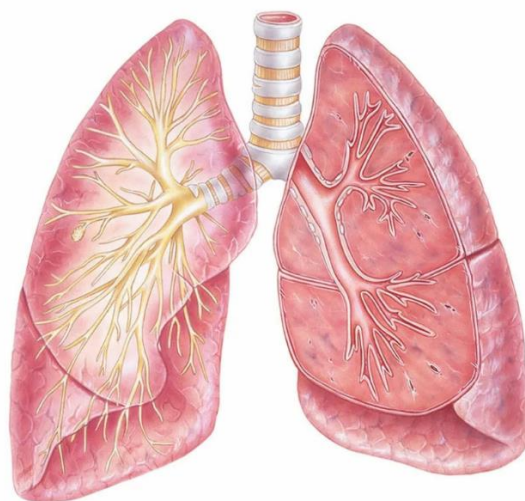


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Кафедра: Факультетской терапии и профболезней

Саркоидоз. Современные представления о диагностике и лечении



Учебно-методическое пособие

К.А. Зыков, А.М. Попкова, Н.П. Игонина, Н.В. Самойлова, Н.С. Крылова
А.С. Паневина, И.В. Голобородова, В.В. Викентьев, Т.Ф. Гусева, И.А. Келехсаев

Москва, 2023 г.

ББК 54.123,40я73+53.17
УДК 616.24-002.182(075.8)

С 20

Рецензенты:

Т.И. Гришина – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова;

О.В. Капто - к.м.н., заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ г. Москвы.

Составили:

К.А. Зыков, член-корр. РАН, профессор РАН, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

А.М. Попкова, к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.П. Игонина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.В. Самойлова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Н.С. Крылова, к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

А.С. Паневина, к.м.н., врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»,

И.В. Голобородова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

В.В. Викентьев, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

Т.Ф. Гусева, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

И.А. Келехсаев, старший лаборант кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, аспирант ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

В учебно-методическом пособии изложена актуальная информация о саркоидозе.

Описаны современные определения заболевания, особенности развития, факторы риска и принципы лечения заболевания. Методическое пособие содержит тесты, ситуационные задачи.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов лечебных факультетов медицинских вузов.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом МГМСУ (протокол № 10 от 25.10.2023 г.).

© МГМСУ, 2023

© . К.А. Зыков, А.М. Попкова, Н.П. Игонина, Н.В. Самойлова, Н.С. Крылова, А.С. Паневина, И.В. Голобородова, В.В. Викентьев, Т.Ф. Гусева, И.А. Келехсаев

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Термины и определения	8
Определение заболевания	9
Этиология и патогенез заболевания	10
Факторы риска и потенциальные этиологические факторы	10
Патогенез	11
Эпидемиология заболевания.....	13
Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	16
Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	17
Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза.....	17
Клиническая диагностика	19
Сбор анамнеза, жалобы	19
Осмотр.....	21
Лабораторная диагностика	36
Функциональные исследования.....	40
Методология проведения спирометрии.....	42
Методы визуализации.....	44
Дифференциальная диагностика	52
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	54
Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	63
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	63

Организация оказания медицинской помощи.....	65
Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности.....	67
Контролирующие тесты и клинические задачи к практическим занятиям ...	69
Тесты.....	71
Список литературы	75

Список сокращений

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТХ – международная анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ВАТС – видео-ассистированная торакоскопия
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГПС – гепатопульмональный синдром
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДН – дыхательная недостаточность
ДПЗЛ – диффузные паренхиматозные заболевания легких
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИЛ – интерлейкин
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КБД – коэффициент бронходилатации
КДБА – короткодействующие β 2-агонисты
КТ – компьютерная томография
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛУ – лимфатический узел
МКБ-11 – международная классификация болезней 11-го пересмотра
МОС – мгновенная объемная скорость
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТТ – метотрексат
НК – недостаточность кровообращения

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОЕЛ – общая емкость легких
ОО – остаточный объем
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек
ПОС – пиковая объемная скорость
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РОФ – Российское общество фтизиатров
РРО – Российское Респираторное общество
РС – рассеянный склероз
РФП – радиофармацевтический препарат
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СОД – саркоидоз органов дыхания
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТББ – трансбронхиальная биопсия
ТФР-β – трансформирующий фактор роста-бета
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
6-МТ – тест с 6-минутной ходьбой
DLCO (Diffusing Capacity Of the Lungs For Carbon Monoxide) –
диффузионная способность легких по монооксиду углерода
HLA (Human Leukocyte Antigen) – человеческий антиген лейкоцитов
PEmax (expiratory mouth pressure) – максимальное ротовое давление на
выдохе
PImax (inspiratory mouth pressure) – максимальное ротовое давление на вдохе
Th-17 – Т-хелперы 17-го типа
VO₂max – максимальное потребление кислорода

Цель занятия

Диагностика и лечение саркоидоза.

Задачи занятия

1. При расспросе и осмотре больного выявить симптомы, заставляющие предположить саркоидоз.
2. Научиться правильно собирать данные анамнеза, анализировать профессиональный маршрут.
3. Назначить обследование, необходимое для уточнения диагноза.
4. Выявить имеющиеся осложнения.
5. Сформулировать и обосновать развернутый диагноз.
6. Провести дифференциальный диагноз с другими синдромно сложными заболеваниями.
7. Назначить адекватное лечение с учетом клиники и осложнений.

Актуальность проблемы

1. Пациенты с саркоидозом представляют собой сложную категорию больных в плане диагностики, лечения и прогноза. Сложность часто бывает обусловлена поздней диагностикой заболевания, не распознанного на ранних стадиях, когда патологический процесс в лёгких ещё может быть обратимым в результате соответствующей терапии. Поздняя стадия ведёт к неправильной лечебной тактике, что обуславливает прогрессирование заболевания и усугубляет прогноз.
2. Саркоидоз протекает с многочисленными осложнениями, характеризуется высокими показателями инвалидизации пациентов.

Термины и определения

Гранулёма – очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка.

Гранулёма саркоидная – (g. sarcoideum) возникающая в лимфоузлах и внутренних органах при саркоидозе; состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса.

Синдром Лефгрена – вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

Синдром Хеерфордта-Вальденстрема – вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

Саркоидная реакция – образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулём саркоидного типа в ответ экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки), при применении интерферонов, а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

Лёгочная гипертензия – клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в лёгочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

Определение заболевания

Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов.

Первые описания саркоидоза были сделаны дерматологами – сначала Дж. Гетчинсоном (1869), несколько позднее Э. Бенье (1889), а затем Ц. Беком (1899). Термин «саркоид» (саркомоподобный), указывающий на внешнее сходство кожных изменений с саркомой, был введен Ц. Беком. В последующие годы появились сообщения о том, что кожные изменения при саркоидозе могут сочетаться с поражением других органов. Суммируя эти данные, Шауманн (J. N. Schaumann) представил саркоидоз как системное заболевание, поражающее, кроме кожи, лимфатические узлы, легкие, глаза, слизистые оболочки, кости. Учитывая вклад в изучение болезни последних трех исследователей, на съезде дерматологов в Страсбурге в 1934 г. было принято решение называть саркоидоз болезнью Бенье – Бека – Шауманна. Однако в современных международных классификациях болезней употребляют термин «саркоидоз».

Этиология и патогенез заболевания

Факторы риска и потенциальные этиологические факторы

Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений. Генами-кандидатами однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости к саркоидозу* в генах, связанных с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18), BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN- γ , XAF1, SLC11A2 или TNF α).

Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (такими как ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415). С *клиническими проявлениями* саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A. Такой фенотип, как синдром Лефгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — с тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 — с развитием саркоидоза в детском возрасте. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза. К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза), пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), возбудителя Лаймской болезни *Borrelia burgdorferi*.

Системный обзор литературы и метаанализ подтвердили потенциальную роль именно этих возбудителей, как триггеров саркоидоза, тогда как данные о

роли микоплазм, риккетский и вирусов оказались неубедительными. Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза. Интерфероны являются иммуномодуляторами, используемыми при различных заболеваниях, включая инфекцию вирусом гепатита С, рассеянный склероз (РС) и опухолевые заболевания, а в России для лечения простудных и вирусных заболеваний.

Многие наблюдения показывают, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и другие).

Патогенез

Саркоидная гранулема представлена различными субпопуляциями активированных (альвеолярных) макрофагов, многоядерных гигантских клеток, лимфоцитов. Центральная часть гранулемы выполнена в основном макрофагами, по периферии расположены эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки. Клетки, входящие в состав гранулем в легких, выделяют множество цитокинов, особенности синтеза которых определяют темпы прогрессирования заболевания и степень ремоделирования легочной ткани.

Ключевая роль в развитии саркоидоза принадлежит альвеолярным макрофагам. Вне зависимости от типа триггера воспалительной реакции активация альвеолярных макрофагов приводит к накоплению в очаге повреждения факторов повреждения и роста. Активированные клетки включаются в межклеточные взаимодействия в легких и пораженных органах, в результате чего происходит образование саркоидной гранулемы и развитие реакций воспаления и фиброза. Следует отметить, что формирование гранулемы неразрывно связано с местными воспалительными и фибропролиферативными реакциями. Активность иммунокомпетентных клеток на территории воспаления при саркоидозе определяет прогноз заболевания. Так, у больных с прогрессированием саркоидоза выявляется

повышенное содержание медиаторов повреждения – ФНО- α и АПФ, источником которого являются клетки, входящие в состав саркоидных гранулем.

В качестве ключевых медиаторов, регулирующих образование саркоидной гранулемы, известны интерлейкин-1 (ИЛ-1), ФНО- α , интерферон γ , ИЛ-6 и 8, протеин хемотаксиса макрофагов-1, протеин макрофагального воспаления-1 и т.д. (Vaughman R.P. et al., 2003; Чучалин А.Г., 2007; Seyhan EC et al., 2008).

Некоторые медиаторы, и в особенности ФНО α , привлекают особое внимание из-за многообразия эффектов на различных этапах воспалительной реакции. ФНО- α усиливает миграцию и адгезию гранулоцитов и моноцитов, увеличивает количество свободных радикалов кислорода и цитолитических факторов, запускает цитокиновый каскад и регулирует апоптоз. Избыточная продукция ФНО- α в сочетании с интерфероном приводит к персистированию воспалительных клеток в легких и пораженных органах при хроническом саркоидозе (табл. 1).

