

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российское Респираторное Общество

**Диагностика и лечение саркоидоза
(Федеральные согласительные клинические
рекомендации)**

2014

Коллектив авторов

Чучалин Александр Григорьевич (научный редактор)	Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАМН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Баранова Ольга Петровна	Старший научный сотрудник лаборатории ИЗЛ НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, 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 терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, к.м.н.
Илькович Михаил Михайлович (координатор)	Заведующий кафедрой пульмонологии ФПО с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист пульмонолог Санкт-Петербурга, профессор, д.м.н.
Ловачёва Ольга Викторовна	Заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» РАМН, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», профессор, д.м.н.
Овсянников Николай Викторович	Заведующий пульмонологическим отделением БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1 им. Кабанова», к.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» РАМН, профессор, д.м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.
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» РАМН, 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» РАМН, профессор, д.м.н.
Шмелёва Наталья Михайловна	Окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, к.м.н.

Оглавление

1. Методология	5
2. Определение, классификация	7
3. Морфология саркоидоза	9
4. Эпидемиология, этиология и патогенез	11
5. Клиническая диагностика	14
6. Лабораторная и функциональная диагностика	24
7. Методы визуализации	27
8. Инвазивные методы диагностики	31
9. Лечение саркоидоза	
9.1. Применение лекарственных средств	36
9.2. Эфферентные методы терапии	39
10. Лёгочная гипертензия при саркоидозе	40
11. Качество жизни, прогноз и правовая база при ведении больных саркоидозом	42

1. Методология

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	81,3%	18,7%	0

саркоидозом			
-------------	--	--	--

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.

2. Определение, классификация

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением с определённой частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа). Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику. Различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения (фенотипам) болезни.

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 заболевания (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.

В настоящее время саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV). Эта классификация применяется в большинстве зарубежных и части отечественных работ и включена в международное соглашение.

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	50%
СТАДИЯ II	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Необратимый фиброз лёгких.	20%

Понятие стадий при саркоидозе органов дыхания довольно условно, переход заболевания последовательно из стадии в стадию наблюдается нечасто. Стадия 0 свидетельствует только об отсутствии поражения лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, но не исключает саркоидоз другой локализации. В связи с этим следует выделять клинко-рентгенологические формы саркоидоза: саркоидоз ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ и лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов и генерализованный 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, легочную и легочно-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):

атртропатия +(M14.8*)

миокардит +(I41.8*)

миозит +(M63.3*)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

3. Морфология саркоидоза

Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулёма – компактное скопление мононуклеарных фагоцитов – макрофагов и эпителиоидных клеток, с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них. Процессы трансформации и дифференциации клеток регулируются цитокинам – низкомолекулярным белкам, продуцируемым клетками иммунной системы.

Чаще других органов саркоидоз поражает лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы (до 90% наблюдений). Каждая гранулёма при саркоидозе проходит несколько стадий развития: 1) раннюю — скопление макрофагов, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, 2) гранулёму со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии, 3) эпителиоидно-лимфоцитарную гранулёму 4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», а в последующем – клеток Пирогова-Ланханса), 5) ранний клеточный некроз в центре гранулёмы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроза эпителиальных клеток, 6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный некроз, 7) гранулёма с парциальным фиброзом, иногда напоминает амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна, 8) гиалинизирующая гранулёма. Однако в биоптатах практически всегда обнаруживают гранулёмы на различных стадиях развития и соответствия между клинко-рентгенологической и морфологической стадией процесса при саркоидозе нет.

Процесс организации гранулём начинается с периферии, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид. Отечественные авторы выделяют три стадии формирования гранулёмы – пролиферативную, гранулёматозную и фиброно-гиалинозную. Гранулёмы при саркоидозе обычно более мелкого размера, чем при туберкулёзе, и для них не характерно слияние. При саркоидозе возможно развитие центрального некроза в 35% наблюдений, однако, он, как правило, точечный, плохо визуализирующийся. При этом в центре гранулёмы возможно скопление клеточного детрита, некротизированных гигантских клеток. Мелкие некробиотические фокусы или единичные апоптотические клетки не следует расценивать как фиброз. В начальной стадии формирования некроза можно обнаружить нейтрофилы. Саркоидные гранулёмы заживают либо путём характерного концентрического фибрирования, либо в виде гомогенных гиалиновых тел. В отличие от саркоидоза туберкулезные гранулёмы заживают в виде линейных или звездчатых рубчиков, либо на их месте остаются лимфогистиоцитарные скопления.

