

Саркоидоз

Профессиональные ассоциации:

- **Российское Респираторное Общество**

Утверждены
Российским Респираторным Обществом

Ключевые слова

- саркоидоз
- гранулематозные заболевания лёгких
- диссеминированные процессы в лёгких
- увеличение внутригрудных лимфатических узлов
- эпителиодноклеточная неказеифицирующаяся гранулёма
- узловатая эритема

Список сокращений

ДПЗЛ - диффузные паренхиматозные заболевания легких

ФВД - функция внешнего дыхания

КТ - компьютерная томография

ВРКТ - высокоразрешающая компьютерная томография

ВАТС - видео-ассистированная торакоскопия

ТББ - трансбронхиальная биопсия

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ОЕЛ - общая емкость легких

DL_{CO} - диффузионная способность легких для монооксида углерода

6-МТ - тест с 6-минутной ходьбой

ГКС - глюкокортикостероиды

ЛГ - легочная гипертензия

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений	4
1. Термины и определения (гlossарий).....	5
2. Классификация саркоидоза	5
3. Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с саркоидозом.....	7
4. Методы клинической диагностики саркоидоза.....	7
5. Клинические проявления саркоидоза различной локализации.....	11
6. Лабораторная диагностика.....	21
7. Функциональная диагностика	23
8. Методы визуализации	25
9. Инвазивные методы диагностики.....	30
10. Оценка факторов риска, определяющих тактику ведения больных.....	36
11. Модели пациента	38
12. Методы лечения саркоидоза с оценкой их результативности.....	40
13. Примеры эмпирического подхода к ведению больных саркоидозом.....	45
14. Лёгочная гипертензия при саркоидозе	47
15. Качество жизни, прогноз и правовая база при ведении больных саркоидозом.....	50
16. Саркоидоз и воинский учёт	52
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	54
Список литературы	57
Приложение А1. Состав рабочей группы	61
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	63
Приложение Б. Информация для пациента	65

1. Термины и определения (гlossарий)

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах и тканях эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём, активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-альфа).

Синдром Лёфгрена — вариант острого/подострого течения саркоидоза, проявляющийся внутригрудной лимфаденопатией, узловатой эритемой, суставным синдромом и лихорадкой.

Синдром Хеерфорда-Вальденстрёма — вариант острого/подострого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом и лихорадкой.

Саркоидная реакция — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулём саркоидного типа в ответ на инородные тела (экзогенные факторы) различного происхождения (например, импланты), при применении препаратов интерферона, а также перифокально при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях. Отличается от саркоидоза локальным поражением.

2. Классификация заболевания (клиническая)

В настоящее время саркоидоз органов дыхания на основании результатов рентгенологического исследования грудной клетки разделяют на пять стадий (от 0 до IV).

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.	50%
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.	20%

Понятие стадий при саркоидозе органов дыхания довольно условно, переход заболевания последовательно из стадии в стадию наблюдается нечасто. Стадия 0 свидетельствует только об отсутствии рентгенологических признаков поражения лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, но не исключает саркоидоз другой локализации. В связи

с этим правильнее выделять **клинико-рентгенологические** формы саркоидоза: саркоидоз ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ и лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов, генерализованный и экстраторакальный саркоидоз.

Для описания **течения заболевания** используют понятия активной фазы (прогрессирования), фазы регрессии (спонтанной или под влиянием лечения) и фазы стабилизации (стационарной фазы).

В качестве **осложнений** описывают стенозы бронхов, ателектазы, лёгочную и лёгочно-сердечную недостаточность. Как исход процесса рассматривают пневмосклероз, эмфизему лёгких, в т.ч. буллезную, фиброзные изменения корней.

Для характеристики **течения** заболевания используют понятие о прогрессирующем, стационарном (стабильном) и рецидивирующем саркоидозе. Предоставленный естественному течению саркоидоз может регрессировать, сохраняться стационарным, прогрессировать в пределах исходной стадии (формы) или с переходом в следующую стадию или с генерализацией, протекать волнообразно.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесён к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунологических нарушений (МКБ-10):

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.

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 Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
 - b. С изначально хроническим течением.
 - c. Рецидив.
 - d. Саркоидоз детей в возрасте до 6 лет.
 - e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами.

3. Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с саркоидозом

В большинстве случаев диагностическая и лечебная помощь больным саркоидозом оказывается *амбулаторно или в дневных стационарах*.

Стационарная помощь больным саркоидозом оказывается только в особых случаях: инвазивные диагностические исследования и хирургические операции, инвазивные лечебные процедуры (например, эфферентная терапия), тяжёлое прогрессирующее течение саркоидоза, наличие угрожающих жизни внелёгочных локализаций (поражение сердца, нервной системы, почек и др.), необходимость внутривенного введения препаратов (например, «пульс-терапия» глюкокортикостероидами), комбинированной терапии больных с тяжёлым течением саркоидоза системными глюкокортикостероидами и цитостатиками/антиметаболитами, наличие сочетанной патологии, повышающей риск побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

При преимущественно внутригрудной (лёгочной) локализации саркоидоза условия оказания помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"»; при преобладании саркоидоза других локализаций — согласно порядкам, соответствующим поражённым органам и системам (кардиология, неврология, дерматология и др.).

4. Методы клинической диагностики саркоидоза

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом

Анамнез (семейный анамнез, воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы, предшествующее лечение)

Физикальное обследование

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях

ВРКТ органов грудной клетки

УЗИ селезёнки, печени и почек

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco

Туберкулиновая кожная проба с 2 ТЕ (проба Манту) и кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест[®], зарегистрирован в Российской Федерации ЛСР-006435/08)

Анализ мокроты на микобактерию туберкулёза

Клинический анализ крови: гемограмма с подсчётом содержания эритроцитов и гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой

Содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), креатинин, азот мочевины крови

Общий анализ мочи, Са мочи

ЭКГ (по показаниям мониторинг по Холтеру)

Эхокардиография, оценка давления в лёгочной артерии (по показаниям)

Обследование у офтальмолога

Сбор анамнеза, жалобы. Наиболее ярко своё состояние описывают пациенты с острым началом саркоидоза — *синдромом Лёфгрена*, который легко распознаётся на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонней лимфаденопатии корней лёгких, хорошо видимой на прямой и боковой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, а также с «увеопаротидной лихорадкой» — синдромом Хеерфордта-Вальденстрёма.

Слабость. Частота усталости, утомляемости, снижения толерантности к физическим и психоэмоциональным нагрузкам варьирует от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов.

Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и не всегда чётко объяснимыми симптомами. Боль в груди при саркоидозе не имеет прямой связи с характером и объёмом изменений, выявляемых даже на ВРКТ. Больные нередко в течение всего активного периода болезни отмечают дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздыхнуть полной грудью». 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 должен уточнить её инспираторный, экспираторный или смешанный характер.

Кашель при саркоидозе обычно сухой. При увеличении внутригрудных лимфатических узлов он может быть обусловлен синдромом сдавления либо раздражением нервных окончаний, реже — следствием саркоидоза бронхов. В то же время на поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко — следствием поражения плевры. Следует помнить, что вследствие сдавления и деформации бронхов, тракционных бронхоэктазов (при стадии IV) кашель может отражать присоединение неспецифического воспалительного процесса.

Лихорадка характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (Heerfordt-Waldenström) — «увеопаротидной лихорадки», когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом). Частота лихорадки при саркоидозе варьирует от 20% до 60%.

Суставной синдром наиболее ярко выражен при синдроме Лёфгрена, но может встречаться и как самостоятельный синдром. Боль и опухание могут быть в голеностопных суставах, в пальцах рук и ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике. Суставной синдром разделяют на острый, который может проходить без последствий, и хронический — приводящий к деформации суставов.

Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения — могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения.

Жалоб на дискомфорт в области сердца, неприятные ощущения, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, что является одним из самых серьёзных проявлений этого заболевания, способным привести 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 должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии.

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, зачастую быстро спонтанно регрессирующий, 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, когнитивные расстройства, 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 сходного с инсультом началом с последующим выраженным неврологическим дефицитом. Объем неврологического поражения определяется гибелью нервных клеток и разрушением межнейронных связей между выжившими нейронами.

Осмотр является важнейшим аспектом диагностики саркоидоза, поскольку кожа поражается довольно часто и её биопсия технически легко осуществима.

Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулёзные изменения, *lupus pernio* («ознобленная волчанка»), «саркоидоз в рубце». Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Выявление кожных изменений и гистологическое их исследование позволяют иногда избежать эндоскопических или— хирургических диагностических вмешательств.

Узловатая эритема является важным, но неспецифическим признаком, *ее биопсия не имеет диагностического значения*, поскольку морфологическим ее субстратом является неспецифический васкулит.

Выявление увеличенных слюнных желёз (паротита) имеет большое клиническое значение для всех пациентов, но особенно — при саркоидозе у детей младшего возраста, у которых может не быть внутригрудных проявлений.

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 над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда – довольно болезненные). При перкуссии и аускультации 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 при IV стадии.

5. Клинические проявления саркоидоза различной локализации

Поражение лёгких при саркоидозе является самой частой локализацией, им посвящена большая часть настоящих рекомендаций.

Кожные изменения при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в разных странах разница существенна, в России 10-15%). Изменения кожи при саркоидозе можно разделить на реактивные — узловатую эритему, возникающую при остром и подостром течении болезни, и собственно саркоидоз кожи — специфические полиморфные нарушения, которые трудны для чисто визуальной интерпретации 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, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрованы 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 диагностического значения.* При саркоидозе узловатая эритема часто проявляется в составе синдрома Лёфгрена, что делает целесообразным проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки 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. Ацетилсалициловая кислота и НПВС способствуют обезболиванию и разрешению синдрома. Системные кортикостероиды (СКС) 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 саркоидозом, что придаёт высокую значимость тщательному осмотру кожных покровов у больного с подозрением на саркоидоз. Поражение кожи может быть первым замеченным

проявлением заболевания. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio*, рубцовый саркоидоз.

Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные - кожный саркоид Бека - крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузно-инфильтративный; озноблённую волчанку Бенъе-Тенессона (*lupus pernio*), ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси и атипичные формы - пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, а также смешанные формы - мелкоузелковую и крупноузловатую, мелкоузелковую и подкожную, мелкоузелковую и ангиолюпоид, диффузно-инфильтрирующую и подкожную. К редким проявлениям относят также псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипопигментированные пятна, поражение ногтей и подкожный саркоидоз. Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками - *granuloma annulare*.

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

Гистологическая картина саркоидоза кожи чаще всего характеризуется наличием чётко очерченных эпителиоидноклеточных гранулём, без воспалительной реакции вокруг, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и типа инородных тел; неизменённым или атрофичным эпидермисом. Все эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки.

