

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 1

Реферат на тему:

«Саркоидоз»

Автор: Гриценко О.Д.

Красноярск, 2018 г.

## **План:**

- 1. Терминология**
- 2. Классификация заболевания (клиническая).**
- 3. Методы диагностики саркоидоза**
- 4. Клинические проявления саркоидоза различной локализации**
- 5. Лабораторная диагностика**
- 6. Функциональная диагностика**
- 7. Методы визуализации**
- 8. Инвазивные методы диагностики**
- 9. Методы лечения саркоидоза. Применение лекарственных средств**
- 10. Эфферентные методы терапии**

## Терминология

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

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

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

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

### Классификация заболевания (клиническая).

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

МКБ-10:

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

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз лёгких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1\*)

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

Саркоидозная (ый):

атропатия +(M14.8\*)

миокардит +(I41.8\*)

миозит +(M63.3\*) 5

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации

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

2. По особенностям течения

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

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

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

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

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

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

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

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с саркоидозом

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

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

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

### **Методы диагностики саркоидоза**

Клиническая диагностика

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом

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

Физикальное обследование

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях

РКТ органов грудной клетки

УЗИ селезёнки, печени и почек

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco

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

Анализ мокроты на микобактерию туберкулёза

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

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

Общий анализ мочи, Са мочи

ЭКГ (по показаниям мониторинг по Холтеру)

Эхокардиография, оценка давления в лёгочной артерии (по показаниям)

Обследование у офтальмолога

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

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

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

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

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

плевры. Следует помнить, что вследствие сдавления и деформации бронхов, тракционных бронхоэктазов (при стадии IV) кашель может отражать присоединение неспецифического воспалительного процесса.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Клинические проявления саркоидоза различной локализации**

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

Кожные изменения при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в разных странах разница существенна, в России 10-15%). Изменения кожи при саркоидозе можно разделить на реактивные — узловатую эритему, возникающую при остром и подостром течении болезни, и собственно саркоидоз кожи — специфические полиморфные нарушения, которые трудны для чисто визуальной интерпретации и требуют проведения биопсии.

Узловатая эритема (*erythema nodosum*) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и 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 диагностического значения. При саркоидозе узловатая эритема часто проявляется в составе синдрома Лёфгрена, что делает целесообразным проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях для выявления или исключения внутригрудной лимфаденопатии.

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



Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30% или почти у каждого 3-го больного саркоидозом, что придаёт высокую значимость тщательному осмотру кожных покровов у больного с подозрением на саркоидоз. Поражение кожи может быть первым замеченным проявлением заболевания.

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

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

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

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

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

Остро развившийся саркоидоз кожи обычно регрессирует спонтанно, тогда как хронический кожный саркоидоз наносит эстетический ущерб и требует лечения. Локальное применение ГКС в виде мазей, кремов и внутрикожных инъекций триамсинолона ацетонида (3-10 мг/мл) возможно на начальном этапе лечения ограниченных поражений кожи без выраженных системных проявлений, и может быть оправдано только если системные ГКС не применяют или необходимо снижение их дозы. Тяжёлые поражения кожи и генерализованный саркоидоз с вовлечением кожи являются показанием к назначению системной терапии, включающей в себя системные глюкокортикостероиды, метотрексат, хлорохин и его производные.

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Глаза бывают поражены при саркоидозе примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Саркоидоз — это возможная причина длительно текущих воспалительных процессов в сосудистом тракте глаз. В 1,3-7,6% случаев хронические увеиты и увеоретиниты имеют саркоидозную этиологию. 13,8% хронических гранулематозных увеитов — саркоидозные. При саркоидозе глаз в подавляющем большинстве случаев имеются иные локализации саркоидоза (околоушные и подчелюстные железы, лимфатические узлы корней лёгких, патология костной системы, печени, селезенки, кожи и слизистых). Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (Heerfordt-Waldenström) или «увеопаротидной лихорадки», характерной для саркоидоза, когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла).

