

**Российское Респираторное Общество
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»
Кафедра фтизиопульмонологии
Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан**

САРКОИДОЗ

**Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и
дополнительного профессионального образования**

**Под общей редакцией главного терапевта
Минздравсоцразвития Российской Федерации
Академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина**

**Научные редакторы
доктор мед. наук, профессор А.А. Визель
доктор мед. наук, профессор Н.Б. Амиров**

Казань, 2010

УДК 612.1; 591.11; 612.42
ББК 54.11
С 20

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета Казанского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 01.06.2010г.)

Составители: коллектив авторов под общей редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина, научные редакторы: профессор А.А. Визель, профессор Н.Б. Амиров.

Рецензенты:

Зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО КГМА профессор Р.С. Фассахов

Зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО КГМУ профессор Р.Ф. Хамитов

Саркоидоз : учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. А.Г.Чучалина, научные редакторы: А.А. Визель, Н.Б. Амиров. — Казань: 2010. — с. 58

В учебно-методическом пособии изложены современные представления по патогенезу, клинике, диагностике, особенностям поражения различных органов и лечению саркоидоза. Подготовлено 40 специалистами российской федерации.

Предназначено для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования.

© Российское Респираторное общество

© КГМУ, 2010

© МСЧ МВД по РТ, 2010

Коллектив авторов:

1. **Айсанов Заурбек Рамазанович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, Москва.
2. **Амиров Наиль Багаевич**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики, Казанского государственного медицинского университета, академик РАЕ, Казань.
3. **Баранова Ольга Петровна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории интерстициальных заболеваний легких НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.
4. **Белоусов Александр Вячеславович** — главный специалист ОГУ "Центр Государственных Информационных Ресурсов», Орёл.
5. **Борисов Сергей Евгеньевич** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы.
6. **Визель Александр Андреевич** д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань
7. **Визель Елизавета Александровна**, врач Первого московского хосписа, Москва.
8. **Визель Ирина Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань.
9. **Гурылёва Марина Элисовна**, д.м.н., профессор кафедры биоэтики и медицинского права ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань.
10. **Дауров Борис Индрисович**, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФППО ММА им.И.М.Сеченова, Москва.
11. **Добин Виталий Лазаревич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики Рязанского государственного медицинского университета, Рязань.
12. **Иванова Диана Александровна** к.м.н., старший научный сотрудник Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы.
13. **Илькович Михаил Михайлович**, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург
14. **Космиади Георгий Александрович** – к.м.н., ст. научный сотрудник ЦНИИТ РАМН, Москва
15. **Лебедева Марина Валерьевна** – д.м.н., доцент кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва
16. **Милова Ирина Александровна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань
17. **Мухин Николай Алексеевич** – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, ММА им. И.М. Сеченова, Москва.
18. **Недоступ Александр Викторович** д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, научный руководитель отделения кардиологии факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, Москва
19. **Оськин Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики Рязанского государственного медицинского университета, Рязань

20. **Пономарев Андрей Борисович** – д.м.н., профессор, кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова, Москва
21. **Попова Елена Николаевна** - д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ФППО врачей, ММА. им. И.М. Сеченова, Москва.
22. **Потанин Александр Владимирович** – к.м.н., врач ГМУЗ Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань
23. **Потанин Владимир Петрович** — д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ГОУ ВПО КГМА Росздрава, Казань
24. **Потапова Марина Вадимовна** — к.м.н. , начальник МСЧ МВД по РТ, полковник внутренней службы, Казань.
25. **Романов Владимир Викторович** д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. вторым терапевтическим отделением ГУ ЦНИИТ РАМН, Москва
26. **Самойлов Александр Николаевич**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой офтальмологии ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань
27. **Самсонова Мария Викторовна**, д.м.н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, Москва.
28. **Сафин Индус Нависович**, к.м.н., главный терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань.
29. **Сесь Татьяна Павловна**, д.б.н., профессор, руководитель по контролю качества лабораторных исследований Северо-Западного Центра Доказательной Медицины, Санкт-Петербург.
30. **Соколова Ирина Александровна**, врач-рентгенолог высшей категории, кандидат медицинских наук, заведующая отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва
31. **Соловьева Ирина Павловна**, д.м.н., профессор Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Москва
32. **Степанян Игорь Эмильевич** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва
33. **Тезева Александра Сергеевна** врач-офтальмолог Республиканской клинической офтальмологической больницы (РКОБ) Минздрава РТ, г.Казань.
34. **Тюрин Игорь Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики Российской медицинской академии последипломного образования, Москва
35. **Фаткуллин Ильдар Фаридович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РТ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань
36. **Фомин Виктор Викторович** - д.м.н., доцент, кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва
37. **Черняев Андрей Львович** д.м.н., профессор, зав. отделом патологии ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва
38. **Чучалин Александр Григорьевич**, д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва
39. **Шмелёв Евгений Иванович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Москва
40. **Шмелева Наталья Михайловна**, к.м.н., окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, Москва

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВТС — видеоторакоскопия
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГКС — глюкокортикостероиды
ЖБАЛ — жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже
ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИНФ — интерферон
КЖ — качество жизни
КЖСЗ — качество жизни, связанное со здоровьем
КС — кортикостероиды
ЛСН — лёгочно-сердечная недостаточность
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнито-резонансная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОГК — органы грудной клетки
ОО — остаточный объём
ОЕЛ — общая ёмкость лёгких
ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС — пиковая объёмная скорость выдоха
ПТД — противотуберкулёзный диспансер
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РКТ — рентгеновская компьютерная томография
РРО — Российское респираторное общество
СКС — системные глюкокортикостероиды
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)
ЦНС — центральная нервная система
- ATS — Американское торакальное общество
BTS — Британское торакальное общество
DLco — диффузионная способность лёгких
EBI3 – индуцированный вирусом Эпштейн-Бара ген 3
ERK (MAP) – протеинкиназы, активируемые митогенами
ERS — Европейское респираторное общество
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
HAART — высокоактивная антиретровирусная терапия
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
Ig — иммуноглобулин
IFN – интерферон
IL — интерлейкин
IL-1ra – рецепторный антагонист IL-1
JNK – c-Jun N-терминальные (концевые) киназы
MCP-1 – макрофагальный хемоаттрактантный протеин -1

MIP-1 – макрофагальный протеин воспаления-1
NFκB – ядерный фактор каппа В
PPD — очищенный туберкулин
R — рецептор
RANTES (Regulated on activation, normal T-cell expressed or secreted) — хемокин, регулирующий активацию нормально экспрессирующей или секретирующей Т-клетки.
SGRQ — вопросник оценки качества жизни госпиталя Святого Георгия.
sICAM-1 – межклеточная молекула адгезии -1.
sTNF-αR – растворимые рецепторы к TNF-α
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
TNF-α (TNF-альфа) – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)
VLA-1 (very late antigen-1) — очень поздний антиген 1.

САРКОИДОЗ

Определение и классификация. Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием в различных органах и тканях неказеифицирующихся гранулём. Саркоидоз — болезнь неизвестной природы, клинические признаки её многообразны, а отсутствие специфических диагностических подходов может затруднять диагностику. Причина саркоидоза остаётся неизвестной, но различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения болезни.

В настоящее время саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV). Именно эта классификация применяется в большинстве зарубежных и части отечественных работ в течение последних 10 лет и включена в международное соглашение:

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; изменений в лёгочной ткани нет.	50%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; изменения лёгочной ткани.	30%
СТАДИЯ III	Изменения легочной ткани без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Необратимый фиброз легких.	20%

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунных 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 легких 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*)

Саркоидная (ый):

артропатия +(M14.8*)

миокардит +(I41.8*)

миозит +(M63.3*)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

Полиорганность поражения и несовершенство локальных классификаций отражает деление саркоидоза по тяжести течения, предложенная американскими авторами:

Тип течения	Тяжесть течения	Клинические проявления
Острый	Легкое	Узловатая эритема, передний увеит, макуло-папулезные изменения кожи
	Средней тяжести	Одышка при ЖЕЛ>60% от должной Гиперкальциемия Паралич Белла
	Тяжелое	Гиперкальциемия в сочетании с почечной недостаточностью Рестриктивные нарушения при ЖЕЛ<60% должной Гиперспленизм
Хронический	Легкое	Поражения кожи (не лица)
	Средней тяжести	Кистозные изменения костей рук Lupus pernio
	Тяжелое	Хроническое лёгочное сердце Саркоидная кардиомиопатия Неврологические проявления (без паралича Белла)
Рефрактерный	От среднего до тяжелого	Рефрактерная к лечению миокардиопатия Дыхательная недостаточность Неврологические нарушения, рефрактерные к лечению кортикостероидами

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 рентгенологическом обследовании, после которого пациент сразу направляется к фтизиатру (для исключения туберкулёза) и/или к пульмонологу — для дополнительного обследования и наблюдения. При обращении с жалобами чаще выявляют суставные, кожные, глазные, неврологические, реже — другие 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 на фоне системной кортикостероидной терапии.

Заболеваемость саркоидозом в России изучена недостаточно, по имеющимся публикациям она варьируется 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 диагностических центров и специалистов. В Казани в 2002 году, когда был проедён первый активный скрининг этих больных, распространённость составляла 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% среди больных с хроническим течением саркоидоза. Их

причиной в основном является легочно-сердечная недостаточность, нейросаркоидоз, кардиосаркоидоз, а при проведении иммуносупрессивной терапии — присоединение неспецифической инфекции и туберкулёза. Зарубежные авторы отмечали, что летальность от нелеченного саркоидоза составляет не более чем 5–8%. В США смертность от саркоидоза составляет 0,16–0,25 на 100 тыс. взрослого населения. При метаанализе библиографических источников начиная с 1960 года можно отметить, что летальность от саркоидоза в референтной выборке составила 4,8%, и была более, чем в 10 раз выше, чем в популяционной выборке (0,5%). Величина этих различий не могла быть обусловлена только критериями выбора по стадиям или по этносу. 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 увлечение стероидами при саркоидозе может неблагоприятно влиять на прогноз течения этого заболевания (хотя не исключён и тот факт, что более тяжёлым больным чаще назначали гормоны).

Этиология саркоидоза. Ни одно руководство в настоящее время не даёт точной информации об этиологии этого заболевания. Имеет место перечень существующих 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 легких, сходные с саркоидозом. Антигенными свойствами, способностью стимулировать образование гранулем обладают пыль алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов (лантаноидов), титана и циркония. В мультицентровом исследовании ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) 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 (хотя в России их чаще обследуют на туберкулез и могут чаще выявлять внутригрудные процессы). Появились отдельные работы, связывающие саркоидоз с вдыханием порошка тонера. Американские исследователи отмечали, что встречаются вполне убедительные исследования, свидетельствующие о том, что сельскохозяйственная пыль и 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 предрасположенности 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 было показано, что среди родственников больного саркоидозом первого и второго уровня риск заболевания заметно выше, чем в популяции в целом. В США среди афроамериканцев семейный саркоидоз встречается в 17% случаев, а среди белых – в 6%. Феномен семейного саркоидоза приводит нас к необходимости поиска 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).

Морфологическим проявлением саркоидоза является неказеифицирующаяся эпителиоидноклеточная гранулёма. Независимо от этиологии все гранулемы, в том числе и инфекционные, построены по общему гистогенетическому плану. Основной клеткой каждой гранулемы являются не местные клетки, а макрофаги, мононуклеарные клетки, фагоциты, потомки клеточной моноцитарной линии, возникающей из стволовой клетки костного мозга. В последнем клетки этой линии проходят путь развития от монобласта до промоноцита и моноцита. Из костного мозга моноциты попадают в общий кровоток и капилляры тканей и органов, а затем через стенку веноулярного колена микроциркуляторного русла мигрируют в ткани. Здесь моноциты преобразуются и фиксированные макрофаги-резиденты, которые приобретают некоторые особые качества и новые наименования. При формировании гранулем моноцитогенные (гематогенного генеза) макрофаги накапливаются в очаге повреждения. В иммунной гранулема макрофаги постепенно трансформируются в эпителиоидные клетки. Последние рассматриваются как маркеры наличия иммунного механизма в гранулемообразовании. Это хорошо показано в гранулемах, вызываемых микобактерией туберкулеза, вакциной БЦЖ, микобактерией лепры и антигеном яиц шистосом, а также в саркоидных, бериллиозных и других иммунных гранулемах, возникающих в результате развития реакции гиперчувствительности замедленного типа. При слиянии макрофагов или эпителиоидных клеток образуются гигантские клетки первоначального типа гигантских клеток инородных тел с неупорядоченным расположением ядер, а позднее — клеток типа Пирогова—Лангханса с упорядоченным периферическим расположением ядер в виде короны.