Таблица 1. Иммунологические признаки саркоидоза (по Costabel U., 2001)

Т-клетки	Инфильтрация лимфоцитами с преобладанием Т-хелперов Увеличение CD4/CD8 Моноклональная активация Т-клеток, экспрессия рецепторов группы ФНО α , нарушение механизмов апоптоза и персистирование клеток в составе гранулем. Усиление продукции лимфокинов типов СХС3, СХС6, СХСР6
Макрофаги	Продукция активированными макрофагами адгезивных молекул (CD49a, CD54, CD102), стимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40, CD72) Антигенпрезентирующая способность макрофагов Продукция макрофагами цитокинов (ИЛ-1, 6, 15, ФНО α , колониестимулирующего фактора), хемокинов (CCL5, CCL20,

	CCL9, CXCL10, 19), профиброгенных факторов (трансформирующий фактор роста β (ТФР β), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и т.д.)
--	--

Избыточная экспрессия ИЛ-12 активированными макрофагами усиливает пролиферацию и активацию Т-хелперов и макрофагов и опосредует одновременно продукцию провоспалительных медиаторов интерферона γ и ФНО α , дополнительно активируя Т-клетки. Кроме того, в процессе взаимодействия макрофагов с другими клетками повышается продукция профиброгенных медиаторов, таких как фибронектин, ТФР β , что определяет интенсивность фибропролиферации в гранулема. Можно предположить, что морфофункциональные особенности клеток в составе гранулемы, различающихся по синтезу ИЛ-12, определяют гистологическую гетерогенность гранулем и эволюцию гранулематозной реакции на различных стадиях болезни.

Если ИЛ-12 стимулирует в основном образование интерферона- γ , то ИЛ-23 участвует в регулировании ТФР- β и в целом в образовании медиаторов пролиферации Т-хелперами (Hunter С.А., 2005). Показано, что ИЛ-23 в сочетании с активностью клеток ТН17 усиливает дифференцировку и пролиферацию фибробластов за счет синтеза эндотелием адгезивных молекул и ИЛ-1 и стимулирует образование профиброгенных факторов эндотелиальными клетками. Таким образом, влияние на синтез ИЛ-12 и ИЛ-23 не только моделирует клеточную активность, но и препятствует необратимым фиброзным изменениям в исходе гранулематозного воспаления.

Эпидемиология заболевания

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по

административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространённость СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% пациентов. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I рентгенологическая стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у 9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях. В Республике Татарстан в 2014 г. распространённость саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала рентгенологическая стадия I, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2%. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1 ‰, а военнослужащих по контракту — 3,5%. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники — 81,4%.

В США в 2013 заболеваемость и распространённость саркоидоза была значительно выше среди афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 тыс., соответственно) чем среди белых (8,1 и 49,8), среди испанцев (4,3 и 21,7) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше, при самой высокой распространённости саркоидоза среди афроамериканских женщин (178,5 на 100 тыс. населения). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими —

медиана 18663 долларов США в год. Однако ежегодные расходы на самых дорогих 5% пациентов составили 93201 доллар США в год.

Распространённость саркоидоза высока в скандинавских странах — до 64 на 100 000 населения, в Швеции он встречался с частотой 20 на 100 000 населения. По данным мультицентрового исследования проведённого в 1992-1994 гг. в Бельгии и фламандских странах саркоидоз составляет 27% среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания.

В Японии заболеваемость саркоидозом не высока — 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин). У мужчин пик был в возрасте 20-34 года, у женщин второй пик заболеваемости был в возрасте 50-60 лет и был выше, чем среди молодых. В отличие от других стран был высок процент саркоидоза сердца — 23%.

У детей саркоидоз встречается значительно реже. Так в Дании заболеваемость составляла 0,22-0,27 на 100 тысяч детской популяции.

Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1%.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз лёгких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов

D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1)

Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2)

Саркоидозная(ый): артропатия +(M14.8), миокардит +(I41.8), миозит +(M63.3)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый

В представленном проекте МКБ-11 саркоидоз относится к классу:

Нарушения иммунной системы/Определенные нарушения, связанные с иммунной системой

4B20.0 Саркоидоз легких

4B20.1 Саркоидоз лимфатических узлов

4B20.2 Саркоидоз пищеварительной системы

4B20.3 Нейросаркоидоз

4B20.4 Окулярный саркоидоз

4B20.5 Кожный саркоидоз

4B20.Y Другой уточненный саркоидоз

4B20.Z Саркоидоз, неуточненный

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования приведена в таблице 2.

Таблица 2. Классификация внутригрудного саркоидоза [Клинические рекомендации. Саркоидоз]

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	45%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром.	5%

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации

- a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений.
- b. С преобладанием внелёгочных поражений.
- c. Генерализованный.

2. По особенностям течения

- a. С острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема и др.).
- b. С изначально хроническим течением.
- c. Рецидив.
- d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.

е. Саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

Обострение — это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса.

Рецидив — это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса.

Построение диагноза проводится следующим образом:

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.
2. Активность
 - 0 степень (не активный) — бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
 - 1 степень (активный) — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лефгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрема».
3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.
4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.).

Клиническая диагностика

Сбор анамнеза, жалобы

Наиболее ярко свое состояние описывают пациенты с остро текущим саркоидозом – синдромом Лефгрена, который легко распознается на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита голеностопов и двусторонней лимфаденопатии корней легких, хорошо видимой на прямой и боковой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Слабость. Частота усталости, утомляемости варьируется от 30 до 80% в зависимости от возраста, пола, расы и может не иметь прямой корреляции с поражением тех или иных органов, вовлечённых в гранулематозный процесс.

Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и необъяснимыми симптомами. Боль в груди при саркоидозе не имеет прямой связи с характером и объемом изменений, выявляемых даже на РКТ. Больные нередко в течение всего активного периода болезни отмечают дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди. Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

Одышка может иметь различные причины – лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких. При детализации жалобы больной обычно характеризует одышку как чувство нехватки воздуха, а врач уточняет её инспираторный, экспираторный или смешанный характера.

Кашель при саркоидозе обычно сухой. При увеличении внутригрудных лимфатических узлов он может быть обусловлен синдромом сдавления. В то же время на поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких, и относительно редко – следствием поражения плевры.

Лихорадка – характерна для острого течения синдрома Лефгрена или синдрома Хеерфордта–Вальденстрема (Heerfordt–Waldenström) – «увеопаротидной лихорадки», когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла). Частота лихорадки при саркоидозе варьирует от 21% до 56%.

Суставной синдром наиболее ярко выражен при синдроме Лефгрена, но может встречаться как самостоятельный признак. Боль и опухание может быть в голеностопах, пальцев рук и ног, реже – в других суставах, в том числе позвоночника. Суставной синдром разделяют на острый, который может проходить без последствий, и хронический – приводящий к деформации суставов. Частота суставного синдрома при остром течении саркоидоза достигает 88%. Чаще всего артриты локализуются в голеностопах, коленях и локтях, нередко артриты сопровождается узловатая эритема. Клинические проявления исчезают в течение нескольких недель, хронические или эрозивные изменения были крайне редки и всегда сопровождаются системными проявлениями саркоидоза. Ревматические проявления саркоидоза наряду с артритом, могут сопровождаться опуханием мягких тканей, прилежащих к суставу, тендосиновиитом, дактилитом, поражением костей и миопатией.

Известны два типа артритов, различающихся по клиническому течению и прогнозу. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. При этом происходят пролиферативные и воспалительные изменения в синовии, а неказеифицирующиеся гранулёмы встречаются у половины пациентов. Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с ревматоидным артритом.

Саркоидоз костей с различной частотой встречается в разных странах – от 1% до 39%. Наиболее часто встречается бессимптомный кистоидный остеит

малых костей рук и ног. Литические поражения были редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. В диагностике информативны рентгенография, РКТ, МРТ, ПЭТ, радиоизотопное сканирование, однако только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, чаще всего такое сочетание является признаком хронически текущего саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с множественными метастазами в кости.

Поражение костей черепа встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко – в виде деструкции костей черепа.

Поражения позвоночника проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, может иметь сходство с анкилозирующим спондиллитом.

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают проведением электромиографии. Биопсия мышц выявляет наличие инфильтрации мононуклеарами с образованием неказеифицирующихся гранулём.

Осмотр

Осмотр является важнейшим аспектом диагностики саркоидоза, поскольку кожа поражается довольно часто и может быть биоптирована. Узловатая эритема является важным, но неспецифическим признаком, ее биопсия не имеет диагностического значения. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулёзные изменения, lupus pernio, рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза кожи вероятны в участках кожи, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Выявление кожных изменений и гистологическое их исследование позволяют иногда избежать эндоскопических или открытых диагностических операций.

Выявление увеличенных слюнных желёз (паротита) имеет большое клиническое значение при саркоидозе младшего детского возраста.

Физикальное обследование может не выявлять лёгочной патологии даже при выраженных изменениях на рентгенограммах органов грудной клетки. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще шейные и паховые), а также подкожные уплотнения – саркоиды Дарье–Русси. Стетоакустические изменения встречаются примерно у 20% больных саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные клинические признаки дыхательной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений и стадии IV.

Поражение лёгких при саркоидозе является наиболее распространённым, его проявления составляют основу клинических проявлений (боль в грудной клетке, одышка, кашель, лихорадка и др.).

Кожные изменения при саркоидозе встречаются с частотой от 25% до 56%. Изменения кожи при саркоидозе можно подразделить на реактивные – узловатую эритему, возникающую при остром и подостром течении болезни, и, собственно, саркоидоз кожи – специфические полиморфные нарушения, которые трудны для визуального распознавания и требуют проведения биопсии.

Узловатая эритема (Erythema nodosum) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация. Наблюдаются признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрированы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отёком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркёром узловатой эритемы является наличие так называемых радиальных

гранулём Мишера (Miescher) – разновидности липоидного некробиоза – которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностической значимости. При саркоидозе узловатая эритема часто проявляется в составе синдрома Лефгрена, что делает целесообразным проведение прямой обзорной рентгенографии в прямой и боковой проекциях для выявления или исключения внутригрудной лимфаденопатии.

Обычно узлы Erythema nodosum регрессируют спонтанно в течение нескольких недель, и нередко просто покой и постельный режим бывают достаточным лечением. Аспирин, НПВС, йодид калия способствуют обезболиванию и разрешению синдрома. Системные кортикостероиды позволяют быстро устранить проявления узловатой эритемы. Не следует забывать о высокой вероятности спонтанной ремиссии саркоидоза, и сама по себе узловатая эритема не является показанием к назначению СКС при саркоидозе.