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

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

Поражение селезёнки при саркоидозе. При саркоидозе встречаются спленомегалия — увеличение селезёнки, и гиперспленизм — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Частота поражения селезёнки широко варьирует — по данным отечественных авторов до 10%, зарубежных — до 40%. Гиперспленизм встречается в 1-5%. Изменения выявляют как правило при ультразвуковом, МРТ и РКТ-исследованиях и они требуют дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными заболеваниями. Изменения в селезёнке имеют характер очагов или фокусов, увеличиваются размеры органа (гомогенная спленомегалия).

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

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

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

Поражение почек при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов. Спектр клинических признаков, обусловленных вовлечением почек при саркоидозе, достаточно широк – от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности. Поражение почек при саркоидозе обусловлено изменениями как вследствие формирования гранулём, так и неспецифических компонентов воспалительного процесса (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое.

Важный вклад в развитие нефропатии при саркоидозе вносят нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% больных саркоидозом. В отдельных случаях кальцинаты исчезали при нормализации кальциевого обмена.

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

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

Поражение суставов при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Чаще всего поражаются голеностопные, коленные, локтевые суставы, нередко артриты сопровождается узловатая эритема. Наряду с артритом при саркоидозе могут наблюдаться периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

Известны два типа артритов, различающихся по клиническому течению и прогнозу. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. При этом происходят пролиферативные и воспалительные изменения в синовии, а неказеифицирующиеся гранулёмы

встречаются у половины пациентов. Подобные изменения очень редки и всегда сопровождаются полиорганными проявлениями саркоидоза. Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с ревматоидным артритом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Саркоидоз сердца является одним из жизнеугрожающих вариантов проявления заболевания, встречается у 2-18% больных саркоидозом. Течение саркоидоза сердца характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты кардиосаркоидоза. Независимыми предикторами летальности являются функциональный класс недостаточности кровообращения (НК, по Нью-Йоркской классификации), конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), наличие устойчивой желудочковой тахикардии. Лабораторных маркеров, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. Обсуждается роль повышения натрийуретических пептидов типа А и В у пациентов с нормальной фракцией выброса. Уровень кардиоспецифичных ферментов и тропонинов повышается крайне редко. У больных саркоидозом сердца описано повышение титра антител к миокарду без указания количественного диапазона. Частота выявления ЭКГ-патологии достоверно зависит от характера гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят сцинтиграфию миокарда с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, ПЭТ. При наличии показаний (брадикардия с клиническими проявлениями – ЧСС менее 40 уд/мин, появление атриовентрикулярной (А-В) блокады 2-3 степени и др.) у больных с саркоидозом сердца помимо терапии СКС решается вопрос об установке кардиостимулятора.

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

1. Поражение черепных нервов.
2. Поражение оболочек головного мозга.
3. Нарушения функции гипоталамуса.

4. Поражения ткани головного мозга.
5. Поражения ткани спинного мозга.
6. Судорожный синдром.
7. Периферическая нейропатия.
8. Миопатия.

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

Саркоидоз мочеполовых органов у женщин имеет казуистический характер.

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

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

Саркоидоз яичников и матки. Саркоидоз матки наиболее опасным проявлением имеет кровотечения в постменопаузе. Диагноз как правило ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки.

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

Саркоидоз молочной железы нередко выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Его диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулём. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом.

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

Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин также имеет казуистический характер.

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

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

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

Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе

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

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

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

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

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

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

### **Лабораторная диагностика**

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

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

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

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). При гранулематозных заболеваниях локальная стимуляция макрофагов ведёт к аномальной секреции ими АПФ. Перед взятием крови рекомендуется голодание в течение 12 часов и ограничение объема потребляемой жидкости. Прием стероидных гормонов следует прервать за 2 дня до проведения исследования. Прием ингибиторов АПФ влияет на результаты исследования. Следует обсудить с лечащим врачом целесообразность обследования на фоне приема данных препаратов либо временной их отмены (период отмены зависит от периода полувыведения препарата). Нормальные значения для взрослых от 18 до 120 лет: 20-70 Единиц АПФ. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не как значимый дифференциально-диагностический критерий, поскольку оно наблюдается при иных заболеваниях, сопровождающихся гранулемообразованием (туберкулез, силикоз, пневмомикозы и др.), а также при различных заболеваниях, приводящих к повреждению эндотелия сосудов. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют.

