

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА. РЕЗЮМЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ЧУЧАЛИН, докт. мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии»

ФМБА России, председатель Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-терапевт-пульмонолог Минздрава России, академик РАН, Москва, Россия, e-mail: chuchalin@inbox.ru

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава РТ, Казань, Россия, e-mail: lordara@inbox.ru

МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ ИЛЬКОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФПО с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог С.-Петербурга, Россия, e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ АВДЕЕВ, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия, e-mail: serg_avdeev@list.ru

НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАЕ, Казань, Россия, e-mail: namirov@mail.ru

ОЛЬГА ПЕТРОВНА БАРАНОВА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории

ИЗЛ НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России,

С.-Петербург, Россия, e-mail: dr_baranova@mail.ru

СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ БОРИСОВ, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научно-клинической

работе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, e-mail: sebarsik@gmail.com

ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и семейной медицины

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань,

Россия, e-mail: tatpulmo@mail.ru

ОЛЬГА ВИКТОРОВНА ЛОВАЧЕВА, докт. мед. наук, зав. эндоскопическим отделением

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, профессор кафедры

фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия», Москва, Россия, e-mail: lovol@zmail.ru

НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ ОВСЯНИКОВ, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением БУЗ Омской

области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова», Омск, Россия, e-mail: niklajjovs@rambler.ru

ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ПЕТРОВ, врач-пульмонолог пульмонологического кабинета поликлиники

БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова», Омск, Россия, e-mail: dmitrpetrov@bk.ru

ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ РОМАНОВ, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник

отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

ФГБУ ЦНИИТ РАМН, Москва, Россия, e-mail: romanov@internets.ru

МАРИЯ ВИКТОРОВНА САМСОНОВА, докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической

анатомии и иммунологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия, e-mail: samary@mail.ru

ИРИНА ПАВЛОВНА СОЛОВЬЕВА, докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической

анатомии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

Москва, Россия, e-mail: ripporg@mail.ru

ИГОРЬ ЭМИЛЬЕВИЧ СТЕПАНЯН, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела

дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

ФГБУ ЦНИИТ РАМН, Москва, Россия, e-mail: drstepanyan@mail.ru

ИГОРЬ ЕВГЕНЬЕВИЧ ТЮРИН, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики,

лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО, главный внештатный специалист

по лучевой диагностике Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: igortyurin@gmail.com

АНДРЕЙ ЛЬВОВИЧ ЧЕРНЯЕВ, докт. мед. наук, профессор, зав. отделом патологии

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия, e-mail: cheral12@gmail.com

ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ ШМЕЛЕВ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела дифференциальной

диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ ЦНИИТ РАМН, Москва,

Россия, e-mail: eishmelev@mail.ru

НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА ШМЕЛЕВА, канд. мед. наук, окружной пульмонолог Северного административного

округа г. Мурманск, Россия, e-mail: eishmelev@mail.ru

Реферат. Представлен сокращенный адаптированный вариант российских федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению саркоидоза. Материал подготовлен группой экспертов и учитывает все имеющиеся на сегодняшний день мировые достижения в изучении данного заболевания и огромный собственный клинический опыт авторов. В первой части раскрыты вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клинических проявлений саркоидоза при вовлечении в процесс различных органов и систем. Во второй части

показаны пути диагностического и дифференциально-диагностического поиска, определения тактики ведения больных саркоидозом, варианты медикаментозной терапии, профилактики, а также прогноз. Изучение данных рекомендаций позволит врачам всех специальностей квалифицированно провести диагностический поиск и назначить адекватную терапию заболевания, а также определить дальнейшую тактику ведения пациента. Работа предназначена для широкого круга практикующих врачей и научных работников.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, лечение.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS. SUMMARY OF FEDERAL CONCILIATIVE CLINICAL RECOMMENDATIONS.

Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic

ALEXANDER G. CHUCHALIN, Professor, MD, Director FGBI «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Specialist supernumerary therapist pulmonologist the Ministry of Health, Academician, e-mail: chuchalin@inbox.ru

ALEXANDER A. VIZEL, Professor, MD, Head of the Department of Phthisiopulmonology of SBEI HPE «Kazan State Medical University» of Russian Ministry of Health, Chief supernumerary specialist pulmonologist Ministry of Health of Tatarstan, e-mail: lordara@inbox.ru

MIKHAIL M. ILKOVICH, Professor, MD, Head of the Department of Pulmonology FPO with clinic Medical University PSPbGMU them. IP Pavlova Russian Ministry of Health, Chief supernumerary specialist pulmonologist St. Petersburg, e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

SERGEY N. AVDEEV, Professor, MD, Deputy Director for Science FGBI «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, e-mail: serg_avdeev@list.ru

NAIL B. AMIROV, Ph. D., Professor of General Practice Medical University «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, professor, Academician of RAE, e-mail: namirov@mail.ru

OLGA P. BARANOVA, MD, senior researcher ILD Institute of Pulmonology, Medical University PSPbGMU them. acad. Pavlov of Russian Ministry of Health, e-mail: dr_baranova@mail.ru

SERGEY E. BORISOV, Professor, MD, Deputy Director for Research and clinical work of the Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Department of Health in Moscow, e-mail: sebarsik@gmail.com

IRINA YU. VIZEL, MD, assistant lecturer therapy and family medicine GBOU DPO «Kazan State Medical Academy» Russian Ministry of Health, e-mail: tatpulmo@mail.ru

OLGA V. LOVACHEVA, MD, Head endoscopy department FGBI «Central Research Institute of Tuberculosis», RAMS, Professor of phthisiology SBEI DPO «Russian Medical Academy», e-mail: lovol@zmail.ru

NIKOLAY V. OVSYANNIKOV, Ph. D., Head of Pulmonology BUZ Omsk region «City Clinical Hospital № 1. Kabanov», e-mail: niklajjovs@rambler.ru

DMITRY V. PETROV, pulmonologist pulmonology clinic cabinet BUZ Omsk region «City Clinical Hospital № 1. Kabanov», e-mail: dmitrpetrov@bk.ru

VLADIMIR V. ROMANOV, Professor, MD, Leading researcher of the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and extracorporeal therapies FGBI CTRI RAMS, MD, e-mail: romanov@internets.ru

MARIA V. SAMSONOVA, MD, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology FGBI «Institute of Pulmonology» FMBA Russia, e-mail: samary@mail.ru

IRINA P. SOLOVYOVA, MD, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy of the First Moscow State Medical University of Sechenov, Professor, e-mail: ripporg@mail.ru

IGOR E. STEPANIAN, Professor, MD, Leading researcher of the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and extracorporeal therapies FGBI CTRI RAMS, MD, e-mail: drstepanyan@mail.ru

IGOR E. TYURIN, Professor, MD, Head of the department of radiation diagnosis, radiotherapy and medical physics GBOU DPO RAMPO, Chief Specialist in diagnostic imaging Ministry of Public Health, e-mail: igortyurin@gmail.com

ANDREY L. CHERNIAEV, Professor, MD, Head of the Department of Pathology FGBI «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, e-mail: cheral12@gmail.com

EVGENY I. SHMELEV, Professor, MD, Head of the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and extracorporeal therapies FGBI CTRI RAMS, e-mail: eishmelev@mail.ru

NATALIA M. SHMELEVA, Ph. D., pulmonologist District Northern Administrative District of Moscow, e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract. An abridged adaptation of the Russian federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of sarcoidosis is presented. Material prepared by experts and includes all evidence up to date, the world's achievements in the study of this disease and a huge own clinical experience of the authors. In the first part the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations of sarcoidosis with various organs and systems involvement is revealed. The second part shows the path of the diagnostic and differential diagnostic search, determining management of patients with sarcoidosis, drug therapy options, prevention, and prognosis. Studying these recommendations allows doctors of all specialties to be qualified to conduct diagnostic search and adequate therapy of the disease, and to identify further management tactics. These guideline is intended for a wide range of practitioners and researchers.