Озноблённая волчанка (lupus pernio) — хроническое поражения кожи носа, щёк, ушей и пальцев. Озноблённая волчанка, как правило, является одной из составляющих хронического 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. 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.

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) возможно на начальном этапе лечения ограниченных поражений кожи без выраженных системных проявлений, и может быть оправдано только если 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 глюкокортикостероиды, метотрексат, хлорохин и его производные.

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 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Саркоидоз — это возможная причина длительно текущих воспалительных процессов в сосудистом тракте глаз. В 1,3-7,6% случаев хронические увеиты и увеоретиниты имеют саркоидозную этиологию. 13,8% хронических гранулематозных увеитов — саркоидозные. При саркоидозе глаз в подавляющем большинстве случаев имеются иные локализации саркоидоза (околоушные и подчелюстные железы, лимфатические узлы корней лёгких, патология костной системы, печени, селезенки, кожи и слизистых). Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (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 последующем. Кроме того, если увеит предшествовал выявлению саркоидоза за 1 год и более, саркоидоз следует расценивать, как хронический. Больным саркоидозом показано не реже чем ежегодное обследование у офтальмолога с определением остроты зрения и осмотром щелевой лампой. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения кортикостероидами. Педиатрам важно знать, что для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения лёгких.

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластической консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. Появление саркоидоза периферических ЛУ или вовлечение их в процесс — неблагоприятный прогностический признак в отношении спонтанной регрессии заболевания. Клинически же это может не сказываться на состоянии больного. Гистологическое исследование удалённого ЛУ, обнаружение эпителиодноклеточных гранулём в нём требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции.

Поражение селезёнки при саркоидозе. При саркоидозе встречаются спленомегалия — увеличение селезёнки, и гиперспленизм — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Частота поражения селезёнки широко варьирует — по данным отечественных авторов до 10%, зарубежных — до 40%. Гиперспленизм встречается в 1-5%. Изменения выявляют как правило при ультразвуковом, МРТ и ВРКТ-исследованиях и они требуют 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. Поражение саркоидозом селезёнки и костей черепа возможно как без внутригрудной патологии, описаны случаи спленомегалия и гиперспленизма у больных с полиорганным саркоидозом.

Игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или УЗИ высокоинформативна, но трудна если размеры изменённых участков имеют малые размеры. В то же время она может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. При массивной спленомегалии с выраженными системными проявлениями иногда проводят спленэктомию, которая может оказать благотворное влияние на течение саркоидоза. Поражения селезёнки при саркоидозе чаще всего чувствительны к системной глюкокортикостероидной терапии.

Саркоидоз кроветворной системы. Гранулёмы являются нечастой находкой при биопсии костного мозга и могут быть связаны с широким спектром инфекционных и не инфекционных нарушений. В этом контексте саркоидоз является наиболее вероятной причиной

возникновения эпителиоидноклеточных гранулём в костном мозге. Гранулёмы могут возникать также и при милиарном туберкулёзе, и как вторичные, вызванные приёмом лекарств (токсическая миелопатия), а также при миелопатии, вызванной ВИЧ-инфекцией. В этих случаях гранулёмы мелкие, связаны с основным заболеванием и трудны для распознавания. Для выявления микроорганизмов нужно проводить специальное окрашивание. Фибриновые кольцевидные гранулёмы (гранулёмы, подобные «баранке») типичны для лихорадки-Ку, но могут встречаться при реактивных состояниях, после лекарственной терапии и во время других инфекционных заболеваний, таких как инфекционный боррелиоз — Лаймская болезнь. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе.

Поражение почек при саркоидозе встречается у 5-30% 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 как вследствие формирования гранулём, так и неспецифических компонентов воспалительного процесса (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. 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 2–10% больных саркоидозом. В отдельных случаях кальцинаты исчезали при нормализации кальциевого обмена.

Следует иметь в виду, что само по себе выявление эпителиоидноклеточных гранулём в почках не подтверждает окончательно диагноз саркоидоза, поскольку они могут возникать и при других заболеваниях, например, инфекциях, лекарственной нефропатии, ревматических заболеваниях.

Поражение опорно-двигательного аппарата при саркоидозе встречается часто, прежде всего, в виде суставного синдрома, тогда как поражения костей и мышц диагностируют значительно реже.

Поражение суставов при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Чаще всего поражаются голеностопные, коленные, локтевые суставы, нередко артриты сопровождается узловатая

эритема. Наряду с артритом при саркоидозе могут наблюдаться периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

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. Подобные изменения очень редки и всегда сопровождаются полиорганными проявлениями саркоидоза. 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 кистозный остеоит малых костей рук и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. В диагностике информативны рентгенография, ВРКТ, МРТ, ПЭТ, радиоизотопное сканирование, однако только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулёматоза, характерного для саркоидоза. 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 злокачественных опухолей.

Поражение костей черепа встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко — костей свода черепа.

Поражения позвоночника проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, и могут 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.

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости составляет менее 1% случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. До последнего времени насторожённость ЛОР-врачей в отношении саркоидоза была низкой.

Синоназальный саркоидоз встречается чаще прочих локализаций саркоидоза ЛОР-органов и 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 нёбных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы, свойственные саркоидозу.

Саркоидоз гортани может быть проявлением полиорганного саркоидоза и приводит к таким симптомам, как дисфония, дисфагия, кашель, иногда — учащение дыхания вследствие обструкции верхних дыхательных путей. При саркоидозе можно обнаружить отек и эритему слизистой, узелки и узлы. Окончательный диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей. Для лечения применяют ингаляционные и/или системные стероиды, их можно также вводить в область поражения. В тяжёлых случаях применяют трахеотомию, хирургическое иссечение.

Саркоидоз уха относится к особо 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 при диагностической тимпанотомии. Гранулёматозный процесс вызывает некроз наковальни внутреннего уха и окружает нерв *chorda tympani*. Поражение уха при саркоидозе может быть сходным со многими другими заболеваниями уха. Заподозрить саркоидоз уха помогает сочетание поражения нескольких органов.

Саркоидоз полости рта и языка также встречается не часто и может проявляться опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания. 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 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. *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 гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят *сцинтиграфию миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтил-пентаацетатом гадолиния, ПЭТ. При наличии показаний (брадикардия с клиническими проявлениями – ЧСС менее 40 уд/мин, появление атриовентрикулярной (А-В) блокады 2-3 степени и др.) у больных с саркоидозом сердца помимо терапии СКС решается вопрос об установке кардиостимулятора.

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.

В гранулёматозный 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, описаны эпилептиформные припадки. В обследовании больных ведущее значение имеют ВРКТ 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 ККС, иммуносупрессорами.

Саркоидоз мочеполовых органов у женщин имеет казуистический характер.

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

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 встречался 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 неказеифицирующихся гранулём. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом.

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.

Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин также имеет казуистический характер.

Саркоидоз семенника и придатков может протекать как с внутригрудным поражением, с другими экстрагрудными проявлениями, так и без них. Саркоидоз семенника и придатков может сочетаться с онкопатологией той же локализации, либо гранулематозная 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.

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 — *Херфордта-Вальденстрёма (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 гранулематозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода.

Саркоидоз желудка протекает чаще как гранулематозный 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 селезёнке 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. 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.

6. 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 гранулематозных заболеваниях локальная стимуляция макрофагов ведёт к аномальной секреции ими АПФ. Перед взятием крови рекомендуется голодание в течение 12 часов и ограничение объема потребляемой жидкости. Прием стероидных гормонов следует прервать за 2 дня до проведения исследования.

Прием ингибиторов АПФ влияет на результаты исследования. Следует обсудить с лечащим врачом целесообразность обследования на фоне приема данных препаратов либо временной их отмены (период отмены зависит от периода полувыведения препарата). Нормальные значения для взрослых от 18 до 120 лет: 20-70 Единиц АПФ. 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 как значимый дифференциально-диагностический критерий, поскольку оно наблюдается при иных заболеваниях, сопровождающихся гранулемообразованием (туберкулез, силикоз, пневмомикозы и др.), а также при различных заболеваниях, приводящих к повреждению эндотелия сосудов. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют.

С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, чувствительный индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме, однако мало репрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Его повышение характерно для синдрома Лёфгрена 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 гранулёматозной реакции. Гиперкальцийурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала иммуносупрессивного 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 (в том числе по эпидемическим соображениям) 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. В России не применяется.

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 по меньшей мере у 80-85% пациентов. При лечении СКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной.—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 туберкулёза. Значимость пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест, белок CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев его результат бывает отрицательным.

Тесты на высвобождение интерферона-гамма *in vitro* могут применяться для выявления туберкулезной инфекции и в настоящее время является альтернативой классическому кожному тесту с туберкулином. Они основаны на определении INF- γ (гамма-интерферона), высвобождаемого сенсибилизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими протеинами микобактерий туберкулеза. Их использование рекомендуется в следующих случаях: диагностика латентной туберкулезной инфекции, в том числе у лиц со сниженным иммунитетом (при которых кожные тесты, как правило, отрицательные), у ВИЧ-инфицированных больных; диагностика активного туберкулеза, в том числе внелегочного. При саркоидозе эти тесты дают, как правило, отрицательный результат.

7. Функциональная диагностика

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 пока доступна только в пульмонологических или диагностических центрах. *DLco*,

выраженная в процентах от должных значений является одним из самых информативных показателей как в каждой точке исследования, так и в динамике. Он важен для назначения лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

Оценка растяжимости лёгких, основанная на измерении внутрипищеводного и трансдиафрагмального давления, ввиду возникающих вопросов трудоёмкости и рентабельности, может применяться только в центрах, занимающихся диагностикой саркоидоза, для оценки динамики состояния больных с выраженным интерстициальным процессом в лёгких в качестве дополнительной методики.

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 с преобладанием 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 МОС₇₅. Примерно у половины больных бывают снижены МОС₅₀ и МОС₇₅ в сочетании с понижением DL_{co}. Классическая проба с бронхолитиком короткого действия у больных саркоидозом отрицательная, применение СКС не улучшает ответ на бронхолитик. У некоторых больных после лечения СКС 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 DL_{co}

Диффузионная способность лёгких (DL_{co}) — показатель, который входит в стандарт обязательного обследования при интерстициальных (диффузных, диссеминированных)

заболеваний 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, SaO₂) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). У больных с II и выше стадией саркоидоза может быть снижена 6MWD. Факторами, ограничивающими эту дистанцию при саркоидозе, были снижение ФЖЕЛ, сатурации во время нагрузки и коррелировали с результатами 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_Imax) и на выдохе (P_Emax) 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 (VO₂max) 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.