С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, чувствительный индикатор повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме, однако мало репрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Его повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза любой локализации.

Уровень кальция в крови и моче. Нормальные величины содержания кальция в сыворотке крови следующие: общий 2,0—2,5 ммоль/л, ионизированный 1,05—1,30 ммоль/л; в моче — 2,5 – 7,5 ммоль/сут; в спинномозговой жидкости — 1,05 – 1,35 ммоль/л; в слюне — 1,15 – 2,75 ммоль/л. Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза, вызванное гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> или 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) макрофагами в месте гранулематозной реакции. Гиперкальциурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальциурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала иммуносупрессивного лечения. В это связи следует быть осторожными с пищевыми добавками и витаминными комплексами, содержащими повышенные дозы витамина D.



Проба Квейма-Зильцбаха. Пробой Квейма называется внутрикожное введение ткани лимфатического узла, поражённого саркоидозом, в ответ на которое у больных саркоидозом образуется папула, при биопсии которой находят характерные гранулёмы. Луи Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезёнки. В настоящее время тест не рекомендован к широкому применению (в том числе по эпидемическим соображениям) и может использоваться в хорошо оснащённых центрах, специально занимающихся диагностикой саркоидоза. При этой процедуре возможен занос инфекционного агента, если антиген плохо приготовлен или плохо проконтролирован. В России не применяется.

Туберкулиновая проба входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе даёт отрицательный результат по меньшей мере у 80-85% пациентов. При лечении СКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в предполагаемом случае саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза. Значимость пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест, белок CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев его результат бывает отрицательным.

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

### **Функциональная диагностика**

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

Вторым важным методом является измерение диффузионной способности лёгких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DLco). Эта методика пока доступна только в пульмонологических или диагностических центрах. DLco, выраженная в процентах от должных значений является одним из самых информативных показателей как в каждой точке исследования, так и в динамике. Он важен для назначения лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

Оценка растяжимости лёгких, основанная на измерении внутрипищеводного и трансдиафрагмального давления, ввиду возникающих вопросов трудоёмкости и рентабельности, может применяться только в центрах, занимающихся диагностикой саркоидоза, для оценки

динамики состояния больных с выраженным интерстициальным процессом в лёгких в качестве дополнительной методики.

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

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

Обструктивный синдром на ранних стадиях проявляется снижением только МОС75. Примерно у половины больных бывают снижены МОС50 и МОС75 в сочетании с понижением DLco. Классическая проба с бронхолитиком короткого действия у больных саркоидозом отрицательная, применение СКС не улучшает ответ на бронхолитик. У некоторых больных после лечения СКС или метотрексатом возможно уменьшение обструкции. Гиперреактивность бронхов, доказанная пробой с метахолином, часто сопровождает эндобронхиальный саркоидоз.

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

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

Нарушения газообмена при саркоидозе могут быть выявлены при определении насыщения крови кислородом (сатурации, SaO<sub>2</sub>) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). У больных с II и выше стадией саркоидоза может быть снижена 6MWD. Факторами, ограничивающими эту дистанцию при саркоидозе, были снижение ФЖЕЛ, сатурации во время нагрузки и коррелировали с результатами самооценки состояния респираторного здоровья.

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

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

### **Методы визуализации**

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

Традиционные рентгенологические методики важны при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза — проверочная флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях. Рентгенография сохраняет своё значение при динамическом наблюдении и оценке эффективности лечения. Специальные рентгеновские методики, такие как линейная томография, методики контрастирования, рентгенофункциональные методики в настоящее время потеряли свое практическое значение, и заменены компьютерной томографией (КТ). На рентгенограмме большого внутригрудным саркоидозом обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространённостью патологического процесса на снимках. Следует помнить, что возможна атипичная рентгенологическая картина саркоидоза — одностороннее увеличение ВГЛУ или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы. В 5-10% случаев саркоидоза какие-либо изменения в лёгких на рентгенограммах вообще отсутствуют. Рентгенологический метод, сохраняя ведущее место в первичном выявлении лёгочной патологии, постепенно утрачивает своё значение при характеристике лёгочного заболевания. Более того, так называемые рентгенологические стадии, положенные в основу классификации саркоидоза, не отражают хронологии процесса, их вернее называть типами или вариантами течения процесса. Особенно очевидно это стало, когда в диагностике и наблюдении за больными саркоидозом стала широко использоваться рентгеновская компьютерная томография.