Моноциты, тканевые макрофаги и эпителиоидные клетки имеют общее происхождение и относятся к мононуклеарной фагоцитарной системе. Эпителиоидные клетки крупнее макрофага, их размер составляет 25-40 мкм, имеют центрально или эксцентрично расположенное ядро с ядрышками, гетерохроматином. Значительное число лимфоцитов в ткани лёгких при саркоидозе представлено преимущественно Т-клетками. Лимфоциты, как правило, многочисленны и хорошо видны в гистологических срезах по периферии гранулём.

Гигантские клетки образуются при слиянии мононуклеарных фагоцитов, тем не менее, их фагоцитарная активность невысока. Сначала гигантские клетки содержат беспорядочно расположенные ядра – клетки типа «инородных тел», впоследствии ядра смещаются к периферии, что характерно для клеток Пирогова-

Ланхганса. Иногда гигантские клетки могут содержать в цитоплазме включения, такие как астероидные тельца, тельца Шауманна или кристаллоидные структуры.

Астероидные включения также встречаются в цитоплазме гигантских клеток при различных гранулематозах. В саркоидных гранулёмах их выявляют у 2-9% пациентов. При саркоидозе встречаются также тельца Хамазаки-Везенберга. Эти тельца обнаруживают в гранулёмах, в зонах периферических синусов лимфоузлов внутри гигантских клеток и внеклеточно. Их также называют желтые или спиральные тельца. Это овальные, округлые или вытянутые структуры размером 0,5-0,8 мкм, содержащие липофусцин. Щелевидные (игольчатые) кристаллоидные структуры, являющиеся кристаллами холестерина встречаются более чем у 17% пациентов с саркоидозом. Также при саркоидозе описывают наличие центросфер – определяющиеся кластеры вакуолей в цитоплазме гигантских клеток. При окраске гематоксилином и эозином эти структуры могут напоминать грибы.

При исследовании биоптатов бронхов и лёгких при гранулематозных заболеваниях, как правило, обнаруживают диссеминированное поражение с васкулитом, периваскулитом, перибронхитом; гранулёмы чаще всего локализуются в межальвеолярных перегородках, иногда диагностику затрудняет развивающийся фиброз. Гранулематозное поражение бронхов и бронхиол при саркоидозе встречается часто и описано у 15-55% пациентов. При этом слизистая оболочка бронхов может быть не изменена, в ряде наблюдений имеет место ее утолщение, отек, гиперемия. Исследование бронхобиопсий подтверждает наличие гранулём в стенке бронха в 44% при неизменённой слизистой оболочке и в 82% - при эндоскопически видимых изменениях. Гранулематозное поражение бронхов может приводить к бронхоконстрикции с последующим развитием ателектазов. Бронхоконстрикция также может быть связана с развитием фиброза и, крайне редко, – со сдавлением бронхов увеличенными лимфатическими узлами.

Поражение сосудов малого круга кровообращения является частой находкой, частота гранулематозного ангиита может достигать 69%. В части наблюдений появление гранулём в стенке сосудов обусловлено ростом гранулёмы из периваскулярной лёгочной ткани, однако в большинстве случаев гранулёмы изначально формируются в стенке сосуда. В редких наблюдениях саркоидные гранулёмы обнаруживают в интимае сосуда.

Считается, что развитие альвеолита предшествует формированию гранулём. Альвеолит при саркоидозе характеризуется наличием воспалительной инфильтрации в интерстиции лёгкого, при этом 90% клеточного состава представлено лимфоцитами.

Помимо саркоидоза встречается так называемая неспецифическая саркоидная реакция в виде эпителиоидно-клеточного гранулематоза. Она обычно наблюдается в регионарных лимфатических узлах, но может встречаться и в ткани лёгких при псевдоопухолях, злокачественных новообразованиях, паразитарных заболеваниях, туберкулёзе. Гистологически саркоидная реакция отличается ограниченностью и связью с упомянутыми патологическими процессами. В связи с наличием саркоидозных и саркоидных изменений следует как в морфологических, так и клинических описаниях при саркоидозе использовать термин «саркоидозный», а при саркоидных реакциях — термин «саркоидный».

