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



Кафедра терапии ИПО

**РЕФЕРАТ**

**тема « Саркоидоз»**

Выполнила ординатор первого года обучения

Смирнова Екатерина Александровна

КРАСНОЯРСК 2019

**Определение**

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNFальфа)

**Этиология и патогенез**

Факторы риска и потенциальные этиологические факторы

Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости к саркоидозу в генах, связанными с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18), BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN-γ, XAF1, SLC11A2 или TNFα). Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (такими как ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415). С клиническими проявлениями саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лёфгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — c тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 — с развитием саркоидоза в детском возрасте.

Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза . К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза), пропионовокислых бактерий (Propionibacterium acnes, Propionibacterium granulosum), возбудителя Лаймской болезни Borrelia burgdorferi . Системный обзор литературы и метаанализ подтвердили потенциальную роль именно этих возбудителей, как триггеров саркоидоза, тогда как данные о роли микоплазм, риккетский и вирусов оказались не убедительными.

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

**Патогенез**

В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют **NOD-подобные** **рецепторы и Toll-подобные рецепторы**, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты T хелперы 1 (Th1), Th17, регуляторные T (Treg) клетки и Вклетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа, сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли-альфа. Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4þ T-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4þ служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез. В типичных случаях формируются компактные неказеифирующиеся эпителиодноклеточные гранулёмы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании саркоидоза на животных. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционными факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определённую роль может играть оксидативный стресс. Роль оксидативного стресса показана также и при кардиосаркоидозе . Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулёмы могут вырабатывать 1,25-(OH)2-D3 (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальцийурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности.

**Нарушение функции органов и систем**

Патогенез нарушений функции лёгких при саркоидозе имеет различные механизмы. Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол, либо их сдавления увеличенными лимфоузлами.

Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием лёгочного фиброза и «сотового лёгкого». Достоверная связь установлена между значениями ФЖЕЛ и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом).

Локализация гранулём в миокарде, реже – в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти.

Локализация гранулём в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге приводит к широкому спектру неврологических нарушений — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента.

**Лёгочная гипертензия**

Патогенез лёгочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулёматозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. В терминальной стадии саркоидоза лёгочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях.

**Эпидемиология**

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространенность СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% больных. . В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у 8 9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях [25]. В Республике Татарстан в 2014 г. распространенность саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала стадия I, а синдром Лёфгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2% [26]. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1‰, а военнослужащих по контракту – 3,5‰. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники – 81,4% . В США в 2013 заболеваемость и распространённость саркоидоза была значительно выше среди афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 тыс., соответственно) чем среди белых (8,1 и 49,8), среди испанцев (4,3 и 21,7) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше, при самой высокой распространённости саркоидоза среди афроамериканских женщин (178,5). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими — медиана 18663 долларов США в год. Однако ежегодные расходы на самых дорогих 5% больных составили 93201 долларов США в год. Распространённость саркоидоза высока в скандинавских странах – до 64 на 100 000 населения, в Швеции он встречался с частотой 20 на 100 000 населения. По данным мультицентрового исследования проведённого в 1992-1994 гг. в Бельгии и фламандских странах саркоидоз составляет 27% среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания. В Японии заболеваемость саркоидозом не высока — 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин). У мужчин пик был в возрасте 20-34 года, у женщин второй пик заболеваемости был в возрасте 50-60 лет и был выше, чем среди молодых. В отличие от других стран был высок процент саркоидоза сердца — 23% . У детей саркоидоз встречается значительно реже. Так в Дании заболеваемость составляла 0,22- 0,27 на 100 тысяч детской популяции . Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1%

**Классификация**

Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз лёгких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1\*)

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

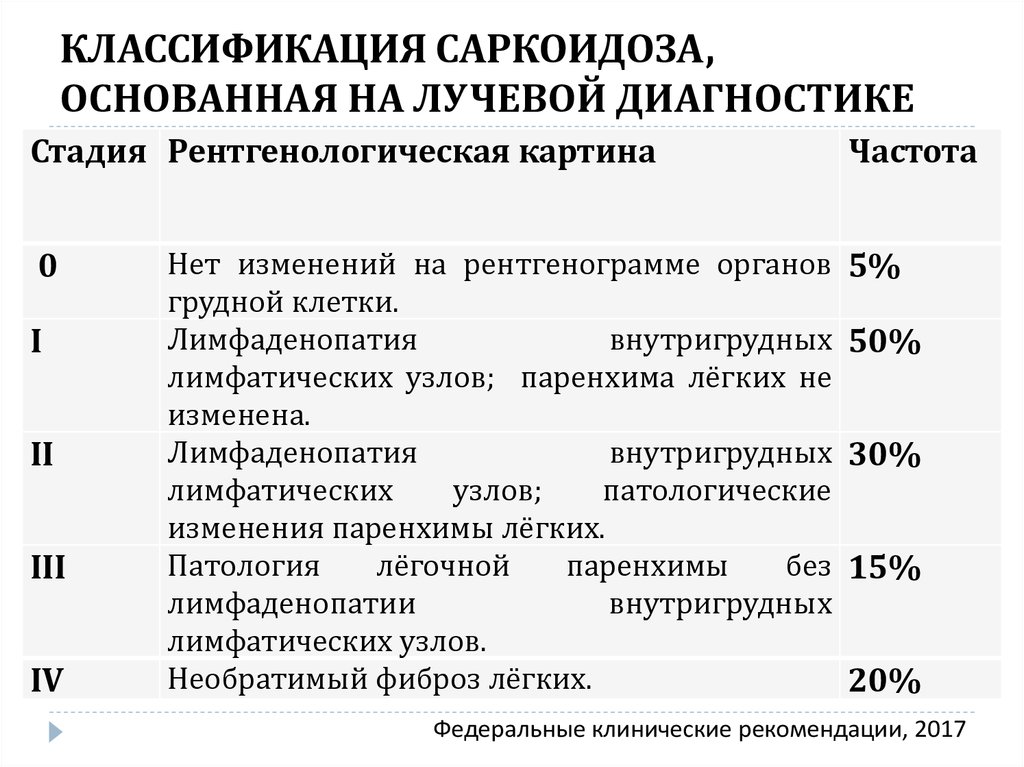
Саркоидозная (ый):