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30% или почти у каждого 3-го больного системным саркоидозом, что придаёт высокую значимость тщательному осмотру кожных покровов больного саркоидозом. Поражение кожи может быть первым замеченным проявлением заболевания. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio, рубцовый саркоидоз. К редким проявлениям относят лихеноидные, псориазоподобные, язвы, ангиоллюпоид, ихтиоз, алопецию, гипопигментированные пятна, поражение ногтей и подкожный саркоидоз. Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками – granuloma annulare. Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные – кожный саркоид Бека – крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузно-инфильтративный; озноблённую волчанку Бенъе–Тенессона, ангиоллюпоид Брока–Потрие; подкожные саркоиды Дарье–Русси и атипичные формы – пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный

саркоиды, а также смешанные формы – мелкоузловую и крупноузловую, мелкоузловую и подкожную, мелкоузловую и ангиолюпоид, диффузно-инфильтрирующую и подкожную.

Саркоидозные бляшки обычно локализуются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица, представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре. Бляшки являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза, сочетаются со спленомегалией, поражением лёгких, периферических лимфатических узлов, сохраняются длительно и требуют лечения. Гистологическое исследование бляшки имеет высокую диагностическую значимость.

Гистологическая картина саркоидоза кожи чаще всего характеризуется наличием «голой» эпителиоидноклеточной гранулёмы, то есть без воспалительной реакции вокруг и внутри гранулёмы, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса и типа инородных тел; неизменным или атрофичным эпидермисом. Все эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки.

Озноблённая волчанка (Lupus pernio) – хроническое поражение кожи носа, щёк, ушей и пальцев. Наиболее характерны изменения кожи носа, щёк и ушных раковин, реже – лба, конечностей и ягодиц, они вызывают серьёзные косметические дефекты и тем самым причиняют пациентам значительные психологические страдания. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет вследствие большого числа сосудов в зоне изменений. Заболевание протекает хронически, обычно с рецидивами в зимнее время. Озноблённая волчанка, как правило, является одной из составляющих хронического системного саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к

терапевтическим и хирургическим воздействиям и может быть использована как маркёр эффективности лечения системного саркоидоза.

Остро развившийся саркоидоз кожи обычно регрессирует спонтанно, тогда как хронический кожный саркоидоз наносит эстетический ущерб и требует лечения. Локальное применение ГКС в виде мазей, кремов и внутрикожных инъекций триамсинолона ацетонида (3-10 мг/мл) эффективно при ограниченных поражениях кожи без выраженных системных проявлений, когда системные ГКС не применяют или необходимо снижение их дозы. Тяжёлые поражения кожи и генерализованный саркоидоз с вовлечением кожи являются показанием к назначению системной терапии, включающей в себя системные стероиды, метотрексат, противомаларийные препараты.

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Глаза бывают поражены при саркоидозе примерно в 25-36% случаев. 75% из них имеют *передний увеит*, 25-35% – *задний увеит*. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Поражение глаз требует активной терапии, местной и системной. Нелеченые поражения глаз могут приводить к слепоте. Саркоидоз – это возможная причина длительно текущих в сосудистом тракте глаз воспалительных процессов. 1,3-7,6% больных хроническими увеитами и увеоретинитами имеет саркоидозную этиологию. 13,8% хронических гранулематозных увеитов – саркоидозные. При саркоидозе глаз в 80% имеются системные нарушения (околоушные и подчелюстные железы, лимфатические узлы корней лёгких, патология костной системы, печени, селезенки, кожи и слизистых). *Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта–Вальденстрема* (Heerfordt–Waldenström) или «увеопаротидной лихорадки», характерной для саркоидоза, когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла).

При выявлении увеита любой природы необходимо длительное наблюдение за пациентом, поскольку системный саркоидоз может быть выявлен в течение последующих 11 лет. Кроме того, если увеит предшествовал выявлению саркоидоза за 1 год и более, саркоидоз следует расценивать, как хронический. Больным саркоидозом показано ежегодное обследование у офтальмолога с определением остроты зрения и осмотром щелевой лампой. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита. Поражение саркоидозом глазного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения кортикостероидами.

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости составляет 10-15% случаев саркоидоза.

Синоназальный саркоидоз встречается чаще прочих локализаций саркоидоза ЛОР-органов. Поражение носа и параназальных синусов при саркоидозе встречается в 1-4% случаев. Саркоидоз носа проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопическое исследование слизистой носа наиболее часто выявляет картину хронического риносинусита с узлами на перегородке и/или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться мелкие саркоидозные узелки. Наиболее типичная локализация изменений слизистой оболочки - носовая перегородка и верхняя носовая раковина. В редких случаях при саркоидозе наблюдаются деструкции носовой перегородки, синусов, нёба, которые создают серьёзные дифференциально-диагностические проблемы и требуют обязательной гистологической верификации диагноза.

Саркоидоз миндалин встречается как проявление генерализованного саркоидоза, значительно реже – как самостоятельная патология. Он может проявлять бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним

увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы, свойственные саркоидозу.

Саркоидоз гортани (0,56-8,3%) нередко является проявлением полиорганного, системного саркоидоза и может приводить к таким симптомам, как дисфония, дисфагия, кашель, иногда – учащение дыхания вследствие обструкции верхних дыхательных путей. Саркоидоз гортани можно обнаружить при прямой или непрямой ларингоскопии: ткани верхней части гортани бывают симметрично изменены, ткань бледная, отёчная и похожа на ткань надгортанника. Можно обнаружить отек и эритему слизистой, гранулёмы и узлы. Окончательный диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей. Для лечения изначально можно назначить ингаляционные и/или системные стероиды, однако если симптомы не прекращаются и/или возникают проблемы проходимости верхних дыхательных путей, то кортикостероиды вводят в область поражения. В тяжёлых случаях применяют трахеотомию, низкодозную лучевую терапию, хирургическое иссечение.

Саркоидоз уха относится к редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Саркоидоз уха проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Поражение уха может сочетаться с поражением слюнных желез, нередко сопровождается парезами и параличами лицевого нерва. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью. Гранулёмы выявляют в среднем ухе во время диагностической тимпанотомии. Гранулематозный процесс вызывает некроз наковальни внутреннего уха и окружает нерв *chorda tympani*. Поражение уха при саркоидозе может быть сходным со многими другими заболеваниями уха. Саркоидоз при этом не предполагают, а внутригрудные проявления заболевания могут отсутствовать

или оставаться незамеченными. Заподозрить саркоидоз уха помогает сочетание поражения нескольких органов.

Саркоидоз полости рта и языка встречается не часто и может проявляться опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеального саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания. Так же, как и при саркоидозе других локализаций, поражение полости рта и языка может быть либо изолированным, либо проявлением системного заболевания. Саркоидоз полости рта и языка создаёт дифференциально-диагностические проблемы. В случае гистологического подтверждения саркоидоза полости рта и языка необходимо дообследование пациента, направленное на поиск других локализаций саркоидоза или источника саркоидоподобной реакции. В случаях тяжёлого полиорганного поражения, как правило, требуется назначение системных ГКС, при изолированном поражении может быть достаточно локального применения противовоспалительных средств.

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается у каждого четвёртого больного. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотноэластические, не размягчаются и не образуют свищей. Появление саркоидоза периферических ЛУ или вовлечение их в процесс – плохой прогностический признак. Течение болезни в этом случае может быть рецидивирующим. Гистологическое исследование удалённого ЛУ, обнаружение эпителиодиночных гранулём в нём требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции.

Саркоидоз сердца является одним из жизнеугрожающих вариантов проявления заболевания, встречается у 2-18% больных саркоидозом. Течение саркоидоза сердца характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Различают

фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты кардиосаркоидоза. Независимыми предикторами летальности являются функциональный класс недостаточности кровообращения (НК, по Нью-Йоркской классификации), конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), наличие устойчивой желудочковой тахикардии. Неприятные ощущения со стороны сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев — могут быть признаком поражения сердца саркоидозом, что является одним из самых серьёзных проявлений этого заболевания, приводящих к внезапной сердечной смерти. По клиническим проявлениям саркоидоза сердечно-сосудистой системы выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Описаны также инфарктоподобный и миокардитический варианты течения саркоидоза сердца. Диагноз кардиосаркоидоза основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии. Лабораторных маркеров, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. Обсуждается роль повышения натрийуретических пептидов типа А и В у пациентов с нормальной фракцией выброса. Уровень кардиоспецифичных ферментов и тропонинов повышается крайне редко. У больных саркоидозом сердца описано повышение титра антител к миокарду без указания количественного диапазона. Частота выявления ЭКГ-патологии достоверно зависит от характера гранулёматоза в сердце: 42% при микроскопическом типе и 77% — при обширной гранулёматозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят сцинтиграфию миокарда с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, ПЭТ.

Нейросаркоидоз.

Поражения нервной системы встречаются в 5-10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза:

1. Поражение черепных нервов.
2. Поражение оболочек головного мозга.
3. Нарушения функции гипоталамуса.
4. Поражения ткани головного мозга.
5. Поражения ткани спинного мозга.
6. Судорожный синдром.
7. Периферическая нейропатия.
8. Миопатия.

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается *паралич Белла* — односторонний паралич лицевого нерва, что принято считать признаком благоприятного прогноза. Церебральные нарушения проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза, поскольку нейросаркоидоз может достаточно долго протекать бессимптомно. Жалобы неспецифичны: чувство тяжести в затылочной области, снижение памяти на текущие события, нарастающие со временем головные боли, менингеальные симптомы без повышения температуры тела, умеренные парезы конечностей. При саркоидозе с «объёмным» поражением головного мозга развиваются *эпилептиформные припадки*, изменения психики. Отмечены случаи инсультообразного начала с последующим выраженным неврологическим дефицитом. Объем неврологического поражения определяется гибелью нервных клеток и разрушением межнейронных связей между выжившими нейронами.

В гранулематозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Больные предъявляют жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко интенсивное, головокружение, как правило, в

вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе, иногда на протяжении нескольких лет; постоянную дневную сонливость. Главенствующее место в объективной неврологической симптоматике занимают нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного.

В обследовании больных ведущее значение имеют РКТ и МРТ исследования. *Саркоидоз гипофиза* может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. Многие неспецифические симптомы при саркоидозе могут свидетельствовать о поражении мелких нервных волокон (small fiber neuropathy), проявлением которого в 33% случаев является импотенция. Клинические данные, результаты количественного теста на чувствительность и биопсии кожи, свидетельствуют о том, что нейропатия мелких волокон является довольно частым явлением при саркоидозе. Как правило больные нейросаркоидозом нуждаются в активном лечении СГКС, иммуносупрессорами.

Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе.

Саркоидоз слюнных желёз (6%) следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена. Проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, которое как правило сопровождается поражением и других органов. Встречается в составе характерного синдрома – Хеерфордта–Вальденстрема (Heerfordt–Waldenström), когда у больного есть лихорадка, увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла).