4. Эпидемиология, этиология и патогенез

Эпидемиология саркоидоза. Выявление саркоидоза тесно связано с уровнем знаний врачей о признаках этой болезни, поскольку саркоидоз принято считать «великим имитатором». Внутригрудные формы заболевания чаще всего выявляют при флюорографическом и рентгенографическом обследовании, после которого пациент сразу направляется к фтизиатру (для исключения туберкулёза) и/или к пульмонологу — для дообследования и наблюдения. При обращении с жалобами чаще выявляют суставные, кожные, глазные, неврологические (другие локализации — реже) проявления саркоидоза. Процесс диагностики саркоидоза далёк от совершенства и до 2003 года, когда все больные саркоидозом находились под наблюдением фтизиатров, каждый третий больной проходил пробную противотуберкулёзную терапию и практически каждый — превентивную терапию изониазидом. В настоящее время эта практика признана нерациональной.

Заболеваемость саркоидозом в России изучена недостаточно, по имеющимся публикациям она в пределах от 2 до 7 на 100 тысяч взрослого населения.

Распространённость саркоидоза в России имеет вариации от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения и зависит от наличия центров и специалистов. В Казани в 2002 году был проведён первый активный скрининг этих больных, распространённость составила 64,4 на 100 тыс. Распространённость саркоидоза среди афро-американцев достигает 100 на 100 тыс., в скандинавских странах — 40-70 на 100 тыс. населения, а в Корее, Китае, странах Африки, в Австралии — саркоидоз встречается редко. Имеются этнические особенности проявления заболевания — частые поражения кожи среди чернокожих больных, высокая распространённость кардиосаркоидоза и нейросаркоидоза — в Японии. Распространённость семейного саркоидоза составляла 1,7% в Великобритании, 9,6% — в Ирландии и до 14% в других странах, 3,6% — в Финляндии и 4,3% — в Японии. Наибольший риск развития саркоидоза был установлен у братьев и сестёр, за которыми следовали дяди, затем бабушки и дедушки, затем родители. В Татарстане случаи семейного саркоидоза составляли 3%.

Летальные исходы от саркоидоза в России сравнительно редки — от 0,3% от всех наблюдавшихся и до 7,4% от хронически болевших. Их причиной в основном является легочно-сердечная недостаточность, нейросаркоидоз, кардиосаркоидоз, а при проведении иммуносупрессивной терапии — как следствие присоединения неспецифической инфекции и туберкулёза. Летальность от саркоидоза составляет не более, чем 5–8%. В США смертность от саркоидоза составляет 0,16-0,25 на 100 тыс. взрослого населения. Летальность от саркоидоза в референтных выборках достигает 4,8%, что более в 10 раз, чем в популяционной выборке (0,5%). В референтной выборке кортикостероиды были назначены в 7 раз чаще, чем в популяционной, и этот фактор имел высокую степень корреляции со смертностью. Это позволило заключить, что чрезмерное использование стероидов при саркоидозе может неблагоприятно влиять на прогноз течения этого заболевания.

Этиология саркоидоза. Ни одно руководство в настоящее время не даёт точной информации об этиологии этого заболевания, ограничивая их рядом гипотез.

Гипотезы, связанные с инфекционными факторами. Фактор инфекции при саркоидозе рассматривают, как триггер: постоянная антигенная стимуляция может вести к нарушению регуляции выработки цитокинов у генетически

предрасположенного к такой реакции индивидуума. На основании результатов опубликованных в мире исследований к триггерам саркоидоза могут быть отнесены:

- микобактерии (классические и фильтрующиеся формы)
- *Chlamydomphila pneumoniae* ;
- *Borrelia burgdorferi* – возбудитель Лаймской болезни;
- *Propionibacterium acnes* бактерии комменсалы кожи и кишечника здорового человека;
- отдельные виды вирусов: вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус JC (John Cunningham).