атртропатия +(M14.8\*)

миокардит +(I41.8\*)

миозит +(M63.3\*)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.



**Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза**

1. По локализации

a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений

b. С преобладанием внелёгочных поражений

c. Генерализованный

**2. По особенностям течения**

a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)

b. С изначально хроническим течением.

c. Рецидив.

d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.

e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами.

**Обострение** это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения,

завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса;

**Рецидив** это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса

лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса.

Построение диагноза проводится следующим образом:

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в

процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.

2. Активность

0 степень – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;

1 степень — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной

клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или

«синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».

3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.

4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или

стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.)

**Диагностика**

**Жалобы и анамнез**

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или

хронического.

Наиболее выражены и динамичны жалобы больных с синдромом Лёфгрена (лихорадка, узловатая

эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя

лимфаденопатия корней лёгких), и с «увеопаротидной лихорадкой» — синдромом Хеерфордта Вальденстрёма (увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого

нерва (паралич Белла как факультативный симптом)).

*Слабость, утомляемость*. Частота варьируется от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола,

расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с

гранулематозным поражением тех или иных органов. Уровень слабости может быть

объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS.

*Одышка* может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего

она инспираторная и является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения

диффузионной способности лёгких. Объективную оценку степени выраженности одышки

проводят с помощью модифицированной шкалы mMRC.

*Боль и дискомфорт в грудной клетке* не всегда чётко объяснимы характером и объёмом

изменений, выявляемых даже на ВРКТ. Отмечены 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.

*Кашель* при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических

узлов, что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением

саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях

кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно

редко - следствием поражения плевры.

*Лихорадка* характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström), но возможен и длительный субфебрилитет. Частота

лихорадки при саркоидозе варьируется от 20% до 60%.

*Суставной синдром* выражен при синдроме Лёфгрена, но может быть самостоятельным

синдромом. Проявляется отёком и болевым синдромом в голеностопных суставах, в пальцах рук и

ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике. Разделяют на острый, который может

проходить без последствий, и реже — 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.

*Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев*

могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, требуют ЭКГ и Холтеровского

мониторинга.

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается *паралич*

*Белла* — односторонний паралич лицевого нерва, нередко быстро спонтанно регрессирующий.

Покалывание в конечностях возникает при нейропатии мелких волокон. Церебральные нарушения

проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза. Возникают 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

**Физикальное обследование**

Всем больным саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследования для выявления

нарушений всех органов и систем. При осмотре обращают внимание на изменения кожи,

особенно в области старых рубцов и татуировок. 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). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза

позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются

примерно у 20% больных саркоидозом. *Важно* оценить размеры печени и селезёнки. Явные

клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при

саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных

пневмосклеротических изменений при IV стадии.

**Инструментальная диагностика**

*Флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях* проводятся при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза. Рентгенография используется при динамическом наблюдении и оценке эффективности лечения. На рентгенограмме больного внутригрудным саркоидозом обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы.

*Компьютерная томография* в настоящее время наиболее точный метод визуализации внутригрудного и внелёгочного саркоидоза. Поражение внутригрудных лимфатических узлов. Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полицикличностью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. Нарушения бронхиальной проходимости в результате сдавления бронхов лимфатическими узлами не характерно для саркоидоза. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в лёгких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

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

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, увеличения размеров очагов и их слияние в мелкие зоны консолидации. Вокруг верхнедолевых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. Заключительная стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, сотового лёгкого, тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких.

*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 ММА-Тс-99м и позитивную пульмоносцинтиграфию с

цитратом Ga-67, которые важны для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и

функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах

легкого.