Саркоидоз пищевода крайне редкая и сложная для диагностики локализация. Чаще встречаются тракционные дивертикулы при гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода.

Саркоидоз желудка протекает чаще как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения,

образований, сходных с полипами при гастроскопии. У всех больных при гистологическом исследовании биоптатов обнаруживают неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулёмы.

Саркоидоз кишечника как тонкого, так и толстого представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтверждённых гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией.

Саркоидоз печени относят к частой (66-80% случаев) локализации болезни, часто протекающей скрыто. Описаны множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнки на РКТ органов брюшной полости даже при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки. Гепатопульмональный синдром (ГПС), характеризующийся триадой из выраженной патологии печени, артериальной гипоксемии и внутрилёгочной дилатации сосудов, при саркоидозе встречается редко. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии.

Поджелудочная железа поражается редко, изменения могут напоминать рак. У 2/3 больных с саркоидозом поджелудочной железы встречается боль в животе, а в 3/4 случаев – внутригрудная лимфаденопатия. Хронически повышенный уровень липазы может быть одним из первичных признаков, требующих исключения саркоидоза. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет.

Поражение селезёнки при саркоидозе.

При саркоидозе селезёнки встречаются спленомегалия – увеличение селезёнки, и гиперспленизм – увеличения селезёнки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов). Частота поражения селезёнки варьирует в пределах от 10% до 40%. Изменения выявляют при ультразвуковом, МРТ и РКТ-исследованиях и являются

основанием для дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными заболеваниями. Изменения в селезёнке имеют характер очагов или фокусов, увеличиваются размеры органа (гомогенная спленомегалия).

Спленомегалия может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости. Системные эффекты могут проявляться тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Возможно поражение саркоидозом селезёнки и костей черепа без внутригрудной патологии, описаны случаи спленомегалия и гиперспленизма у больных с полиорганным саркоидозом.

Игольная биопсия селезёнки (информативность достигает 83%) под контролем компьютерной томографии или ультразвукового изображения трудна, если размеры изменённых участков имеют малые размеры. Она может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. При массивной спленомегалии с выраженными системными проявлениями проводят спленэктомию. Иногда спленэктомию оказывает благотворное влияние на течение саркоидоза. Поражения селезёнки при саркоидозе чаще всего чувствительны к лечению СГКС.

Поражение почек.

При саркоидозе поражение почек встречается у 15-30% пациентов. Спектр клинических признаков, обусловленных вовлечением почек при саркоидозе, достаточно широк – от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности. Поражение почек при саркоидозе обусловлено изменениями вследствие формирования гранулём и неспецифическими саркоидоподобными реакциями, в том числе нарушениями электролитного дисбаланса и прежде всего нарушениями обмена кальция. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое.

Важный вклад в развитие нефропатии при саркоидозе вносят нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый

нефролитиаз выявляется у 10–15% больных саркоидозом, у части больных кальцинаты исчезают при нормализации кальциевого обмена.

Следует иметь в виду, что само по себе выявление эпителиоидно-клеточных гранулём в почках не подтверждает окончательно диагноз саркоидоза, поскольку может иметь место и при других заболеваниях, например, инфекциях, лекарственной нефропатии, ревматических заболеваниях.

Саркоидоз в урологии.

Саркоидоз семенника и придатков может протекать как с внутригрудным поражением, с другими экстраторакальными проявлениями, так и без них. Саркоидоз семенника и придатков может сочетаться с онкопатологией той же локализации, либо гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза.

Саркоидоз предстательной железы создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА.

Мнение об активном лечении урогенитального саркоидоза у мужчин неоднозначно: от раннего применения глюкокортикостероидов для предупреждения развития мужского бесплодия до многолетнего наблюдения без лечения и серьёзных последствий; импотенция у больных саркоидозом весьма вероятно является следствием поражения гипофиза и нейропатии мелких волокон.

Саркоидоз мочевыводящих путей. Саркоидоз уретры у женщин встречался в единичных случаях и проявлялся снижением силы струи мочи.

Саркоидоз в гинекологии.

Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, которое проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области

Саркоидоз яичников и матки. Саркоидоз матки наиболее опасным проявлением имеет кровотечения в постменопаузе. Диагноз как правило

ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки.

Поражение фаллопиевых труб при саркоидозе встречается крайне редко у женщин с полиорганным поражением.

Саркоидоз молочной железы нередко выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Его диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифизирующихся гранулём.

Таким образом, саркоидоз нельзя рассматривать, как состояние, которое часто и серьёзно нарушает детородную функцию женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу.

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови может быть в пределах нормальных значений. Неспецифическим и в то же время важным является повышение СОЭ, наиболее ярко выраженное при острых вариантах течения саркоидоза. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение возможно в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Увеличение числа лейкоцитов в периферической крови возможно при остром и подостром течении саркоидоза. К признакам активности относится также лимфопения. Интерпретация клинического анализа крови должна проводиться с учётом проводимой терапии. При применении системных стероидов происходит снижение СОЭ и увеличение количества лейкоцитов периферической крови, исчезает лимфопения. При терапии метотрексатом контроль за количеством лейкоцитов и лимфоцитов является критерием безопасности лечения (одновременно с оценкой значений аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ). Лейко- и лимфопения в сочетании с ростом АлАТ и АсАТ являются показаниями для отмены метотрексата.

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, что требует соответствующих дообследований и дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Оценка функции почек включает в себя общий анализ мочи, определение креатинина, азота мочевины крови.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). При гранулёматозных заболеваниях локальная стимуляция макрофагов ведёт к аномальной секреции АПФ. Определение активности АПФ в крови занимает 5–10 минут. При взятии крови из вены для этого исследования нельзя накладывать жгут на слишком длительное время (более 1 мин), поскольку это искажает результаты. За 12 часов до взятия крови пациент не должен пить и принимать пищу. В основу определения АПФ положен радиоиммунный метод. Для лиц старше 20 лет

нормальными считаются значения от 18 до 67 единиц в 1 литре (u/l). У людей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.

С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления, чувствительный индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. В норме менее 5 мг/л. Его повышение характерно для синдрома Лефгрена и других вариантов острого течения саркоидоза любой локализации.

Уровень кальция в крови и моче. Нормальные величины содержания кальция в сыворотке крови следующие: общий 2,0–2,5 ммоль/л, ионизированный 1,05–1,30 ммоль/л; в моче – 2,5–7,5 ммоль/сут; в спинномозговой жидкости – 1,05–1,35 ммоль/л; в слюне – 1,15–2,75 ммоль/л. Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза, вызванное гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D₃ или 1,25(OH)₂D₃) макрофагами в месте гранулематозной реакции. Гиперкальцийурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала лечения. В это связи следует быть осторожными с пищевыми добавками и витаминными комплексами, содержащими повышенные дозы витамина D.

Проба Квейма–Зильцбаха. Пробой Квейма называется внутрикожное введение ткани лимфатического узла, поражённого саркоидозом, в ответ на которое у больных саркоидозом образуется папула, при биопсии которой находят характерные гранулёмы. Луи Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезёнки. В настоящее время тест не рекомендован к широкому применению и может использоваться в хорошо оснащённых центрах, специально занимающихся диагностикой саркоидоза. При этой

процедуре возможен занос инфекционного агента, если антиген плохо приготовлен или плохо проконтролирован.

Туберкулиновая проба входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе даёт отрицательный результат. При лечении СКС больных саркоидозом ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Отрицательная проба Манту имеет высокую чувствительность для диагностики саркоидоза. Вакцинация БЦЖ, проведённая в детском возрасте, не имеет корреляций с туберкулиновой реакцией у взрослых. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в предполагаемом случае саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения сопутствующего туберкулёза. Значимость Диаскин-теста (внутрикожного введения аллергена туберкулёзного рекомбинантного - белка CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев его результат бывает отрицательным.

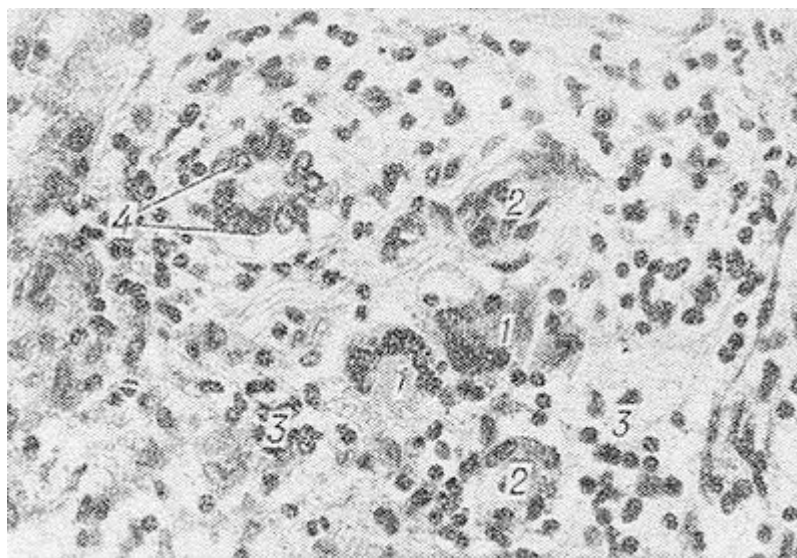


Рис. 1. Микропрепарат саркоидозной гранулемы печени: 1 — гигантские клетки; 2 — кровеносные капилляры; 3 — лимфоидные клетки; 4 — желчный капилляр; окраска гематоксилин-эозином; х 400.
[Саркоидоз. Б.М.Э. —Том 22 . — 1985.]