Key words: sarcoidosis, diagnosis, treatment.

ЧАСТЬ I. КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся

образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и

цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-α).

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

- По локализации:
 - классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
 - с преобладанием внелегочных поражений;
 - генерализованный.
- По особенностям течения:
 - с острым началом заболевания (синдромы Леффрена, Хеерфорда — Вальденстрема и др.);
 - с изначально хроническим течением;
 - рецидивами;
 - саркоидоз детей в возрасте до 6 лет;
 - саркоидоз, рефрактерный к лечению.

Саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV)

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

Стадия 0 свидетельствует только об отсутствии поражения легких и внутригрудных лимфатических узлов, но не исключает саркоидоз другой локализации.

Для описания течения заболевания используют понятия активной фазы (прогрессирования), фазы регрессии (спонтанной или под влиянием лечения) и фазы стабилизации (стационарной фазы). В качестве осложнений описывают стенозы бронхов, ателектазы, легочную и легочно-сердечную недостаточность. Как исход процесса рассматривают пневмосклероз, эмфизему легких, в том числе буллезную, фиброзные изменения корней. Для характеристики течения заболевания используют понятие о прогрессирующем, стационарном (стабильном) и рецидивирующем саркоидозе. Предоставленный естественному течению саркоидоз может регрессировать, сохраняться стационарным, прогрессировать в пределах исходной стадии (формы) или с переходом в следующую стадию, или с генерализацией, протекать волнообразно.

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

Международная классификация болезней 10-го пересмотра

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

D86 Саркоидоз.

D86.0 Саркоидоз легких.

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.

D86.3 Саркоидоз кожи.

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций:

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*).

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

Саркоидозная(ый):

артропатия +(M14.8*);

миокардит +(I41.8*);

миозит +(M63.3*);

D86.9 Саркоидоз неуточненный.

Морфологическим субстратом саркоидоза

является эпителиоидно-клеточная гранулема — компактное скопление мононуклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них. Гигантские клетки образуются при слиянии мононуклеарных фагоцитов, тем не менее их фагоцитарная активность невысока. Сначала гигантские клетки содержат беспорядочно расположенные ядра — клетки типа «инородных тел», впоследствии ядра смещаются к периферии, что характерно для клеток Пирогова — Ланганса. Иногда гигантские клетки могут содержать в цитоплазме включения, такие как астероидные тельца, тельца Шауманна или кристаллоидные структуры. Считается, что формированию гранулем предшествует развитие альвеолита. Альвеолит при саркоидозе характеризуется наличием воспалительной инфильтрации в интерстиции легкого, при этом 90% клеточного состава представлено лимфоцитами. Помимо саркоидоза встречается так называемая неспецифическая саркоидная реакция в виде эпителиоидно-клеточного гранулематоза. Она обычно наблюдается в регионарных лимфатических узлах, но может встречаться и в ткани легких при псевдоопухолях, злокачественных новообразованиях, паразитарных заболеваниях, туберкулезе. Гистологически саркоидная реакция отличается ограниченностью и связью с упомянутыми патологическими процессами. В связи с наличием саркоидозных и саркоидных изменений следует как в морфологических, так и в клинических описаниях при саркоидозе использовать термин «саркоидозный», а при саркоидных реакциях — термин «саркоидный».

Эпидемиология саркоидоза. Заболеваемость саркоидозом в России составляет от 2 до 7 чел. на 100 тыс. взрослого населения, а распространенность — от 22 до 47 чел. на 100 тыс. взрослого населения и зависит от наличия центров и специалистов. Распространенность саркоидоза среди афроамериканцев достигает 100 чел. на 100 тыс. населения, в скандинавских странах — 40—70 чел. на 100 тыс. населения, а в Корее, Китае, странах Африки, в Австралии саркоидоз встречается редко. Летальные исходы от саркоидоза в России сравнительно редки — от 0,3% от всех наблюдавшихся и до 7,4% хронических больных.