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)* 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 ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения

биопсии.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) эндоскопическое чреспищеводное или*

*чрестрахеобронхиальное* — 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 гипоэхогенная 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.

**Визуализация внелегочного саркоидоза.**

При УЗИ может выявляться сплено- и гепатомегалия и множественные гипоэхогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в

селезёнке. На КТ, как правило, наблюдается гепатомегалия с ровными или волнистыми

контурами, диффузная неоднородность паренхимы. При контрастировании в структуре печени

могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Может также выявляться

спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени

и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ изменения при гранулёматозных заболеваниях

неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе при ультразвуковом исследовании сердца обнаруживают единичные очаги в

миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со

временем могут кальцинироваться. При МРТ в поражённом участке сердца может выявляться

увеличение интенсивности сигнала на Т-2 взвешенных изображениях и после контрастирования

на Т-1 взвешенных изображениях. В редких случаях на КТ саркоидоз сердца может проявляться

зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат.

При нейросаркоидозе на МРТ выявляется гидроцефалия, расширение базальных цистерн,

одиночные или множественные очаги, изоинтенсивные на Т-1 взвешенных томограммах и

гиперинтенсивные на Т-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 в

выявлении поражения мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов проявляется на рентгенограммах и на КТ 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. У

больных, у которых были обнаружены поражения костей при МРТ, рентгеновское исследование

выявляет аналогичные изменения только в 40% случаев.

**Функциональная диагностика**

*Обязательным и информативным методом оценки степени поражения лёгких и динамики лёгочного процесса является спирометрия* с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ1 и их соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей. Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении. Измерение диффузионной способности лёгких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DLco) доступна только в пульмонологических или диагностических центрах. DLco, выраженная в процентах, от должных значений является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения больного саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

Нарушения газообмена при саркоидозе оценивают на основании насыщения крови кислородом (сатурацию, Sa02) посредством пульсоксиметрии в покое и во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT), а также — при исследовании газов артериальной крови. Изменения могут быть связаны с поражением лёгочной ткани, бронхов, нейросаркоидозом (нарушением регуляции дыхания), саркоидозом мышц.

*Нагрузочные кардиопульмональные тесты*. 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.

Электрокардиография является обязательным компонентом первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится мониторинг по Холтеру.

*Лабораторная диагностика*

Клинический анализ крови при острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения глюкокортикостероидов. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитами (индекса Кребса). Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Оценка функции почек включает в себя общий анализ мочи, определение креатинина, азота мочевины крови, клубочковой фильтрации. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (норма в возрасте 6-18 лет – 29-113 Единиц АПФ, в возрасте более 18 лет — 20-70 Единиц АПФ). При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Высокую *активность АПФ* в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не как значимый дифференциально-диагностический критерий. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, мало репрезентативен, как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. Уровень кальция в крови и моче*. Гиперкальциемия* (5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. *Гиперкальцийурия* (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция

*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 отрицательна по меньшей мере у 80-85% пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды (ГКС). При лечении системными ГКС 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 случае предполагаемого 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 её результат бывает отрицательным. Тесты на высвобождение интерферона-гамма in vitro применяются для выявления туберкулезной инфекции и в настоящее время являются альтернативой классическому кожному тесту с туберкулином, при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат.

**Инвазивные методы диагностики**

Точный диагноз саркоидоза устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются выявлением *неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём* в биоптате. Важно, чтобы морфолог (гистолог) точно описывал клетки, составляющие гранулёму, не ограничиваясь термином «гранулёматозное воспаление», что важно для понимания природы и эволюции гранулёматозного процесса.

**Бронхоскопические методы**

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ, или жидкостная биопсия) является минимально инвазивным методом биопсии, обладает высоким профилем безопасности. Проводится во время бронхоскопии с получением бронхоальвеолярного смыва (синоним - жидкость БАЛ) путем серии введений и последующих аспираций теплого изотонического раствора хлорида натрия через устья мелких бронхов, преимущественно средней доли правого легкого. Несмотря на то, что однозначная верификация диагноза саркоидоза на основании цитограммы жидкости БАЛ невозможна, методика позволяет получить целый ряд дополнительных сведений при проведении дифференциального диагноза между саркоидозом и другими гранулематозами, а также инфекционными заболеваниями. Определенное значение имеет также определение соотношения клеток *CD4/CD8 в жидкости БАЛ, значение которого свыше 3,5* является характерным для саркоидоза, и встречается в 65,7% случаев заболевания. Цитограмма жидкости БАЛ также может применяться для оценки активности заболевания и эффективности проводимого лечения: при активном процессе доля лимфоцитов достигает 80%, при стабилизации снижается до 20%.