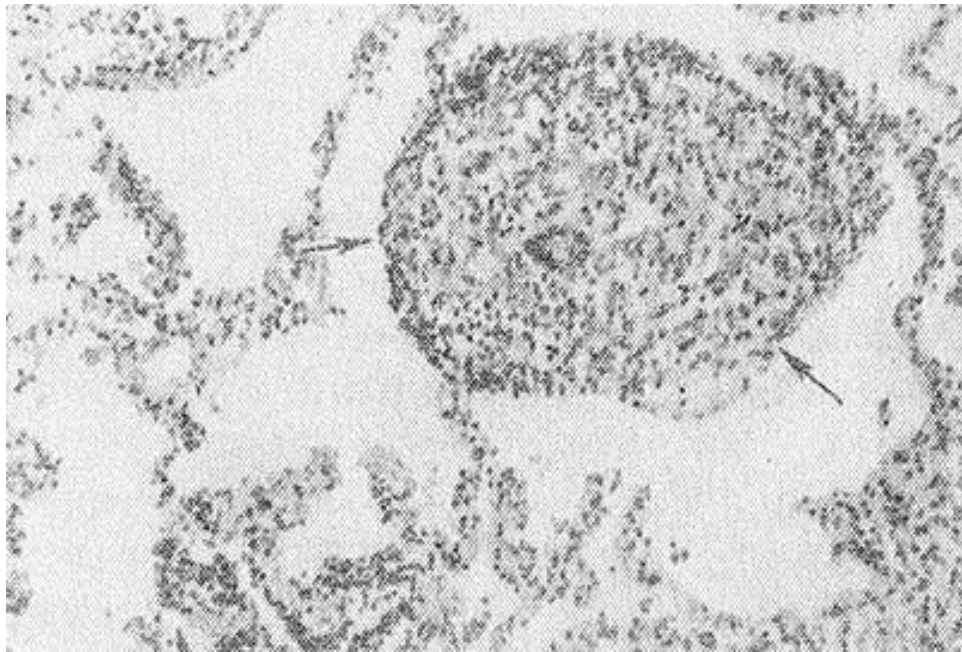


Рис. 2. Микропрепарат легкого со склерозирующей саркоидозной гранулемой (указана стрелками); окраска гематоксилин-эозином; X 100.
[Саркоидоз. Б.М.Э. –Том 22 . – 1985.]

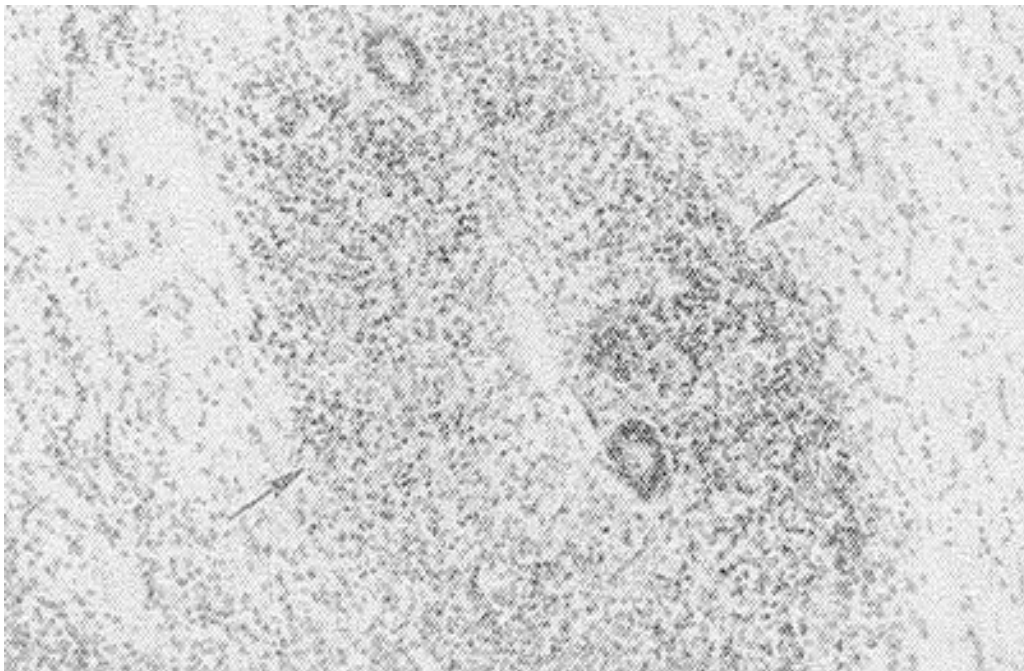


Рис. 3. Микропрепарат миокарда при гранулематозном саркоидозном миокардите: стрелками указана саркоидозная гранулема; окраска гематоксилин-эозином; x 100.
[Саркоидоз. Б.М.Э. –Том 22 . – 1985.]

Функциональные исследования

Обязательным и достаточно информативным методом является спирометрия. Из всего комплекса спирометрического обследования следует использовать спирометрию форсированного выдоха с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ1 и их соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей – пиковой (ПОС), и мгновенных на уровне 25%, 50% и 75% от начала форсированного выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Кроме того, целесообразно определять среднюю объёмную скорость на участке от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении.

Вторым важным методом является измерение диффузионной способности лёгких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DLCO). Эта методика обычно доступна в пульмонологических или диагностических центрах.

Оценка растяжимости лёгких, основанная на измерении внутрипищеводного и трансдиафрагмального давления, не рекомендуется для широкого использования, но может применяться в центрах, занимающихся диагностикой саркоидоза, для оценки динамики состояния больных с выраженным интерстициальным процессом в лёгких.

Результаты исследований функции внешнего дыхания (ФВД) при саркоидозе весьма неоднородны. При стадии I в течение длительного времени состояние аппарата дыхания остаётся интактным. При прогрессировании саркоидоза возникают изменения, характерные как для интерстициальных поражений лёгких, так и для внутригрудной лимфаденопатии. У большинства больных с прогрессирующим саркоидозом развиваются рестриктивные нарушения, однако эндобронхиально расположенные гранулёмы могут приводить к развитию необратимой бронхиальной обструкции. Тип нарушений не имеет строгой корреляции со стадией саркоидоза (за исключением стадии IV). Так у больных саркоидозом III стадии описаны оба

вида нарушений функции внешнего дыхания: с преобладанием обструкции и рестрикции.

Рестриктивные изменения при прогрессирующем внутригрудном саркоидозе обусловлены прежде всего нарастающим фиброзом лёгочной ткани и формированием «сотового лёгкого». Снижение ЖЕЛ (ФЖЕЛ) при исследовании в динамике указывает на необходимость активной терапии или коррекции проводимого лечения. *Для точной диагностики рестриктивного синдрома необходимо проведение бодиплетизмографии с оценкой общей ёмкости лёгких (ОЕЛ) и остаточного объёма (ОО).*

Обструктивный синдром на ранних стадиях проявляется снижением только $МОС_{75}$. Примерно у половины больных бывают снижены $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ в сочетании с понижением $DLCO$. Классическая проба с бронхолитиком короткого действия у больных саркоидозом отрицательная, применение СГКС не улучшает ответ на бронхолитик. У некоторых больных после лечения СГКС или метотрексатом возможно уменьшение обструкции. Гиперреактивность бронхов, доказанная пробой с метахолином, часто сопровождает эндобронхиальный саркоидоз.

Для оценки сохранности и обратимости функционального состояния лёгких при наблюдении и лечении наиболее информативны ФЖЕЛ (ЖЕЛ) и $DLCO$.

Диффузионная способность лёгких ($DLCO$) – показатель, который входит в стандарт обязательного обследования при интерстициальных (диффузных, диссеминированных) заболеваниях лёгких. При саркоидозе $DLCO$ является высокоинформативным и динамичным параметром. Клеточная инфильтрация может деформировать капиллярное русло и приводить к обратимым нарушениям газообмена. Более часто нарушения диффузионной способности у больных встречаются со II, III и IV стадиями заболевания, с диссеминацией саркоидозных очагов и развитием пневмофиброза.

Нарушения газообмена при саркоидозе могут быть выявлены при определении насыщения крови кислородом (сатурации, SaO_2) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). У больных с II и выше стадией саркоидоза может быть снижена 6MWT. Факторами, ограничивающими эту дистанцию, были ФЖЕЛ, сатурация во время нагрузки и результат самооценки состояния респираторного здоровья.

Нарушения ФВД центрального генеза и мышечные нарушения. Лёгкие бывают поражены в большинстве случаев саркоидоза, однако дыхательная недостаточность не обязательно является следствием поражения собственно лёгких. Нарушения регуляции дыхания с гипоксемией, требующей вентиляционной поддержки, могут быть обусловлены нейросаркоидозом (это следует учитывать при снижении сатурации у больных саркоидозом). Снижение параметров спирометрии также может быть следствием поражения саркоидозом мускулатуры. Максимальное ротовое давление на вдохе ($P_{I\max}$) и на выдохе ($P_{E\max}$) бывают снижены у каждого третьего больного саркоидозом.

Нагрузочные кардиопульмональные тесты являются более чувствительными индикаторами раннего выявления заболевания лёгких, чем лёгочные функциональные исследования у больных саркоидозом. Изменения газообмена при нагрузке может быть наиболее чувствительным методом, отражающим распространённость саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной ёмкости ($VO_{2\max}$) на 20-30%. Это отмечено у больных как с нормальной, так с нарушенной ФВД, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из ЦНС.

Методология проведения спирометрии

Спирометрия без применения бронхолитика (селективного бета2-адреномиметика или антихолинергического средства для ингаляционного

введения) показана на каждом визите пациента к врачу при внутригрудной локализации саркоидоза. Спирометрия с бронходилатационным тестом показана на этапе первичной диагностики у пациентов с отношением $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ и/или ОФВ_1 менее 80% от должного. Спирометрия проводится пациентам в возрасте 4 лет и старше. Спирометр должен иметь протокол калибровки.

При проведении спирометрического исследования рекомендуется выполнять не менее трех технически правильных дыхательных маневров форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до получения воспроизводимых результатов: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и ОФВ_1 должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по ОФВ_1 не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большое количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению ОФВ_1 или ФЖЕЛ. При падении показателей более чем на 20% от исходной величины, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток. Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

Бронходилатационный тест проводится с КДБА (сальбутамолом) в разовой дозе 400 мкг через ДАИ со спейсером (для детей доза 200 мкг). Повторное спирометрическое исследование следует проводить через 15-30 мин после ингаляции бета2-агониста. Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ_1 составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

$$КБД = \frac{ОФВ_1 \text{ после (мл)} - ОФВ_1 \text{ исх (мл)}}{ОФВ_1 \text{ исх (мл)}} \times 100\%$$

Абсолютный прирост (мл) = ОФВ₁ после (мл) – ОФВ₁ исх (мл),

где **ОФВ₁ исх** – значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, **ОФВ₁ после** – значение показателя после ингаляции бронходилататора.

При оценке бронходилатационного теста рекомендуется учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, аритмия, повышение артериального давления), а также появление таких симптомов, как возбуждение или тремор.

Методы визуализации

Традиционные рентгенологические методики важны при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза – проверочная флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях. Флюорография легких и прицельная рентгенография органов грудной клетки рекомендуются всем пациентам с целью первичной диагностики внутригрудного саркоидоза, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения. На рентгенограмме пациента с внутригрудным саркоидозом обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина – одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы. В 5-10% случаев саркоидоза какие-либо изменения в лёгких на рентгенограммах вообще отсутствуют. Рентгенологический метод, сохраняя ведущее место в первичном выявлении лёгочной патологии, постепенно

утрачивает своё значение при характеристике лёгочного заболевания. Более того, так называемые рентгенологические стадии, положенные в основу классификации саркоидоза, не отражают хронологии процесса, их вернее называть типами или вариантами течения процесса. Особенно очевидно это стало, когда в диагностике и наблюдении за больными саркоидозом стала широко использоваться рентгеновская компьютерная томография.