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

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

Появление многослойной КТ (МСКТ) существенно изменило подход к диагностике лёгочной патологии. Томографы с многорядным детектором позволяют разделить один пучок рентгеновского излучения на несколько томографических слоев, от 4 до 300 и более. Преимуществом МСКТ является возможность получить серию прилегающих томографических срезов толщиной 0,5 – 1 мм. Результатом спирального сканирования при МСКТ является возможность построения двух и трёхмерных реформаций, а также одновременное проведение ВРКТ и КТ ангиографии.

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

Наиболее характерным признаком саркоидоза является диссеминация смешанного, очагового и интерстициального характера. У большинства больных отмечается полиморфизм очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая неравномерное («четкообразное») утолщение интерстициальных структур лёгких. Такой тип распределения очагов вдоль легочного интерстиция определяется как перилимфатический, т.е. очаги возникают и визуализируются при КТ вдоль лимфатических сосудов. В отличие от других заболеваний с подобным распределением очагов, например лимфогенном карциноматозе, при саркоидозе преобладают именно очаговые изменения в сочетании с перибронхиальными и перваскулярными муфтами, в то же время утолщение междольковых и внутридольковых перегородок наблюдаются реже. Одним из проявлений активного саркоидоза при ВРКТ может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации. Морфологическим субстратом симптома матового стекла является множество мельчайших очагов, неразличимых при ВРКТ как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекла» как проявление диффузного утолщения междольковых перегородок вследствие альвеолита. Такие изменения необходимо дифференцировать с лимфогенным диссеминированным туберкулезом, аллергическим альвеолитом и десквамативной интерстициальной пневмонией.

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, в виде увеличения размеров очагов, деформации их контуров и слияния в мелкие зоны консолидации. Наряду с этим определяется различная степень выраженности инфильтрации и склероза интерстициальных структур лёгких. Вокруг верхнедольковых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. В структуре мягкотканых масс видны деформированные просветы бронхов. Перибронхиальные конгломераты распространяются вглубь лёгочной ткани вдоль бронхососудистых пучков. В таких инфильтратах возможно формирование полостей.

IV стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием плевропневмоцироза, дистрофическими изменениями, развитием сотового лёгкого или эмфиземы. В большинстве случаев в лёгочной ткани формируются обширные участки пневмосклероза в виде зон уплотнения лёгочной ткани с видимыми в них

расширенными и деформированными воздушными просветами бронхов. Такие изменения обычно наблюдаются в верхних долях, в прикорневой области. Объем верхних долей уменьшается. Что приводит к вздутию кортикальных и наддиафрагмальных отделов лёгких, а в наиболее тяжелых случаях – к формированию буллезной эмфиземы и сотового легкого.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии. Но в оценке состояния лёгочной паренхимы МРТ значительно уступает КТ и поэтому не имеет самостоятельного диагностического значения. МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.

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

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

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

Ультразвуковое исследование эндоскопическое чрезпищеводное или чрезтрахеобронхиальное - перспективный метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоехогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

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

изменения при гранулематозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе сердца на УЗИ обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При ЭКГ могут фиксироваться экстрасистолы, нарушения проводимости. При МРТ в поражённом участке сердца может быть увеличение интенсивности сигнала на T-2 взвешенных изображениях и после контрастирования на T-1 взвешенных изображениях. В редких случаях при КТ саркоидоз сердца может проявляться зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат, но этот признак неспецифичный, и может рассматриваться только в совокупности с клинико-лабораторными данными.