8. Методы визуализации

В связи с трудностями клинико-лабораторного распознавания саркоидоза различных органов, решающая роль в его диагностике принадлежит методам медицинской визуализации, которые включают в себя традиционные рентгенологические методики, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы, ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов.

Традиционные рентгенологические методики важны при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза — проверочная флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях. Рентгенография сохраняет своё значение при динамическом наблюдении и оценке эффективности лечения. Специальные рентгеновские методики, такие как линейная томография, методики контрастирования, рентгенофункциональные методики в настоящее время потеряли свое практическое значение, и заменены компьютерной томографией (КТ). На рентгенограмме больного 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 больного и распространённостью патологического процесса на снимках. Следует помнить, что возможна атипичная рентгенологическая картина саркоидоза — одностороннее увеличение 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.

Компьютерная томография в настоящее время является наиболее точным и специфичным методом диагностики внутригрудного и внелёгочного саркоидоза.

В настоящее время в диагностике саркоидоза используют две технологии КТ. Первая из них представляет собой традиционное пошаговое исследование, при котором отдельные тонкие томографические срезы (1-2 мм) отделены друг от друга расстоянием в 10-15 мм. Такое исследование можно провести на любом томографе. Оно позволяет получить детальное изображение мельчайших анатомических структур лёгочной ткани и выявить минимальные патологические изменения в ней. Недостатком пошаговой технологии является избирательное изображение лёгочной паренхимы, невозможность построения двух и трехмерных реформаций, трудность оценки мягкотканых структур и кровеносных сосудов средостения, для чего приходится предварительно выполнять серию стандартных томограмм толщиной 8-10 мм.

Появление многослойной КТ (МСКТ) существенно изменило подход к диагностике лёгочной патологии. Томографы с многорядным детектором позволяют разделить один пучок

рентгеновского излучения на несколько томографических слоев, от 4 до 300 и более. Преимуществом МСКТ является возможность получить серию прилегающих томографических срезов толщиной 0,5 – 1 мм. Результатом спирального сканирования при МСКТ является возможность построения двух и трёхмерных реформаций, а также одновременное проведение ВРКТ и КТ ангиографии.

Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полицикличностью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. При значительном увеличении лимфоузлов, обуславливающих внешнюю компрессию бронхов, в лёгких могут появиться изменения характерные для гиповентиляционных и ателектатических нарушений. Однако подобные изменения наблюдаются значительно реже, чем при туберкулезе или опухолевом поражении лимфатических узлов. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты. Последние в КТ изображении имеют вид множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

Наиболее характерным признаком саркоидоза является диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера. У большинства больных отмечается полиморфизм очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхосудуистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур лёгких. Такой тип распределения очагов вдоль легочного интерстиция определяется как перилимфатический, т.е. очаги возникают и визуализируются при КТ вдоль лимфатических сосудов. В отличие от других заболеваний с подобным распределением очагов, например лимфогенном карциноматозе, при саркоидозе преобладают именно очаговые изменения в сочетании с перибронхиальными и перваскулярными муфтами, в то же время утолщение междольковых и внутридольковых перегородок наблюдаются реже. Одним из 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 стекла» 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, в виде увеличения размеров очагов, деформации их контуров и слияния в мелкие зоны консолидации. Наряду с этим определяется различная степень выраженности инфильтрации и склероза интерстициальных структур лёгких. Вокруг верхнедолевых 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.

IV 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 легкого.

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 информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоноскintiграфию с ММА-Тс-99м и позитивную пульмоноскintiграфию с цитратом Ga-67. 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 легкого, 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 пневмоскintiграфии с цитратом Ga-67 не является

диагностическим для саркоидоза, поскольку повышенное накопление изотопа в лёгких и ВГЛУ обнаруживается при опухолях, метастатическом поражении, различных воспалительных и гранулёматозных заболеваниях, в том числе 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 ¹³N и ¹⁵O. 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 обнаружить при помощи ПЭТ.

Ультразвуковое исследование эндоскопическое чрезпищеводное или чрезтрахеобронхиальное - перспективный метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения. 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, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

Лучевая диагностика внелегочного саркоидоза. При УЗИ обычно выявляют множественные гипоехогенные узлы, которые локализуются как в печени, так и в селезёнке. У части больных проведение КТ исследования позволят не только подтвердить гепатолиенальные изменения, но и позволяет обнаружить мелкоочаговые изменения и инфильтраты в обоих лёгких, с или без внутригрудной лимфаденопатии. На компьютерных томограммах, как правило, наблюдается гепатомегалия с ровными или волнистыми контурами, диффузная неоднородность паренхимы. При контрастировании в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. В большинстве случаев выявляется также спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ изменения при гранулёматозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе сердца на УЗИ обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При ЭКГ могут фиксироваться экстрасистолы, нарушения проводимости. При МРТ в поражённом участке сердца может быть увеличение интенсивности сигнала на T-2

взвешенных изображениях и после контрастирования на T-1 взвешенных изображениях. В редких случаях при КТ саркоидоз сердца может проявляться зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат, но этот признак неспецифичный, и может рассматриваться только в совокупности с клинико-лабораторными данными.

При нейросаркоидозе на МРТ выявляется гидроцефалия, расширение базальных цистерн, одиночная или множественные гранулёмы, изоинтенсивные на T-1 взвешенных томограммах и гиперинтенсивные на T-2 взвешенных изображениях с хорошим усилением сигнала после контрастирования. Типичная локализация саркоидов – гипоталамус и область зрительного перекрёста. Возможны тромбозы сосудов с микроинсультами. МРТ особенно чувствительна при поражении мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов проявляется на рентгенограммах и на РКТ в виде кистозных или литических изменений. На МРТ при скелетно-мышечных симптомах выявляют инфильтрацию в мелких и крупных костях, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объёмные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. Важно, что у тех больных, у которых были обнаружены поражения костей при МРТ, рентгеновское исследование выявляет аналогичные изменения только в 40% случаев.

9. Инвазивные методы диагностики

Саркоидоз лёгких требует дифференциальной диагностики с целым рядом лёгочных заболеваний, в основе которой лежит морфологическая верификация диагноза. Это позволяет обезопасить таких больных от необоснованно назначенной чаще всего противотуберкулезной химиотерапии или химиотерапии противоопухолевыми препаратами. Системная терапия глюкокортикостероидами, используемая по показаниям при саркоидозе, также должна применяться как правило только при наличии морфологически подтверждённого диагноза, чтобы не вызвать резкого прогрессирования заболевания у лиц с ошибочным диагнозом саркоидоза (что особенно актуально для туберкулёза).

Саркоидоз относится к заболеваниям, при которых только исследование тканевого материала позволяет получить диагностически значимые данные, в отличие от туберкулёза и некоторых онкологических заболеваний лёгких, когда возможно исследовать естественные выделения (мокроту) на содержание возбудителя или опухолевых клеток.

В идеале диагноз саркоидоза лёгких устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате лёгочной ткани и/или лимфатического узла средостения, и/или слизистой бронхов.

У больных саркоидозом лёгких следует проводить морфологическую верификацию диагноза сразу после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или лёгочной ткани, не зависимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Важно, чтобы морфолог (гистолог) точно описывал клетки, составляющие гранулёму, не ограничиваясь термином «гранулёматозное воспаление».

В мировой практике (в том числе в РФ) считается целесообразным использование следующих методов проведения биопсии для диагностики саркоидоза лёгких:

Бронхоскопические:

- Чрезбронхиальная биопсия лёгких – ЧБЛ (международная аббревиатура – TBVL). Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - КЧИБ ВГЛУ (*синоним* трансбронхиальная игловая аспирация ВГЛУ, международная аббревиатура TBNA). Проводится во время бронхоскопии специальными иглами, место пункции через стенку бронха и глубина проникновения выбирается заранее по данным компьютерной томографии. Проводится только при значительном увеличении ВГЛУ определенных групп.

- Эндоскопические тонкоигольные пункции лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии. Осуществляется во время эндоскопии УЗИ-бронхоскопом или УЗИ-гастроскопом специальными иглами, «наведение на цель» и сама пункция контролируются ультразвуковым сканированием [ЭУСбука 2013]. Применяют только при увеличенных ВГЛУ. Различают следующие виды этих биопсий, используемых при саркоидозе лёгких:

- ✓ Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндобронхиальной сонографии ЭБУС-ТТАБ (международная аббревиатура - EBUS-TBNA) . Осуществляется во время бронхоскопии УЗИ-бронхоскопом.

- ✓ Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии ЭУС-ТАБ (международная аббревиатура - EUS-FNA) (чрезпищеводная с использованием ультразвукового гастроскопа). Осуществляется во время эзофагоскопии УЗИ-гастроскопом.

- ✓ Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии ЭУС-б-ТАБ (международная аббревиатура - EUS-b-FNA) (чрезпищеводная с использованием ультразвукового бронхоскопа). Осуществляется во время эзофагоскопии УЗИ-бронхоскопом.

- Прямая биопсия слизистой бронхов (прямая биопсия). Проводится соскабливание слизистой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии изменений слизистой, характерных для саркоидоза.

- Щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия). Проводится скарификация и снятие слоя слизистой бронхов специальной щеткой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой.

- Бронхоальвеолярный лаваж - БАЛ (международная аббревиатура –BAL) проводится во время бронхоскопии для получения бронхоальвеолярного смыва (синоним - жидкость бронхоальвеолярного лаважа) путем введения и аспирации физиологического раствора в бронхоальвеолярное пространство. Соотношение субпопуляций лимфоцитов имеет диагностическое значение, но в основном используют цитограмму для определения активности саркоидоза.

Однако недостатком всех методов бронхоскопических технологий является получение сравнительно небольшого количества диагностического материала, морфологическая трактовка которого при дифференциальной диагностике гранулематозного воспаления может быть затруднена. В связи с этим сохраняют значение хирургические методики получения биоптатов.

Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ

Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ - инвазивный метод диагностики, который позволяет получить биопсию легочной паренхимы через грудную стенку с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Используются два метода забора материала: тонкоигольная аспирационная биопсия и трепан-биопсия с помощью специальных игл-троакаров. Выполняют биопсию под местной и проводниковой анестезией. Место введения иглы выбирают, исходя из кратчайшего расстояния до очага патологии. Контроль введения иглы осуществляется с помощью КТ.

Показаниями для проведения данного метода являются периферически расположенные очаговые изменения в лёгких. Метод может использоваться при невозможности получения биопсийного материала при использовании бронхоскопических методик. Противопоказания к проведению исследования: коагулопатия, гнойные процессы в лёгких, буллезные изменения, а также опоясывающий лишай; пиодермия; поражения кожи в области пункции. Возможные осложнения после выполнения трансторакальной биопсии: пневмоторакс, кровохарканье.