Этиология саркоидоза в настоящее время точно не установлена. Фактор инфекции при саркоидозе рассматривают как триггер: постоянная антигенная стимуляция может привести к нарушению регуляции выработки цитокинов у генетически предрасположенного к такой реакции индивидуума (микобактерии классические и фильтрующиеся формы).

Chlamydomydia pneumoniae, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус JC (John Cunningham). Значимость теории триггера подтверждается возможностью передачи саркоидоза от животного к животному в эксперименте, при трансплантации органов у человека. Сельскохозяйственная пыль, плесень, порошки металлов, тонеры, работа на пожарах и военная служба, связанные с контактом со смешанной пылью и дымом, являются факторами риска развития саркоидоза. Наиболее вероятными наследственными факторами являются локусы хромосом, ответственные за лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA); полиморфизм генов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α); полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR); другие гены (имеются отдельные публикации).

Патогенез воспалительной реакции. Прогрессирующее течение саркоидоза характеризуют следующие показатели: высокие уровни хемокинов в ЖБАЛ и в супернатантах клеточной культуры ЖБАЛ — СХС-хемокинов (MIP-1, MCP-1, RANTES), а также СС-хемокина (IL-8). Именно эти хемокины ответственны за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань. Повышен уровень экспрессии IL-2 и INF- γ , а также CXCR3, CCR5, IL-12R, IL-18R CD₄⁺-лимфоцитами ЖБАЛ. Наибольшей прогностической ценностью обладает уровень синтеза TNF- α альвеолярными макрофагами. С помощью этого критерия можно выделить группу больных, у которых в ближайшее время заболевание будет прогрессировать и может перейти в стадию формирования пневмофиброза.

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом

Анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы).

Физикальное обследование.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

РКТ органов грудной клетки.

Исследование функции дыхания: спирометрия и DLco.

Клинический анализ крови: белая кровь, красная кровь, тромбоциты.

Содержание в сыворотке крови кальция, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), креатинина, азота мочевины крови.

Общий анализ мочи.

ЭКГ (по показаниям суточное мониторирование по Холтеру).

Обследование у офтальмолога.

Туберкулиновые кожные пробы.

ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ САРКОИДОЗЕ

Поражение легких при саркоидозе является наиболее распространенным, его проявления составляют основу настоящих рекомендаций.

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

визуального распознавания и требуют проведения биопсии.

Узловатая эритема (*Erythema nodosum*) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. *Саркоидных гранулем узловатая эритема не содержит, биопсия ее элементов не имеет диагностической значимости.* При саркоидозе узловатая эритема часто проявляется в составе синдрома Леффрена, что делает целесообразным проведение *прямой обзорной рентгенографии в прямой и боковой проекциях для выявления или исключения внутригрудной лимфаденопатии.* Обычно узлы *erythema nodosum* регрессируют спонтанно в течение нескольких недель, и нередко просто покой и постельный режим являются достаточным лечением. Аспирин, НПВС, йодид калия способствуют обезболиванию и разрешению синдрома. Системные кортикостероиды (СКС) позволяют быстро устранить проявления узловатой эритемы, но сама по себе узловатая эритема не является показанием к назначению СКС при саркоидозе.

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10—30%. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio*, рубцовый саркоидоз. К редким проявлениям относят лихеноидные, псориазоподобные, язвы, ангиолюпоид, ихтиоз, алопецию, гипопигментированные пятна, поражение ногтей и подкожный саркоидоз. Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками — *granuloma annulare*. Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные — кожный саркоид Бека, крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузно-инфильтративный; ознобленную волчанку Бенье — Тенессона; ангиолюпоид Брока — Потрие; подкожные саркоиды Дарье — Русси; атипичные формы — пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, а также смешанные формы — мелкоузелковую и крупноузловатую, мелкоузелковую и подкожную, мелкоузелковую и ангиолюпоид, диффузно-инфильтрирующую и подкожную.