Значимость теории триггера подтверждается возможностью передачи саркоидоза от животного к животному в эксперименте, при трансплантации органов у человека

Гипотезы, связанные с окружающей средой. Вдыхание металлической пыли или дыма может вызвать гранулематозные изменения в лёгких, сходные с саркоидозом. Способностью стимулировать образование гранулём обладают пыль алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов (лантанидов), титана и циркония. В международном исследовании ACCESS был установлен повышенный риск развития саркоидоза среди лиц, занятых в промышленности, связанной с воздействием органической пыли, особенно среди людей с белой кожей. Повышенный риск саркоидоза был отмечен среди работавших со строительными и садовыми материалами, а также среди педагогов. Риск саркоидоза был выше также среди лиц, работавших в контакте с детьми. Появились отдельные работы, связывающие саркоидоз с вдыханием порошка тонера. Американские исследователи отмечали, что встречаются вполне убедительные исследования, свидетельствующие о том, что сельскохозяйственная пыль, плесень, работа на пожарах и военная служба, связанные с контактом со смешанной пылью и дымом являются факторами риска развития саркоидоза.

Фактор курения при саркоидозе имеет два разных последствия. В целом среди курильщиков саркоидоз встречался достоверно реже, однако курильщики, страдавшие саркоидозом имели более низкие значения функции внешнего дыхания, чаще встречались интерстициальные изменения, более высоким был уровень нейтрофилов в жидкости БАЛ. У злостных курильщиков диагноз ставится поздно, поскольку саркоидоз скрывали другие симптомы.

Гипотезы, связанные с наследственностью. Предпосылками к возможной наследуемой восприимчивости к саркоидозу служат семейные случаи этого заболевания, первый из которых был описан в Германии у двух сестёр в 1923 году. Члены семей больных саркоидозом имеют в несколько раз больший риск заболеть саркоидозом, чем остальные люди из той же популяции. В мультицентровом исследовании ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) было показано, что среди родственников больного саркоидозом первого и второго уровня риск заболевания заметно выше, чем в популяции в целом. В США среди афро-американцев семейный саркоидоз встречается в 17% случаев, а среди белых – в 6%. Феномен семейного саркоидоза допускает наличие конкретных генетических причин.

Наиболее вероятными наследственными факторами являются:

- локусы хромосом, ответственные за лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA);
- полиморфизм генов фактора некроза опухоли – TNF–альфа;
- полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR);
- другие гены (имеются пока отдельные публикации).

Роль макрофагов и лимфоцитов, ключевые цитокины. Основу иммунопатогенеза саркоидоза лёгких составляет реакция гиперчувствительности

замедленного типа (ГЗТ). Этот тип иммунного воспаления представляет собой эффекторную фазу специфического клеточного ответа. Классическая реакция ГЗТ включает следующие процессы иммунореактивности: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла и тканей в очаг ГЗТ, активацию функций альвеолярных макрофагов лимфокинами, элиминацию причинного антигена и повреждение тканей продуктами секреции активированных макрофагов и лимфоцитов. Наиболее часто эффекторным органом воспаления при саркоидозе являются лёгкие, также могут наблюдаться поражения кожи, сердца, печени, глаз и других внутренних органов.

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокинсекретирующей функции Th2-лимфоцитов и к усилению секреции Th1-лимфоцитами IFN- γ , TNF- α , IL-3, GM-CSF, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только стимуляции их продукции, но и их миграции из кровяного русла в очаг воспаления. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обуславливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют TNF- α . В дальнейшем некоторые эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки.

Гранулематозный тип воспаления, в основе которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1 типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в лёгких является IL-12. Взаимодействие IL-12 со специфическими рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов приводит к активации синтеза γ -INF и развитию клона Th1-клеток.

Прогрессирующее течение саркоидоза характеризуют следующие показатели:

1. Высокие уровни хемокинов в ЖБАЛ и в супернатантах клеток ЖБАЛ – СХС-хемокинов (MIP-1, MCP-1, RANTES), а также СС-хемокина - IL-8. Именно эти хемокины ответственны за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань.
2. Повышенные уровни экспрессии IL-2 и INF- γ , а также CXCR3, CCR5, IL-12R, IL-18R CD4+-лимфоцитами ЖБАЛ.
3. Наибольшей прогностической ценностью обладает уровень синтеза TNF- α альвеолярными макрофагами. С помощью этого критерия можно выделить группу больных, у которых в ближайшее время заболевание будет прогрессировать и может перейти в стадию формирования пневмофиброза.