Хирургические диагностические операции.

Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов.

Так называемая «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, чаще используется её более щадящий вариант — миниторакотомия, также позволяющая забрать фрагменты легкого и лимфатические узлы любой группы.

При операции используют эндотрахеальный наркоз и применяют переднебоковую торакотомию через 4-е или 5-е межреберье обеспечивающую оптимальный подход к элементам корня лёгкого.

Показаниями для такого вида оперативного вмешательства является невозможность на дооперационном этапе классифицировать процесс в ткани лёгких, лимфатических узлах средостения, как доброкачественный. Подозрительными случаями являются единичные асимметричные округлые тени в сочетании с лимфаденопатией средостения, зачастую являющиеся у лиц старше 50 лет проявлениями бластоматозного процесса. В таких случаях диагноз саркоидоза органов дыхания является гистологической находкой в стенах онкологических учреждений.

Относительными противопоказаниями как и для любой полостной операции являются нестабильные состояния сердечно-сосудистой, дыхательной системы, тяжелые заболевания печени, почек, коагулопатии, декомпенсированный сахарный диабет и пр.

Торакотомия сопровождается длительным послеоперационным этапом восстановления. Пациенты в большинстве случаев жалуются на боли в области послеоперационного рубца, чувство онемения в дерматоме по ходу поврежденного межреберного нерва, сохраняющиеся до полугода и, в некоторых случаях, пожизненно.

Торакотомия позволяет получить наилучший доступ к органам грудной полости, однако всегда должна производиться оценка рисков наркоза, хирургической травмы, длительной госпитализации. Типичными осложнениями торакотомии являются гемоторакс, пневмоторакс, формирование бронхоплевральных фистул, плевроторакальных свищей. Летальность от такого вида хирургического вмешательства составляет по разным данным от 0,5 до 1,8%.

Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия (VATS).

Существуют следующие разновидности малоинвазивных внутригрудных вмешательств:

- Видеоторакоскопические операции, при которых совмещённый с видеокамерой торакоскоп и инструменты вводят в плевральную полость через торакопорты,
- Операции с видеоассистированным сопровождением, когда сочетают миниторакотомию (4—6 см), и торакоскопию, что позволяет иметь двойной обзор оперируемой зоны и использовать традиционные инструменты.

Эти методики малоинвазивных вмешательств существенно сократили сроки госпитализации пациентов, количество послеоперационных осложнений.

Абсолютными противопоказаниями для проведения видеоторакоскопии являются облитерация плевральной полости-фиброторакс, нестабильная гемодинамика и шоковое состояние пациента.

Относительными противопоказаниями являются: невозможность проведения раздельной вентиляции лёгких, предшествующие торакотомии, большой объем поражения плевры, коагулопатии, ранее проводимая лучевая терапия новообразований легкого и планы на резекцию легкого в будущем.

Медиастиноскопия.

Процедура малотравматична, высоко информативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов, существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии.

Абсолютные противопоказания: противопоказания для проведения наркоза, экстремальный кифоз грудного отдела позвоночника, наличие трахеостомы (после ларингэктомии); синдром верхней полой вены, предшествующая стернотомия, медиастиноскопия, аневризма аорты, деформации трахеи, тяжелые поражения шейного отдела спинного мозга, лучевая терапия средостения и органов шеи.

Алгоритм использования биопсий:

- сначала выполняются эндоскопические (бронхоскопические или чрезпищеводные) биопсии: всегда биопсия легочной ткани (TBBL) и бронхоальвеолярный лаваж (BAL), если есть изменения слизистой бронхов - прямая биопсия и браш-биопсия участков слизистой. При наличии увеличенных ВГЛУ, доступных для аспирационной биопсии выполняется еще и TBNA или EBUS-TBNA или чрезпищеводная EUS-b-FNA или EUS-FNA.
- хирургические диагностические операции выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATC резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из-за малого числа доступных групп ВГЛУ).

Положительные моменты использования эндоскопических методик: возможность выполнения в амбулаторных условиях, под местной анестезией или седацией; проведение нескольких видов биопсий из разных групп лимфатических узлов и разных участков легкого и бронхов за одно исследование; низкий процент осложнений. Значительно меньшая себестоимость, чем при хирургических биопсиях.

Отрицательные моменты: малый размер биоптата, что достаточно для цитологического, но не всегда - для гистологического исследований.

Противопоказанием для всех видов эндоскопических биопсий являются все противопоказания для проведения бронхоскопии и дополнительно – нарушение свертывающей

системы крови, наличие инфекционного процесса в бронхах, сопровождающегося гнойным отделяемым.

Показатели эффективности эндоскопических биопсий

Чрезбронхиальная биопсия лёгких - ЧБЛ (TBBL) является рекомендуемой биопсией при саркоидозе. Диагностическая ценность во многом зависит от опыта выполняющего процедуру, и количества биопсий, а также имеет риск пневмоторакса и кровотечения. Частота ятрогенного пневмоторакса составляет 0,97% (из них 0,55% требующего дренирования плевральной полости) и частота кровотечений 0,58%.

Общий уровень диагностики при саркоидозе был значительно лучше по EBUS-TBNA, чем при TBBL ($p < 0,001$). Но анализ с учетом стадии процесса показал, что эта разница за счет пациентов с I стадией процесса - у них диагностирован саркоидоз по EBUS-TBNA в 90,3% (обнаружены неказеозные гранулёмы и/или эпителиоидные клетки), при TBBL - у 32,3% пациентов ($p < 0,001$). У пациентов со II стадии каждый метод имел 100% диагностическую эффективность при отсутствии осложнений.

Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - TBNA имеет диагностическую ценность до 72 % у больных с I стадией саркоидоза лёгких, чувствительность – 63.6%, специфичность - 100%, положительная прогностическая ценность - 100%, отрицательная прогностическая ценность - 9.1%.

Чрезпищеводная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии EUS-FNA и EUS-b-FNA имеют очень высокую диагностическую ценность и резко сократили число медиастеноскопий и хирургических диагностических вмешательств при саркоидозе лёгких. Эти виды биопсии применяются только при поражении медиастинальных лимфатических узлов, смежных с пищеводом.

Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии EBUS-TBNA является обоснованным методом оценки состояния внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии тяжелых осложнений. С ее помощью можно поставить диагноз саркоидоза, особенно при I стадии, когда имеется аденопатия, но нет рентгенологических проявлений в лёгочной ткани. Сравнение результатов современной биопсии под контролем сонографии - EBUS-TBNA и медиастиноскопия при патологии средостения доказало высокое согласие методов (91% ; Каппа - 0,8, 95 % доверительный интервал 0,7-0,9). Специфичность и положительная прогностическая ценность для обоих методов были 100%. Чувствительность, отрицательная прогностическая ценность, и диагностическая точность 81%, 91% , 93% и 79 %, 90% , 93% соответственно. При этом осложнений не было при EBUS – TBNA, а при медиастиноскопии —2,6%.

Прямая биопсия слизистой бронхов (прямая биопсия) и щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия). При бронхоскопии у 22 - 34% больных в активной фазе саркоидоза лёгких выявляются характерные для этого заболевания изменения слизистой бронхов: извитые сосуды, (сосудистая эктазия), единичные или множественные белесоватые образования в виде узелков и бляшек, ишемические участки слизистой (ишемические пятна). При таких изменениях у 50,4% больных, а при неизменённой слизистой - у 20%, в биоптате удаётся выявить неказеифицированные гранулёмы или/или эпителиоидные клетки.

Бронхоальвеолярный лаваж – БАЛ (BAL), жидкостная биопсия выполняется у больных саркоидозом при диагностике и в процессе лечения. Так соотношение клеток CD4/CD8 > 3,5 в жидкости БАЛ является характерным для саркоидоза, и встречается у 65,7% больных саркоидозом 1-2 стадий. Эндопульмональная цитограмма жидкости БАЛ, применяется для характеристики активности саркоидоза лёгких и эффективности лечения: при активном процессе доля лимфоцитов достигает 80%, при стабилизации снижается до 20%.

10. Оценка факторов риска, определяющих тактику ведения больных.

Прогнозирование течения саркоидоза

В своём течении саркоидоз может иметь следующие варианты:

- спонтанная регрессия;
- регрессия в процессе лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- рецидив.

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

Рецидив это возобновление активного процесса через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии.

Частота спонтанных ремиссий — показатель, который очень широко варьирует— 12% до 80%, что требует особо внимательного и осторожного отношения к термину «спонтанная инволюция». Под спонтанной инволюцией следует понимать пусть медленное, но неуклонное обратное развитие патологического процесса, документированное объективными методами исследования и предоставленное естественному течению без применения терапевтических мер.

Рецидивирующее течения саркоидоза отмечено в 15-68% случаев. Столь значительный разброс показателей связан со многими факторами: формой и стадией процесса, режимом и

методом лечения, сопутствующими и фоновыми заболеваниями и т.д. Не последнюю роль играет длительность наблюдения: чем дольше наблюдение, тем чаще удаётся зарегистрировать рецидив.

К благоприятным прогностическим факторам при саркоидозе относят:

Клинические признаки: бессимптомность болезни, острое или подострое начало с высокой температурой тела, синдром Лёфгрена, молодой возраст, отсутствие внелёгочных поражений, отсутствие нарушений вентиляционной и диффузионной функции легких, спонтанная ремиссия после первичного выявления, отсутствие применения СКС в анамнезе; эффективность начального курса невысоких доз СКС, проведение полноценного (не менее 12 месяцев) курса СКС и ремиссия более трёх лет (спонтанная или после лечения).

Лабораторные признаки: высокая активность кислой фосфатазы лейкоцитов, нормальная йод-поглотительная функция щитовидной железы, высокий лимфоцитоз жидкости БАЛ, абсолютное число полиморфноядерных нейтрофилов не больше $0,2 \times 10^6$ клеток в 1 мл, высокий уровень продукции ИЛ-6 и ФНО-альфа макрофагами жидкости БАЛ, фосфолипиды жидкости БАЛ выше 30 ммоль/л.

Рентгенологические признаки: рентгенологическая стадия I, реже — II.

Внелёгочные проявления Erythema nodosum, передний увеит, паралич Белла без других неврологических признаков.

Генетика: АПФ-генотип II, человеческий лимфоцитарный антиген (HLA) тип DR17.

К неблагоприятным прогностическим факторам при саркоидозе относят:

Клинические признаки: наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет, прогрессирование процесса.

Анамнестические данные: старший возраст при выявлении, афро-американцы или скандинавы; экологические факторы (пыль и химическое воздействие), гиперинсоляция, стрессовые ситуации. Изначально хроническое течение заболевания. Факт применение СКС в прошлом, применение СКС коротким курсом (менее 10 месяцев); недостаточно эффективный результат первого в жизни курса СКС терапии, рецидив после лечения стероидами. Курс противотуберкулёзной терапии без подтверждённого туберкулёза.