Ознобленная волчанка (*Lupus pernio*) — хроническое поражение кожи носа, щек, ушей и пальцев. Пораженные 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. *Ознобленная волчанка*, как правило, является одной из составляющих хронического системного саркоидоза с поражением легких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям и может быть использована как маркер эффективности лечения системного саркоидоза.

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Глаза бывают поражены при саркоидозе примерно в 25—36% случаев. 75% из них имеют передний увеит, 25—35% — задний увеит. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Поражение глаз требует активной терапии, местной и системной. Нелеченные поражения глаз могут приводить к слепоте. Увеит является составляющей синдрома Хеерфорда — Валденстрема (Heerfordt — Waldenström) или «увео-

паратидной лихорадки», характерной для саркоидоза, когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла).

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации, встречается у каждого четвертого больного. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластические, не размягчаются и не образуют свищей. Появление саркоидоза периферических ЛУ или вовлечение их в процесс — плохой прогностический признак. Течение болезни в этом случае может быть рецидивирующим. Гистологическое исследование удаленного ЛУ, обнаружение эпителиодно-клеточных гранулем в нем требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции.

Поражение селезенки при саркоидозе. При саркоидозе встречаются спленомегалия — увеличение селезенки, гиперспленизм — увеличение селезенки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов). Частота поражения селезенки варьирует в пределах от 10 до 40%. Изменения выявляют при ультразвуковом, МРТ- и РКТ-исследованиях и являются основанием для дифференциальной диагностики с неопластическими и инфекционными заболеваниями. Изменения в селезенке имеют характер очагов или фокусов, увеличиваются размеры органа (гомогенная спленомегалия).

Саркоидоз кроветворной системы. Гранулемы являются нечастой находкой при биопсии костного мозга и могут быть связаны с широким спектром инфекционных и неинфекционных нарушений. В этом контексте саркоидоз является наиболее вероятной причиной возникновения гранулем в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулем костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе.

Поражение почек при саркоидозе встречается у 15—30% пациентов и широко варьирует по проявлениям от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое. Нефропатию при саркоидозе вызывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Поражение опорно-двигательного аппарата. При саркоидозе чаще всего возникает суставной синдром, тогда как поражения костей и мышц диагностируют значительно реже. **Поражение суставов** при саркоидозе входит в симптомокомплекс синдрома Лефгрена. Частота суставного синдрома при остром течении саркоидоза достигает 88%. Чаще всего артриты локализуются в голеностопах, коленях и локтях, нередко артриты сопровождается узловатая эритема. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформацию суставов. **Саркоидоз костей** наиболее часто проявляется бессимптомным кистозным остеоитом малых костей рук и ног. Литические

поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Описаны поражения костей черепа и позвоночника. **Саркоидоз мышц** проявляется образованием узлов, гранулематозным миозитом и миопатией.

Саркоидоз лор-органов и ротовой полости. **Синоназальный саркоидоз** встречается в 1—4% случаев. Саркоидоз носа проявляется заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Чаще всего страдают носовая перегородка и верхняя носовая раковина. **Саркоидоз миндалин** проявляется одно- или двусторонним увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулемы. **Саркоидоз гортани** (0,56—8,3%) приводит к таким симптомам, как дисфония, дисфагия, кашель, иногда учащение дыхания вследствие обструкции верхних дыхательных путей. **Саркоидоз уха** проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Заподозрить саркоидоз уха помогает сочетание поражения нескольких органов. **Саркоидоз полости рта и языка** может проявляться опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, десен.

Саркоидоз сердца является одним из жизнеугрожающих вариантов проявления заболевания, встречается у 2—18% больных саркоидозом. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявления до критического уровня в течение максимум 1—2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические с рецидивами и улучшениями) варианты кардиосаркоидоза. **Частота выявления ЭКГ-патологии** достоверно зависит от характера гранулематоза в сердце: 42% при микроскопическом типе и 77% — при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят **сцинтиграфию миокарда** с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, ПЭТ.