**Трансбронхиальная (чрезбронхиальная) щипцовая биопсия лёгкого** (ТББЛ (ЧБЛ)) – эндоскопическая биопсия ткани легкого, выполняемая через рабочий канал гибкого бронхоскопа специальными щипцами под рентгенологическим контролем или без такового. Эффективность ТББЛ в диагностике саркоидоза колеблется в широких пределах от 40% до 80%, в среднем при получении не менее трех биоптатов легочной ткани эффективность по данным совмещенного цитоморфологического исследования составляет 66-70%. Вместе с тем, эффективность биопсии резко снижается при длительном течении заболевания, наличии в анамнезе курсов кортикостероидной терапии, а также при выраженных явлениях перибронхиального фиброза. Частота травматического пневмоторакса при ТББЛ составляет 3-7%, частота значимых кровотечений до 2%.

*Классическая тонкоигольная пункция* (кТИП, международное сокращение сTBNA) - проводится при гибкой/ригидной бронхоскопии с помощью специальных гибких или ригидных игл. Как правило выполняется только при значительном (более 2 см) увеличении ВГЛУ определенных групп, место пункции через стенку бронха и глубина проникновения определяются заранее по данным компьютерной томографии. Эффективность кТИП колеблется в широких пределах от 15% до 80%, и зависит прежде всего от степени выработанности навыка оператора.

Эндоскопическая тонкоигольная пункция лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии - осуществляется через рабочий канал эхогастроскопа/эхобронхоскопа специальными иглами, навигация и контроль выполнения биопсии проходят под контролем ультразвука. Различают следующие виды этих биопсий, используемых при подозрении на саркоидоз: ⎫ Трансбронхиальная тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС-ТИП, международное сокращение EBUS-TBNA) - проводится с помощью эхобронхоскопа в ходе бронхоскопии. Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС–ТИП, международное сокращение - EUS–FNA) проводится с помощью эхогастроскопа во время эзофагоскопии эхогастроскопом. ⎫ Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии эхобронхоскопом (ЭУС–б-ТИП, международное сокращение - EUS-b-FNA) – проводится с помощью эхобронхоскопа в ходе эзофагоскопии.

Эффективность тонкоигольных пункций средостения под контролем эндосонографии при любом из вариантов методики весьма высока, и колеблется от 75 до 95%, пункция может быть успешно выполнена не только у взрослых, но и у детей возрасте от четырех лет. *В целом, эффективность биопсии средостения чреспищеводным доступом несколько выше, чем при трансбронхиальном*. Безопасность вмешательств крайне высока – частота осложнений составляет менее 0,05%. Распространение биопсий под контролем эндосонографии ограничивается дороговизной оборудования и расходных материалов, а также необходимостью обучения врача-эндоскописта навыкам интервенционной эндосонографии.

*Эндобронхиальная биопсия слизистой бронхиального дерева (ЭББ)* – в ходе биопсии осуществляется забор слизистой бронха на цитоморфологическое исследование с помощью гибких эндоскопических щипцов. В случае наличия изменений слизистой, характерных для саркоидоза («саркоидных бугорков»), эффективность ЭББ превышает 80-90%, однако даже при визуально неизмененной слизистой при саркоидозе гранулемы могут выявляться в 30-45% случаев.

*Щеточковая (браш) биопсия слизистой бронхиального дерева* - скарификация и снятие слоя слизистой бронхов специальной щеткой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой, и может быть рекомендована при невозможности выполнения ЭББ по тем или иным причинам. Ограничением всех бронхобиопсий является получение сравнительно небольшого количества диагностического материала, морфологическая трактовка которого при дифференциальной диагностике гранулематозного воспаления может быть затруднена. Для преодоления данного ограничения при биопсии легкого в последнее десятилетие все шире применяется методика эндоскопической трансбронхиальной криобиопсии.

*Трансбронхиальная криобиопсия лёгкого* (ТБКЛ) – эндоскопическая биопсия ткани легкого, выполняемая через рабочий канал гибкого бронхоскопа специальным криозондом под контролем рентгеноскопии или радиальной эндобронхиальной ультрасонографии. За счет охлаждения легочной ткани вокруг криозонда обеспечивается получение биоптатов размером до 8 мм с крайне высоким качеством гистологического материала, практически лишенных артефактов. Эффективность ТБКЛ в диагностике саркоидоза превышает 80% при получении не менее трех биоптатов легочной ткани. Выполнение ТБКЛ может быть эффективным при длительном течении заболевания, наличии в анамнезе курсов кортикостероидной терапии, а также при выраженных явлениях перибронхиального фиброза – когда выполнение классической ТББЛ малоинформативно. Ограничение распространения методики – потребность в криоаппаратуре, необходимость интубации ригидным бронхоскопом для удаления большого объема биоптата и контроля возможных осложнений. Частота травматического пневмоторакса при ТБКЛ составляет 12%, частота значимых кровотечений превышает 30%. В настоящее время метод не рекомендован для рутинной практики, и может эффективно применяться в специализированных центрах респираторной эндоскопии с доступом к ригидной бронхоскопии и высокочастотной вентиляции. Несмотря на все достижения малоинвазивной бронхологической диагностики саркоидоза, сохраняют свое значение и хирургические методики получения биоптатов

**Хирургические диагностические операции.**

*Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ* — позволяет получить биопсию легочной паренхимы через грудную стенку с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Показаниями для проведения данного метода являются периферически расположенные очаговые изменения в лёгких. Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов — «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, щадящий вариант — миниторакотомия, также позволяющая забрать фрагменты легкого и лимфатические узлы любой группы. Показаниями для такого вида оперативного вмешательства является невозможность на дооперационном этапе классифицировать процесс в ткани лёгких, лимфатических узлах средостения, как доброкачественный.