Лабораторные признаки: лимфопения (абсолютная лимфопения), палочкоядерный сдвиг, повышение фибриногена и кальция крови, гипоальбуминемия, повышение γ -глобулинов выше 25%, глубокое угнетение Т-клеточного иммунитета, выявление зернистых форм МБТ в мокроте, ЖБАЛ или крови; высокое содержание нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, снижение диффузионной способности лёгких, снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ на момент выявления.

Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии III или IV, саркоидоз лёгких без поражения лимфатических узлов, наличие сливных фокусов, участков консолидации лёгочной ткани, значительное увеличение ВГЛУ при выявлении, выраженная деформация лёгочного рисунка, наличие прогрессирующего сетчатого фиброза, плевральные изменения.

Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидозные поражения слизистой бронхов, высыпание гранулём и бляшек в стенке бронха

Внелёгочные проявления: lupus pernio, задний увеит, кисты костей рук, саркоидоз сердца, Cor pulmonale, тахикардия в течение длительного времени, поражение синусов, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз.

Генетика: АПФ–генотип DD.

Вероятность рецидивов увеличивается в случаях отсутствия спонтанной ремиссии после первичного выявления, применении СКС в прошлом, возникновении рецидива после завершения первичного лечения, первичном курсе лечения СКС до 4 месяцев, низкой чувствительности к СКС в первые месяцы, а также таких признаков как нервно-эмоциональное напряжение, женский пол, возраст старше 40 лет, сопутствующие фоновые заболевания, наличие крепитации, свистящих хрипов, эозинофилия периферической крови, низкий (менее 200 нмоль/л) уровень кортизола крови, гипотиреоз, ОФВ₁/ФЖЕЛ<65%, изначально большой распространённости поражения лёгких, наличия ультрамелких форм микобактерий туберкулёза в мокроте, крови или лаважной жидкости, выраженное угнетение Т-клеточного иммунитета, пневмонический и интерстициальный варианты внутригрудного саркоидоза.

Большинство обострений или рецидивов саркоидоза в (2/3 случаев) возникают в ближайшие 4-6 месяцев после окончания основного курса лечения. В этот период необходим тщательный регулярный клинико-рентгенологический, лабораторный и функциональный контроль, чтобы не упустить начальных проявлений реактиваций саркоидоза. Своевременное выявление позволяет быстро решить вопрос о лечении и/или наблюдении за этими пациентами.

11. Модели пациента

Модель 1. Острое течение, синдром Лёфгрена. Саркоидоз ВГЛУ, ВГЛУ и лёгких, лучевые стадии I-II. МКБ 10: D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов и D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов. Риск неблагоприятного исхода низкий. Гистологическая верификация рекомендуется (предпочтение – трансбронхиальная биопсия). Оказание медицинской помощи амбулаторное, симптоматическая терапия. Применение СКС только при тяжёлом и/или затяжном течении. Применение СКС фактор ухудшения прогноза течения.

Модель 2. Острое течение синдром Хеерфордта-Вальдестрёма. саркоидозный увеит, паротит, лихорадка. МКБ 10: D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций. Риск неблагоприятного исхода средний. Гистологическая верификация рекомендуется. Оказание медицинской помощи амбулаторное, симптоматическая терапия. Применение СКС только при тяжёлом и/или затяжном течении. Применение СКС — фактор ухудшения прогноза течения.

Модель 3. Бессимптомное течение. Возможная локализация — любая, чаще внутригрудная. МКБ 10: D.86.0 (и соответственно локализациям). Риск неблагоприятного исхода низкий. Гистологическая верификация рекомендуется (в соответствии с локализацией). Оказание медицинской помощи амбулаторное. Рекомендуется активное наблюдение. При отсутствии развития недостаточности органов и систем лечение не рекомендуется вне зависимости от стадий процесса. Применение СКС — фактор ухудшения прогноза течения.

Модель 4. Хроническое (активное) течение. Возможная локализация — любая, чаще внутригрудная. МКБ 10: D.86.0 (и соответственно локализациям). Риск неблагоприятного исхода высокий. Гистологическая верификация необходима (в соответствии с локализацией). Оказание медицинской помощи амбулаторное, а при развитии тяжёлых нарушений и недостаточности органов и систем — стационарное. Отсутствие ремиссии и прогрессирование требуют активной лекарственной терапии СКС и альтернативной, подключения эфферентных методов.

Модель 5. Рецидив саркоидоза. Возможная локализация — любая, чаще внутригрудная. МКБ 10: D.86.0 (и соответственно локализациям). Риск неблагоприятного исхода высокий. Гистологическая верификация необходима (в соответствии с локализацией). Оказание медицинской помощи амбулаторное, а при развитии тяжёлых нарушений и недостаточности органов и систем — стационарное. Развитие рецидива требуют активной лекарственной терапии СКС (включая «пульс терапию» и альтернативную, либо сочетание СКС и цитостатиков/антиметаболитов, применения эфферентных методов).

Модель 6. Терминальная стадия саркоидоза. Возможная локализация — любая, чаще внутригрудная. МКБ 10: D.86.0 (и соответственно локализациям). Риск неблагоприятного исхода очень высокий. Гистологическая верификация необходима (в соответствии с локализацией). Оказание медицинской помощи по возможности амбулаторное, а при развитии тяжёлых нарушений и недостаточности органов и систем — стационарное, возможно — хоспис. Целесообразность активной терапии определяется наличием активности процесса. При отсутствии активности процесса и тяжёлых нарушениях функции органов и систем паллиативная терапия — низкопоточная оксигенотерапия, вспомогательная вентиляция.

12. Методы лечения саркоидоза с оценкой их результативности

Применение лекарственных средств

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии. В настоящее время регуляторными органами здравоохранения (напр., FDA в США) для лечения больных саркоидозом одобрены только преднизолон и репозиторный кортикотропин (гель Achartar). 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 предпочтительным является активное наблюдение.

Перечень препаратов, которые применяются при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Преднизолон (или аналоги в дозах, эквивалентных преднизолону)	1. Стандартная начальная дозировка – 0,5 мг/кг массы тела <i>per os</i> (30-40 мг) в сутки с постепенным снижением дозы в течение не менее 12 месяцев 2. Пульс терапия в дозе 15 мг/кг массы тела внутривенно (800-1000-1200 мг на введение) – всего трёхкратно ежедневно или через день	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома, остеопороз	Артериальное давление, масса тела, глюкоза крови, плотность костей, осмотр офтальмолога
Гидроксихлорохин	200-400 мг в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг	Нарушение зрения,	Каждые 6-12

	массы тела в сутки	изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	месяцев осмотр офтальмолога
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг/сут	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Метотрексат	5-20 мг 1 раз в неделю, от 6 мес до 2-х лет	Изменения в крови, гепатотоксичность, фиброз лёгких	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца, лучевое обследование лёгких. 1 раз в неделю через 24 часа после приёма метотрексата 5 мг фолиевой кислоты внутрь.
Азатиоприн	50-200 мг в сутки	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.
Пентоксифиллин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна	Нет специфических показаний
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)	Средние терапевтические дозы в соответствии с выбранным НПВС	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно
Альфа-токоферол	200-400 мг сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфических показаний

Ингибиторы ФНО-альфа, лефлуномид, микофенолат, тетрациклины, макролиды, талидомид, сартаны находятся в стадии изучения в лечении саркоидоза, по их применению экспертами не достигнуто соглашения, хотя в рекомендациях ряда стран они входят в перечень препаратов выбора.

Положения в лечении саркоидоза, имеющие уровни доказательности

1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].

2. Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при лёгких нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии [D].

3. Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения [B].

4. Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в начальной дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6-24 месяцев [D].

5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].

6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью [D].

7. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания, имеются серьёзные сопутствующие заболевания тяжёлого течения (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, глаукома, катаракта, язвенная болезнь) или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [C].

8. При терминальных стадиях саркоидоза внутригрудного саркоидоза следует иметь в виду пересадку лёгких [D].

Схема применения метотрексата (МТТ), в соответствии с международными рекомендациями WASOG

При саркоидозе рекомендуется доза МТТ 2,5-15 мг 1 раз в неделю. Более высокие поддерживающих доз МТТ в специфических ситуациях, таких как нейросаркоидоз, саркоидоз сердца и глаз (15-25 мг в неделю). Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга, основанном на анемии или лейкопении. Нет доказательств того, что более высокие дозы МТТ или повышение доз более эффективны при саркоидозе. Во время

применения МТТ через 24 часа назначают приём фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приёма МТТ).

Возможные режимы медикаментозного лечения саркоидоза

<i>№№</i>	<i>Лекарственные препараты</i>	<i>Путь введения и кратность приёма</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Длительность курса, нед.**</i>
1.	Глюкокортикостероиды*	Per os ежедневно	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут 1-3 мес с последующим снижением по 5 мг в 6-8 недель	36-52 и более (зависит от динамики процесса)
2.	Глюкокортикостероиды	Per os через день	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут с последующим по 5 мг в 6-8 недель	36-52 и более (зависит от динамики процесса)
3.	Глюкокортикостероиды Хлорохин	Per os ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно 0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно	36-52 (зависит от динамики процесса)
4.	Глюкокортикостероиды Альфа-токоферол***	Per os ежедневно	0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	36-52 и более (зависит от динамики процесса)
5.	Глюкокортикостероиды Метотрексат	per os ежедневно (при рецидивах или рефракторности) per os 1 раз в неделю	0,25-0,5 мг/кг/сут постоянно до 15 мг постоянно 1 раз в неделю, через сутки 5 мг фолиевой кислоты	36-52 и более (зависит от динамики процесса)
6.	Метотрексат	per os 1 раз в неделю	до 25 мг постоянно 1 раз в неделю, через сутки 5 мг фолиевой кислоты	24-52 и более (зависит от динамики процесса)
7.	Пентоксифиллин	Per os ежедневно	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма	24-52 и более (зависит от динамики процесса)

8.	Пентоксифиллин Альфа-токоферол***	per os ежедневно per os ежедневно	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	24-42 и более (зависит от динамики процесса)
9.	Альфа-токоферол***	Per os ежедневно	0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	36-52 и более (зависит от динамики процесса)

Примечание

* — дозы глюкокортикостероидов указаны в пересчёте на преднизолон.

** — рекомендуемая длительность лечения соблюдается при наличии положительной динамики при наблюдении каждые 2-3 месяца

*** — Аллергических реакции на витамин Е могут быть сопряжены с аллергией на сою. В подобных случаях надо использовать витамин Е без соевого масла.