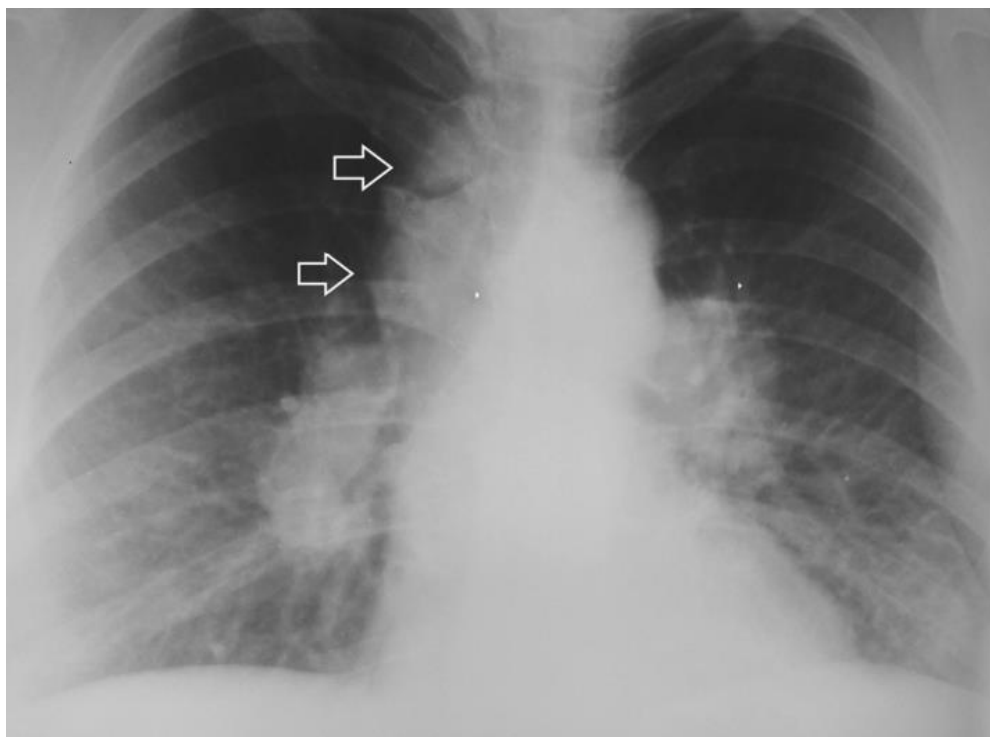


Рис. 4. Увеличение внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе. На рентгенограмме видно двустороннее расширение корней легких за счёт увеличения бронхопульмональных лимфоузлов, а также расширение тени средостения вправо (стрелки), обусловленное увеличением паратрахеальных и трахеобронхиальных лимфоузлов. Клинически у пациента определялось острое начало заболевания с синдромом Лефгрена. [Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки: учебное пособие - Мельников В.В. 2017]

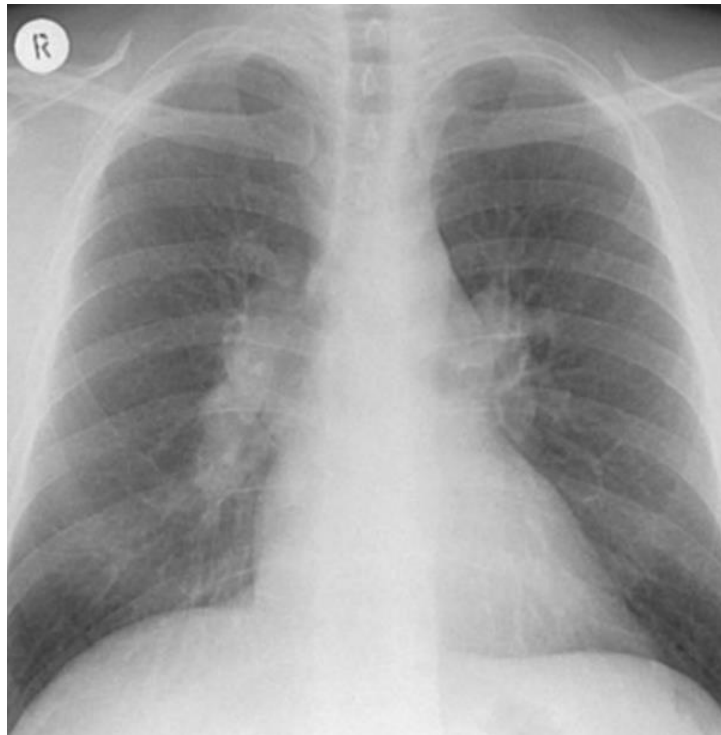


Рис. 5. Саркоидоз. Двустороннее увеличение лимфатических узлов корней легких. Наблюдение Adam A., Dixon A.K., Grainger R.G., Allison D.J.
[Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Часть II. Дополнения (обзор литературы, атлас изображений) - Мельников В.В. 2018]



Рис. 6-7. Саркоидоз. В обоих легких определяется усиление и деформация легочного рисунка по мелкосетчатому типу, Наблюдение Алексеевой Т.Р.
[Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Часть II. Дополнения (обзор литературы, атлас изображений) - Мельников В.В. 2018]



Рис. 8. Саркоидоз. В легких с 2 сторон определяется усиление и деформация легочного рисунка по сетчатому типу, множественные мелкоочаговые тени. Изменения преобладают в прикорневых отделах. Наблюдение Алексеевой Т.Р.

[Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Часть II. Дополнения (обзор литературы, атлас изображений) - Мельников В.В. 2018]



Рис. 9. Саркоидоз. В средних и верхних отделах обоих легких определяются множественные узловые образования с нечёткими контурами, а также интерстициальные изменения. Умеренная бронхопульмональная лимфоаденопатия. Начало формирования конгломератных фиброзных масс в результате слияния узловых образований. Наблюдение Burgener F.A.

[Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Часть II. Дополнения (обзор литературы, атлас изображений) - Мельников В.В. 2018]

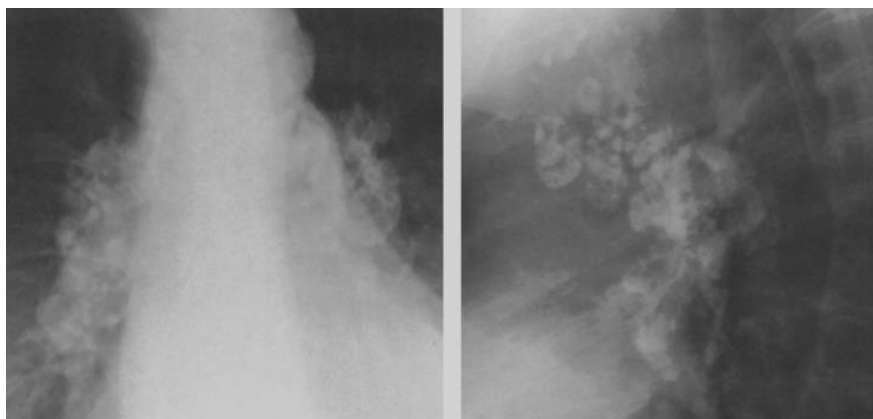


Рис. 10-11. Саркоидоз. Распространенное обызвествление увеличенных бронхопульмональных и медиастинальных лимфоузлов. Некоторые из них демонстрируют картину обызвествления по типу «яичной скорлупы». Наблюдение Korman M. и Pudas T.
[Рентгенография в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Часть II. Дополнения (обзор литературы, атлас изображений) - Мельников В.В. 2018]

Специальные рентгеновские методики, такие как линейная томография, методики контрастирования, рентгенофункциональные методики в настоящее время потеряли свое практическое значение, и заменены компьютерной томографией (КТ).

Компьютерная томография в настоящее время является наиболее точным и специфичным методом диагностики внутригрудного и внелёгочного саркоидоза. Спиральная компьютерная томография легких рекомендуется всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при внутригрудном саркоидозе. Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полициклическостью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. Нарушения бронхиальной проходимости в результате сдавления бронхов лимфатическими узлами не характерно для саркоидоза. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в лёгких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид

множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

Характерным признаком поражения лёгких при саркоидозе являются диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера с полиморфизмом очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное («четкообразное») утолщение. Такое распределение очагов в КТ изображении определяется как перилимфатическое. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области и сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов. Одним из редких проявлений активного саркоидоза при ВРКТ может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации. Морфологическим субстратом симптома «матового стекла» является множество мельчайших очагов, неразличимых при ВРКТ как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита. Такие изменения необходимо дифференцировать с лимфогенным диссеминированным туберкулезом, аллергическим альвеолитом и десквамативной интерстициальной пневмонией.

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, увеличения размеров очагов и их слияние в мелкие зоны консолидации. Наряду с этим определяется различная степень выраженности инфильтрации и склероза интерстициальных структур лёгких. Вокруг верхнедольковых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. В структуре мягкотканых масс видны деформированные просветы бронхов. Перибронхиальные

конгломераты распространяются вглубь лёгочной ткани вдоль бронхососудистых пучков. В таких инфильтратах возможно формирование полостей.

Четвертая стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием плевропневмоцирроза, дистрофическими изменениями, развитием сотового лёгкого или эмфиземы. В большинстве случаев в лёгочной ткани формируются обширные участки пневмосклероза в виде зон уплотнения лёгочной ткани с видимыми в них расширенными и деформированными воздушными просветами бронхов. Такие изменения обычно наблюдаются в верхних долях, в прикорневой области. Объем верхних долей уменьшается. Что приводит к вздутию кортикальных и наддиафрагмальных отделов лёгких, а в наиболее тяжелых случаях – к формированию буллезной эмфиземы и сотового лёгкого.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии. Но в оценке состояния лёгочной паренхимы МРТ значительно уступает КТ и поэтому не имеет самостоятельного диагностического значения. МРТ сердца и магистральных сосудов и/или МРТ головного мозга рекомендуются пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза.

Из радионуклидных методов исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоноскintiграфию с ^{99m}Tc -ММА-Тс-99м и позитивную пульмоноскintiграфию с цитратом ^{67}Ga . Скintiграфические методы имеют важное диагностическое значение для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах лёгкого, позволяют уточнить распространенность и степень активности воспалительного процесса у больных с различным течением саркоидоза органов дыхания.