Саркоидная гранулема – компактное скопление мононуклеарных фагоцитов – макрофагов и эпителиоидных клеток. Каждая саркоидная гранулема имеет стадии развития. Выделяют: 1) раннюю или макрофагальную гранулему, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, 2) гранулему со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии, 3) эпителиоидно-лимфоцитарную гранулему (рис.1), 4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», а в последующем – клеток Пирогова-Лангханса, 5) ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроза эпителиальных клеток, 6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный некроз, 7) гранулему с парциальным фиброзом, иногда напоминающую амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна, 8) гиалинизирующую гранулему.

Отечественные авторы выделяют три стадии формирования гранулемы – пролиферативную, гранулематозную и фиброзно-гиалинозную. Гранулемы при саркоидозе обычно более мелкого размера, чем при туберкулезе, и для них не характерно слияние. Особый вопрос относительно развития некроза в центре гранулемы. При саркоидозе возможно развитие центрального некроза, однако, он, как правило, точечный, плохо визуализирующийся. При этом в центре гранулемы возможно скопление клеточного детрита, некротизирование гигантских клеток. Мелкие некробиотические фокусы или единичные апоптотные клетки не следует расценивать как фиброз. Наличие некроза при саркоидозе клинически сопровождается лихорадкой, артралгией, эритроемией. Некроз в гранулемах чаще наблюдают в лимфоузлах. Некроз свидетельствует о высокой активности клеток макрофагального звена. Соответствий между лучевыми стадиями саркоидоза как болезни и стадиями формирования гранулемы нет.

Саркоидные гранулемы заживают либо путем характерного концентрического фиброобразования, либо с формированием гомогенных гиалиновых тел. В отличие от саркоидоза, туберкулезные гранулемы заживают в виде линейных или звездчатых рубчиков, либо на их месте остаются лимфогистиоцитарные скопления.

Патогенез саркоидоза. Основу иммунопатогенеза саркоидоза легких 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 легкие, также могут наблюдаться поражения кожи, сердца, печени, глаз.

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация T-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 T-хелперов 1 типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в легких 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, по мнению большинства исследователей, характеризуют следующие показатели:

1. Высокие уровни хемокинов в ЖБАЛ и в супернатантах клеток ЖБАЛ – CXС-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.

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом, согласно международному соглашению

Анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы)

Физикальное обследование

Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco

Клинический анализ крови: подсчёт лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, красная кровь, тромбоциты, СОЭ

Содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов (АЛТ, АсАТ, ЩФ), креатинина, азота мочевины крови

Общий анализ мочи

ЭКГ

Обследование офтальмолога

Туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л

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 (эту картину завершает двустороннее расширение корней лёгких за счёт увеличения внутригрудных лимфатических узлов, хорошо видимое на прямой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки).

Слабость. Частота усталости, утомляемости варьирует от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы и поражения тех или иных органов, вовлечённых в гранулематозный процесс. При саркоидозе можно встретить 4 типа усталости.

1. Усталость, возникающая рано утром, когда человек не может подняться, либо встаёт с чувством неполноценного сна.

2. Интермиттирующая усталость, когда пациент просыпается в нормальном состоянии, но через несколько часов активности чувствует усталость и ощущает себя обессиленным. После небольшого отдыха примерно в течение часа он способен возобновить свою активность до следующего эпизода слабости, возникающего вскоре. Пациент приучает себя к прерывистому темпу своей активности в течение дня, сменяя активность и отдых. Интермиттирующая слабость может продолжаться дни, недели и месяцы.

3. Вечерняя слабость, когда пациент просыпается утром с адекватной для жизни энергией, чувствует себя «выжатым» уже к началу вечера. Эти больные сравнивают своё состояние с симптомами, похожими на простуду. Пациент чувствует себя обессиленным и сонливым до тех пор, пока не ляжет в постель, где остаётся до утра следующего дня. Больные этой категории описывают эту жалобу, как самую главную.

4. Постсаркоидозный синдром хронической усталости. Он встречается примерно у 5% больных, клинически выздоровевших от активного саркоидоза. Постоянны такие симптомы, как распространённая миалгия, утомление, слабость и депрессия. Физикальные признаки отсутствуют. Отсутствие каких-либо объективных проявлений сбивают с толку пациента и врача, и нужен тщательный расспрос, чтобы уловить связь между этим синдромом и саркоидозом.

Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и необъяснимыми симптомами. Боль в груди при саркоидозе не имеет прямой связи с характером и объемом изменений, выявляемых даже на РКТ. Больные нередко в течение всего активного периода

болезни отмечают дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди. Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах. Характер их не имеет 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, рестриктивного или смешанного характера. При развитии перибронхиального фиброза могут появляться стойкие обструктивные расстройства функции внешнего дыхания.

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 (синдром Лёфгрена), а также и для синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (Heerfordt-Waldenström) или «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 голеностопных суставах, суставах кистей рук и стоп, 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 саркоидного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения.

Неприятные ощущения со стороны сердца, сердцебиение или замедление сердечной деятельности, 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 саркоидоз 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. Диагностика требует инструментального обследования и при возможности — биопсии.

Неврологические жалобы могут быть разнообразными. Патогномичным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, что принято считать признаком благоприятного прогноза. Церебральные нарушения начинают проявляться в далеко зашедших стадиях саркоидоза, поскольку нейросаркоидоз может достаточно долго протекать бессимптомно. Жалобы могут быть достаточно неспецифическими: 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.

Осмотр является важнейшим аспектом диагностики саркоидоза, поскольку кожа поражается довольно часто и может быть объектом для биопсии. Узловатая эритема является важным, но неспецифическим признаком, ее биопсия не имеет диагностического значения. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio (озноблённая волчанка), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза кожи

многообразны, необходимо особо тщательно осмотреть участки 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 желез (паротита) имеет большое клиническое значение как у взрослых, так и при саркоидозе младшего детского возраста при отсутствии поражения лёгких.

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

Алгоритм диагностики, порядок обследования и направления на госпитализацию больных саркоидозом зависит от этапа обследования, преобладания поражения органов и систем.

1. Объём обследования при первичной диагностике саркоидоза:

общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, анализы крови на функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), уровень сахара, Са⁺⁺, активности АПФ; прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) с окраской мазка по Цилю-Нельсену на кислото-устойчивые микобактерии (КУМ) не менее 3-х раз, при возможности — бронхоальвеолярный лаваж в подсчётом клеток (расчёт CD4/CD8); спирометрия с бронхолитиком, УЗИ печени, селезёнки, почек, ЭКГ; консультация офтальмолога (с определением остроты зрения и осмотром глазного дна и переднего отрезка) - по месту жительства пациента, а также оценка диффузионной способности лёгких (многопрофильное ЛПУ или диагностический центр).

2. Объём исследований проводимых при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулёза (в специализированном противотуберкулезном учреждений): проба Манту с 2 ТЕ, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) на КУМ не менее 3-х раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3-х образцов). По решению консилиума или ЦВКК РКПД больному могут быть проведены дополнительные исследования: РКТ, бронхоскопия с взятием образцов на КУМ, повторные анализы крови (общий клинический, Са⁺⁺ крови, активность АПФ, СРБ и другие).

3. Рекомендуемый объём исследования больного при динамическом наблюдении по месту жительства: общий клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (при необходимости рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения), спирометрия, оценка диффузионной способности лёгких, функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), УЗИ печени, селезёнки, почек, ЭКГ; офтальмологическое обследование (глазное дно). Частота обследований и их объём определяются лечащим врачом в зависимости от активности саркоидоза (1, 3, 6 или 12 месяцев).

4. Показания для направления пациента с саркоидозом для неотложной госпитализации:

а) пульмонологические (терапевтические) отделения

- тяжёлое течение саркоидоза и/или полиорганное поражение с развитием недостаточности органов и систем (дыхательной, сердечной, почечной недостаточности 2

степени и более), сочетание лёгочного саркоидоза с поражением ЦНС, развитием блокад и аритмий сердца и поражением органа зрения;

- необходимость проведения терапии высокими дозами системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, эфферентных методов терапии (плазмаферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов и другие);

б) кардиологические отделения

- тяжёлые аритмии и блокады у больных саркоидозом

в) неврологические отделения

- тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы головного мозга, очаговый менингоэнцефалит, паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия и другие);

г) торакальные хирургические отделения

- необходимость проведения инвазивной диагностики (видеоторакоскопическая биопсия, трансбронхиальная и открытая биопсия лёгкого или ВГЛУ, других органов); бронхоскопия с биопсией; медиастиноскопия и др.

- развитие спонтанного пневмоторакса на фоне «сотового» легкого (срочная госпитализация);

д) хирургические отделения не торакального профиля

- необходимость биопсии печени, кожи, периферического лимфатического узла;

е) офтальмологические отделения

- тяжёлые формы поражения органа зрения с угрозой слепоты (увеиты, иридоциклиты).

Порядок наблюдения больного саркоидозом

1. С впервые выявленным активным саркоидозом:

- при положительной динамике, инволюции процесса, положительном ответе на проводимую терапию, состоянии без динамических изменений и при наличии недостаточности органов и систем не более 1 степени: первый год посещение врача каждые 3 мес., второй – каждые 6 мес., далее 1 раз в год.

- при рефрактерности к лечению: посещение врача не реже 1 раза в 3 месяца.

2. С рецидивами и прогрессирующим течением заболевания:

- при рецидиве с положительным ответом на лечение (в течение не менее 3-х месяцев) посещение врача 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет, далее 1 раз в год.

- при прогрессирующем течении заболевания: посещение врача не реже 1 раза в 3 месяца.

3. С неактивным саркоидозом: посещение врача 1 раз в год.

В соответствии с международным соглашением по саркоидозу больных с однажды выявленным саркоидозом рекомендуется наблюдать пожизненно.

Интерпретации результатов лабораторных исследований и дополнительных тестов.

Общий 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 лейкоцитов в периферической крови возможно при остром и подостром течении саркоидоза, хотя возможна и лейкопения. К признакам активности относят также лимфопению. При интерпретации клинического анализа крови следует учитывать проводимую терапию. При применении системных стероидов происходит снижение СОЭ и увеличение количества лейкоцитов периферической крови, исчезает лимфопения. При терапии метотрексатом контроль за количеством лейкоцитов и лимфоцитов являются критериями безопасности лечения (одновременно с оценкой значений аминотрансфераз — АлАТ и АсАТ). Лейко- и

лимфопения в сочетании с ростом АЛАТ и АсАТ являются критериями отмены метотрексата.

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, что требует соответствующих обследований 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 отнимает у больного 5–10 минут. При взятии крови из вены для этого исследования нельзя накладывать жгут на слишком длительное время (более 1 мин), поскольку это искажает результаты. За 12 часов до взятия крови пациент не должен пить и принимать пищу. В основу определения АПФ положен радиоиммунный метод. Для лиц старше 20 лет нормальными считаются значения от 18 до 67 единиц в 1 литре (u/l). У людей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. При активном саркоидозе АПФ является маркером активности процесса. При применении системных глюкокортикостероидов (СКС) снижение АПФ происходит параллельно с нормализацией прочих показателей. Небольшое повышение АПФ не имеет диагностического значения. Для определения АПФ предложены также хроматографические, иммуноферментные и флуориметрические методы. Согласно соглашению 1999-го года уровень активности АПФ при саркоидозе — это дополнительный диагностический параметр.

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 осложнение саркоидоза, вызванное гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D3 или 1,25(OH)2D3) макрофагами в месте гранулематозной реакции. Гиперкальциурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальциурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала лечения. В этой 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 применению.* 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 в 80-85% случаев. При лечении СКС больных саркоидозом ранее инфицированных туберкулёзом проба становится положительной. У больных саркоидозом, отрицательно реагирующих на туберкулин, часто встречается лимфопения. 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 (5 мм и более, вне зависимости от размера кожной гиперемии) в предполагаемом случае саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения сопутствующего туберкулёза.

Методы визуализации саркоидоза. 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 применяются в настоящее время относительно редко, лишь в том случае, если нет возможности провести КТ. На рентгенограмме больного внутригрудным саркоидозом обнаруживают симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Характерно клиническое несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространенностью патологического процесса в лимфоузлах и легочной ткани на рентгенограммах. 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 легких на рентгенограммах вообще отсутствуют. Рентгенологический метод, сохраняя ведущее место в первичном выявлении легочной патологии, постепенно утрачивает свое значение при окончательном уточнении диагноза легочного 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 высокоспецифичным 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 легочной ткани и выявить минимальные патологические изменения в ней. Недостатком пошаговой технологии является избирательное изображение легочной 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 легочной патологии. Томографы с многорядным детектором позволяют разделить один пучок рентгеновского излучения на несколько томографических слоев, от 4 до 320 в настоящее время. Преимуществом МСКТ является возможность уменьшить толщину томографического слоя до 0,5 – 1 мм при выполнении спирального (непрерывного) сканирования. Основными недостатками тонкослойной КТ являются более высокая в сравнении с пошаговым исследованием лучевая нагрузка на пациента и существенно большее количество томографических срезов. Основой технологии тонкослойной (высокоразрешающей) КТ вне зависимости от технологии сканирования является уменьшение толщины томографического слоя до 1-2 мм и использование алгоритма

высокого пространственного разрешения (костного алгоритма). Еще большее повышение разрешающей способности достигается с помощью прицельной реконструкции, при которой величина поля изображения адаптирована к анатомическим размерам индивидуальной грудной полости.