Эфферентные методы терапии

Наиболее простым и часто применяемым экстракорпоральным методом является *плазмаферез*. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмаферезов происходит улучшение микроциркуляции, деблокирование клеточных рецепторов и стабилизация клеточных мембран, 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. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между каждой процедурой.

Методика проведения экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови (иммунофармакотерапии): собранная в пластиковый контейнер типа “Гемакон” кровь центрифугируется в течение 15 минут на лабораторной центрифуге при 2700 об. в мин. до чёткого разделения плазмы и эритроцитарной массы. Далее плазма почти полностью удаляется. Нижняя часть плазмы и верхняя часть эритроцитарной массы (примерно по 1 см) эвакуируется в чистый пластиковый контейнер. Процедура повторяется 3-4 раз до получения достаточного количества центрифугата. Подсчёт лимфоцитов проводится в камере Горяева. После получения лимфоцитарного концентрата в количестве 0,5-2,0 млрд. клеток, в него добавляется преднизолон 30-60 мг (из расчёта 200мкг/мл) или циклоспорин «А» (из расчета 10 мкг/мл) и он на 2 часа помещается в термостат при температуре 37С. На курс проводится не менее 2-х процедур экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови с 10-дневным перерывом между ними.

Реабилитационные мероприятия.

Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности.

При наличии депрессии необходима консультация психолога.

Меры по профилактике саркоидоза

Неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания.

13. Примеры эмпирического подхода к ведению больных саркоидозом

1. Состояние

Симптомов нет. Лучевая стадия любая. Спирометрия норма. Гемограмма норма. Са крови норма. Внелёгочных поражений нет.

Тактика: Наблюдение или витамин Е.

2. Состояние

Симптомы умеренные. Лучевая стадия любая, прогрессирование небольшое. Спирометрия ФЖЕЛ не ниже 70%д или снижение менее, чем на 10%. Диффузионная способность не ниже 70%д. Са крови не выше 2,7 ммоль/л. Внелёгочных поражений нет или клинически не значимы.

Тактика: Пентоксифиллин+витамин Е.

3. Состояние

Симптомы умеренные или нарастающие. Лучевая стадия любая, прогрессирование выраженное. Спирометрия ФЖЕЛ ниже 70%д или снижение более, чем на 10%. Диффузионная способность ниже 70%д или снижение более, чем на 10%. Са крови более, чем 2,7 ммоль/л. Внелёгочные поражения клинически значимы. Нет диабета, ожирения 2 и выше, глаукомы, катаракты, остеопороза, хронических инфекций.

Тактика 1

Преднизолон, начиная с 25-30 мг в сутки 1 месяц.

Контроль 1 мес – общее состояние, ФВД, рентгенограмма, сахар крови, оценка внелёгочной локализации.

Если без динамики или лучше, нет СНЯ (диабет), то

25 мг в сутки 2 месяца

Контроль 3 мес – общее состояние, ФВД, рентгенограмма, гемограмма, сахар крови, оценка внелёгочной локализации.

Если нет улучшения по ФВД и рентгенограмме – смена **тактики 2**.

Если есть улучшение по ФВД и рентгенограмме, нет диабета то

20 мг в сутки 1 месяц и 15 мг в сутки 2 месяца

Контроль 6 мес – общее состояние, ФВД, РКТвр, гемограмма, сахар крови, Са крови, УЗИ печени и селезенки, оценка внелёгочной локализации, офтальмолог (катарката, глаукома).

Если нет улучшения по ФВД и РКТ или диабет – смена тактики (1)

Если есть улучшение по ФВД и РКТ, нет диабета то

15 мг в сутки 4 месяца

10 мг в сутки 1 месяц

5 мг в сутки 1 месяц

Контроль 12 мес. общее состояние, ФВД, РКТвр, гемограмма, сахар крови, Са крови, УЗИ печени и селезенки, оценка внелёгочной локализации, офтальмолог (катарката, глаукома).

Если есть улучшение по ФВД и РКТ, но норма не достигнута

- продолжить 5 мг в сутки еще 3 месяца.

Если достигнута минимальная норма ФВД, изменения на РКТ расцениваются, как пневмосклероз/фиброз, то применение преднизолона завершено.

Если есть диабет, ожирение 2 и выше, глаукома, катаракта, остеопороз

Тактика 2

Метотрексат 15 мг 1 раз в неделю (внутрь или подкожно)

Ежемесячно – гемограмма, АлАТ, АсАТ, креатинин крови.

Контроль 6 мес – общее состояние, ФВД, РКТвр, гемограмма, сахар крови, Са крови, УЗИ печени и селезенки, оценка внелёгочной локализации, офтальмолог (катарката, глаукома).

Если нет улучшения по ФВД и РКТ – смена тактики (3).

Если есть улучшение по ФВД и РКТ, продолжить до года.

Ежемесячно – гемограмма, АлАТ, АсАТ, креатинин крови.

Далее контроль каждые 6 месяцев по ФВД и РКТ и ежемесячно – гемограмма, АлАТ, АсАТ, креатинин крови до 2 лет. Если метотрексат применяется более 2 лет – рекомендуется биопсия печени.

Тактика 3

Если эффект от средних доз преднизолона недостаточен, эффект метотрексата недостаточен или развились нежелательные явления на метотрексат, то

вариант 1 - эфферентные методы терапии (плазмаферез), затем «пульс-терапия» и затем новый курс оральных стероидов по начальной схеме

вариант 2 – экстракорпоральная модификация лимфоцитов, и затем новый курс оральных стероидов по начальной схеме

4. Обострение при снижении дозы сГКС

вариант 1: вернуться к более высокой дозе (которая ещё давала положительную динамику) и продолжить курс в течение 6 месяцев, после чего предпринять попытку снижения дозы и отмены, если вновь контроль будет потерян – перейти к метотрексату.

вариант 2: - обратиться к Тактике 3.

5. Рецидив

Вариант 1. Повторить тот курс преднизолона.

Вариант 2. Если переносимость была плохой или появились противопоказания (диабет, ожирение 2 и выше, глаукома, катаракта, остеопороз) – то курс метотрексата от 6 месяцев и более.

Вариант 3. Если рецидив значительно тяжелее, чем первичные проявления болезни с тяжёлым полиорганным поражением, эфферентные методы терапии (плазмаферез), затем «пульс-терапия» и затем новый курс оральных стероидов по начальной схеме, либо сочетание 15 мг метотрексата 1 раз в недели с 10 мг преднизолона ежедневно не менее 6 месяцев, при этом гормоны не менее 12 месяцев.

14. Легочная гипертензия при саркоидозе

Определение и классификация. Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в лёгочной артерии (срДЛА) в покое >25 мм рт.ст. (при нормальном давлении в левом предсердии). ЛГ может быть следствием хронических сердечных и легочных заболеваний, вызывающих системную и/или регионарную гипоксию, ТЭЛА или нарушений лёгочной микроциркуляции (ЛГ в последнем случае называется лёгочной артериальной гипертензией – ЛАГ). Согласно современной классификации, ЛГ при саркоидозе относится к 5-му классу ЛГ (группа с различными причинами ЛГ) и обычно рассматривается отдельно от ЛГ при респираторных заболеваниях, например, таких как интерстициальные или обструктивные заболевания лёгких (группа 3). Основой для такой стратификации является относительно частое развитие тяжелой ЛГ у больных с саркоидозом, даже в отсутствие выраженных паренхиматозных изменений лёгких, причиной такой ЛГ может быть прямое вовлечение легочных сосудов в воспалительный процесс.

Диагноз ЛГ. Клинические проявления и объективные симптомы ЛГ обычно появляются на поздних стадиях саркоидоза и часто маскируются проявлениями основного заболевания. Развитие ЛГ у пациентов саркоидозом ассоциировано с перстирующей одышкой, сниженной переносимостью физических нагрузок и повышенным потреблением кислорода. «Золотым

стандартом» в оценке срДЛА и, следовательно, диагностике ЛГ, является катетеризация правых отделов сердца. Однако, данная инвазивная методика ассоциирована с небольшим, но стабильным риском для пациента с ЛГ, поэтому чаще всего в клинической практике используются неизвазивные методы оценки ЛГ.

Трансторакальная доплер-эхокардиография

Трансторакальная Допплер-Эхокардиография (ЭХО-КГ) широко распространена для расчета систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому ДЛА (СДЛА). СДПЖ можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. Даже опытные специалисты могут определить трикуспидальную регургитацию только в 70–80% случаев. Отсутствие трикуспидальной регургитации, достаточной для измерения, не исключает наличие выраженной ЛГ. СДПЖ, оцененное с помощью ЭХО-КГ, хорошо коррелирует с систолическим ДЛА, измеренным при катетеризации правого желудочка, и имеет высокую чувствительность в диагностике ЛГ (>85%). У больных с ИЗЛ специфичность и положительное прогностическое значение СДЛА, корректно измеренной при ЭХО-КГ, составляет 97% и 98%, соответственно, при использовании порогового СДЛА ≥ 45 мм рт.ст.

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide – BNP)

BNP в основном секретируется в желудочках сердца при стрессе и повышается у больных с хроническими легочными заболеваниями и ЛГ. В проспективном исследовании больных с заболеваниями лёгких повышение уровня BNP в плазме имело чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение 0,85, 0,88, 0,73 и 0,92, соответственно, при наличии ЛГ, подтвержденной при катетеризации правого желудочка.

Исследование лёгочной функции

Снижение DL_{CO} имеет ограниченное значение для диагностики ЛГ у больных с ИЗЛ. При саркоидозе распространенность ЛГ значительно выше у больных с DL_{CO} <40% должного и сатурацией кислорода в покое <88%.

Эпидемиология ЛГ при саркоидозе. Распространенность ЛГ у больных с саркоидозом, по данным различных исследований, варьирует от 1 до 28%. Обзор регистра Объединенной сети по распределению донорских органов (INOS) показал, что 75% из 363 больных с саркоидозом, ожидающих трансплантации лёгких, имеют срДЛА >25 мм рт.ст., а треть из них – тяжелую ЛГ (срДЛА ≥ 40 мм рт.ст.). ЛГ более вероятно развивается на III и IV стадиях саркоидоза, но описаны случаи ЛГ при 0 и I стадиях и даже при поражениях сердца, гранулёматозной инфильтрации легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам

и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. При проведении морфологических исследований достаточно часто обнаруживают гранулёматозные сосудистые изменения.

Влияние ЛГ на прогноз при саркоидозе. ЛГ при саркоидозе является независимым предиктором летальности. Описания отдельных случаев показывают, что такой ЛГ при саркоидозе резистентна к стероидной терапии, кроме того, ЛГ повышает риск смерти у больных, ожидающих трансплантацию лёгких.