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

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

### **Инвазивные методы диагностики**

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

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

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

У больных саркоидозом лёгких следует проводить морфологическую верификацию диагноза сразу после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или лёгочной ткани, не зависимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Важно, чтобы морфолог (гистолог) точно описывал клетки, составляющие гранулёму, не ограничиваясь термином «гранулематозное воспаление». В мировой практике (в том числе в РФ) считается целесообразным использование следующих методов проведения биопсии для диагностики саркоидоза лёгких:

## Бронхоскопические:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ

Трансторакальная пункционная биопсия по контролю КТ - инвазивный метод диагностики, который позволяет получить биопсию легочной паренхимы через грудную стенку с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Используются два метода забора материала: тонкоигольная аспирационная биопсия и трепан-биопсия с помощью специальных игл-троакаров. Выполняют биопсию под местной и проводниковой анестезией. Место введения иглы выбирают,

исходя из кратчайшего расстояния до очага патологии. Контроль введения иглы осуществляется с помощью КТ.

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

## Методы лечения саркоидоза

### Применение лекарственных средств

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии. В настоящее время регуляторными органами здравоохранения (напр., FDA в США) для лечения больных саркоидозом одобрены только преднизолон и репозиторный кортикотропин (гель Achartar). Все существующие схемы являются рекомендательными и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное наблюдение.

Перечень препаратов, которые применяются при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Преднизолон (или аналоги в дозах, эквивалентных преднизолону)	1. Стандартная начальная дозировка – 0,5 мг/кг массы тела per os (30-40 мг) в сутки с постепенным снижением дозы в течение не менее 12 месяцев  2. Пульс терапия в дозе 15 мг/кг массы тела внутривенно (800-1000-1200 мг на введение) – всего трёхкратно ежедневно или	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома, остеопороз	Артериальное давление, масса тела, глюкоза крови, плотность костей, осмотр офтальмолога



	через день		
Гидроксихлорохин	200-400 мг в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг массы тела в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг/сут	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Метотрексат	5-20 мг 1 раз в неделю, от 6 мес до 2-х лет	Изменения в крови, гепатотоксичность, фиброз лёгких	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца, лучевое обследование лёгких. 1 раз в неделю через 24 часа после приёма метотрексата 5 мг фолиевой кислоты внутрь.
Азатиоприн	50-200 мг в сутки	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3

			месяца.
Пентоксифиллин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна	Нет специфических показаний
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)	Средние терапевтические дозы в соответствии с выбранным НПВС	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно
Альфа-токоферол	200-400 мг сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфических показаний

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

Положения в лечении саркоидоза, имеющие уровни доказательности

1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].
2. Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при лёгких нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии [D].
3. Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения [B].
4. Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в начальной дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6-24 месяцев [D].
5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].
6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью [D].
7. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания, имеются серьёзные сопутствующие заболевания тяжёлого течения (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, глаукома, катаракта, язвенная болезнь) или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [C].

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

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

При саркоидозе рекомендуется доза МТТ 2,5-15 мг 1 раз в неделю. Более высокие поддерживающих доз МТТ в специфических ситуациях, таких как нейросаркоидоз, саркоидоз сердца и глаз (15-25 мг в неделю). Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга, основанном на анемии или лейкопении. Нет доказательств того, что более высокие дозы МТТ или повышение доз более эффективны при саркоидозе. Во время применения МТТ через 24 часа назначают приём фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приёма МТТ).

### **Эфферентные методы терапии**

Наиболее простым и часто применяемым экстракорпоральным методом является плазмаферез. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмаферезов происходит улучшение микроциркуляции, деблокирование клеточных рецепторов и стабилизация клеточных мембран, что приводит к повышению чувствительности “клеток-мишеней” к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между каждой процедурой.

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

## **Список литературы:**

1. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006: 264 с.
2. Диссеминированные заболевания легких / Под ред. проф. М.М.Ильковича. Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа". Москва. 2011: 480 с.
3. Интерстициальные болезни лёгких / Под ред. Н.А.Мухина. — М.:Литтера, 2007. — 432 с.
4. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.:ГЭТАР-Медиа, 2013. — 800 с.
5. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // Русский медицинский журнал, 2014; 5: 356-360.