Для пациентов с предполагаемым диффузным заболеванием легких рекомендуется выполнять полноценную серию томограмм в условиях высокого разрешения в качестве первоочередного и, как правило, единственного исследования. При этом толщина слоя составляет 1-2 мм, шаг стола - 1 см, томограммы выполняются от верхушек легких до диафрагмы. Дальнейшая тактика, в том числе выполнение стандартного сканирования, исследование в положении больного на животе, экспираторная КТ и другие методические приемы, определяется выявленными при высокоразрешающей КТ изменениями.

Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп центрального средостения и корней легких, перибронхиальных и трахеобронхиальных, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней легких (бронхопульмональных лимфатических узлов), полициклическостью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие четкие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. При значительном увеличении лимфоузлов, обуславливающих внешнюю компрессию бронхов, в легких 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 особенности в виде множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

Наиболее характерным признаком саркоидоза является диссеминация смешанного, очагового и интерстициального характера. У большинства больших отмечается полиморфизм очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхосудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур легких. 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 периваскулярными 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 КТВР как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекла» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита. Такие изменения необходимо дифференцировать с лимфогенным диссеминированным туберкулезом, гиперсенситивным пневмонитом 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 легких. 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 легочной ткани вдоль бронхососудистых пучков. В таких инфильтратах возможно формирование полостей.

Четвертая стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией легочной ткани различной степени с формированием паренхиматозно-интерстициального фиброза или плевропневмоцироза; дистрофическими изменениями с развитием смешанной, чаще буллезной эмфиземы. В большинстве случаев в легочной ткани формируются обширные участки пневмосклероза в виде зон уплотнения легочной 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 легких, а в наиболее тяжелых случаях – к формированию буллезной эмфиземы и сотового легкого.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии у пациентов с саркоидозом. В оценке состояния легочной паренхимы при саркоидозе 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 пульмоносцинтиграфию с ММА-Тс-99м и позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом Ga-67. Сцинтиграфические методы имеют важное диагностическое значение для характеристики нарушения микроциркуляции легких 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 конкретных заболеваний органов дыхания и положительный результат пневмосцинтиграфии с цитратом Ga-67 не является патогномоничным для саркоидоза, поскольку повышенное накопление РФП в легких 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 и ядерной медицины. В основе ПЭТ исследования лежит регистрация двух противоположно направленных гамма-лучей одинаковых энергий, возникающих в результате аннигиляции позитронов. Процесс аннигиляции происходит в тех случаях, когда позитрон в ядре радионуклида сталкивается с электроном. Результатом является аннигиляция элементарных частиц и выделение квантов энергии. Наиболее распространенным индикатором для ПЭТ является диоксиглюкоза, меченная радиоактивным фтором (18F-FDG). 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 медиастинальной лимфаденопатии. Преимуществами этого метода перед трансбронхиальной биопсией и медиастиноскопией являются малая инвазивность, техническая простота и относительная дешевизна. Специфичность и чувствительность эндоУЗИ с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов средостения при различных заболеваниях составляют 92-100% и 97-100%, соответственно, точность – 95-98%.

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 саркоидное поражение лимфоузлов от туберкулезного или опухолевого.

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

При саркоидозе сердца на УЗИ сердца обнаруживали единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. ЭКГ может выявлять 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 гранулемы, 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 перекреста. Возможны тромбозы сосудов с микроинсультами. МРТ особенно чувствительна при поражении мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов вызывает изменения как рентгенограммах, так и на РКТ в виде кистозных или литических изменений. На МРТ у больных саркоидозом с скелетно-мышечными симптомами выявляют инфильтрацию мелких и крупных костей, признаки остеонекроза, проявления 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.

Функциональные исследования. Обязательным и достаточно информативным методом является спирометрия. Из всего комплекса спирометрического обследования чаще всего используют 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 часто применяют среднюю объёмную скорость на участке от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Спирометрию целесообразно 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 (DL_{co}). Эта методика чаще доступна в пульмонологических или диагностических центрах крупных городов.

Оценка растяжимости лёгких, основанная на измерении внутрипищеводного и трансдиафрагмального давления, встречается в работах не часто, но при интерстициальных процессах является достаточно информативной методикой.

Результаты исследований функции внешнего дыхания (ФВД) при саркоидозе весьма неоднородны. На стадии I в течение длительного времени состояние аппарата дыхания остается интактным. При прогрессировании саркоидоза возникают изменения, характерные как для интерстициальных поражений легких, так и для внутригрудной лимфаденопатии. У большинства больных с прогрессирующим саркоидозом развиваются рестриктивные нарушения, однако эндобронхиально расположенные гранулемы 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 вполне ожидаемы и объяснимы 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.

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 сопровождается эндобронхиальным саркоидозом.

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 саркоидных 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 снижается 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. Легкие бывают поражены в большинстве случаев саркоидоза, однако дыхательная недостаточность не обязательно является следствием поражения собственно легких. 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.

Поражения органов и систем при саркоидозе (внелёгочные проявления).

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*) развивается как токсико-аллергическая сосудистая реакция при ряде инфекций (стрептококковой, первичном туберкулезе, лепре, гистоплазмозе, кокцидиоидомикозе и др.), ревматоидных заболеваниях, язвенном колите, при аутоиммунных расстройствах, беременности и злокачественных процессах, а также как реакция на прием некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламидов, пенициллина, оральных контрацептивов). То есть появление эритемы требует исключения саркоидоза, но является специфичным для этого гранулематоза проявлением. Изменения обычно бывают двусторонними. Узлы размером от одного до нескольких сантиметров в диаметре, плотные, полушаровидной формы, располагаются в толще дермы или подкожной клетчатке, несколько возвышаются над поверхностью кожи. Сначала узлы бывают ярко красными, но по прошествии нескольких дней они приобретают синевато-багровый оттенок и в финале становятся жёлтыми или зеленоватыми. Изъязвления не происходит, и узлы рассасываются без атрофии или рубцевания. Иногда на месте узлов остается временная пигментация. В первые дни узловатая эритема может сопровождаться повышением температуры тела до 38-39°C, ознобом, болями в суставах, потерей аппетита, бессонницей, увеличением СОЭ.

Гистопатологически узловатая эритема 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 нередко является компонентом синдрома Лёфгрена (лихорадка, двухсторонняя внутригрудная лимфаденопатия, полиартралгия и узловатая эритема), что делает целесообразным проведение прямой обзорной рентгенограммы 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 способствуют обезболиванию и разрешению синдрома. В более старых руководствах рекомендовали йодид калия. Системные кортикостероиды позволяют быстро устранить проявления узловатой эритемы, но прежде чем их назначить, надо исключить наличие основного инфекционного заболевания. Не следует забывать о высокой вероятности спонтанной ремиссии саркоидоза, и сама по себе узловатая эритема не является показанием к назначению СКС при саркоидозе (за исключением тяжёлого и затяжного течения).

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30% у больных с 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. Было предложено различать следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные – кожный саркоид Бека — крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузно-инфильтративный; ознобленную волчанку Бенье-Тенессона, ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси и атипичные формы – пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, описывали также смешанные формы – мелкоузелковую и крупноузловатую, мелкоузелковую и подкожную, мелкоузелковую и ангиолюпоид, диффузно-инфильтрирующую и подкожную.

Саркоидные бляшки обычно локализуются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица, представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре. Бляшки обычно являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза, сочетаются со спленомегалией, поражением легких, 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 легких, 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) может быть эффективно при ограниченных поражениях кожи без выраженных системных проявлений, когда системные препараты не требуются или необходимо снижение их дозы. Тяжёлые поражения кожи и генерализованный саркоидоз с вовлечением кожи требуют системной терапии, включающей в себя системные стероиды, метотрексат, противомаларийные препараты и антагонисты фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α). Антагонисты ФНО-α при саркоидозе в России (стране с высокой распространённостью туберкулёза и высоким процентом инфицированных микобактерией туберкулёза людей) следует применять только в крайних случаях и с особой осторожностью ввиду риска развития туберкулёза.

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 по данным разных исследований в 15-36% 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 легких, патология костной системы, печени, селезенки, кожи и слизистых). Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (Heerfordt-Waldenström) или «увеопаротидной лихорадке», характерной для саркоидоза, когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла).

Выявление увеита любой природы требует последующего длительного наблюдения, поскольку системный саркоидоз у них 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 окулиста 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 при возникновении — требует длительного лечения кортикостероидами.

Саркоидоз периферических лимфатических узлов, доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. Консистенция их плотно-эластическая, они 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 лимфатического узла, обнаружение саркоидных гранулём в нём требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции.

Поражение селезёнки при саркоидозе. Спленомегалия — это увеличение селезёнки, а гиперспленизм — сочетание увеличения селезёнки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови. Гиперспленизм приводит к чрезмерному разрушению селезенкой клеточных элементов крови, что клинически проявляется снижением числа эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов в циркулирующей крови. Частота поражения селезёнки широко варьирует в пределах от 1% до 40% в различных популяциях больных. Изменения селезёнки выявляют при ультразвуковом, МРТ и РКТ-исследованиях. Имидж-диагностика саркоидоза селезёнки требует 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 спленомегалии и гиперспленизма у больных с полиорганным саркоидозом.

Игловая биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или ультразвукового изображения трудна, если размеры изменённых участков имеют малые размеры. Она может быть опасной, если очаги поражения расположены близко к воротам или локализованы на периферии. Тем не менее информативность метода достигает 83%. При массивной спленомегалии с выраженными системными проявлениями проводят спленэктомию. Иногда спленэктомия 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 неинфекционных заболеваний. В этом контексте саркоидоз является наиболее вероятной причиной возникновения гранулём в костном мозге. В то же время необходима тщательная дифференциальная диагностика. Гранулёмы могут возникать 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 Лаймский боррелиоз. 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 10-30% пациентов. Спектр клинических признаков, обусловленных вовлечением почек при саркоидозе, достаточно широк – от субклинической протеинурии до тяжелого 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.

Варианты поражения почек при саркоидозе

Формы	Варианты
Тубулоинтерстициальное поражение	<ul style="list-style-type: none"> • Саркоидный гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит
Поражение почечных клубочков	<ul style="list-style-type: none"> • Мембранозная нефропатия • Фокально-сегментарный гломерулосклероз • Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
Другие	<ul style="list-style-type: none"> • Амилоидоз • Гиперкальциемическая нефропатия

Тубулоинтерстициальные изменения при саркоидозе сопровождаются ухудшением функции почек, проявляющимся как гиперкреатинемией, так и снижением относительной плотности мочи, что подтверждается результатами пробы Зимницкого. Нефротический синдром при саркоидозе встречается не часто и бывает следствием мембранозной нефропатии, которая может развиваться у пациентов различных возрастных групп. Нефротический синдром при саркоидозе может быть также обусловлен присоединением вторичного амилоидоза с поражением почек.

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 эпителиоидноклеточных гранул в почках не подтверждает окончательно диагноз саркоидоза, поскольку может иметь место и при других заболеваниях, например, инфекциях, лекарственной нефропатии, ревматических заболеваниях. Особое значение в обосновании саркоидного происхождения эпителиоидно-клеточных гранул в почках имеет наличие других клинических признаков саркоидоза – узловой эритемы, гепато– и спленомегалии, вовлечения печени, центральной нервной системы, паротита, но особенно – типичного для саркоидоза поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Большинство исследователей расценивают интерстициальный нефрит при саркоидозе как состояние, требующее раннего назначения кортикостероидов для предупреждения развития почечной недостаточности.

Саркоидоз с поражением почек потенциально опасен с точки зрения высокого риска почечной недостаточности. Мониторинг содержания кальция в крови и суточной экскреции его с мочой, креатинина, интегративная оценка тяжести течения саркоидоза легких позволят своевременно выявить поражение почек. При саркоидном поражении почек необходима активная терапия иммуносупрессивными препаратами, и прежде всего глюкокортикостероидами, для предотвращения развития почечной недостаточности. Кортикостероиды применяют в том числе и в сверхвысоких дозах. Опыт применения таких цитостатических агентов, как метотрексат, азатиоприн и циклоспорин, не всегда успешен. При стабильном течении заболевания используют препараты 4-аминохинолинового ряда. Прогрессирование саркоидоза с развитием внелегочных проявлений является также показанием для применения моноклональных антител к ФНО-альфа. В литературе есть описание случая саркоидоза мочеочника у мужчины, приведшего к его обструкции.