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

*Медиастиноскопия.* Процедура малотравматична, высоко информативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов, существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии, имеет доказанную эффективность для установления стадии рака легкого. Хирургические диагностические операции выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это ВАТС резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из за малого числа доступных групп ВГЛУ)

**Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации**

Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в России 10-15%). ***Узловатая эритема*** (erythema nodosum) представляет собой васкулит с первичным деструктивнопролиферативным 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. Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30%. *Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз*. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.).

**Различают следующие формы саркоидоза кожи**: клинически типичные - кожный саркоид Бека - крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузноинфильтративный;

озноблённую волчанку Бенье-Тенессона (lupus pernio), ангиолюпоид БрокаПотрие; 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.

*Гистологическая картина саркоидоза кожи 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*. Эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки. Озноблённая волчанка (lupus pernio) — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щёк, ушных раковин и пальцев, реже - лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьёзные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время.

**Поражение органа зрения** при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку может привести к значительному снижению и потере зрения. Встречается при саркоидозе примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения кортикостероидами. 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. 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** (от 10% до 40%) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1-5% случаев) — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Спленомегалию выявляют при ультразвуковом, МРТ и ВРКТ-исследованиях и проводят дифференциальную диагностику с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезёнке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезёнки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная — является угрожающим состоянием и при выраженных системных проявлениях проводят спленэктомию

**Саркоидоз кроветворной системы** встречается редко, подтверждается наличием эпителиоидноклеточных гранулём в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе .

**Поражение почек** при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов — от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулём и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% больных саркоидозом.

**Поражение опорно-двигательного аппарата** при саркоидозе встречается часто в виде суставного синдрома, тогда как поражения костей и мышц — значительно реже. Поражение суставов (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом. Саркоидоз костей (от 1% до 39%) чаще проявляется бессимптомным кистоидным остеитом малых костей рук и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического 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, имеют сходство с анкилозирующим спондиллитом. Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают биопсией мышц

. **Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости** составляет менее 1% случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. Синоназальный саркоидоз проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляют картину хронического риносинусита с узлами на перегородке и/или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться мелкие саркоидозные узелки, чаще на носовой перегородке и верхней носовой раковине. Диагноз требует гистологической верификации. Саркоидоз миндалин может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним увеличением нёбных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы. **Саркоидоз гортани** приводит к дисфонии, дисфагии, кашлю. Обнаруживают отек и эритему слизистой, узелки и узлы. Диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей.

**Саркоидоз уха** относится к особо редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью. **Саркоидоз полости рта и языка** встречается не часто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания .

**Саркоидоз сердца** (2-18%) является одним из жизнеугрожающих проявлений саркоидоза, он характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. *По клиническим проявлениям выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения*. 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 течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии. Лабораторных маркеров, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. Частота выявления ЭКГ-патологии достоверно зависит от характера гранулёматозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулёматозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят сцинтиграфию миокарда с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтил-пентаацетатом гадолиния, ПЭТ.

**Нейросаркоидоз** встречается в 5-10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов, поражение оболочек головного мозга, нарушения функции гипоталамуса, поражения ткани головного мозга, поражения ткани спинного мозга, судорожный синдром, периферическая нейропатия, миопатия. В гранулёматозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Характерны 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; постоянную дневную сонливость; нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного, описаны эпилептиформные припадки. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. В диагностике ведущее значение имеют ВРКТ и МРТ исследования. Нейропатия мелких волокон, наряду с неспецифической симптоматикой, подтверждается количественным тестом на температурную чувствительность. При исключении всех других причин поражения нервной системы выделяют нейросаркоидоз: возможный (клиническая картина и результаты обследования нервной системы предполагают нейросаркоидоз, но нет гистологического подтверждения), вероятный (когда при соответствующих нейросаркоидозу проявлениях и результатах обследования имеется гистологическое подтверждение системного саркоидоза) и определенный (при наличии соответствующих нейросаркоидозу клинических симтомов и результатов исследования, включая морфологическую картину поражения нервной системы саркоидозом)

. Саркоидоз органов эндокринной системы считается редким явлением, но все же может встречаться в рутинной практике.

**Саркоидоз мочеполовых** органов у женщин крайне редок. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. Саркоидоз матки наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Диагноз 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** выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. 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** крайне редок. Саркоидоз семенника и придатков схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза. Саркоидоз предстательной железы не имеет специфических признаков и создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА.

**Поражение органов системы пищеварения.** Саркоидоз слюнных желёз (6%) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, встречается в составе синдрома — Хеерфордта-Вальденстрёма. Следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена.