5. Клиническая диагностика

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом

Анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы)

Физикальное обследование

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях

РКТ органов грудной клетки

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco

Клинический анализ крови: белая кровь, красная кровь, тромбоциты

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

Общий анализ мочи

ЭКГ (по показаниям мониторинг по Холтеру)

Обследование у офтальмолога

Туберкулиновые кожные пробы

Сбор анамнеза, жалобы. Наиболее ярко своё состояние описывают пациенты с остро текущим саркоидозом — *синдромом Лёфгрена*, который легко распознаётся на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита голеностопов и двусторонней лимфаденопатии корней лёгких, хорошо видимой на прямой и боковой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

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

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

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

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

Лихорадка — характерна для острого течения синдрома 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). Частота лихорадки при саркоидозе варьирует от 21% до 56%.

Суставной синдром наиболее ярко выражен при синдроме Лёфгрена, но может встречаться как самостоятельный признак. Боль и опухание может быть в голеностопах, пальцев рук и ног, реже — в других суставах, в том числе

позвоночника. Суставной синдром разделяют на острый, который может проходить без последствий, и хронический — приводящий к деформации суставов.

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

Неприятные ощущения со стороны сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев — могут быть признаком поражения сердца саркоидозом, что является одним из самых серьёзных проявлений этого заболевания, приводящих к внезапной сердечной смерти. По клиническим проявлениям саркоидоза сердечно-сосудистой системы выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Описаны также инфарктоподобный и миокардитический варианты течения саркоидоза сердца. Диагноз кардиосаркоидоза основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии.

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

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

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

Поражения органов и систем при саркоидозе.

Поражение лёгких при саркоидозе является наиболее распространённым, его проявления составляют основу настоящих рекомендаций.

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

Узловатая эритема (*Erythema nodosum*) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация. Наблюдаются признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрированы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отёком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркёром узловатой эритемы является наличие так называемых радиальных гранулём Мишера (*Miescher*) - разновидности липоидного некробиоза - которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. *Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностической значимости.* При саркоидозе узловатая эритема часто проявляется в составе синдрома Лёфгрена, что делает целесообразным проведение прямой обзорной рентгенографии в прямой и боковой проекциях для выявления или исключения внутригрудной лимфаденопатии.

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

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

Саркоидозные бляшки обычно локализируются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица, представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре. Бляшки являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза, сочетаются со спленомегалией,

поражением лёгких, периферических лимфатических узлов, сохраняются длительно и требуют лечения. Гистологическое исследование бляшки имеет высокую диагностическую значимость.

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

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

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

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Глаза бывают поражены при саркоидозе примерно в 25-36% случаев. 75% из них имеют передний увеит, 25-35% — задний увеит. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Поражение глаз требует активной терапии, местной и системной. Нелечённые поражения глаз могут приводить к слепоте. Саркоидоз — это возможная причина длительно текущих в сосудистом тракте глаз воспалительных процессов. 1,3-7,6% больных хроническими увеитами и увеоретинитами имеет саркоидозную этиологию. 13,8% хронических гранулематозных увеитов — саркоидозные. При саркоидозе глаз в 80% имеются системные нарушения (околоушные и подчелюстные железы, лимфатические узлы корней лёгких, патология костной системы, печени, селезенки, кожи и слизистых). Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-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 течение последующих 11 лет. Кроме того, если увеит предшествовал выявлению саркоидоза

за 1 год и более, саркоидоз следует расценивать, как хронический. Больным саркоидозом показано ежегодное обследование у офтальмолога с определением остроты зрения и осмотром щелевой лампой. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита. Поражение саркоидозом глазного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения кортикостероидами.

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается у каждого четвёртого больного. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластические, не размягчаются и не образуют свищей. Появление саркоидоза периферических ЛУ или вовлечение их в процесс — плохой прогностический признак. Течение болезни в этом случае может быть рецидивирующим. Гистологическое исследование удалённого ЛУ, обнаружение эпителиоидноклеточных 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 — увеличения селезёнки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов). Частота поражения селезёнки варьирует в пределах от 10% до 40%. Изменения выявляют при ультразвуковом, МРТ и РКТ-исследованиях и являются основанием для дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными заболеваниями. Изменения в селезёнке имеют характер очагов или фокусов, увеличиваются размеры органа (гомогенная спленомегалия).

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

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

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

Важный вклад в развитие нефропатии при саркоидозе вносят нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 10–15% больных саркоидозом, у части больных кальцинаты исчезают при нормализации кальциевого обмена.