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, включающего в себя наряду с опуханием и болью в суставах (чаще голеностопах), лихорадку, узловатую эритему и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Частота суставного синдрома при остром течении саркоидоза достигает 88%. Чаще всего артриты локализуются в голеностопах, коленях и локтях, поражаются сразу несколько суставов, которые были умеренно болезненны, подвижны, нередко артриты сопровождала узловатая эритема. Клинические проявления исчезали в течение нескольких недель, хронические или эрозивные изменения были крайне редки и всегда сопровождалась системными проявлениями саркоидоза. Ревматические проявления саркоидоза наряду с артритом, могут сопровождаться опуханием мягких тканей, прилежащих к суставу, тендосиновиитом, дактилитом, поражением костей и миопатией. Известно 2 типа артритов, различающихся по клиническому течению и прогнозу. Острый саркоидный артрит часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический саркоидный артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. При этом происходят пролиферативные и воспалительные изменения в синовии, а неказеифицирующиеся гранулёмы встречаются у половины пациентов. Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с ревматоидным артритом.

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

ног. Литические поражения 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 спондилитом.

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. В исходном состоянии на аксиальной МРТ происходит периферическое усиление интенсивности сигнала и снижение его интенсивности в форме остроконечной звезды — в центре. После лечения кортикостероидами полного рассасывания этот образования не происходит. Обычно поражения мышц сочетаются с поражениями других органов. Для диагноза обычно требуется аспирационная биопсия, проводимая тонкой иглой, которая используется для взятия образцов мягких тканей. Цитологическая картина может соответствовать гранулёматозному миозиту. Сцинтиграфия с Ga-67 выявляет накопление изотопа в мышцах. Миопатия при саркоидозе сопровождается инфильтрацией Т-лимфоцитами CD8+ с проникновением в мышечные волокна без признаков некротизирования, с таким характерным гистологическим признаком, как наличие ободочных вакуолей. Диагноз подтверждают проведением электромиографии. Биопсия мышц выявляет наличие инфильтрации мононуклеарами с образованием неказеифицирующихся гранулём.

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости встречается в 3-15% случаев, широко варьируя в разных этнических группах.

Синоназальный саркоидоз встречается чаще прочих локализаций саркоидоза ЛОР-органов. Поражение носа и параназальных синусов при саркоидозе по данным голландских учёных встречается в 1-4% случаев. Саркоидоз носа проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Синоназальный саркоидоз чаще оказывается проявлением полиорганного поражения, но может наблюдаться изолированно. 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 саркоидные узелки. Наиболее типичная локализация изменений слизистой оболочки - носовая перегородка и верхняя носовая раковина. В редких случаях при саркоидозе могут наблюдаться деструкции носовой перегородки, синусов, нёба, которые создают серьезные дифференциально-диагностические проблемы и требуют обязательной гистологической верификации диагноза. Главным аргументом при постановке диагноза остается результат биопсии слизистой носа или придаточных пазух, проведение которой не представляет трудностей, а информативность её высока. Гранулёмы, состоявшие из эпителиоидных клеток, гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и плотного ободка хронической воспалительной инфильтрации по периферии могут обнаруживаться среди костных трабекул решетчатого лабиринта в случае его поражения. Стандартного лечения синоназального саркоидоза не существует. В случаях отсутствия жалоб специального лечения изолированного саркоидоза носа и синусов не требуется. При выраженной симптоматике применяют топические стероиды. Вопрос о необходимости назначения

системных ГКС решается в зависимости от наличия других локализаций саркоидоза и характера течения заболевания. Медикаментозная терапия синоназального саркоидоза ГКС, метотрексатом, азатиоприном и хирургическое лечение не всегда эффективны ввиду развития побочных реакций и рецидивов при длительном (3-15 лет) наблюдении. Поражения носа и придаточных пазух при саркоидозе имеет чаще всего продолжительное, но доброкачественное течение. Прогноз менее благоприятен в случае полиорганного поражения.

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

Саркоидоз гортани (0,56-8,3%) нередко является проявлением полиорганного, системного саркоидоза и может приводить к таким симптомам, как дисфония, дисфагия, кашель, иногда — учащение дыхания вследствие обструкции верхних дыхательных путей.

Саркоидоз гортани можно обнаружить при прямой или непрямой ларингоскопии: ткани верхней части гортани бывают симметрично изменены, ткань бледная, отёчная и похожа на ткань надгортанника. Можно обнаружить отек и эритему слизистой, гранулемы и узлы. Окончательный диагноз подтверждается биопсией. Чаще саркоидоз поражает надглоточную часть гортани, надгортанник. Вовлечение глотки и подглоточной области крайне редки. Клиническое течение саркоидоза гортани характеризуется частыми обострениями и ремиссиями, нередко с генерализацией процесса.

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

Саркоидоз полости рта и языка встречаются не часто и может проявляться постоянным опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Описан случай орофарингеального саркоидоза, приведшего к синдрому ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания. При фибробронхоскопии были выявлены узловатые изменения задней вентральной части языка, тесно связанные с левым наружным краем надгортанника. Биопсия этого узла выявила гистологическую картину саркоидоза. Поражений других органов установлено не было. Отмечен случай саркоидоза языка, при котором были болезненные выступающие узлы размером 1 см на кончике языка, прилегавшие к месту раздражения, вызванного новым зубным протезом. Гистологическое исследование биоптата узла выявила массу

сливающихся штампованных неказеифицирующихся гранулём с клетками Лангханса, характерных для саркоидоза. 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 создает 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 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, осведомлённость врачей о котором крайне низка. Считается, что клинически явное поражение сердца встречается у 2-18% больных саркоидозом. Данные аутопсии варьируют от 19,5 до 78%. Чаще болеют молодые люди (до 40 лет), соотношение мужчин и женщин приблизительно одинаково. Среди японцев саркоидоз сердца встречается чаще (50-78%) и имеет худший прогноз. Поражение сердца обуславливает до 50% летальных исходов среди больных саркоидозом.

Течение саркоидоза сердца характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Примерно у трети больных поражение сердца манифестирует на фоне ремиссии медиастинально-легочного процесса. Описаны случаи «яркого» дебюта саркоидоза сердца (инфарктоподобные симптомы, кардиогенный шок), предшествующего появлению легочного поражения в среднем на 2-5 лет. Изолированный саркоидоз сердца протекает под маской других заболеваний (идиопатические кардиомиопатии, миокардиты, ишемическая болезнь), в ряде случаев оставаясь вне возможности морфологического подтверждения. С поражением сердца чаще сочетаются II рентгенологическая стадия саркоидоза органов дыхания и наличие других экстрапульмональных локализаций (поражения кожи, органа зрения и печени).

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.

Характер симптоматики саркоидоза сердца зависит от локализации и распространенности поражения.

Клинические проявления саркоидоза сердца и их гистологическая основа
(J. Deng, R. Baughman, 2002)

Клинические проявления	Гистологические данные
Отсутствие симптомов	«Случайно» обнаруженные гранулемы
Нарушения проводимости	Гранулематоз / фиброз проводящей системы
Наджелудочковые аритмии	Легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, вторичная дилатация предсердий, их гранулематоз; поражение автономной нервной системы
Митральная недостаточность	Дисфункция сосочковых мышц

Аневризма левого желудочка	Фиброз миокарда
Желудочковые тахикардии	Гранулематоз и/или фиброз миокарда
Сердечная недостаточность	Обширная воспалительная инфильтрация и/или фиброз, ремоделирование камер
Перикардит	Воспаление/фиброз листков перикарда

Доля больных с полным отсутствием клинических проявлений достигает 80%. У остальных на первых этапах диагностического поиска (при анализе жалоб и сборе анамнеза) можно обнаружить проявления следующих основных синдромов:

- болевого (кардиалгического);
- аритмического (проявления нарушений ритма и проводимости);
- недостаточности кровообращения.

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. Встречаются как пограничные (лабильность зубца Т, синусовые бради- и тахикардия, редкая суправентрикулярная экстрасистолия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса), так и более серьезные нарушения. К последним относятся желудочковые аритмии (от экстрасистолии до фибрилляции), нарушения проводимости (АВ - блокады различной степени, блокады ножек пучка Гиса, внутривентрикулярные блокады и их сочетание), нарушения автоматизма (синдром слабости синусового узла), суправентрикулярные аритмии (экстрасистолия, мерцательная аритмия, трепетание предсердий), патологический зубец Q (чаще в отведениях II, III, aVF), глубокие «псевдокоронарные» зубцы Т в грудных отведениях, депрессия или элевация сегмента ST (иногда неотличимые от картины инфаркта миокарда). Типичной для кардиосаркоидоза является «триада»: АВ-блокада, блокада правой ножки пучка Гиса, желудочковые аритмии.

Эхокардиографические признаки саркоидного поражения включают:

- гиперэхогенные включения в миокарде (чаще в межжелудочковой перегородке и области сосочковых мышц);
- утолщение (реже – локальное истончение за счет рубцового процесса) межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка;
- локальный и диффузный гипокинез;
- дилатация левого, реже – правого желудочков и предсердий;
- признаки аневризмы ЛЖ;
- клапанные нарушения: пролапс митрального клапана с регургитацией, трикуспидальную регургитацию;
- легочную гипертензию;
- признаки диастолической дисфункции ЛЖ обоих типов.
- снижение фракции выброса ЛЖ, усиливающееся при выполнении пробы Вальсальвы или в ходе стресс-ЭхоКГ [21,77];
- перикардиальный выпот, утолщение листков перикарда.

Сцинтиграфия миокарда с перфузионными радиофармацевтическими препаратами наиболее чувствительна; она позволяет оценить локализацию и распространенность поражения, различить кардиосаркоидоз и сократительную дисфункцию в рамках легочного сердца. Существенным недостатком является низкая специфичность: перфузионные дефекты наблюдаются при целом ряде заболеваний - ишемической болезни

сердца (ИБС), миокардитах, кардиомиопатиях. Дефекты накопления таллия-201 в миокарде отмечаются у 13-75% больных саркоидозом, в зависимости от объема и характера выборки. При условии исключения ИБС и верификации системного саркоидоза эти дефекты считаются достоверным признаком вовлечения сердца. Технеций-сестамиби ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) более чувствителен для выявления дефектов перфузии при саркоидозе сердца. Большинство этих дефектов наблюдаются в активной фазе процесса и «уходят» на фоне стероидной терапии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца считается одной из самых перспективных, дорогих и наименее доступных методик. Наиболее информативна МРТ с отсроченным контрастированием диэтил-пентаацетатом гадолиния. Характерными для кардиосаркоидоза считают: мелко- либо крупноочаговое накопление контраста в отсроченную фазу на T1-взвешенных изображениях (детекция некроза клеток или фиброза), чаще в базальных отделах перегородки со стороны правого желудочка; фокальное повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (признак воспалительного отека). На фоне стероидной терапии вероятность выявления этих признаков существенно снижается.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Характерным для саркоидоза сердца являются фокальный захват ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и снижение накопления [^{13}N]-аммония (отражающие «псевдоишемический» тип метаболизма в очагах активного воспаления); выраженность их уменьшается под влиянием стероидов [100-102]. Чувствительность данного метода выше по сравнению с другими радионуклидными методиками. К сожалению, применение ПЭТ ограничено ее высокой стоимостью.

Чувствительность трансвенозной биопсии миокарда при саркоидозе сердца не превышает 30%. Причинами этого являются: 1) «мозаичное» расположение гранул в миокарде (низкий процент точного попадания); 2) малая доступность самых частых зон поражения (левого желудочка в целом и его нижней стенки в частности). Вероятность положительного результата выше у больных с кардиомиопатией, ниже – при наличии аритмий и нормальной фракции выброса; отрицательный результат не исключает кардиосаркоидоза. Процедура биопсии небезопасна и болезненна для пациента. Считается, что попытка ее проведения оправдана только при подозрении на изолированный саркоидоз сердца. Если диагноз системного (экстракардиального) саркоидоза уже подтвержден морфологически, пациента можно избавить от дополнительного вмешательства, используя неинвазивные методики.

Всем больным с установленным диагнозом саркоидоза сердца при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение СКС. В целом, ведение саркоидоза сердца представляет собой трудную задачу со многими неизвестными, решение которой требует большой ответственности, а также тщательного контроля динамики клинических проявлений и активности процесса, эффективности и безопасности назначаемых лекарств.

САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



Алгоритм диагностических мероприятий при подозрении на поражение сердца у больных саркоидозом

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, антагонистами ФНО-альфа.