**Саркоидоз пищевода** крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода**. Саркоидоз желудка** протекает как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация. **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 бессимптомно. На РКТ органов брюшной полости выявляют множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнке. 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. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиться сахарный диабет.

**Саркоидоз у детей и подростков** У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяют так называемый «саркоидоз с ранним началом заболевания» в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки, доминирует триада — артрит, увеит и поражения кожи. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп.

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика саркоидоза определяется локализацией процесса, которая может

быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз

считается «великим имитатором». В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные

проявления.

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

 Туберкулёз

 Нетуберкулёзный микобактериоз

 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

 Атипичный микобактериоз

 Криптококкоз

 Аспергиллёз

 Гистоплазмоз

 Коккцидиодомикоз

 Бластомикоз

 Pneumocystis carinii

 Mycoplasma spp.

 Гиперчувствительный пневмонит

 Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий

 Лекарственные реакции

 Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз Х)

 Аспирация инородных материалов

 Гранулёматозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки)

 Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная

пневмония

 Некротизирующая саркоидная гранулёма.

У детей с рано возникшим саркоидозом (моложе 5 лет) дифференциальная диагностика

проводится с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии

**Лечение**

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. Существует две причины для начала

активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни

или потеря качества жизни. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в

каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за

назначенное лечение. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза,

отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных

данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное

наблюдение.

**Медикаментозное лечение**

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуются активный образ жизни (насколько позволяет заболевание), физическая активность, избегать гиперинсоляции (не загорать), физиопроцедур с электромагнитными полями, грязелечения, приема интерферонов, индукторов интерфероногенеза и иных стимуляторов иммунитета (в том числе, биологически активных добавок). Ограничение молочных продуктов и другой пищи с высоким содержанием кальция рекомендуется только больным с гиперкальциемий и/или гиперкальцийурией. Пищевые добавки и препараты витамина D только по показаниям при наличии остеопороза под контролем уровня гидрокси-витамина-D3 и кальция в крови и моче.

**Фармакологический классы, используемые при саркоидозе**

*Системные глюкокортикостероиды*

Преднизолон

Метилпреднизолон

Антиметаболиты Метотрексат

*Иммунодепрессанты*

Азатиоприн

Хлорохин

Гидроксихлорохин

Микофенолата мофетил

Лефлуномид

*Ингаляционные глюкокортикостероиды*

Беклометазона дипропионат

Будесонид

Мометазон

Флутиказона пропионат

Флутиказона фуроат

Циклесонид

*Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа*

Пентоксифиллин

Инфликсимаб

Адалимумаб

*Нестероидные противовоспалительные препараты*

Индометацин

Диклофенак

Ибупрофен

Нимесулид

Эторикоксиб

*Витамины*

Альфа-токоферол (витамин Е)

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой лучевой

стадией саркоидоза лечение не показано .Альтернативной является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6месяцев.

Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом

II и III стадии при отсутствии или лёгких нарушениях функции дыхания и стабильном состоянии.

Альтернативой является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки и/или

пентоксифиллин в суточной дозе 300-1200 мкг не менее 6 месяцев.

*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, нарушающих

функцию органа, или развитии lupus pernio.

Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают ежедневно утром per

os в начальной дозе 25-30 мг в сутки на 4 недели, затем дозу снижают по 5 мг в месяц ступенчато

до поддерживающей в 10 мг для контроля над симптомами и прогрессированием болезни и

продолжают 12-24 месяца. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект ГКС.

Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию

У больных, получавших ГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%),

чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных больных при применении ГКС

развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни

пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение

ГКС улучшает отдалённый прогноз жизни больных саркоидозом. Следует помнить, что возможна

рефрактерность к ГКС

Пульс терапия ГКС проводится в исключительных случаях (прогрессирование при полиорганном

поражении, рефрактерность к обычным дозам ГКС и/или другим препаратам) в дозе преднизолона

15 мг/кг массы тела внутривенно (800-1000-1200 мг на введение) – всего трехкратно ежедневно

или через день .

Применение системных ГКС сопровождается серьёзными нежелательными явлениями, такими какповышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела,остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности

Если развивается индуцированный стероидами остеопороз следует применять бифосфонаты

Ингаляционные ГКС в лечении саркоидоза не имеют значения ни в начальной, ни в

поддерживающей терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным

заболеванием. *Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиков применяют только при*

*доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.*

Ингаляционные ГКС назначают пациентам с выраженным кашлем и бронхиальной

гиперреактивностью. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиками применяют только при

доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.

**Метотрексат (**МТТ) — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы.

Место МТТ при саркоидозе

- Лечение второй линии при рефрактерности к стероидам

- Лечение второй линии при побочных реакциях, вызванных стероидами

- Лечение второй линии как средство снижения дозы стероида

- Лечение первой линии как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия.

Приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю. При нейро- и кардиосаркоидозе до 25 мг в

неделю. Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга,

основанном на анемии или лейкопении. Во время лечения МТТ рекомендуют применение

фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (как минимум через 24 часа

после приёма МТТ). Длительность терапии от 6 месяцев и более.

До начала лечения МТТ проводят исследования крови: активность АлАТ, АсАТ, уровень

креатинина, полный клинический анализ крови; спирометрия; серологические исследования на

ВИЧ, гепатиты B/C, кожные туберкулиновые пробы, при возможности тест QuantiFERON на

наличие микобактериальной инфекции. В ходе лечения каждые 1-3 месяца повторяют

клинический анализ крови, оценку АлАТ и АсАТ. Применение МТТ сопровождается рисками

развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций.

Препарат тератогенен, при беременности противопоказан .Учитывая

возможность токсического воздействия метотрексата на легочную ткань, целесообразно

исследование DLco на фоне лечения.

**Азатиоприн**

Применяется в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки. Для достижения

клинического эффекта лечение проводится не менее 6 месяцев. Препарат более токсичен, чем

МТТ, но при непереносимости МТТ и противопоказаниях к его применению азатиоприн является

альтернативой. При кардиосаркоидозе эффективен в сочетании с ГКС. Нежелательные явления

проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска

развития лимфомы и лейкемии

**Лефлуномид**

Препарат второй линии, был разработан для лечения ревматоидного артрита, с меньшей

токсичностью, чем МТТ и азатиоприн, но с более слабой доказательной базой. Применяется в дозе

10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. При приёме

лефлуномида возникали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, встречались изменения

в печёночных ферментах, лейкопения, нейропатия и выпадение волос, редко (<1%) —

интерстициальные изменения в лёгких. Обладает тератогенностью. Полный клинический анализ

крови, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3

месяца лечения лефлуномидом

**Микофенолата мофетил**

Был разработан как иммунодепрессант для трансплантации органов, доказательства

эффективности микофенолата ограничены сериями случаев. Назначают начиная с 500 мг два раза

в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день . Имеется ограниченный

отечественный опыт применения препарата при саркоидозе кожи в виде монотерапии и в

сочетании с ГКС. Микофенолат у каждого пятого больного может вызывать тошноту,

диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе –

полный клинический анализ крови должен проводиться регулярно.

**Хлорохин и гидроксихлорохин**

Препараты 4-аминохинолинового ряда, разработанные для лечения малярии. Ограниченно

показаны только при хронических, рефрактерных к ГКС случаях, особенно при саркоидозе кожи,

глаз и гиперкальциемии. Лечение хлорохином начинают с 750 мг в сутки в течение 6 месяцев,

затем дозу снижают до 250 мг в сутки.Гидроксихлорохин начинают с дозы в 400 мг,

которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения 6-12 месяцев. При подкожном

саркоидозе гидроксихлорохин использовали в качестве начальной терапии, а при саркоидозе

орбиты – в сочетании с ГКС . Хлорохин более токсичен, чем гидроксихлорохин. При лёгочном

саркоидозе в качестве стартовой терапии не рекомендуются ввиду развития нежелательных

реакций со стороны органа зрения (ретинопатия).

**Пентоксифиллин**

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 с активностью ингибитора ФНО-альфа применяется при

саркоидозе более 20 лет. In vitro он подавлял секрецию аниона супероксида и ФНО-альфа

альвеолярными макрофагами. Метаанализ показал, что пентоксифиллин, не влияя на

артериальное давление и интерлейкин-6, достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного

белка. В клинике саркоидоза показан его стероидзамещающий и самостоятельный эффект при

монотерапии в дозе 1200-2000 мг в сутки. В контролируемых наблюдательных

исследованиях показано, что пентоксифиллин был эффективен в дозе 600 мг в сутки к 6-му месяцу

наблюдения, в том числе в отношении лёгочной гипертензии.

Пентоксифиллин может быть назначен при саркоидозе в дозе 600-1200 мкг в сутки как в виде

стартовой, так и стероидзамещающей терапии. Нежелательные явления в виде расстройств со

стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый,

иногда преходящий характер, развиваются в первый месяц его применения.

**Нестероидные противовоспалительные препараты**

Нестероидные противовоспалительные препараты показаны только при острых формах

саркоидоза и/или артритах, при выраженном болевом синдроме в качестве симптоматических

средств. Длительность приёма определяется симптомами.

**Альфа-токоферол (витамин Е)**

Альфа-токоферол широко применялся во фтизиатрической практике лечения саркоидоза.

Рандомизированных клинических исследований этого препарата при саркоидозе не проводилось.

Предпосылками к применению альфа-токоферола при саркоидозе являются увеличение

интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной

обеспеченности организма. Уровни продуктов перекисного окисления липидов повышены в 2-3

раза. В частности, в крови у 89% больных отмечено повышение уровня диеновых конъюгатов в 3

раза. Применение ГКС ухудшает эти процессы. Это обусловливает необходимость своевременной

патогенетической терапии. Эмпирически подобранная доза витамина Е 200-400 мг в

сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза

без выраженных признаков прогрессирования .

**Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО)**

ФНО-α играет ключевую роль в сохранении гранулематозного воспаления при саркоидозе.

Ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб и адалимумаб) в настоящее время считаются препаратами

третьей линии при легочном саркоидозе, в основном из-за стоимости и предполагаемых побочных

эффектов. Наибольшую доказательную базу имеет инфликсимаб в виде внутривенной инфузии,

которую начинают с 3-5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, после которых

пациенты получают инфузию каждые 4-8 недель. Большинство экспертов рекомендуют интервал

дозирования от 4 до 6 недель .

Адалимумаб рекомендован в дозе 40 мг в неделю. 47% экспертов предпочитают «период

нагрузки» с 80-120 мг в первую неделю и вторую неделю (23,5% экспертов); более 70%

предпочитают поддерживающую дозу 40 мг в неделю.

Не все ингибиторы ФНО-α эффективны при саркоидозе. Голимумаб – гуманизированные

моноклональные антитела против ФНО-α не отличались от плацебо при лечении саркоидоза

лёгких [108]. Этанерцепт – антагонист ФНО-α рецепторов – не показал себя эффективным при

саркоидозе [109]. Более того, за последние 10 лет опубликована серия работ, описывающих

развитие саркоидоза, вызванного применением этанерцепта при других заболеваниях ,

однако индукция саркоидоза описана при применении адалимумаба и инфликсимаба . В

связи с этим ингибиторы ФНО-α можно пока рассматривать как терапию третьего ряда при

прогрессирующем саркоидозе, рефрактерном ко всем другим видам лечения.

**Эфферентные методы**

Наиболее 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 «клетокмишений» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с замещением изотоническим раствором

хлорида натрия 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между

процедурами

Экстракорпоральная модификации лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия) - метод,

позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза,

способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории больных.

На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними

**Дыхательная недостаточность (ДН)**

ДН при саркоидозе формируется вследствие замещения лёгочной ткани фиброзной тканью,

деформации лёгких и дыхательных путей. Бронхолитическая терапия может проводиться только

при доказанном спирометрически бронхообструктивном синдроме. Назначение кислорода

показано при хронической гипоксемии (РаО2 < 55 мм рт.ст.), при этом дозу титруют до

достижения SpO2 >90% при дыхании через кислородный концентратор. В тяжёлых случаях

показана неинвазивная вентиляция лёгких.

**Трансплантация лёгких**

Проводится при терминальных стадиях внутригрудного саркоидоза, при медиане выживания 69,7

месяцев, пересадка обоих лёгких, наличие более молодого белого донора давали лучшую

выживаемость. Трансплантация сердца при кардиосаркоидозе давала сходную

выживаемость с другими заболеваниями, потребовавшими трансплантацию сердца.

**Показания для госпитализации**

Госпитализация больных саркоидозом показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для

инвазивной диагностики, для интенсивной терапии и оказания неотложной помощи при тяжёлом

поражении органов и систем. В большинстве случаев наблюдение и лечение больных саркоидозом

проводится в амбулаторных условиях.

**Реабилитация**

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации больных саркоидозом не

разработано. Отдельные проведённые исследования включают следующие компоненты: лечебный

режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную

физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию сопутствующей

патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни).

Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности .

**Профилактика**

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания.

Режим диспансерного наблюдения за больными саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений.

Впервые выявленные пациенты в первый год наблюдаются каждые 3 месяца, во 2-й год – каждые

6 месяцев, в последующие годы в случае стабилизации процесса – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в

последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется о – каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем,

при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния

или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно.

**Лёгочная гипертензия при саркоидозе**

Терапия кортикостероидами и цитостатиками обычно не приводит к снижению давления в

лёгочной артерии при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое лёгкое»). Назначение кислорода

больным с ЛГ на фоне саркоидоза показано при хронической гипоксемии (РаО2 < 55 мм рт.ст.),

при этом дозу титруют до достижения SpO2 >90% при дыхании через кислородный концентратор.

В небольших ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях

продемонстрированы хорошие возможности лечения ЛГ при саркоидозе при применении таких

препаратов, как эпопростенол, илопрост, бозентан и силденафил. Данные препараты должны с

осторожностью назначаться пациентом с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации «Саркоидоз» 2019г.
2. Внутренние болезни в 2-х томах: учебник / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова 2018г.
3. Практическая пульмонология, статья- «Саркоидоз:что мы знаем и что можем» Визель А.А., Визель И.Ю. 2018г.
4. Вестник современной клинической медицины, «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА. РЕЗЮМЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ. ЧАСТЬ I. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА» Чучалин А.Г, Визель А.А, Илькович И.И, Авдеев С.Н.,Амиров Н.Б. и тд. 2014г.
5. Вестник современной клинической медицины «САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ» Короткова Е.А., Венидиктова Д.Ю., Максимова Ю.С.,Пунин А.А., Хоруженко О.М, Гуляева С.А. 2016г