Однако радионуклидное исследование не является методом нозологической диагностики и положительный результат пневмосцинтиграфии с цитратом ^{67}Ga не является диагностическим для саркоидоза, поскольку повышенное накопление РФП в лёгких и ВГЛУ обнаруживается при опухолях, метастатическом поражении, различных воспалительных и гранулёматозных заболеваниях, туберкулезе.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из относительно новых методов лучевой диагностики. Наиболее распространенным индикатором является 18-фтор-2-диоксиглюкоза (18FDG). Кроме этого, в клинике используются радиофармпрепараты, меченные ^{13}N и ^{15}O . При саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию активного саркоидоза. Лечение преднизолоном подавляет воспалительную активность до такой степени, что её невозможно было обнаружить при помощи ПЭТ.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование с выполнением чрезпищеводной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения становится в настоящее время наиболее перспективным методом дифференциальной диагностики лимфаденопатии. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоехогенная с атипичным кровотоком. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза рекомендуется на этапе первичной диагностики, и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором». В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

Комментарии: Дифференциально-диагностический ряд, рекомендуется для саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

- Туберкулёз.
- Нетуберкулёзный микобактериоз.
- Бруцеллёз.
- Токсоплазмоз.
- Гранулематозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi).
- Болезнь кошачьей царапины.
- Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме.
- Лимфогранулематоз.
- Неходжкинская лимфома.
- Острый лимфобластный лейкоз.
- GLUS – синдром (Granulomatous lesions of unknown significance).
- IgG4 –ассоциированное заболевание.

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения

- Туберкулёз.
- Атипичный микобактериоз.
- Криптококкоз.
- Аспергиллёз.
- Диссеминации опухолевой природы.

- Гистоплазмоз.
- Кокцидиодомикоз.
- Бластомикоз.
- *Pneumocystis carinii*.
- *Mycoplasma* spp.
- Гиперчувствительный пневмонит.
- Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий.
- Лекарственные реакции.
- Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз X).
- Аспирация инородных материалов.
- Гранулематозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки).
- Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония.
- Некротизирующая саркоидная гранулёма.

У детей с рано возникшим саркоидозом (моложе 5 лет) рекомендуется дифференциальную диагностику проводить с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии. Рекомендованы две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни.

Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется активное наблюдение.

Таблица 3. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза. [Клинические рекомендации. Саркоидоз.]

Фармакологический класс	Препараты
Кортикостероиды системного действия	Преднизолон Метилпреднизолон
Антиметаболиты	Метотрексат
Иммунодепрессанты	Азатиоприн Хлорохин Гидроксихлорохин Микофенолата мофетил Лефлуномид Циклофосфамид

Фармакологический класс	Препараты
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	Пентоксифиллин Инфликсимаб Адалimumаб
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома)	Индометацин Диклофенак Ибупрофен Нимесулид Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб
Витамины	Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с первой лучевой стадией саркоидоза рекомендуется активное наблюдение.

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений рекомендуется применение альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев. Риск нежелательных явлений низкий.

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы рекомендуется альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев применение альфа-токоферола ацетата 200-400 мкг 2 раза в сутки и/или пентоксифиллина в суточной дозе 400-2000 мкг (в зависимости от переносимости) не менее 6 месяцев. Риск нежелательных реакций на пентоксифиллин средний.

Кортикостероиды системного действия

СГКС рекомендованы, как препараты первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания при выраженных симптомах или

внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии lupus pernio. Риск нежелательных явлений высокий.

Назначение взрослым преднизолона (или эквивалентной дозой другого СГКС) рекомендуется утром per os в начальной дозе 15-40 мг в сутки в течение 4 недель, затем дозу снижают по 5 мг в месяц (ступенчато) до минимальной поддерживающей дозы (помогающей контролировать симптомы и препятствовать прогрессированию болезни), принимаемой в течение 12-24 месяцев. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект СГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию. Для детей лечение состоит из перорального приема преднизолона, первоначально 1-2 мг/ кг массы тела /сут в течение 4-8 недель в стартовой терапии, после чего дозу преднизолона следует постепенно снижать в течение 2-3 месяцев (по 2,5-5мг с интервалами в 3-5 дней) до соответствующей поддерживающей дозы, т.е. самой низкой дозы, которая контролирует активность заболевания (обычно 0,3-0,6 мг/кг массы тела в сутки), которая часто находится в диапазоне 10-15 мг/сут.

Комментарии: У пациентов, получавших СГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных пациентов при применении СГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение СГКС улучшает отдалённый прогноз жизни пациентов с саркоидозом. Следует помнить, что возможна рефрактерность к СГКС. Применение СГКС может сопровождаться серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности. Если развивается индуцированный кортикостероидами системного действия остеопороз рекомендуется применять бифосфонаты с целью лечения остеопороза и профилактики переломов.

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды в лечении саркоидоза не рекомендуются в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным заболеванием. Ингаляционные глюкокортикоиды или их сочетание с бронхолитиком (лекарственные препараты из групп R03AK адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств и R03AL адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с кортикостероидами по кодам АТХ классификации) рекомендуются только при доказанном по исследованию неспровоцированных дыхательных объемов и потоков при бронхообструктивном синдроме и при выраженном кашлевом синдроме, а также при саркоидозе гортани.

Метотрексат

До начала лечения Метотрексатом (МТТ) рекомендовано исследование крови: определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ крови развернутый; исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков; исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) и В (Hepatitis B virus), внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, при возможности исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (тест QuantiFERON на наличие микобактериальной инфекции) . В ходе лечения каждые 1-3 месяца повторяют общий (клинический) анализ крови, оценку АлАТ и АсАТ . Применение МТТ сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан

Метотрексат — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы - рекомендуется (детям и взрослым) как лечение второй линии при рефрактерной терапии к кортикостероидам системного действия, при побочных реакциях, вызванных кортикостероидами системного действия, как средство снижения дозы кортикостероидов системного действия, и как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с кортикостероидами системного действия при верифицированном саркоидозе. Рекомендован приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю.

Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием метотрексата до 25 мг в неделю. Одновременно с приёмом МТТ рекомендуют приём внутрь фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приёма МТТ). Длительность терапии от 6 месяцев и более.

Азатиоприн

Азатиоприн рекомендован для пациентов 3-х лет и старше в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии.

Лефлуномид

Рекомендован лицам 18 лет и старше, как препарат второй линии в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. Обладает тератогенностью. Общий (клинический) анализ крови развернутый, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения лефлуномидом.

Микофенолата мофетил

Рекомендуется назначать лицам 12 лет и старше (площадь тела 1,25 м²) начиная с 500 мг два раза в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день, как препарат второй линии при саркоидозе лёгких, а при саркоидозе кожи в виде монотерапии и в сочетании с СГКС. Микофенолата мофетил у каждого пятого пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска

инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе – общий (клинический) анализ крови развернутый должен проводиться регулярно.

Циклофосфамид

Рекомендован как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500-1000 мг внутривенно каждые 3-4 недели. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Рекомендуется при саркоидозе кожи, глаз и гиперкальциемии, а также при хронических, рефрактерных к СГКС случаях. Лечение хлорохином начинают с 750 мг в сутки в течение 6 месяцев, затем дозу снижают до 250 мг в сутки. Гидроксихлорохин с 6 лет и старше начинают с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения 6-12 месяцев. При подкожном саркоидозе гидроксихлорохин рекомендован как вариант начальной терапии, а при саркоидозе орбиты - в сочетании с СГКС. Хлорохин более токсичен, чем гидроксихлорохин. При лёгочном саркоидозе в качестве стартовой терапии не рекомендуются ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия).

Пентоксифиллин

Рекомендуется взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене СГКС. Достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка. Рекомендуются в сочетании с витамином Е и в виде монотерапии в дозе 400-2000 мг в сутки. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, чаще развиваются в первый месяц его применения.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Рекомендуются, как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве

симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции, к соответствующему лекарственному препарату (см. таблицу 3). Длительность приёма обычно определяется симптомами.

Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем. Эмпирически подобранная доза витамина Е 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)

Не рекомендуются для широкого клинического применения. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) (*инфликсимаб и адалимумаб*) рассматриваются, как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. Рекомендуется назначать только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшую доказательную базу имеет инфликсимаб в виде внутривенной инфузии, которую начинают взрослым и детям с 3 мг/кг или 5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 1-й, 2-й и 6-й неделе, после которых пациенты получают инфузию каждые 4,6 или 8 недель. Адалимумаб рекомендован взрослым и детям в дозе 40 мг в неделю. Другие ингибиторы ФНО- α имеют недостаточную доказательную базу. Могут быть причиной развития саркоидной реакции.

Антифибротическая терапия

Рекомендуется взрослым (детям прием противопоказан) только при прогрессировании изменений у пациентов с IV лучевой стадией саркоидоза в течение последних 6 месяцев, сходных с идиопатическим лёгочным фиброзом (ИЛФ) (наличие «сотового лёгкого», тракционных бронхоэктазов, формирования участков цирроза, снижение ФЖЕЛ и диффузионной способности лёгких). Стабильные ограниченные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, не

являются показанием для антифибротической терапии. В клиническом исследовании доказан эффект нинтеданиба. Препарат назначается два раза в день по 150 мг под контролем АСТ, АЛТ, билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы.

Эфферентные методы терапии

Плазмаферез рекомендуется при хроническом, рефрактерном к СГКС саркоидозе. Метод улучшает микроциркуляцию, деблокирует клеточные рецепторы и стабилизирует клеточные мембраны, что приводит к повышению чувствительности «клеток-мишеней» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с замещением изотоническим раствором натрия хлорида 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами.

Рекомендуется *Экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови* (иммунофармакотерапия) – метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории пациентов. На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними.

Трансплантация

Рекомендуется трансплантация лёгких при терминальных стадиях саркоидоза лёгких (стадия IV, лёгочный фиброз). Трансплантация сердца показана при кардиосаркоидозе с поражением миокарда и/или рефрактерными нарушениями ритма.

Другие методы лечения

Дыхательная недостаточность. Рекомендуется дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. Бронхолитическая терапия рекомендуется при доказанном спирометрически саркоидозе, осложненном бронхобструктивным синдроме. При саркоидозе, осложненном дыхательной недостаточностью, наличии ограничительных нарушениях вентиляции и десатурации рекомендуется низкопоточная оксигенация.

При саркоидозе, осложненном тяжелыми случаями дыхательной недостаточности рекомендуется неинвазивная вентиляция лёгких.