Нейросаркоидоз. Поражения нервной системы встречаются в 5—10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов; поражение оболочек головного мозга; нарушения функции гипоталамуса; поражения ткани головного мозга и спинного мозга; судорожный синдром; периферическая нейропатия; миопатия.

Саркоидоз в гинекологии встречается очень редко. **Саркоидоз молочной железы** нередко выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. **Саркоидоз нельзя рассматривать как состояние, которое часто и серьезно нарушает детородную функцию женщины.** Часто угрозу создает не болезнь, а препараты, назначенные для ее терапии.

Саркоидоз в урологии встречается редко. **Саркоидоз семенника и придатков** требует дифференциальной диагностики с опухолями, но может сочетаться с онкопатологией той же локализации, либо гранулематозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза. **Саркоидоз предстательной железы** создает трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА.

Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе

Саркоидоз слюнных желез (6%) встречается в составе характерного синдрома *Хеерфордта — Вальденстрема* (*Heerfordt — Waldenström*), когда у больного есть лихорадка, увеличение околоушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла). *Саркоидоз пищевода* — крайне редкая и сложная для диагностики локализация. *Саркоидоз желудка* протекает чаще как гранулематозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. *Саркоидоз кишечника* крайне редок.

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

Поджелудочная железа поражается редко. 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 И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ 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. При применении системных стероидов происходит снижение СОЭ и увеличение количества лейкоцитов в 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, селезенки 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). Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать как маркер активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.

С-реактивный белок повышен при синдроме Лефгрена и других вариантах острого течения саркоидоза любой локализации.

Уровень кальция в крови и моче. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала лечения.

Проба Квейма — Зильцбаха. Пробой Квейма называется внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, в ответ на которое у больных саркоидозом образуется папула, при биопсии которой находят характерные гранулемы. Луи Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезенки.

В настоящее время тест не рекомендован к широкому применению и может использоваться только в хорошо оснащенных центрах, специально занимающихся диагностикой саркоидоза. При этой процедуре возможен занос инфекционного агента, если антиген плохо приготовлен или плохо проконтролирован.

Туберкулиновая проба. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе часто дает отрицательный результат. При лечении СКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулезом, проба может быть положительной. Отрицательная проба Манту имеет высокую чувствительность для диагностики саркоидоза. Значимость Диаскин-теста (внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного белка CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев его результат бывает отрицательным.

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

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

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

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

нарушений не имеет строгой корреляции со стадией саркоидоза (за исключением IV стадии). 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 легочной ткани и формированием «сотового легкого». 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 емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема (ОО).

Обструктивный синдром на ранних стадиях проявляется снижением только $МОС_{75}$. Примерно у половины больных бывают снижены $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ в сочетании с понижением DLco. Классическая проба с бронхолитиком короткого действия у больных саркоидозом отрицательная, применение СКС не улучшает ответ на бронхолитик. У некоторых больных после лечения СКС или метотрексатом возможно уменьшение обструкции. Гиперреактивность бронхов, доказанная пробой с метахолином, часто сопровождается эндобронхиальным саркоидозом.

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

Диффузионная способность легких (DLco) — показатель, который входит в стандарт обязательного обследования при интерстициальных (диффузных, диссеминированных) заболеваниях легких. 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, $СаО_2$) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). У больных со II и выше стадией саркоидоза может быть снижена 6MWT. Факторами, ограничивающими эту дистанцию, были ФЖЕЛ, сатурация во время нагрузки и результат самооценки состояния респираторного здоровья.