Терапия ЛГ при саркоидозе. Терапия кортикостероидами и цитостатиками обычно не приводит к снижению давления в лёгочной артерии при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое лёгкое»).

Кислородотерапия. Назначение кислорода больным с ЛГ на фоне саркоидоза показано при хронической гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст.), при этом дозу титруют до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор.

Антикоагулянты. Проспективные когортные исследования показали, что длительная терапия варфарином улучшает выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, обусловленной хронической тромбоэмболической болезнью. Однако нет данных, которые оценивали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГ на фоне саркоидоза. Варфарин должен назначаться при четком клиническом, рентгенологическом или гистологическом подтверждении тромбоэмболии. Экстраполяция данных обсервационных исследований по идиопатической ЛАГ (при отсутствии прямых доказательств) дает основания полагать, что терапия варфарином может использоваться у больных с саркоидозом при тяжелой ЛГ.

Специфическая терапия ЛГ при саркоидозе. У настоящее время появились эффективные препараты для терапии лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ), таких форм как идиопатическая (первичная) ЛАГ, ЛАГ при системной склеродермии и др. Возможно, что эти же препараты также являются наиболее эффективной терапией и для ЛГ, ассоциированной с саркоидозом. В небольших ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях продемонстрированы хорошие возможности лечения ЛГ при саркоидозе при применении таких препаратов, как эпопростенол, илопрост, бозентан и силденафил (уровень D). Данные препараты должны с осторожностью назначаться пациентом с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией.

15. Качество жизни, прогноз и правовая база при ведении больных саркоидозом

Качество жизни (КЖ) при саркоидозе.

КЖ, связанное со здоровьем (health related quality of life, HRQL) определяется уровнем удовлетворённости пациента теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение. Оно зависит от способности выполнять основные физиологические функции, в том числе сексуальные, наличия болевой симптоматики, субъективного ощущения благополучия, здоровья или нездоровья. Медицинские аспекты КЖ включают влияние самого заболевания, его симптомов и признаков и наступающих в результате болезни ограничений функциональной способности, а также лечения на повседневную жизнедеятельность больного. Качество жизни связанное со здоровьем ВОЗ определяет как *"ценность, приписываемую продолжению жизни и меняющуюся под действием социальных возможностей, представлений, функционального состояния и различных нарушений, на которые оказывают влияние болезнь, травмы, лечение и политика в данной области"*.

КЖ при саркоидозе оценивают с помощью разных инструментов — вопросников. Среди них краткий медицинский опросник - Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), вопросник ВОЗ Качество Жизни-100 (WHOQOL-100), вопросник для исследования пациентов с респираторными заболеваниями, разработанная в больнице Святого Георгия (SGRQ) и специализированный вопросник здоровья больных саркоидозом (Sarcoidosis Health Questionnaire, SHQ) — инструмент оценки качества жизни, связанного со здоровьем. Факторами, снижающими КЖ при саркоидозе, являются выраженный синдром усталости, поражение конкретных органов с нарушением их функции, противоречивая информация, получаемая от врачей разных специальностей на этапе диагностики, пребывание в противотуберкулёзных учреждениях, побочные реакции на лечение.

Медицинская правовая база ведения больных саркоидозом и экспертиза трудоспособности

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. N 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001г. N 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003г, приказом 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 учета больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях.

Ведение больных саркоидозом в настоящее время рекомендуется проводить врачам общей практики при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей, в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности больных саркоидозом.

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 больных 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.

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.

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.

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении больных для проведения медико-социальной экспертизы.

16. Саркоидоз и воинский учёт

Требования к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту, граждан, поступающих в военно-учебные заведения, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных Сил Российской Федерации (Утверждены Постановлением Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе"

Статья расписания болезней	Наименование болезней, степень нарушения функции	Категория годности к военной службе		
		I графа	II графа	III графа
51	Другие болезни органов дыхания (в том числе врожденные):			
	а) со значительным нарушением функций	Д	Д	Д
	б) с умеренным нарушением функций	В	В	Б (В - ИНД)
	в) с незначительным нарушением функций	Б-3	Б	А

I графа - граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, в военные профессиональные образовательные организации и военные образовательные организации высшего образования (военно-учебные заведения), военнослужащие, проходящие военную службу по призыву, граждане, изъявившие желание пройти и проходящие подготовку по программам военной подготовки офицеров запаса, программам военной подготовки сержантов, старшин запаса либо программам военной подготовки солдат, матросов запаса на факультетах военного обучения, граждане, пребывающие в запасе Вооруженных Сил Российской Федерации и не прошедшие военную службу (прошедшие военную службу по призыву), при призыве их на военные сборы; II графа - военнослужащие, не имеющие воинского звания офицера, проходящие или прошедшие военную службу по призыву (за исключением военнослужащих, указанных в графе I), граждане, прошедшие подготовку по программам военной подготовки сержантов, старшин запаса, солдат, матросов запаса на факультетах военного обучения; III графа - граждане, проходящие или прошедшие военную службу по контракту, офицеры запаса Вооруженных Сил Российской Федерации, не проходившие военную службу по контракту, при поступлении их на военную службу по контракту, поступлении в мобилизационный людской резерв, граждане, пребывающие в мобилизационном людском резерве, граждане, прошедшие подготовку по программам военной подготовки офицеров запаса на факультетах военного обучения, прошедшие подготовку по программам военной подготовки в учебных военных

центрах при образовательных организациях, при проведении мероприятий, предшествующих выпуску.

Категории годности к военной службе: А - годен к военной службе; Б - годен к военной службе с незначительными ограничениями; В - ограниченно годен к военной службе; Г - временно не годен к военной службе; Д - не годен к военной службе.

К пункту "а" относят саркоидоз III - IV стадии, а также генерализованная форма саркоидоза.

К пункту "б" относится саркоидоз I и II стадии, подтвержденные результатами гистологического исследования у граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), поступлении на военную службу по контракту и в военно-учебные заведения, а также у солдат, матросов, сержантов и старшин, проходящих военную службу по призыву или по контракту.

При отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных, показания к диагностической пункции определяются нозологической формой патологии.

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с саркоидозом

Критерии оценки качества диагностического процесса при саркоидозе

Событийные критерии

Проведение комплекса исследований, в соответствии с данными рекомендациями.

Предложение пациенту гистологической верификации диагноза с письменным согласием или отказом.

Полное описание биоптата с описанием клеток, образующих гранулёмы, указание на наличие или отсутствие некроза, характер некроза.

Временные критерии

Проведение комплекса исследований, в соответствии с данными рекомендациями не позднее, чем в течение 1 месяца с момента выявления патологического состояния.

Предложение пациенту гистологической верификации диагноза с письменным согласием или отказом в течение 1 месяца с момента выявления патологического состояния.

Результативные критерии

Постановка клинического диагноза саркоидоз или его исключение

Типичные ошибки

Описание биоптата или аспирата как «саркоидоз» или как «гранулёматозное воспаление» без описание клеток, образующих гранулёму.

Проведение «пробной» противотуберкулёзной терапии до завершения полного комплекса исследований, в соответствии с данными рекомендациями.

Начало системной гормональной или цитостатической терапии до завершения полного комплекса исследований, в соответствии с данными рекомендациями.

Проведение антибактериальной терапии до завершения полного комплекса исследований, в соответствии с данными рекомендациями и больным без клинических признаков инфекции.

Критерии оценки качества лечебного процесса при саркоидозе

Событийные критерии

Рекомендации активного наблюдения или назначение альфа-токоферола при отсутствии недостаточности органов и систем.

Назначение активной терапии при выявлении активного прогрессирующего саркоидоза в соответствии с данными рекомендациями.

Назначение контрольных клинических, лучевых и лабораторных обследований на фоне лечение и/или наблюдения в соответствии с данными рекомендациями.

Коррекция лечения, исходя из результатов обследований в динамике.

Проводилась ли для постановки диагноза ЛГ у больных саркоидозом ЭХО-КГ с оценкой размеров полостей правых отделов сердца.

Даны ли рекомендацию по назначению длительной кислородотерапии пациенту саркоидозом с ЛГ и гипоксемией ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 88\%$).

Временные критерии

Определение тактики ведения пациента (наблюдение, лечение, дообследование) не позднее 1 месяца с момента первичного обращения пациента.

Контрольное обследование в соответствии с данными рекомендациями не позднее 3 месяца с момента первичного назначения врача.

Результативные критерии

Оценка эффективности выбранной тактики ведения больного при динамическом наблюдении.

Достижение улучшения или стабильности при выбранной тактике ведения больного.

Смена тактики ведения больного при наличии прогрессирования процесса.

Типичные ошибки

Начало системной гормональной или цитостатической терапии больным без признаков прогрессирования процесса и развития недостаточности органов и систем.

Продолжение назначенной терапии больным при отсутствии эффекта и прогрессировании процесса.

Проведение «пульс-терапии» системными стероидами пациентам с острым вновь выявленным саркоидозом (синдромом Лёфгрена).

Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

Проводилась ли для постановки диагноза ЛГ у больных саркоидозом ЭХО-КГ с оценкой размеров полостей правых отделов сердца

Даны ли рекомендацию по назначению длительной кислородотерапии пациенту саркоидозом с ЛГ и гипоксемией ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $SpO_2 \leq 88\%$)

Группа заболеваний или состояний: Саркоидоз Код/коды по МКБ-10

Формы, виды и условия оказания медицинской помощи амбулаторная и стационарная

1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

Проведены ли анализы крови, мокроты, р-я Манту, Диаскинтест, Са крови и мочи, АлАТ, АсАТ, УЗИ селезёнки и печени, МСКТ органов грудной клетки, спирометрия, оценка сатурации крови да или нет

Проведена ли морфологическая верификация диагноза да или нет

Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения да или нет

Определены ли контрольные сроки оценки состояния в динамике да или нет

Проведено ли обследование больного в динамике да или нет

Проведена ли коррекция терапии при отрицательной динамике да или нет

Даны ли рекомендацию по назначению длительной кислородотерапии пациенту саркоидозом с ЛГ и гипоксемией ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $SpO_2 < 88\%$) да или нет

2. Временные критерии качества

Полное обследование не позже 10 суток от обращения пациента да или нет

Назначение лечения не позже 1 суток по завершении обследования да или нет

Контроль состояния больного не реже, чем каждые 6 месяцев да или нет

3. Результативные критерии качества

- диагностические исследования выполнены в полном объёме да или нет

- достигнута положительная динамика или стабилизация процесса да или нет

- оптимизирована ли терапия при отсутствии успеха первого курса лечения

да или нет

Порядок обновления клинических рекомендаций

Обновление клинических рекомендаций проводится не реже 1 раза в 12 месяцев. Обновлённый вариант клинических рекомендаций утверждается на заседании исполнительного комитета Российского Респираторного общества.