Саркоидоз, как проблема в акушерстве. Значимость влияния саркоидоза на состояние здоровья женщины и её способности к рождению ребёнка определяется эпидемиологией этого заболевания: 2/3 больных на момент постановки диагноза моложе 40 лет]; женщины в структуре заболевших составляют от 53-69,5%. Не менее важным является тот факт, что узловатая эритема встречается как самостоятельный синдром у беременной женщины, и в то же время является проявлением острого течения саркоидоза – синдрома Лёфгрена. Кроме того, такой фактор оценки активности саркоидоза, как определение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови не информативен при беременности – оба состояния сопровождаются возрастанием активности этого фермента. Всё это затрудняет своевременную диагностику саркоидоза у женщин.

Влияние саркоидоза на детородную функцию женщины:

снижение респираторной функции с развитием гипоксемии;
поражение детородных органов и молочных желёз;
поражение эндокринной системы с нарушением детородной функции;
влияние беременности на течение саркоидоза посредством изменения уровня кортизола и состояния иммунной системы;
влияние саркоидоза на течение беременности;
влияние факторов лечения саркоидоза на женщину и плод;
поражение саркоидозом других органов и систем, создающее угрозу здоровью женщины и плода;
понимание саркоидоза, как генетически детерминированного заболевания.

Саркоидоз наиболее часто встречается у женщин фертильного возраста, и потому случаи саркоидоза у беременных женщин не редки. Среди больных саркоидозом беременность описывают в 0,02% - 0,05% случаев. Саркоидоз обычно имеет доброкачественное течение. У больных со стабильным саркоидозом беременность никак не влияла на течение саркоидоза. У больных с активным саркоидозом отмечали даже улучшение клинической и рентгенологической картины. Послеродовое обострение саркоидоза и появление новых проявлений заболеваний зафиксированы через 3-6 месяцев после родов. У больных с неактивным саркоидозом могут возникать симптомы заболевания в ранний послеродовой период. В отдельных случаях прогрессирование саркоидоза было отмечено и во время беременности, но не имело негативных последствий для женщины и ребёнка.

Плохими прогностическими факторами при сочетании саркоидоза и беременности ученые также считали паренхиматозные изменения на рентгенограмме, рентгенологическую стадию III-IV, более старший возраст женщины, низкую активность воспаления, назначение препаратов помимо стероидов, наличие внелегочного саркоидоза.

Иммунология саркоидоза и беременности. Ключевым моментом в патогенезе саркоидоза является активации Th1 клеток и выброс цитокинов. Во время беременности иммунная система претерпевает существенные изменения с угнетением Th1-клеточного ответа и активации Th2 клеток. Эти иммунологические изменения необходимы для успешного протекания беременности. Смещение иммунного ответа от Th1 клеток к Th2 клеткам является результатом прогрессивного повышения уровней прогестерона и эстрогена во время беременности. Повышение эстрогенов во время беременности приводит к снижению Th1 опосредованного иммунного ответа, тем самым снижает активность саркоидоза с возможным обострением саркоидоза только через 3 месяца после родоразрешения. Подавление выработки IL-2, IL-12 и TNF-альфа вместе с ограничением функции макрофагов и антиген-презентирующих клеток при беременности также может быть важным фактором уменьшения гранулематозной активности при саркоидозе. Причина прогрессирования или обострения саркоидоза у небольшой части пациентов неизвестна. Постоянное воздействие неизвестного антигена может быть возможным объяснением, поскольку это может влиять на Th1-иммунный ответ и взаимодействовать с естественным подавлением клеточного иммунитета во время беременности [12].

Ось надпочечник-гипофиз при беременности. Повышение уровня циркулирующего кортизола и АКТГ может быть причиной ремиссии саркоидоза во время беременности. Во время беременности происходят драматические изменения гипоталамо-гипофизарной оси, которые приводят к увеличению уровня циркулирующего кортизола и АКТГ до значений, встречающихся при синдроме Иценко-Кушинга. Это повышенное воздействие ГКС на ткани может приводить к снижению гранулематозного воспаления при саркоидозе и улучшению симптомов и клинических признаков. После родоразрешения уровень кортизола возвращается к исходному, что может вести к реактивации воспаления и возможному рецидиву саркоидоза.

Функция лёгких при беременности и саркоидозе. Клиницисты, ведущие больных саркоидозом с беременностью должны хорошо знать изменения в физиологии и функции дыхательной системы при этих состояниях. Увеличение минутной вентиляции лёгких в покое во время беременности ведёт к увеличению альвеолярной вентиляции. Как правило, женщины с тяжёлыми рестриктивными заболеваниями лёгких (ЖЕЛ менее 1 литра) должны избегать беременности или делать аборт по медицинским показаниям. Нормальные значения или умеренное снижение показателей параметров спирограммы позволяют сохранить беременность, но она должна находиться под постоянным медицинским наблюдением и быть готовой к кесареву сечению. Лечение саркоидоза может иногда представлять большую опасность для беременной, чем само заболевание. Поэтому лечение женщины, решившей сохранить беременность, должно быть максимально щадящим.

Нарушения детородной функции центрального генеза. Саркоидоз входит в перечень причин гипогонадотропного гипогонадизма и воспалительных поражений гипофиза. Признаком может быть галакторея – лактация у мужчин и не кормящих женщин. Гиперпролактинемия сопровождается нарушениями менструального цикла, бесплодием и гипогонадизмом.

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.

Саркоидоз, как проблема в гинекологии.

Саркоидоз мочевыводящих путей женщины. Саркоидоз уретры у женщин встречается в единичных случаях и проявляется 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 встречается крайне редко у женщин с полиорганным поражением.

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, как проблема в урологии.

Саркоидоз семенников и их придатков представляет собой серьёзную дифференциально-диагностическую проблему, поскольку имеет сходство со злокачественными новообразованиями с крайне неблагоприятным течением. Обнаруживают чаще всего безболезненные уплотнения, узелки. В отличие от образований внутри яичек, экстраэпидидимарные массы обычно доброкачественные. В случае бессимптомного течения саркоидоза придатка яичка рекомендуется динамическое наблюдение. Отрицательная динамика и подозрение на вовлечение в патологический процесс яичка требуют проведения открытой биопсии. Обнажение яичка производится из пахового доступа. Учитывая возможность развития саркоидоза в контралатеральном яичке и придатке, необходимо стремиться к сохранению гонадной ткани. При подозрении на злокачественное поражение осуществляется высокая орхифуникулэктомия (треть больных с таким типом поражения могут быть подвергнуты *неоправданной орхиэктомии*).

Кистозные образования (включая гидроцеле, кисту придатка и варикоцеле) легко диагностируются при УЗИ и являются доброкачественными. Эпидидимит — распространённая экстраэпидидимарная патология, равно как и наиболее частая причина острого воспаления содержимого мошонки. Он может быть острым или хроническим и способен осложняться эпидидимо-орхитом или скротальным абсцессом. Признаки включают в себя увеличение придатка яичка, утолщение кожи, гидроцеле и гиперемия. Придаток яичка может быть поражен саркоидозом — неинфекционной гранулематозной патологией. Наиболее характерным экстраэпидидимарным образованием является липома (наиболее часто окружающая семенной канатик) и аденоматозидные опухоли (наиболее часто обнаруживаемые в придатке яичка). Несмотря на их относительную редкость могут встречаться и злокачественные новообразования, такие как рабдомиосаркома, липосаркома, лейомиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, мезотелиома и лимфома. Эти опухоли к моменту выявления часто велики. В выявлении и оценке этих

образований очень полезна бывает МРТ, более специфичная в диагностике липом, фиброзных псевдоопухолей и полиорхидизма. Рак семенника может сопровождаться саркоидной реакцией или сочетаться с саркоидозом. Это сочетание не меняет стратегии лечения каждого из заболеваний. Наличие саркоидоза не меняет прогноза рака, при этом саркоидоз в 80% проходит спонтанно. ПЭТ при поражении яичек не позволяет отличить опухоль от саркоидоза, а лишь подтверждает наличие образования.

Лечение не отличается от других локализаций саркоидоза.

Саркоидоз предстательной железы проявляется нарушениями мочеиспускания и увеличения простаты (часто неравномерного). Предположение о саркоидозе чаще бывает основано на других, более типичных проявлениях заболевания. Может увеличиваться ПСА (ложно-положительный результат, затрудняющий дифдиагностику). Диагноз ставится на основании гистологического исследования. В описанных в литературе случаях обнаруживали (криптококковый простатит с саркоидозом предстательной железы), гранулёмы саркоидного типа. Гранулёмы включают в себя гигантские клетки Лангханса с редкими конхоидальными тельцами. Распределение гранулём отличается от такового при неспецифическом гранулёматозном простатите (сконцентрированные вокруг протоков и желёз). При иммунохимическом исследовании эпителиоидные клетки позитивны в отношении АПФ. Отмечены единичные случаи сочетания саркоидоза и рака предстательной железы.

Саркоидоз полового члена проявляется изъязвлениями вокруг наружного отверстия уретры, которые исчезают при применении СКС, но рецидивируют и могут распространяться на кавернозные тела и требовать иссечения. Может быть хроническая болезненная эритематозная индукция пениса с несколькими подкожными узлами и изъязвлением кожи, процесс одновременно может поражать мошонку.

Современные представления об урологическом саркоидозе таковы:

- саркоидоз семенника и придатков может протекать как с внутригрудным поражением, с другими экстрагитальными 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%) при саркоидозе требуют дифференциальной диагностики 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). Сканирование с галлием-67 выявляет повышенный захват изотопа при паротидных желёз. Диагноз позволяет подтвердить игольная биопсия под контролем ультразвукового изображения. При традиционном лечении в большинстве случаев получены хорошие результаты.

Саркоидоз пищевода крайне редкая и сложная для диагностики локализация. Чаще встречаются тракционные дивертикулы при гранулематозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода. Внутригрудной саркоидоз может сочетаться с опухолями пищевода и желудка, чем в ещё большей степени затрудняет диагностический процесс.

Саркоидоз желудка протекает чаще как гранулематозный гастрит, может быть причиной образования язвы и лёгочного 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 лимфаденопатии.

Саркоидоз печени относят к частой (66-80% случаев) локализации болезни, часто протекающей скрыто. Изменения в результатах лабораторных исследований состоят в гипергаммаглобулинемии, умеренном повышении активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, изменения при визуализации крайне редки. Признаки саркоидоза печени можно обнаружить с помощью ультразвуковых исследований, РКТ и МРТ, сканирование с галлием и технецием. Описаны множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнке на РКТ органов брюшной полости даже при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки. Саркоидоз печени даёт ложноположительные результаты ПЭТ. МРТ исследование не позволяет исключить злокачественную опухоль. 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. При лапароскопии можно видеть множественные узелки по поверхности печени или селезёнки, биопсия которых выявляет неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулёмы, содержащие многоядерные гигантские клетки, что особенно часто обнаруживают в области ворот органа. Саркоидоз печени в биоптатах проявляется гистопатологически эпителиоидноклеточными, типичными неказеифицирующимися гранулёмами, широко разбросанными по органу, с выраженной тенденцией к портальному или перипортальному расположению. В редких случаях саркоидоз печени осложняется портальной гипертензией или хроническим холестазом. Наряду с гранулёмами гистологические изменения печени можно было разделить на три категории: холестатические, некрозно-воспалительные и сосудистые. В 21% биоптатов были признаки фиброза. Основным методом лечения являются кортикостероиды, показанные при появлении симптомов со стороны печени или при обширном фиброзе печени. При развитии портальной гипертензии требуется также лечение варикозной болезни пищевода. Описаны удачные пересадки печени при саркоидозе, но необходимость в этом возникает крайне редко и не исключает рецидивов саркоидоза любой локализации.

Поджелудочная железа поражается редко, однако изменения могут напоминать рак. 2/3 больных с саркоидозом поджелудочной железы имели боль в животе, а в 3/4 случаев имела место внутригрудная лимфаденопатия. Хронически повышенный уровень липазы может быть одним из первичных признаков, требующих исключения саркоидоза. При эндоскопическом ультразвуковом исследовании может быть обнаружен заметный железистый фиброз панкреас. У больного с системным саркоидозом, при повышении в плазме уровня амилазы и липазы, необходима оценка возможного поражения поджелудочной железы. На МРТ подтверждённый на тканевом уровне саркоидоз этого органа, проявлялся множественными образованиями в поджелудочной железе с пониженной интенсивностью сигнала на T1-взвешенном изображении, средней интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении, и снижении усиления в

сравнении со здоровой поджелудочной железой после применения гадолиния. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет.

Саркоидоз у детей.