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

Нагрузочные кардиопульмональные тесты являются более чувствительными индикаторами раннего выявления заболевания легких, чем легочные функциональные исследования у больных саркоидозом. Изменения газообмена при нагрузке может быть наи-

более чувствительным методом, отражающим распространенность саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной емкости (VO_{2max}) 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов, С.Е. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания / С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, В.П. Евфимьевский [и др.]. — М.: НИИФП ММА, 2006. — 55 с.
2. Визель, И.Ю. Состояние больных саркоидозом в исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровой анализ) / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, О.П. Баранова [и др.] // Пульмонология. — 2012. — № 4. — 29—33.
3. Дауров, Б.И. Саркоидоз / Б.И. Дауров. — М.: Оверлей, 2006. — 264 с.
4. Диссеминированные заболевания легких / под ред. проф. М.М. Ильковича. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
5. Илькович, М.М. Саркоидоз органов дыхания / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, В.С. Лучкевич. — СПб., 1996. — 66 с.
6. Интерстициальные болезни легких / под ред. Н.А. Мухина. — М.: Литтера, 2007. — 432 с.
7. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / под ред. М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. — СПб.: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
8. Поражение сердечно-сосудистой системы при саркоидозе / А.А. Визель, Н.Б. Амиров, Ф.А. Мингалеев, Р.Н. Амирова // Вестник межрегионального клинико-диагностического центра. — 2004. — Т. III, вып. 1. — С.129—134.
9. Потанин, А.В. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации / А.В. Потанин, И.Ю. Визель, В.П. Потанин, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4, вып. 3. — С.56—60.
10. Пульмонология: клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 336 с.
11. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 800 с.
12. Рабухин, А.Е. Саркоидоз / А.Е. Рабухин, М.Н. Доброхотова, Н.С. Тонитрова. — М.: Медицина, 1975. — 175 с.
13. Саркоидоз / под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера. — М.: Медицина, 1982. — 296 с.
14. Саркоидоз: монография / под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии А.Г. Чучалин). — М.: Атмосфера, 2010. — 416 с.
15. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. — Казань: ФЭН, 2004. — 348 с.
16. Саркоидоз и поражение органов системы пищеварения / А.А. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. III, вып. 1. — С.43—50.
17. Суслина, З.А. Нейросаркоидоз / З.А. Суслина, Б.А. Кистенев, М.Ю. Максимова, В.А. Моргун. — М.: МЕДпрессинформ, 2009. — 208 с.
18. Торакальная хирургия: руководство для врачей / под ред. Л.Н. Бисенкова. — СПб.: Гиппократ, 2000. — С.85—114.
19. Филиппов, В.П. Чрезбронхиальная биопсия легких в диагностике диссеминированных процессов / В.П. Филиппов, Л.В. Озерова, К.М. Лебедев [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1985. — № 3. — С.23—27.
20. Хоменко, А.Г. Саркоидоз как системный гранулематоз / А.Г. Хоменко, В.В. Ерохин, В.П. Филиппов [и др.]. — М.: Медицина, 1999. — 39 с.
21. Шмелёв, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухоловой природы / Е.И. Шмелёв // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 21. — С.918—922.