Список литературы

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2003; 6: 51–64..
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // Русский медицинский журнал, 2014; 5: 356-360.
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования) // Клин. мед. 2015; 93(1): 41-46.
4. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., Барламов П.Н., Бородина Г.Л., Денисова О.А., Добин В.Л., Кулбаисов А.М., Купаев В.И., Листопадова М.В., Овсянников Н.В., Оськин Д.Н., Петров Д.В., Соловьев К.И., Шульженко Л.В., Визель А.А. Состояние больных саркоидозом в исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровой анализ) // Пульмонология. 2012; 4: 29-33.
5. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006: 264 с.
6. Диссеминированные заболевания легких / Под ред. проф. М.М.Ильковича. Издательская группа "ГЭОТАР-Медия". Москва. 2011: 480 с.
7. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокозов И.В., Чернов С.А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре // Военно-медицинский журнал. 2012; 9: 35-40.
8. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Недоступ А.В., Паша С. Поражение сердца при саркоидозе: диагностика латентных и клинически проявляющихся форм // Врач. 2008; 10: 28-33.
9. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания. – Санкт-Петербург, 1996: 66 с.
10. Интерстициальные болезни лёгких / Под ред. Н.А.Мухина. — М.:Литтера, 2007. — 432 с.
11. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей / Под ред. М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. — Нордмедиздат: Санкт-Петербург, 2005. — 560 с.
12. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.:ГЭТАР-Медиа, 2013. — 800 с.
13. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М., Медицина, 1975: 175 с.
14. Саркоидоз / Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. – СССР–ВНР. — М.:Медицина, 1982. – 296 с.
15. 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.

16. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А.А.Визеля. – Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РТ, 2004. — 348 с.
17. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.:МЕДпресс-информ, 2009: 208 с.
18. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации // Вестник РАМН. 2012; 5: 30-37.
19. Терпигорев С.А., Ильченко В.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза лёгких и внутригрудных лимфоузлов // Альманах клинической медицины. 2014; 35: 42–48.
20. Филиппов В.П., Озерова Л.В., Лебедев К.М., Крюков В.Л., Гедымин Л.Е., Евгущенко Г.В., Ловачева О.В. Чрезбронхиальная биопсия лёгких в диагностике диссеминированных процессов// Пробл.туб., 1985, №3, с. 23-27.
21. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. М.:Медицина, 1999: 39 с.
22. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний лёгких неопухоловой природы // Русский медицинский журнал. 2001; 21: 918-922
23. Baughman R.P., Judson M.A. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? // Eur. Respir. J. 2014; 43(2): 337–339.
24. Baughman R., Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // <http://www.sarcoidosisprotocol.org> 06.02.2014
25. Baughman R.P., Lower E.E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis // Thorax, 1999; 54(8): 742–746.
26. Coker R.K. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis // Drugs. 2007; 67(8): 1139-1147.
27. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19(5): 545-561.
28. De Leyn P. Conventional mediastinoscopy. Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery, Volume 2005, Issue 0324, 10.1510/mmcts.2004.000158
29. Н. Yanardağ. Clinical Value of Mediastinoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis: An Analysis of 68 Cases // Thorac cardiovasc Surg. 2006; 54(3): 198-201
30. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis // Amer. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.

31. Interstitial lung diseases / Ed. by Olivieri D., du Bois R.M. — European Respiratory Monograph. — 2008; Vol.5, Monograph 14. — 257 p.
32. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE. Imaged thoracoscopic lung biopsy // *Chest*. Jul 1992;102(1):60-2.
33. Melissa H. Tukey, MD and Renda Soylemez Wiener, MD, MPH Population-Based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications // *Respir. Med.* 2012; 106(11): 1559–1565.
34. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial // *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391- 398.
35. Paramothayan N.S., Jones P.W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001114.
36. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287(10): 1301–1307.
37. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H., Gilbert-McClain L.I., Stylianou M., Joo J., Moss J., Manganiello V.C. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2009; 26(2): 121-131.
38. Ramiro S., Gaujoux-Viala C., Nam J.L. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(3): 529-535
39. Reich JM. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis // *Chest*. 1998; 113(1):147-53
40. Rocco G, Romano V, Accardo R, Tempesta A, La Manna C, La Rocca A, et al. Awake single-access (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery for peripheral pulmonary nodules in a complete ambulatory setting // *Ann. Thorac Surg.* May 2010;89(5):1625-7.
41. Sarcoidosis / Ed. by M.Drent, U.Costabel. — Monography ERS, 2005; 32.
42. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease // *Eur Respir J* 2011; 38: 987–90.
43. von Bartheld M_B, Dekkers O_M, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth F_J, in 't Veen J_C, de Jong Y_P, van der Heijden E_H, Tournoy K_G, Claussen M, van den Blink B, Shah P_L, Zoumot Z, Clementsen P, Porsbjerg C, Mauad T, Bernardi F_D, van Zwet E_W, Rabe K_F, Annema J_T. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. // *JAMA*. 2013; 309(23):2457-2464.
44. Vorselaars A.D.M., Verwoerd A., van Moorsel C.H.M. et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 602–609.

45. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // *Thorax* 2008; 63; v1-v58.
46. Yablonsky P., Kusnetsov I., Pishchik V. et al. Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. // *Europ. Resp. J.* 2000; 16(Supl.31): 5731
47. Yim AP. VATS major pulmonary resection revisited - controversies, techniques, and results. *Ann. Thorac. Surg.* //2002;74(2):615-23.

Приложение А1

Состав рабочей группы

Чучалин Александр Григорьевич (научный редактор)	Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Баранова Ольга Петровна	Старший научный сотрудник Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова, к.м.н.
Борисов Сергей Евгеньевич	Заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор, д.м.н.
Визель Александр Андреевич (координатор)	Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава Татарстана, профессор, д.м.н.
Визель Ирина Юрьевна	Ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, к.м.н.
Зайцев Андрей Алексеевич	Главный пульмонолог Министерства Обороны РФ, главный пульмонолог ФГКУ "ГВКГ имени Н.Н. Бурденко", д. м.н.
Иванова Диана Александровна	Ведущий научный сотрудник Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н.
Илькович Михаил Михайлович	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФПО ПСПб ГМУ им.акад.И.П.Павлова профессор, д.м.н.
Ловачёва Ольга Викторовна	Заведующая эндоскопическим отделением ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», профессор, д.м.н.
Овсянников Николай Викторович	Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», д.м.н.
Петров Дмитрий Владимирович	Врач-пульмонолог пульмонологического кабинета

	поликлиники БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1 им. Кабанова»
Романов Владимир Викторович	Ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.
Сивокозов Илья Владимирович	Научный сотрудник клинико-диагностического отдела ФГБНУ «ЦНИИТ»
Соловьева Ирина Павловна	Заведующая лабораторией патологической анатомии Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М.Сеченова, профессор, д.м.н.
Степанян Игорь Эмильевич	Ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Тюрин Игорь Евгеньевич	Заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Шмелёв Евгений Иванович	Руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Шмелёва Наталья Михайловна	Окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, к.м.н.

Рецензенты клинических рекомендаций

Жестков Александр Викторович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии СамГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-эксперт по аллергологии и иммунологии Минздрава Самарской области, главный внештатный специалист-эксперт по пульмонологии Приволжского федерального округа.

Фассахов Рустэм Салахович — доктор мед. наук, профессор Казанского (Приволжского) федерального университета, главный внештатный специалист-эксперт иммунолог-аллерголог Минздрава Республики Татарстан и Приволжского федерального округа.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 25 лет. В анализ были включены мета-анализы, систематические обзоры, рекомендации и консенсусы медицинских обществ разных стран. При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности.

Основным методом создания согласительных рекомендаций было достижение соглашения экспертов посредством создания основы рекомендаций и корректировка каждого раздела каждым экспертом с последующей доработкой и повторной коррекцией. Какие-либо различия в оценках повторно обсуждались всеми членами группы путём пересылки по электронной почте. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы согласия заполнялись всеми членами рабочей группы, заключительное распределение мнений 16 экспертов представлено ниже:

РАЗДЕЛ	СОГЛАСЕН ПОЛНОСТЬЮ	СОГЛАСЕН В ПРИНЦИПЕ	НЕ СОГЛАСЕН
Методология	93,8%	6,2%	0
Определение, классификация	93,8%	6,2%	0
Морфология саркоидоза	75,0%	25,0%	0
Эпидемиология, этиология и патогенез	81,3%	18,7%	0
Клиническая диагностика саркоидоза	93,8%	6,2%	0
Лабораторная и функциональная диагностика	68,8%	31,2%	0
Методы визуализации	100%	0	0
Инвазивные методы диагностики	43,8%	56,2	0
Лечение саркоидоза	75%	25%	0
Качество жизни, прогноз и правовая база при ведении больных саркоидозом	81,3%	18,7%	0

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций не применялась, ввиду слабой доказательной базы.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того, чтобы все заинтересованные лица, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Информация для пациента

Саркоидоз — относительно доброкачественное заболевание, которое может протекать остро и хронически. Саркоидоз не является опухолевым заболеванием и не является вариантом туберкулёза, поэтому Вашим лечением занимаются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи или специалисты, занимающиеся поражением отдельных органов (неврологи, кардиологи, дерматологи).

Ваша болезнь не заразна и не опасна для окружающих. Вас не могут принудить к госпитализации и лечению, но сотрудничество с врачами и лечение — в Ваших интересах, поскольку не леченный прогрессирующий саркоидоз приводит к дыхательной недостаточности, параличам и парезам, слепоте, остановке сердца, обезображивающим изменениям кожи.

Диагноз саркоидоз ставится на основании комплексного обследования. Для подтверждения диагноза требуется исследование образца поражённой ткани — биопсия. Это избавит Вас от так называемой «пробной терапии», которая иногда проводится в противотуберкулёзных учреждениях. Любая инвазивная (хирургическая) процедура может быть проведена только с Вашего согласия.

При бессимптомном и не прогрессирующем саркоидозе Вам понадобится только регулярное наблюдение у врача, часто без лечения. Это не должно Вас тревожить. Важно регулярно (1 раз в 3 месяца) посещать своего врача.

Если болезнь прогрессирует, то чаще всего Вам на год будут назначены гормональные препараты, такие, как преднизолон. В это время надо исключить всё, что содержит углеводы, следить за артериальным давлением, сахаром крови, состоянием зрения, плотностью костей.

В большинстве случаев лечение саркоидоза проводится амбулаторно, за исключением (не более 10%) тяжёлого течения и прогрессирования.

Саркоидоз в большинстве случаев не является противопоказанием к беременности и деторождению, но лечение саркоидоза может неблагоприятно влиять на организм матери и быть опасным для плода.