Распространенность саркоидоза среди детей в России составляет 0,1 на 100 тыс., тогда как в мире в разных странах в зависимости от географических и этнических особенностей распространенность варьирует от 20 до 180 случаев на 100 000. Саркоидоз может по-разному проявлять себя в разные периоды детского возраста: до 5 лет и в более старшем возрасте. Саркоидоз в раннем возрасте характеризуется поражением кожи, суставов и глаз. Кожные проявления могут быть лихеноидными, ихтиоформными, либо в виде эритематозных папул. Узловатая эритема отмечена даже в грудном возрасте. Клинически отличаясь от ювенильного ревматоидного артрита более умеренными общими симптомами и характерными изменениями суставов, саркоидоз подтверждают выявлением неказеифицирующих гранулём при биопсии кожи, конъюнктивы и синовиальных оболочек. Поражение глаз чаще всего представлено увеитом. В отдельных случаях отмечены поражения почек с развитием ХПН, поражение периферических лимфатических узлов, миндалин, печени, селезёнки, костей, очень редко — мышц. У этих больных реакция Манту обычно отрицательная, может быть повышен уровень АПФ и кальция в сыворотке крови.

После 5 лет наиболее часто бывают поражены лёгкие, лимфатические узлы, глаза, кожа и печень. Прогноз менее благоприятен для детей младшего возраста и при полиорганном поражении. Эти больные нуждаются в постоянном наблюдении во время и после лечения, поскольку весьма вероятны рецидивы. У детей школьного возраста, в сравнении со взрослыми, чаще встречаются паренхиматозные поражения лёгких и внелёгочные проявления. Отмечены случаи поражения ЦНС, гипофиза с развитием несахарного диабета. У ВИЧ-инфицированных детей саркоидные гранулёмы могут быть обнаружены при эффективном лечении, как «болезнь восстановления иммунитета».

Дифференциальная диагностика саркоидоза детского возраста наряду с туберкулёзом и другими распространёнными заболеваниями, проводится с *детским гранулёматозным периорифициальным дерматитом* (childhood granulomatous periorificial dermatitis, CGPD), *некротизирующим саркоидным гранулёматозом* (Necrotizing sarcoid granulomatosis, NSG)

Вопрос о времени начала лечения и методиках его проведения пока остаётся открытым. Зарубежные авторы отмечали, что около 60% детей больных саркоидозом выздоравливают спонтанно, и только у некоторых развивается фиброз и тяжёлые осложнения. Ещё в 1982 году фтизиопульмонологи Москвы и Ленинграда рекомендовали вести учет больных саркоидозом детей в противотуберкулёзных учреждениях только в период дифференциальной диагностики (по 0 группе учета для исключения туберкулёза), а затем наблюдать у участкового педиатра, проводя повторные курсы лечения в условиях соматических детских стационаров. Соотношение риск/целесообразность назначения и длительного применения кортикостероидов в каждом случае врач должен оценивать индивидуально. Гормональная терапия не гарантирует от ранних и поздних рецидивов, не всегда полностью оправдывает возлагаемые на неё надежды. Отечественные фтизиопедиатры отмечали после лечения стероидами реактивацию саркоидоза.

Дифференциальная диагностика саркоидоза.

Саркоидная реакция – состояние, гистологически тождественное саркоидозу, но более скудно проявляющееся и ограниченное областью поражённого органа или регионарными лимфатическими узлами. По крайней мере, 54 различных заболевания могут вызывать саркоидную реакцию: пневмокониозы, рак желудка, щитовидной железы, поджелудочной железы, кожи, лимфогранулематоз и др. Неказеифицирующиеся

гранулемы встречаются при гиперчувствительных пневмонитах, туберкулезе, грибковых поражениях, воздействии бериллия, а также в лимфатических узлах и перифокальных изменениях при злокачественных опухолях. Саркоидную реакцию, ограниченную одним органом, могут вызывать биоаэрозоли или металлы. При наличии в биопсийном материале неказеифицирующейся гранулемы дифференциально-диагностический круг заболеваний включает в себя саркоидоз, туберкулез, грибковые инфекции, болезнь кошачьей царапины, бериллиоз, лепру и первичный биллиарный цирроз.

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

Туберкулёз
 Микобактериозы
 Пневмокониозы
 Бруцеллёз
 Токсоплазмоз
 Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)
 Болезнь кошачьей царапины
 Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме
 Лимфогранулематоз
 Неходжкинская лимфома
 GLUS–синдром (Granulomatous lesions of unknown significance)

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения

Туберкулёз
 Микобактериозы
 Криптококкоз
 Аспергиллёз
 Гистоплазмоз
 Кокцидиодомикоз
 Бластомикоз
 Pneumocystis carinii
 Mycoplasma, etc.
 Гиперчувствительный пневмонит
 Пневмокониозы: силикоз, бериллиоз (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий
 Лекарственные реакции
 Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз x)
 Аспирация инородных материалов
 Гранулёматоз Вегенера
 Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония
 Некротизирующая саркоидная гранулёма

Дифференциальная диагностика саркоидоза в зависимости от локализации процесса.

ЛЕГОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ЛИМФОУЗЛЫ	КОЖА	ПЕЧЕНЬ	КОСТНЫЙ МОЗГ	ДРУГИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ
Туберкулёз Микобактериоз Криптококкоз Аспергиллёз	Туберкулёз Микобактериоз Бруцеллёз Токсоплазмоз	Туберкулёз Атипичный микобактериоз Грибковые	Туберкулёз Бруцеллёз Шистосомоз Первичный	Туберкулёз Гистоплазмоз Инфекционный моноклеоз	Туберкулёз Бруцеллёз Другие инфекции Болезнь Крона

Гистоплазмоз Кокцидиодомикоз Бластомикоз <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Mycoplasma</i> , etc. Гиперчувствительный пневмонит Пневмокониозы: силикоз, силикатозы, бериллиоз (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий Лекарственные реакции Аспирация инородных материалов Гранулёматоз Вегенера (саркоидные гранулёмы редки) Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония Некротизирующая саркоидная гранулёма (NSC)	Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (Болезнь Kikuchi) Болезнь кошачьей царапины Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме Болезнь Hodgkin Неходжкинская лимфома GLUS-синдром	инфекции Реакции на инородные тела: цирконий, татуировка, парафин, силикон и др. Ревматоидные узелки	билиарный цирроз Болезнь Крона Болезнь Hodgkin Неходжкинская лимфома GLUS-синдром	Цитомегаловирус Болезнь Hodgkin Неходжкинская лимфома GLUS-синдром	Гигантоклеточный миокардит GLUS-синдром
--	---	--	--	--	---

Лечение саркоидоза

Излагать концепцию лечения заболевания, этиология которого точно неизвестна, следует с предельной осторожностью, дабы упредить излишнее усердие в «превентивной терапии» или «достижения полного излечения». Основной позицией врача, принимающего решение о применении того или иного средства, должна быть следующая: мы умеем лечить не причину, а следствие процесса, причина которого не вполне ясна; лечить саркоидоз (с применением СКС или цитостатиков) необходимо при поражении жизненно важных органов (сердце, нервная система, глаза) и при выраженном прогрессировании процесса (нарастание изменений по данным лучевого обследования, снижение ЖЕЛ, диффузионной способности лёгких, вовлечение в процесс новых органов и систем). При бессимптомном течении, при компенсированном состоянии пациента без прогрессирования процесса, при тщательном квалифицированном наблюдении можно оставить больного без лечения, или назначить препараты с минимальными побочными эффектами (например, витамин Е). Госпитализация больных бывает необходима на этапе инвазивной диагностики и при тяжёлом течении с развитием недостаточности органов и систем.

Руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний лёгких Торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии 2008 года содержит в себе уровни доказательности. Подходы к лечению саркоидоза определены в этом руководстве следующим образом:

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 слабо выраженных 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 [D].

7. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [C].

8. При терминальных стадиях 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	per os ежедневно	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 недель	36-40
2.	Глюкокортикостероиды	per os через день	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 недель	36-40
3.	Глюкокортикостероиды Делагил	per os ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно 0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно	32-36
4.	Глюкокортикостероиды Альфа-токоферол	per os ежедневно	0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32-36
5.	Делагил Альфа-токоферол	per os ежедневно	0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32-40
6.	Метотрексат	per os 1 раз в неделю	15-20 мг 1 раз в неделю	32-40
7.	Пентоксифиллин	per os ежедневно	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма	24-40
8.	Пентоксифиллин Альфа-токоферол	per os ежедневно per os ежедневно	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	24-40
9.	Альфа-токоферол	per os ежедневно	0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32-40

Примечание *— дозы глюкокортикостероидов указаны в пересчете на преднизолон.

Пульс-терапия — назначение сверхвысоких доз СКС на короткий срок. Применяется только при несомненных показаниях к системной глюкокортикостероидной терапии, а именно: при прогрессирующем поражении легких с развитием дыхательной недостаточности, при формировании обширных участков инфильтрации легочной ткани (угрожающих развитием выраженного пневмофиброза), при поражениях сердца,

центральной нервной системы, и при наличии повышающих риск развития нежелательных побочных эффектов лечения сопутствующих заболеваний и состояний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и проч.) методом выбора может стать парентеральное (внутривенное) введение глюкокортикостероидов в высоких дозах – т.н. «пульс-терапия».

Курс лечения состоит из 3 внутривенных капельных введений в 250 мл изотонического р-ра NaCl в течение 45-60 мин преднизолона в дозе 10-15 мг/кг веса больного или метилпреднизолона (8-12 мг/кг) с интервалом в 3-4 суток.

Оценка эффективности курса проводится через 3 мес и основывается на

- Рентгенологическом исследовании
- Функциональном исследовании
- Лабораторном исследовании

В случае появления признаков прогрессирования процесс возможно повторное проведение курса пульс-терапии.

Возможные побочные эффекты:

- Единичные случаи транзиторной альбуминурии, микрогематурии
- Кратковременное повышение давления, тахикардия, головокружение,

сосудистые реакции в виде покраснения кожи, диспептические жалобы, один случай носового кровотечения

В связи с гораздо лучшей переносимостью 3-4 курсов пульс-терапии в течение года в сравнении с 12-месячным приемом глюкокортикостероидов перорально, этот метод может быть применен и у больных с рецидивирующим течением саркоидоза, если в анамнезе у них имеют место клинически значимые побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии.

Эфферентные методы терапии саркоидоза.

Наиболее простым и часто применяемым экстракорпоральным методом является *плазмаферез*. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмафереза 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. Курс 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 центрифугировалась в течение 15 минут на лабораторной центрифуге при 2700 об. в мин. до четкого разделения плазмы и эритроцитарной массы. Далее плазма почти полностью удалялась. Нижняя часть плазмы и верхняя часть эритроцитарной массы (примерно по 1 см) эвакуировалась в чистый пластиковый контейнер. Процедура повторяется 3-4 раз до получения достаточного количества центрифугата. Подсчет лимфоцитов проводился в камере Горяева. После получения лимфоцитарного концентрата в количестве 0,5-2,0 млрд. клеток, в него добавлялся преднизолон 30-60 мг (из расчета 200мкг/мл) или циклоспорин «А» (из расчета 10 мкг/мл) и он на 2 часа помещался в термостат при температуре 37С. На курс проводилось 2 процедуры экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови с 10-дневным перерывом между ними.

Качество жизни (КЖ) при саркоидозе.

КЖ, связанное со здоровьем (health related quality of life, HRQL) определяется уровнем удовлетворенности 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 оценивали 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.

При сравнении степени снижения КЖ при саркоидозе и других заболеваний было показано, у больных саркоидозом и ревматоидным артритом (РА) КЖ снижено в равной степени, , несмотря на значительную разницу во внешних проявлениях, объективно более тяжелое состояние больных РА. Имеются данные сопоставления КЖ больных легочным саркоидозом и больных с легочными заболеваниями: ХОБЛ, БА, активным туберкулезом органов дыхания, раком легкого, а также сопоставление КЖ больных саркоидозом с внелегочными поражениями и больных с хроническими неспецифическими артрозами и хроническими неспецифическими дерматозами. Во всех случаях сравнения показали низкое КЖ больных саркоидозом. Так, при сопоставлении КЖ больных саркоидозом и БА при лучших показателях физического здоровья и работоспособности, меньшей зависимости от лекарственных воздействий, больные саркоидозом имели худшие взаимоотношения с окружающими людьми и более низкую самооценку. В сравнении с больными ХОБЛ КЖ саркоидозных пациентов было ниже за счет большого числа отрицательных эмоций, депрессивных явлений, плохих взаимоотношений и отсутствия социальной поддержки, негативного отношения к среде проживания, значительной зависимости от лечебных мероприятий на фоне значительно менее выраженных физических жалоб. КЖ больных саркоидозом и туберкулезом максимально схожее, крайне низкое по всем критериям. КЖ больных раком легкого в момент выявления заболевания, имеющих крайне неблагоприятный прогноз (20% выживаемости в течение года), оказалось значительно выше, чем у больных саркоидозом при благоприятном для жизни прогнозе, по общему КЖ, шкалам психологического благополучия, социальных взаимоотношений и отношения к окружающей среде, что объяснимо особым отношением онкологических больных к жизни, а также отсутствием выраженной болевой симптоматики и массивного лечения во время исследования КЖ.