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

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 входит в симптомокомплекс синдрома Лёфгрена. Частота суставного синдрома при остром течении саркоидоза достигает 88%. Чаще всего артриты локализуются в голеностопах, коленях и локтях, нередко артриты сопровождается узловатая эритема. Клинические проявления исчезают в течение нескольких недель, хронические или эрозивные изменения были крайне редки и всегда сопровождаются системными проявлениями саркоидоза. Ревматические проявления саркоидоза наряду с артритом, могут сопровождаться опуханием мягких тканей, прилежащих к суставу, тендосиновиитом, дактилитом, поражением костей и миопатией. Известны 2 типа артритов, различающихся по клиническому течению и прогнозу. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. При этом происходят пролиферативные и воспалительные изменения в синовии, а неказеифицирующиеся гранулёмы встречаются у половины пациентов. Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с ревматоидным артритом.

Саркоидоз костей с различной частотой встречается в разных странах — от 1% до 39%. Наиболее часто встречается бессимптомный кистоидный остеоит малых костей рук и ног. Литические поражения были редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. В диагностике информативны рентгенография, РКТ, МРТ, ПЭТ, радиоизотопное сканирование, однако только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, чаще всего такое сочетание является признаком хронически текущего саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с множественными метастазами в кости.

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

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

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

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

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

Саркоидоз миндалин встречается как проявление генерализованного саркоидоза, значительно реже — как самостоятельная патология. Он может проявлять бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним увеличением нёбных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы, свойственные саркоидозу.

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

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

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

Саркоидоз 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 гранулематоза в сердце: 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 гадолия, ПЭТ.

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

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

В гранулематозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Больные предъявляют жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко интенсивное, головокружение, как правило, в вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе, иногда на протяжении нескольких лет; постоянную дневную сонливость. Главенствующее место в объективной неврологической симптоматике занимают нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного. В обследовании больных ведущее значение имеют РКТ и МРТ исследования. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. Многие неспецифические симптомы при саркоидозе могут свидетельствовать о поражении мелких нервных волокон (*small fiber neuropathy*), проявлением которого в 33% случаев является

импотенция. Клинические данные, результаты количественного теста на чувствительность и биопсии кожи, свидетельствуют о том, что нейропатия мелких волокон является довольно частым явлением при саркоидозе. Как правило больные нейросаркоидозом нуждаются в активном лечении СКС, иммуносупрессорами.

Саркоидоз в гинекологии.

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 неказеифизирующихся гранулём.

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

Саркоидоз в урологии.

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 гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза.

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

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

Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе

Саркоидоз слюнных желёз (6%) следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиаладените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена. Проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, которое как правило сопровождается поражением и других органов. Встречается в составе характерного синдрома — *Хеерфордта-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 гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода.

Саркоидоз желудка протекает чаще как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. У всех больных при гистологическом исследовании биоптатов обнаруживают неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулёмы.

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

Саркоидоз печени относят к частой (66-80% случаев) локализации болезни, часто протекающей скрыто. Описаны множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и 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 встречался редко. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии.

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

6. Лабораторная и функциональная диагностика

Интерпретации результатов лабораторных исследований и дополнительных тестов.

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 АПФ. Определение активности АПФ в крови занимает 5–10 минут. При взятии крови из вены для этого исследования нельзя накладывать жгут на слишком длительное время (более 1 мин), поскольку это искажает результаты. За 12 часов до взятия крови пациент не должен пить и принимать пищу. В основу определения АПФ положен радиоиммунный метод. Для лиц старше 20 лет нормальными считаются значения от 18 до 67 единиц в 1 литре (и/л). У людей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.

С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, чувствительный индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме. В норме менее 5 мг/л. Его повышение характерно для синдрома 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 гранулематозной реакции. Гиперкальцийурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала лечения. В это связи следует быть осторожными с пищевыми добавками и витаминными комплексами, содержащими повышенные дозы витамина D.

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

специально занимающихся диагностикой саркоидоза. При этой процедуре возможен занос инфекционного агента, если антиген плохо приготовлен или плохо проконтролирован.

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

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

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

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

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

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

Нарушения газообмена при саркоидозе могут быть выявлены при определении насыщения крови кислородом (сатурации, 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, были ФЖЕЛ, сатурация во время нагрузки и результат самооценки состояния респираторного здоровья.

