в пределах нормы вне зависимости от тяжести и длительности заболевания (см. табл. 1). Весьма неблагоприятным, с нашей точки зрения, иммунологическим симптомом является и выраженное снижение активности фагоцитов. Особенно настоятельно требует внимания прогрессирующее снижение фагоцитарной активности моноцитов венозной крови, которые являются предшественниками всех фиксированных и свободных тканевых макрофагов.

Наличие у больных саркоидозом выраженного комбинированного вторичного иммунодефицитного состояния определило необходимость включения в их лечение комплекса иммунокорректирующих препаратов. При этом следует учитывать, что среднестатистические показатели, отражая общую направленность течения патологического процесса, не позволяют судить об индивидуальных особенностях функции иммунной системы у конкретного пациента и назначить ему наиболее эффективную иммунокорректирующую терапию. Поэтому к лечению больных мы подошли строго индивидуально, исходя из следующих положений.

1. Каждый пациент получал курс иммунотерапии, индивидуализированной в зависимости от направленности и выраженности иммунологических сдвигов, обнаруженных в процессе исследования.

2. При назначении иммунокоррекции обязательно учитывали длительность приема больными ГКС, ибо такое лечение заметно искажает состояние иммунной системы, характерное для данного заболевания. В этой ситуации при назначении иммуномодуляторов приходится исходить и из данных иммунограммы и из их эффекта, достигнутого у больных 1-й группы.

В процессе лечения и наблюдения был выработан следующий, с нашей точки зрения оптимальный, двухэтапный подход к иммунокоррекции у больных саркоидозом: на первом этапе все больные получали комплекс препаратов иммунокорректирующей терапии, включающий инъекции полиоксидония (5—10 инъекций по схеме: 1 инъекция в день 2 дня подряд, затем 1 инъекция раз в 3 дня) и тактивина или имунофана (10 инъекций через день, начиная с 3-го дня и чередуя их с введением полиоксидония). Сочетая эти препараты с назначением поливитаминных комплексов с микроэлементами, дибазола (0,01 г 1—2 раза в сутки в течение 1 мес) и общих адаптогенов (экстрактов элеутерококка, китайского лимонника, женьшеня или родиолы розовой; в последние годы — женьшеньвитам).

На втором этапе после 10—15-дневного перерыва всем больным назначали ликолипид в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней; после 10-дневного перерыва — повторный курс и при необходимости — третий.

Через 2—2,5 мес от начала лечения у больных оценивали функциональное состояние иммунной системы и проводили клинический осмотр. У всех пациентов 1-й группы после иммунотерапии нормализовалось большинство показателей иммунограммы (табл. 2). Исключение составляли относительное и абсолютное количество ранних и термостабильных Е-РОК, а также результаты НСТ-пробы. Клинически определялась ремиссия. При дальнейшем динамическом наблюдении (иммунологическое обследование каждые 3 мес) у этих больных констатируется возвращение большинства показателей иммунограммы к исходным значениям, что определило необходимость назначения еще 1—2 курсов лечения ликолином (дозы и продолжительность аналогичны вышеописанным). Это достаточно быстро привело к стабилизации иммунограммы и сохранению ремиссии. В дальнейшем тактика ведения больных была такой же: периодическое клиническое и иммунологическое обследова-

ние; 1 раз в год повторение полного курса терапии с последующим назначением ликолида по вышеописанной схеме в дозах 10 мг/сут или 2 мг/сут. Все больные на протяжении периода наблюдения (от 1,5 до 4 лет) находятся в состоянии стойкой ремиссии.

Особо хотелось бы подчеркнуть, что назначение 10 больным впервые диагностированным саркоидозом только инъекций полиоксидония и имунофана (или тактивина), хотя и позволило нормализовать частично иммунограмму, но не давало стойкого клинического эффекта (обострение возникло в течение полугода). Курсовое назначение только ликолида (11 больных) также оказалось недостаточно эффективным как в иммунологическом, так и в клиническом аспекте.

Более сложная иммунологическая и клиническая ситуация складывалась при лечении больных 2-й группы (прием ГКС на протяжении 1—5 лет). Назначение им полного курса иммунокорректоров по вышеприведенной схеме лишь частично нормализовало иммунограмму. На этом фоне у них наблюдалось временное улучшение, что позволило снизить или даже (у 6 человек) отменить ГКС. Однако стойкой клинической ремиссии на протяжении 3 лет наблюдения удалось добиться лишь у 4 пациентов.

Таким образом, иммунотерапия, включающая последовательные курсы различных иммуномодуляторов, оказалась достаточно полезной при лечении больных саркоидозом легких и ВГЛУ. Особенно эффективна комбинация препаратов с обязательным включением высоких доз ликолида у больных впервые диагностированным саркоидозом. Длительный прием ГКС снижает эффективность иммунотерапии, но даже в этой ситуации она может быть весьма полезной у части больных. Пациенты с саркоидозом легких и ВГЛУ нуждаются в постоянном иммунологическом мониторинге, на основании данных которого и следует назначать иммунотерапию. Только такой подход может привести к достижению стойкой ремиссии у больных, получавших ГКС, и клиническому улучшению у пациентов, длительное время принимающих эти иммуносупрессивные препараты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Daniele R. P., Dauber J. H., Rossmann M. D. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann. intern. Med.* 1980; 92: 406—416.
2. Bianco A., Spiteri M. A. Peripheral anergy and local immune hyperactivation in sarcoidosis: a paradox or birds of a feather. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 110: 1—3.
3. Desruets B., Delaval P., Genetet N. et al. T lymphocyte subsets in alveolar lavage and peripheral blood in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Pathol. Biol.* 1987; 35: 1301—1308.
4. Cole P. J., Citron K. M., Plowman P. N. et al. The treatment of sarcoidosis by levamisole. *Br. J. Dis. Chest* 1979; 73: 367—372.
5. Озерова Л. В., Романов В. В., Зайцева И. П. и др. Сравнительная оценка эффективности традиционной и комбинированной терапии у больных саркоидозом. *Пробл. туб.* 1999; 6: 32-34.
6. Зубович Г. Л., Абрамовская А. К., Дюсьмикеева М. И. и др. Современная схема лечения больных саркоидозом органов дыхания. В кн.: Сборник-резюме III (XIII) съезда науч.-мед. ассоц. фтизиатров. Екатеринбург; 1997; 114—115.
7. Гергердт В. Я., Авербах М. М. Современные представления об иммунологии саркоидоза. Там же. 114.
8. Лебедев К. А., Поныкина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука; 1990.
9. Земсков А. М., Земсков В. М., Золотодов В. И., Бжозовский Е. Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция. *Успехи соврем. биол.* 1997; 117 (3): 261—268.

Поступила 02.07.01