Изучение КЖ больных саркоидозом в нашей стране было проведено в период наблюдения больных в противотуберкулёзных учреждениях, тогда как в большинстве стран пациентов с саркоидозом наблюдает и лечит семейный врач, такие больные при необходимости госпитализируются в общий госпиталь или университетскую клинику, ничем не отличаются от пациентов другими терапевтическими нозологиями. До 2003 года больные саркоидозом в России даже после постановки диагноза оставались пациентами ПТД, они получали пробную и превентивную терапию противотуберкулёзными препаратами, которые вызывают побочные эффекты, пребывание в противотуберкулёжном стационаре больного саркоидозом не только создаёт для него угрозу инфицирования и

ятрогенного заболевания, но и наносит ему психологическую травму, достоверно снижая качество жизни. Так, согласно проведенного в 2003 году опроса 53,6% больных саркоидозом имели проблемы с близкими и сослуживцами, которые негативно относились к их визитам к фтизиатру (подозревали у них туберкулез); медицинские документы со штампом ПТД создавали проблемы на работе у 39,3% пациентов, 14,3% больных имели проблемы внутри семьи, связанные с их посещением противотуберкулезного учреждения. В настоящее время, когда эти больные перешли под наблюдением врача общей практики и терапевта КЖ не изучалось.

ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ, ЭКСПЕРТИЗА И ПРАВОВАЯ БАЗА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ

В своём течении саркоидоз может иметь следующие варианты течения:

- спонтанная регрессия;
- регрессия на фоне лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- рецидив.

Частота спонтанных ремиссий — показатель, который очень широко варьируется не только между разными странами, но даже в одном и том же регионе в разные временные промежутки. Разброс мнений огромен — 12% до 80%, что требует особо внимательного и осторожного отношения к термину «спонтанная инволюция» или «спонтанная регрессия». Под этими терминами следует понимать пусть медленное, но неуклонное обратное развитие патологического процесса, документированное объективными методами исследования и представленная естественному течению без применения терапевтических мер.

Частота рецидивирующего течения саркоидоза отмечена в 15-68% случаев сменяются рецидивам. 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. Естественно чем дольше наблюдение, тем чаще удается зарегистрировать рецидив.

Предложено следующее определение терминов:

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.

К хорошим 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-поглощительная 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, чем 30 ммоль/л.

Рентгенологические признаки: рентгенологическая стадия I, реже — II.

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

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

К плохим 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 применение СКС в прошлом, недостаточно эффективный результат первого в жизни курса гормональной 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 до 70% от должных и ниже на момент выявления.

Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии III или IV, саркоидоз легких без поражения лимфатических узлов, значительное увеличение ВГЛУ при выявлении, выраженная деформация лёгочного рисунка, наличие прогрессирующего сетчатого фиброза, плевральные изменения. Инфильтративные изменения в легочной ткани, участки гиповентиляции и ателектазы.

Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидные 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 при отсутствии спонтанной ремиссии после первичного выявления, применении СКС в прошлом, возникновении рецидива после завершения первичного лечения, при 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, ОФВ₁/ФЖЕЛ<65%, изначально большой распространённости поражения лёгких, наличия ультрамелких форм микобактерий туберкулёза в мокроте, крови или лаважной жидкости, выраженное угнетение Т-иммунитета, пневмонический и интерстициальный варианты внутригрудного саркоидоза .

Накопленный большой клинический и практический опыт по лечению и наблюдению за больными саркоидозом показывает, что большинство обострений саркоидоза в (2/3 случаев) возникали в ближайшие 4-6 месяцев после окончания основного курса лечения. Поэтому в этот период необходим тщательный клинко-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. В своевременном выявлении реактивации процесса велика роль регулярного наблюдения

на амбулаторном этапе и профессиональная подготовка врачей различных специальностей в системных проявлениях саркоидоза. К сожалению, до настоящего времени нет интегральных показателей, позволяющих предсказать течение и отдаленные результаты лечения саркоидоза.

Медицинская правовая база ведения больных саркоидозом.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. № 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001г. № 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. На федеральном уровне место дальнейшего наблюдения больных саркоидозом определено не было.

В Москве в соответствии с Приказом руководителя департамента здравоохранения города Москвы № 223 от 05.05.2004 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в городе Москве» контингенты больных саркоидозом, наблюдавшихся в ПТД по 8 группе диспансерного учета были переданы в территориальные поликлиники по месту регистрации пациентов согласно представленному персональному списку, заверенному главным врачом и КЭК диспансера. Экспертиза трудоспособности больных саркоидозом осуществляется в территориальных поликлиниках по месту жительства в соответствии с действующей инструкцией о порядке выдачи документов, удостоверяющих временную нетрудоспособность граждан. Консультативно-диагностическая помощь и контроль за лечением больных саркоидозом проводится в ГКБ № 57 г.Москвы под руководством главного пульмонолога Департамента здравоохранения А.С.Белевского. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом осуществляется в территориальных поликлиниках по месту жительства. В сложных случаях диагностики туберкулеза органов дыхания и саркоидоза дифференциальная диагностика проводится на базе МНПЦ борьбы с туберкулезом и противотуберкулезных диспансеров г.Москвы под руководством главного фтизиатра Департамента здравоохранения В.И.Литвинова. Подобные приказы вышли в округах Москвы, где больные переданы под контроль окружных пульмонологов.

В 2004 году для улучшения оказания квалифицированной помощи больным саркоидозом легких в Санкт-Петербурге был организован городской Центр саркоидоза на базе многопрофильной городской больницы № 2, организованы дифференциально-диагностические комиссии в составе ведущих специалистов (пульмонологов, фтизиатров, рентгенологов, онкологов).

Интернет-опрос профильных специалистов показал, что больные саркоидозом переданы в общую сеть под контроль пульмонологов в Карелии, Оренбургской области, Республике Марий-Эл, Самарской области, Архангельской области, Республиках Башкортостан, Удмуртия и Чувашия, в Омской области, в Благовещенске, в Казани и Татарстане.

На Украине согласно приказу Министерства здравоохранения пациенты с подозрением на саркоидоз нуждаются прежде всего в консультации врача-иммунолога и при необходимости стационарного лечения направляются в иммунотерапевтическое отделение или на специализированные иммунотерапевтические койки медицинского центра клинической иммунологии и аллергологии.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности больных саркоидозом.

Критериями определения III группы инвалидности служат:

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

Критерии определения II группы инвалидности:

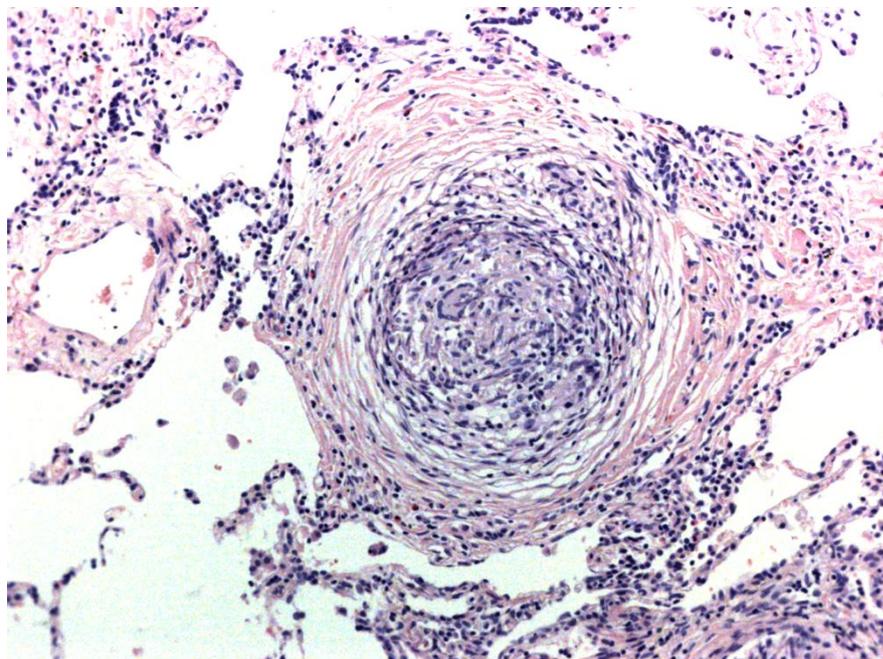
- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование легочного сердца;
- дыхательная недостаточность II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы плохо поддающаяся эффективному лечению;
- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.
-

Критерии определения I группы инвалидности:

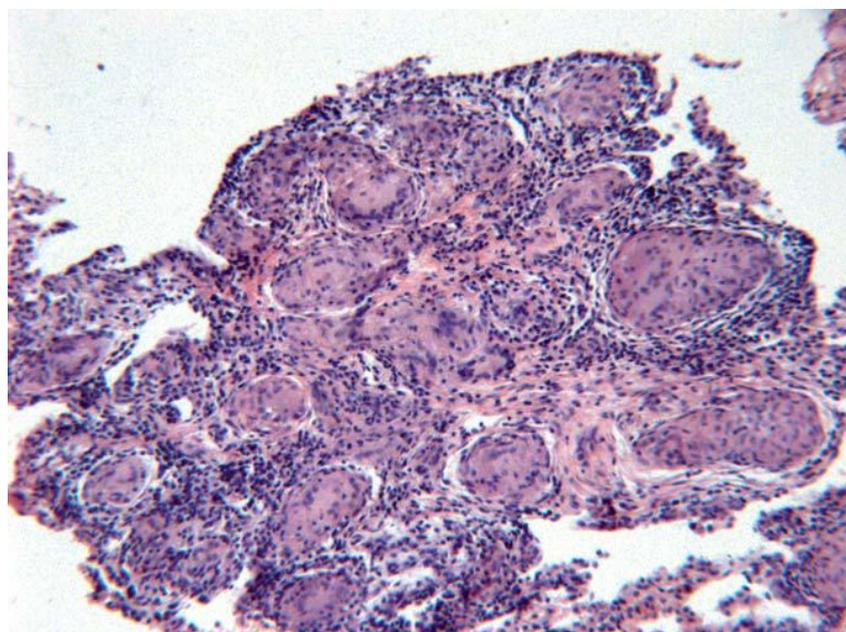
- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (III стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- легочное сердце в фазе декомпенсации;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;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

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении больных на медико-социальную экспертизу.

Иллюстрации



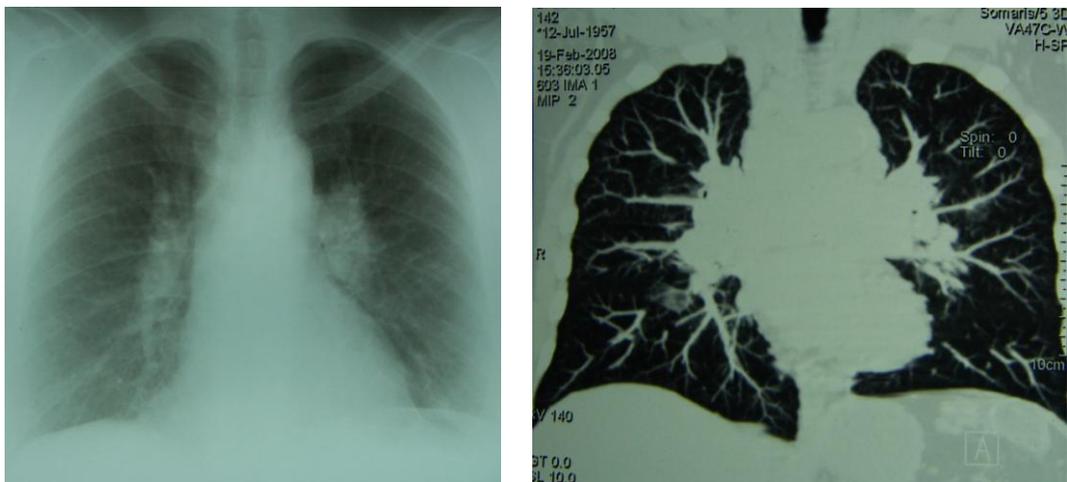
Эпителиодноклеточная гранулема с циркулярным фиброзом по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$ (авторы наблюдения Черняев А.Л., Самсонова М.В., Соловьева И.П.)