Лёгочная гипертензия. При IV стадии саркоидоза (фиброз, «сотное лёгкое») рекомендуется оксигенотерапия до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор. При саркоидозе, осложненном лёгочной гипертензией, не связанной с гипоксемией, рекомендуется назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан и силденафил (с осторожностью с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией) в соответствии с клиническими рекомендациями по лёгочной артериальной гипертензии.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не разработано. Пациентам, перенесшим саркоидоз, рекомендуются следующие компоненты реабилитации: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности.

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоз состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении.

Режим диспансерного наблюдения за пациентом с саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений. Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций. Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 месяца, при стабилизации процесса во 2-й год - каждые 6 месяцев, в последующие годы – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение рекомендуется каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно.

Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для инвазивной диагностики, для подбора начальной терапии.
2. Экстренная госпитализация показана пациентам с прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца) для оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов саркоидозом проводится в амбулаторных условиях.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Завершение диагностического процесса и установка диагноза.
2. Завершение подбора начальной терапии.
3. Компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, который были причиной госпитализации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий физикальный осмотр	Да/Нет
2.	Выполнена пульсоксиметрия	Да/Нет
3.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки легких в прямой проекции	Да/Нет
4.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да/Нет
5.	Выполнены общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня кальция в моче, исследование уровня креатинина в крови.	Да/Нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование селезенки и печени с указанием их размеров	Да/Нет
7.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	Да/Нет

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
8.	Проведена иммунодиагностика внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном	Да/Нет
9.	Проведена регистрация электрокардиограммы	Да/Нет
10.	Определена тактика ведения пациента (активное наблюдение или лечение)	Да/Нет
11.	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да/Нет

Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности

Приказ Минздрава РФ № 312 от 14.07.2003г. «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.1995 г. № 324 и от 02.02.1998 г. № 33» в Российской Федерации — упразднена VIII группа диспансерного учёта пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях.

Ведение пациентов с саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики/участковым и педиатрами при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей, в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности пациентов с саркоидозом.

Критерии определения I группы инвалидности:

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- лёгочное сердце в фазе декомпенсации;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек не поддающаяся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с кортикостероидной зависимостью.

Критерии определения II группы инвалидности:

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование лёгочного сердца;
- дыхательная недостаточность II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы плохо поддающаяся эффективному лечению;

- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

Критериями определения III группы инвалидности служат:

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;
- дыхательная недостаточность I и II степени, если в работе этих пациентов по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;
- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

Контролирующие тесты и клинические задачи к практическим занятиям

Задача №1

Женщина 32 лет обратилась в поликлинику с жалобами на высыпание на коже голени, повышение температуры тела до $37,8^{\circ}\text{C}$, сухой кашель, боли в суставах рук, снижение веса. Из анамнеза: 12 лет работает на предприятии по производству красок. Частые простудные заболевания. После очередного ОРВИ появился кашель и длительный субфебрилитет.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы: высыпания на коже голени имеют чёткий контур, возвышаются над уровнем кожи, болезненные при пальпации, красно-синюшного цвета, в диаметре 2,5 см. Пальпируются безболезненные, не увеличенные шейные и надключичные лимфатические узлы плотно-эластичной консистенции. Форма грудной клетки цилиндрическая. При перкуссии – ясный лёгочный звук. При аускультации – дыхание везикулярное, ослабленное, рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 130/80 мм рт.ст., пульс 72 удара в минуту – ритмичный. Живот мягкий безболезненный при пальпации. ФВД (спирометрия) – рестриктивный тип вентиляционной недостаточности 1 степени.

Общий анализ крови: Нв – 118 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ л, лейкоциты $9,5 \times 10^9$ л, тромбоциты 320×10^9 л, с/я – 52%, лимфоциты – 45%, моноциты – 3%, СОЭ – 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 60 г/л, общий билирубин – 18 ммоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, кальций крови – 3,2 ммоль/л, повышение концентрации АПФ.

БАЛ: повышение АПФ, соотношение лимфоцитов CD 4+/CD 8+ более 3,5.

Рентгенография ОГК: Заключительное двустороннее расширение и деформация корней лёгких. Двусторонняя деформация легочного рисунка тяжистого и сетчатого характера, преимущественно в прикорневых отделах в верхних и средних лёгочных полях.

Вопросы:

1. Укажите симптомы и синдромы.
2. Возможный патогенетический механизм развития симптомов.
3. Назовите специфические лабораторные методы исследования.
4. Вероятный диагноз.
5. Прогноз заболевания.

Задача №2

Женщина, 36 лет, обратилась к участковому терапевту с жалобами на появление единичных высыпаний на коже голени и субфебрилитет. Работает на предприятии по производству пластмасс.

Объективно: высыпания на коже голени имеют четкий контур, возвышаются над кожей, болезненные, красно-синюшного цвета. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, дополнительных дыхательных шумов нет. ЧД – 16/мин. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. ЧСС – 72 уд./мин, АД – 120/70 мм рт.ст.

Общий анализ крови: Нв – 121 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/час.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: Деформация лёгочного рисунка преимущественно в средних отделах обоих легких, расширение корней легких за счет каскада увеличенных лимфоузлов. Тень сердца и аорты – без особенностей.

Вопросы:

1. Вероятный предварительный диагноз.
2. Укажите дополнительные методы исследования необходимые для подтверждения диагноза.
3. Укажите заболевания, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику.
4. Является ли данное заболевание профессиональным?
5. Тактика лечения.

Тесты

1. Саркоидоз – это заболевание:

- А) лёгких;
- Б) почек;
- В) кожи;
- Г) сердца;
- Д) все вышеперечисленное верно.

2. Саркоидозом чаще болеют:

- А) дети;
- Б) молодые мужчины;
- В) молодые женщины;
- Г) стажированные мужчины;
- Д) стажированные женщины.

3. Спирометрия при саркоидозе по:

- А) обструктивному типу;
- Б) рестриктивному типу;
- В) смешанному типу.

4. Диагностические признаки саркоидоза:

- А) корни лёгких расширены и тяжисты вверх;
- Б) корни лёгких расширены и тяжести вниз;
- В) корни лёгких расширены и тяжисты и вверх и вниз;
- Г) корни лёгких без изменений.

5. Диагностические рентгенологические признаки саркоидоза:

- А) увеличение внутригрудных лимфоузлов;
- Б) увеличение внутригрудных лимфоузлов с калицинацией по периферии;

- В) увеличение внутригрудных лимфоузлов с кальцинацией в центре;
- Г) лимфоузлы не изменены.

6. Остротекущий саркоидоз - это синдром:

- А) Каплана;
- Б) Лефгрена;
- В) Нельсона;
- Г) Стивенса-Джонсона;
- Д) Лайелла.

7. Морфологическая гранулема при саркоидозе:

- А) эпителиоидно-клеточная с казеозом;
- Б) эпителиоидно-клеточная без казеоза;
- В) макрофагальная;
- Г) кольцевидная;
- Д) апикальная.

8. Дифференциальная диагностика саркоидоза проводится с:

- А) туберкулезом;
- Б) ревматизмом;
- В) болезнью Крона;
- Г) мононуклеозом;
- Д) всеми перечисленными заболеваниями.

9. Тактика лечения саркоидоза:

- А) большие дозы витамина Е;
- Б) гормонотерапия;
- В) спонтанное самоизлечение;
- Г) симптоматическое;
- Д) все перечисленное.

10. Саркоидоз это заболевание:

А) профессиональное;

Б) непрофессиональное.

Ответы к задачам

Ответы к задаче №1

1. Интоксикационный, бронхитический, суставной, кожное проявление в виде узловой эритемы.
2. Аутоиммунное заболевание.
3. Биопсия – элементы эпителиоидной гранулемы без некроза и признаков перифокального воспаления. МСКТ – увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Увеличение лейкоцитов, увеличение СОЭ, увеличение содержания кальция в крови, увеличение АПФ (выделяют клетки гранулем) в крови и в бронхоальвеолярной жидкости.
4. Саркоидоз легких, лимфатических узлов и кожи II стадия, острая фаза.
5. Прогноз благоприятный в случае своевременной диагностики и лечения.

Ответы к задаче №2

1. Саркоидоз лёгких, лимфатических узлов и кожи II стадия, острая фаза.
2. Определение уровня кальция и АПФ крови, ВРКТ.
3. Туберкулёзом, раком лёгкого, лимфомой, лимфогранулематозом, узловой эритемой.
4. Непрофессиональное.
5. Глюкокортикоиды по схеме.

Ответы к тестам

- | | |
|------|-------|
| 1. Д | 6. Б |
| 2. В | 7. Б |
| 3. В | 8. Д |
| 4. В | 9. Д |
| 5. А | 10. Б |

Список литературы

1. Профессиональная патология. Национальное руководство / И. Ф. Измерова; изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
2. Профессиональные болезни. Учебник для вузов / Измеров Н.Ф., Артамонова В.Г., Афанасьева Р.Ф. и др.; Под ред. Н.Ф. Измерова; изд. – Академия; 2013. – 464 с.
3. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / Измеров Н.Ф.; изд. – ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 792 с ил.;
4. Клинические рекомендации. Саркоидоз / Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2022.
5. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера» – 2010. – 416 с.
6. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения. Визель А.А., Визель И.Ю. // Практическая пульмонология, 2017; 1: 46-50.
7. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. Русаков Н.В., Мухин Н.А, Брико Н.И. и др. // Гигиена и санитария. 2012, № 4; 16-18.
8. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. Визель И.Ю., Визель А.А. // Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(5): 18-26.
9. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. // РМЖ. 2018;10(1): 16-20.
10. Экстракорпоральная фармакотерапия при лечении пациентов с различной нозологией. Смелая Т.В., Сивцевич Н.Н., Жолобов И.М. // Медицинский вестник МВД. 2017; 6(91): 44-50.
11. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. Визель А.А., Калвер

- Д.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р, Бакунина Е.А. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40>.
12. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулёзом и саркоидозом лёгких. Николаев А.В. Вестник Новгородского государственного университета. 2019; 3(115): 36-4.
 13. Лучевая диагностика. В 2-х томах. Том 1 / Акнев Р.М., Атаев А.Г., Багнско С.С. и др. Под ред. Г.Е. Труфанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Труфанов Г.Е., Лучевая диагностика. В 2-х томах. Том 1 [Электронный ресурс] / Акиев Р.М., Атаев А.Г., Багненко С.С. и др. Под ред. Г.Е. Труфанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 416 с.
 14. Саркоидоз. Б.М.Э. (Большая медицинская энциклопедия). –Том 22 . – 1985.