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

7. 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 симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких 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 диссеминация, 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 центрального средостения и корней лёгких, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полициклическостью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. 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 больших отмечается полиморфизм очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур лёгких. Такой тип распределения очагов вдоль легочного интерстиция определяется в КТ как перилимфатический, т.е. очаги возникают и визуализируются вдоль хода лимфатических сосудов. В отличие других заболеваний с подобным распределением очагов, например лимфогенном карциноматозе, при саркоидозе преобладают именно очаговые изменения в сочетании с перибронхиальными и перваскулярными муфтами, в то время утолщение междольковых и внутридольковых перегородок наблюдаются в значительно меньшей степени. 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 стекло» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита. Такие изменения необходимо дифференцировать с лимфогенным диссеминированным туберкулезом, аллергическим альвеолитом и десквамативной интерстициальной пневмонией.

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфизма 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 верхнедольковых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. В структуре мягкотканых масс видны деформированные просветы бронхов. Перибронхиальные конгломераты распространяются вглубь лёгочной ткани вдоль бронхососудистых пучков. В таких инфильтратах возможно формирование полостей.

Четвертая стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием плевропневмоцироза, 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 РФП в лёгких и ВГЛУ обнаруживается при опухолях, метастатическом поражении, различных воспалительных и гранулематозных заболеваниях, туберкулезе.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из относительно новых методов лучевой диагностики. Наиболее распространенным индикатором является 18-фтор-2-диоксиглюкоза (18FDG). Кроме этого, в клинике используются радиофармпрепараты, меченные 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 было обнаружить при помощи ПЭТ.

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

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 позволит 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 мелких и крупных костей, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объёмные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. Важно, что из тех больных, у кого были обнаружены поражения костей при МРТ, рентгеновское исследование показало аналогичные изменения только в 40% случаев.

8. 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 стероидами, используемая по показаниям при саркоидозе, также должна применяться только при наличии морфологически подтвержденного диагноза, чтобы не вызвать резкого прогрессирования заболевания у лиц с ошибочным диагнозом саркоидоза.

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 устанавливается, когда клиничко-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицированных (без некроза) эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате лёгочной ткани и/или лимфатического узла, и/или слизистой бронхов.

У больных саркоидозом лёгких следует проводить морфологическую верификацию диагноза во всех случаях сразу после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или лёгочной ткани, не зависимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Чем острее процесс и меньше его длительность, тем больше вероятность получения биоптата, содержащего типичные для этого заболевания структуры (неказеифицированные эпителиоидноклеточные гранулёмы и клетки инородных тел).

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

Бронхоскопические:

- Чрезбронхиальная биопсия лёгких (ЧБЛ). Выполняется во время бронхоскопии специальными микрокусачками, которые продвигаются в подплевральное пространство под рентгеновским контролем или без такового и там биопсируют легочную ткань. Как правило, проводят при наличии диссеминации в лёгочной ткани, но у больных саркоидозом достаточно эффективна и при рентгенологически интактной лёгочной ткани.

- Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - КЧИБ ВГЛУ (**синоним** трансбронхиальная игловая аспирация ВГЛУ, международная аббревиатура ТВНА). 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 по 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. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой.

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

Хирургические методы биопсии.

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 нестабильное состояние 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 общей анестезии, 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 мини-торакотомию (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 ларингоэктомии); 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, если есть изменения слизистой бронхов, - прямая биопсия и браш=биопсия участков слизистой. При выявлении увеличенных ВГЛУ, доступных для аспирационной биопсии выполняется еще и КЧИП ВГЛУ или EBUS-TBNA и/или чрезпищеводная EUS-b-FNA

- хирургические биопсии выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATS 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, в том числе сравнительные.

Чрезбронхиальная биопсия лёгких (ЧБЛ) является рекомендуемой биопсией при саркоидозе. Диагностическая ценность во многом зависит от опыта выполняющего процедуру, и количества биопсий, а также имеет риск пневмоторакса и кровотечения.

Общий уровень диагностики при саркоидозе был значительно лучше по EBUS-TBNA, чем при ЧБЛ ($p < 0,001$). Но анализ с учетом стадии процесса показал, что эта разница за счет пациентов с 1 стадией процесса - у них диагностирован саркоидоз по EBUS-TBNA в 90,3% (обнаружены неказеозные гранулёмы и/или эпителиоидные клетки), при ЧБЛ у 32,3% пациентов ($p < 0.001$). У пациентов со II стадии каждый метод имеет 100% диагностическую эффективность при отсутствии осложнений. Частота ятрогенного пневмоторакса составляет 0,97% (из них 0,55% требующего дренирования плевральной полости) и частота кровотечений 0,58%.

Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - КЧИБ ВГЛУ имеет диагностическая ценность до 72 % у больных с 1 стадией саркоидоза лёгких, чувствительность – 63.6%, специфичность - 100%, положительная прогностическая ценность - 100%, отрицательная прогностическая ценность - 9.1%.

Чрезпищеводная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии ЭУС-ТАБ (EUS-FNA) и EUS-b-FNA имеют очень высокую диагностическую ценность и резко сократили число медиастеноскопий и открытых биопсий при диагностике саркоидоза лёгких. Эти виды биопсии применяются только при поражении медиастинальных лимфатических узлов, смежных с пищеводом.

Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия по контролем эндобронхиальной сонографии ЭБУС-ТТАБ (EBUS-TBNA) является обоснованным методом оценки состояния внутригрудных лимфатических 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 нет 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 неизменной слизистой - у 20%, в биоптате удаётся выявить неказеифицированные гранулёмы или/или эпителиоидные клетки.

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

9. Лечение саркоидоза

9.1. Применение лекарственных средств

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, облечение 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 ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения (напр., FDA в США) для лечения больных саркоидозом. Все существующие схемы являются рекомендательными и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

При установленном диагнозе саркоидоз, 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)	3-40 мг в сутки не менее 9 месяцев Пульс терапия 1 г в сутки 3 дня (или 3 дня 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/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, 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.
Лефлуномид	10-20 мг в сутки	Со стороны системы крови и гепатотоксичность	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.
Микофенолат	500-1500 мг 2 раза в день	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
Индометацин (возможны другие нестероидные противовоспалительные препараты)	0,075–0,1 г в сутки per os	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно.
Альфа-токоферол	200-400 мг в сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфических показаний

Ингибиторы ФНО-альфа, 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. Оральные кортикостероиды 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 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 ГКС 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].

Возможные режимы медикаментозного лечения саркоидоза

№№	Лекарственные препараты	Путь введения и кратность приёма	Дозировка	Длительность курса, нед.
1.	Глюкокортикостероиды	рег os ежедневно	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 недель	36-40
2.	Глюкокортикостероиды	рег os через день	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 недель	36-40
3.	Глюкокортикостероиды Хлорохин	рег os ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно 0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно	32-36
4.	Глюкокортикостероиды Альфа-токоферол	рег os ежедневно	0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32-36
5.	Метотрексат	рег os 1 раз в неделю	до 25 мг постоянно 1 раз в неделю, через сутки 5 мг	32-40

				фолиевой кислоты	
6.	Пентоксифиллин	рег ежедневно	os	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма	24-40
7.	Пентоксифиллин Альфа-токоферол	рег ежедневно рег ежедневно	os os	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	24-40
8.	Альфа-токоферол	рег ежедневно	os	0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32-40

Примечание *— дозы глюкокортикостероидов указаны в пересчёте на преднизолон.

9.2. 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 расчёта 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.

10. 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 \geq 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.

11. 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.

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 представленная 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, спонтанная ремиссия после первичного выявления, эффективность начального курса невысоких доз СКС, проведение полноценного (не менее 9 месяцев) курса СКС и ремиссия более трёх лет (спонтанная или после лечения).

Лабораторные признаки: сохранение туберкулиновой чувствительности, высокая активность кислой фосфатазы лейкоцитов, нормальная йод-поглотительная функция щитовидной железы, высокий лимфоцитоз жидкости БАЛ, абсолютное число полиморфноядерных нейтрофилов не больше $0,2 \times 10^4$ клеток в 1 мл, высокий уровень продукции IL-6 и TNF-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.

Анамнестические данные: старший возраст при выявлении, афро-американцы или скандинавы; экологические факторы (пыль и химическое воздействие), гиперинсоляция, стрессовые ситуации. Изначально хроническое течение заболевания. Факт применения СКС в прошлом, 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; большее 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, 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, 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, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 65\%$, 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 саркоидоза в (2/3 случаев) возникали в ближайшие 4-6 месяцев после окончания основного курса лечения. В этот период необходим тщательный регулярный клиничко-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.

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 противотуберкулезных 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 клиничко-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 клиничко-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.