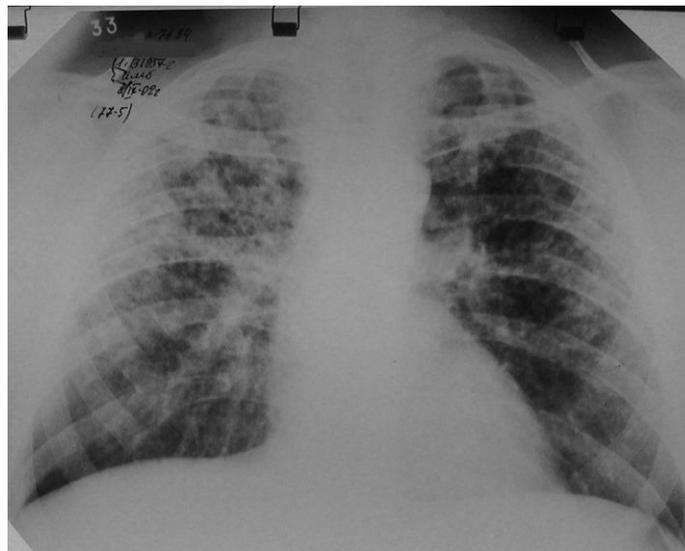
Эпителиодноклеточные гранулемы с большим числом гигантских клеток в легких. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$ (авторы наблюдения Черняев А.Л., Самсонова М.В., Соловьева И.П.)



Узловатая эритема на голени больного саркоидозом (наблюдение А.А.Визеля)



Прямая обзорная рентгенограмма и РКТ-реконструкция больной саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов (51 год), верифицированных при видеоторакоскопической биопсии (наблюдение А.А.Визеля).



Рентгенограмма, рентгеновская компьютерная томограмма и фотография изменённого участка кожи у больного 45 лет. Диагноз саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и лёгких, саркоидоз кожи. Гистологически верифицирован (наблюдение А.А.Визеля).



Саркоидоз кожи (область татуировки), внутригрудных лимфатических узлов и лёгких у больного 48 лет. Гистологически верифицирован при биопсии кожи (наблюдение А.А.Визеля).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- 1. К какой группе заболеваний относится саркоидоз?**
 1. Болезни органов дыхания и бронхиальной системы
 2. Опухолевые процессы
 3. Патология иммунной системы и системы крови.
 4. Атипично текущий туберкулёз.
 5. Паразитарный гранулёматоз.

- 2. Туберкулиновая реакции на 2 ТЕ при саркоидозе...**
 1. Чаще всего гиперэргическая.
 2. Не имеет никаких особенностей.
 3. Соответствует инфицированности региона.
 4. В 80% случаев отрицательная.
 5. В 80% случаев положительная.

- 3. Поражение внутригрудных лимфатических узлов и лёгких на рентгенограмме органов грудной клетки соответствует...**
 1. II стадии саркоидоза
 2. Не встречается при саркоидозе.
 3. I стадии саркоидоза.
 4. III стадии саркоидоза.
 5. VI стадии саркоидоза.

- 4. Гистологическим признаком саркоидоза является наличие...**
 1. Эозинофильной гранулёмы и признаков деструкции лёгкого.
 2. Нейтрофильной инфильтрации.
 3. Участков казеозного некроза.
 4. Неказеифицирующей эпителиоидноклеточной гранулёмы.
 5. Атипичных малодифференцированных клеток.

- 5. Синдром Лёфгрена включает в себя...**
 1. Узловатую эритему, лихорадку, суставной синдром и увеличение внутригрудных лимфатических узлов.
 2. Лихорадку, увеличение околоушных слюнных желёз, увеит.
 3. Паралич Белла, озноблённую волчанку и снижение ЖЕЛ.
 4. Иридоциклит, лихорадку и гиперкальциемию.
 5. Увеличение СОЭ, общего белка сыворотки крови и задний увеит.

- 6. Среди перечисленных симптомов наиболее часто при саркоидозе встречаются...**
 1. Боль в животе и неустойчивый стул.
 2. Частые позывы к мочеиспусканию.
 3. Слабость и утомляемость без видимых причин.
 4. Головокружение, гипотония, подташнивание.
 5. Высокое артериальное давление, головные боли.

- 7. Внезапная смерть при саркоидозе чаще всего бывает вызвана поражением...**
 1. Мочевыводящей системы.
 2. Сердечно-сосудистой системы.

3. Лицевого нерва.
4. Лёгких и внутригрудных лимфатических узлов.
5. Кожи и подкожной клетчатки.

8. Какие параметры функционального состояния лёгких наиболее информативны при динамическом наблюдении больных с внутригрудным саркоидозом?

1. Средняя скорость середины выдоха (СОС25-75) и максимальная вентиляция лёгких (МВЛ).
2. Жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ, ФЖЕЛ) и диффузионная способность лёгких (DLco).
3. Сатурация крови (SaO₂) и уровень NO в выдыхаемом воздухе.
4. Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) и пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС).
5. Общее сопротивление дыхательных путей (Raw) и общая ёмкость лёгких (ОЕЛ).

9. Какие из лабораторных данных исследования периферической крови и сыворотки крови информативны при оценке активности саркоидоза?

1. Эозинофилы, базофилы, уровень щелочной фосфатазы.
2. Эритроциты, гемоглобин, гамма-глутамил-трансфераза.
3. Базофилы, калий, натрий, медь.
4. Тропонины, цинк, амилаза.
5. Кальций, ангиотензин-превращающий фермент.

10. Наиболее характерное поражение глаз при саркоидозе?

1. Быстро прогрессирующая близорукость.
2. Некорректируемый астигматизм.
3. Задний и передний увеит.
4. Прогрессирующая катаракта.
5. Открытоугольная глаукома.

11. Наиболее характерные поражения опорно-двигательного аппарата при саркоидозе?

1. Дисплазия рёбер.
2. Кистозные и литические поражения малых костей рук и ног.
3. Анкилозирующие процессы в локтевых суставах.
4. Поражения крупных трубчатых костей.
5. Деструкция костей черепа.

12. Наиболее информативные методы при выявлении саркоидоза сердца?

1. ЭКГ и тонометрия.
2. Сфигмография и кинетокардиография.
3. МРТ, ПЭТ и радиоизотопные исследования.
4. Определение тропонинов и фонокардиография.
5. РКТ, УЗИ и мониторинг артериального давления.

13. Как влияет беременность на течение саркоидоза I-III стадий?

1. Приводит к быстрому прогрессированию и требует лечения.
2. Беременность абсолютно противопоказана.
3. По этому вопросу нет никаких данных в литературе.
4. Не влияет никак, противопоказаний нет.
5. Быстро приводит к полной ремиссии саркоидоза.

14. Поражение печени при саркоидозе встречается...

1. ... редко и не представляет собой проблемы.
2. ... встречается в 66-80% случаев, но протекает чаще бессимптомно.
3. ... встречается редко, но приводит к тяжёлому гепатиту.
4. ... встречается в 5-7% случаев и сопровождается холестаазом.
5. ... является основным проявлением системного саркоидоза.

15. Особенности саркоидоза у детей в возрасте до 5 лет?

1. Поражение внутригрудных лимфатических узлов.
2. Изолированное поражение лёгких в виде верхнедолевой инфильтрации.
3. Проявляется поражением глаз, суставов и кожи.
4. Проявляется поражением ногтей, зубов и волос.
5. Не встречается в этом возрасте.

16. Саркоидная реакция это...

1. Синоним саркоидоза, применяемый в США.
2. Состояние, гистологически тождественное саркоидозу, вызванное известными причинами (например опухолью).
3. Изменение лимфатических узлов без образования гранулём.
4. Образование гранулём без участия эпителиоидных клеток.
5. Скопления эозинофилов в лимфатических узлах.

17. Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

1. Туберкулёз, микобактериозы, пневмокониозы, бруцеллёз, токсоплазмоз.
2. Пневмония, абсцесс, эмпиема плевры, бронхоэктазы.
3. Аспергиллёз, гистоплазмоз, кокцидиодомикоз, бластомикоз.
4. Интерстициальная пневмония, идиопатический фиброзирующий альвеолит.
5. Муковисцидоз, гистиоцитоз-Х, лейомиоматоз.

18. Бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза...

1. Рекомендована госпитализация и лечение преднизолоном с изониазидом.
2. Рекомендована альтернативная терапия цитостатиками.
3. Показаны эфферентные методы терапии.
4. Рекомендовано трансбронхиальное удаление лимфатических узлов.
5. Показано наблюдение без лечения.

19. У больных с прогрессирующим течением саркоидоза по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения, препаратами первой линии являются...

1. Оральные системные глюкокортикостероиды.
2. Метотрексат и циклофосфан.
3. Респираторные фторхинолоны.
4. Хлорохин и бифосфонаты.
5. Витамин Е и тиосульфат натрия.

20. Лечение преднизолоном или его аналогами при саркоидозе следует проводить...

1. В течение 6-24 месяцев, согласно большинству руководств 9-12 месяцев.
2. Не более 3-4 месяцев или по достижению первого эффекта.
3. По 2-4 недели с перерывами по 3-4 недели.

4. Не менее трёх месяцев под прикрытием двух противотуберкулёзных препаратов.
5. Сразу после выявления любой формы заболевания в условиях стационара.

Перечень правильных ответов на вопросы

- | | |
|----------|----------|
| 1. – 3. | 11. – 2. |
| 2. – 4. | 12. – 3. |
| 3. – 1. | 13. – 4. |
| 4. – 4. | 14. – 2. |
| 5. – 1. | 15. – 3. |
| 6. – 3. | 16. – 2. |
| 7. – 2. | 17. – 1. |
| 8. – 2. | 18. – 5. |
| 9. – 5. | 19. – 1. |
| 10. – 3. | 20. – 1. |

Список рекомендуемой литературы по саркоидозу

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания: Методические рекомендации ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2003; 6: 51–64.
2. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Москва, НИИФП ММА, 2006: 55 с.
3. Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б., Дмитриев Е.Г., Казаков И.М., Исламова Л.В., Гурылёва М.Э., Насретдинова Г.Р. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях // Пульмонология. 2003; 3: 74–79.
4. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006: 264 с.
5. Диссеминированные процессы в лёгких. Под ред. Н.В.Путова. Совм. изд. СССР-ГДР. М.: Медицина, 1984: 224 с.
6. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания. – Санкт-Петербург, 1996: 66 с.
7. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей / Под ред. М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. — Нордмедиздат: Санкт-Петербург, 2005. — 560 с.
8. Интерстициальные болезни лёгких / Под ред. Н.А.Мухина. — М.: Литтера, 2007. — 432 с.
9. Пульмонология: национальное руководство / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.: ГЭТАР-Медиа, 2009. — 960 с.
10. Пульмонология: клинические рекомендации / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.: ГЭТАР-Медиа, 2009. — 336 с.
11. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М., Медицина, 1975: 175 с.
12. Саркоидоз. Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. СССР-ВНР. М., Медицина, 1982: 296 с.
13. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А.А.Визеля. – Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РТ, 2004. — 348 с.
14. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.: МЕДпресс-информ, 2009: 208 с.
15. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. М.: Медицина, 1999: 39 с.
16. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Атмосфера: Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2 (13). — С. 3–10.
17. Vaughan R.P., Lower E.E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis // Thorax, 1999; 54(8): 742–746.
18. Coker R.K. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis // Drugs. 2007; 67(8): 1139–1147.
19. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Amer. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
20. Interstitial lung diseases / Ed. by Olivieri D., du Bois R.M. — European Respiratory Monograph. — 2008; Vol.5, Monograph 14. — 257 p.
21. Paramothayan N.S., Jones P.W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2000; 2: CD001114.
22. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. JAMA. 2002; 287(10): 1301–1307.
23. Sarcoidosis / Ed. by M.Drent, U.Costabel. — Monography ERS, 2005; 32.

24. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // Thorax 2008; 63; v1-v58.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Наименование раздела	Стр.
Список основных сокращений	5
Определение и классификация	6
Эпидемиология	8
Этиология	9
Морфологические проявления	10
Патогенез саркоидоза	11
Обследование больного саркоидозом	12
Алгоритм диагностики и порядок наблюдения	14
Лабораторные исследования	15
Методы визуализации	17
Функциональные исследования	20
Внелёгочные проявления саркоидоза:	22
Кожные изменения при саркоидозе	22
Поражение органа зрения	24
Саркоидоз периферических лимфатических узлов	24
Поражение селезенки	24
Саркоидоз кроветворной системы	25
Поражение почек	25
Поражение опорно-двигательного аппарата	26
Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости	27
Саркоидоз сердца	29
Саркоидоз органов дыхания	32
Нейросаркоидоз	33
Саркоидоз как проблема в акушерстве	33
Саркоидоз как проблема в гинекологии	35
Саркоидоз как проблема в урологии	35
Поражение органов пищеварения при саркоидозе	36
Саркоидоз у детей	38
Дифференциальная диагностика	38
Лечение саркоидоза	40
Качество жизни при саркоидозе	42
Прогноз течения и экспертиза	44
Иллюстрации	48
Контрольные вопросы	52
Перечень правильных ответов на контрольные вопросы	55
Рекомендуемая литература	56