22. *Baughman, R.P.* Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? / R.P. Baughman, M.A. Judson // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(2). — P.337—339.
23. *Baughman, R.* Sarcoidosis treatment guidelines / R. Baughman, M. Drent, M. Judson [et al.]. — URL: <http://www.sarcoidosisprotocol.org/06.02.2014>
24. *Baughman, R.P.* A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Lower // *Thorax.* — 1999. — Vol. 54(8). — P.742—746.
25. *Coker, R.K.* Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis / R.K. Coker // *Drugs.* — 2007. — Vol. 67(8). — P.1139—1147.
26. *Cremers, J.P.* Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide / J.P. Cremers, M. Drent, A. Bast [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2013. — Vol. 19(5). — P.545—561.
27. *De Leyn, P.* Conventional mediastinoscopy / P. De Leyn. // *Multimedia Manual Cardiothoracic Surgery.* — 2004. — Vol. 2005, is. 0324; 10.1510/mmcts.2004.000158.
28. *Yanardağ, H.* Clinical Value of Mediastinoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis: An Analysis of 68 Cases / H. Yanardağ // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 54(3). — P.198—201.
29. *Hunninghake, G.W.* Statement on sarcoidosis / G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando [et al.] // *Amer. J. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P.736—755.
30. *Interstitial lung diseases* / ed. by D. Olivieri, R.M. du Bois // *European Respiratory Monograph.* — 2008. — Vol. 5. — 257 p. (Monograph 14).
31. *Lewis, R.J.* Imaged thoracoscopic lung biopsy / R.J. Lewis, R.J. Caccavale, G.E. Sisler // *Chest. Jul.* — 1992. — Vol. 102(1). — P.60—62.
32. *Tukey, M.H.* Population-Based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications / M.H. Tukey, R.S. Wiener, // *Respir. Med.* — 2012. — Vol. 106(11). — P.1559—1565.
33. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial* // *Ann. Intern. Med.* — 1980. — Vol. 93. — P.391—398.
34. *Paramothayan, N.S.* Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis / N.S. Paramothayan, P.W. Jones // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. — P. CD001114.
35. *Paramothayan, S.* Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review / S. Paramothayan, P.W. Jones // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287(10). — P.1301—1307.
36. *Park, M.K.* Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis / M.K. Park, Jr. Fontana, H. Babaali [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* — 2009. — Vol. 26(2). — P.121—131.
37. *Ramiro, S.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / S. Ramiro, C. Gaujoux-Viala, J.L. Nam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73(3). — P.529—535.
38. *Reich, J.M.* Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis / J.M. Reich // *Chest.* — 1998. — Vol. 113(1). — P.147—153.
39. *Rocco, G.* Awake single-access (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery for peripheral pulmonary nodules in a complete ambulatory setting / G. Rocco, V. Romano, R. Accardo [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 89(5). — P.1625—1627.
40. *Sarcoidosis: Monography ERS* / ed. by M. Drent, U. Costabel. — 2005. — 32 p.
41. *Visca, D.* Ambulatory oxygen in interstitial lung disease / D. Visca, A. Montgomery, A. de Lauretis [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38. — P.987—990.
42. *Von Bartheld, M.B.* Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial / M.B. von Bartheld, O.M. Dekkers, A. Szlubowski [et al.] // *JAMA.* — 2013. — Vol. 309(23). — P.2457—2464.
43. *Vorseelaars, A.D.M.* Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis / A.D.M. Vorseelaars, A. Verwoerd, C.H.M. van Moorsel [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43(2). — P.602—609.
44. *Wells, A.U.* Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards / A.U. Wells, N.Hirani // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P.v1—v58.
45. *Yablonsky, P.* Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy / P. Yablonsky, I. Kusnetsov, V. Pishchik [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2000. — Vol. 16 (supl.31). — P.5731.
46. *Yim, A.P.* VATS major pulmonary resection revisited — controversies, techniques, and results / A.P. Yim // *Ann. Thorac. Surg.* — 2002. — Vol. 74(2). — P.615—623.

REFERENCES

- Borisov, S.E.* Diagnostika i lechenie sarkoidoza organov dyhaniya / S.E. Borisov, I.P. Solov'eva, V.P. Evfim'evskii [i dr.]. — M.: NIIFP MMA, 2006. — 55 s.
- Vizel', I.Yu.* Sostoyanie bol'nyh sarkoidozom v ishodno i 10 let spustya pri razlichnoi taktike ih vedeniya (mul'ticentrovoy analiz) / I.Yu. Vizel', E.I. Shmelev, O.P. Baranova [i dr.] // *Pul'monologiya.* — 2012. — № 4. — 29—33.
- Daurov, B.I.* Sarkoidoz / B.I. Daurov. — M.: Overlei, 2006. — 264 s.
- Disseminirovannye zabolevaniya legkih / pod red. prof. M.M. Il'kovicha.* — M.: GEOTAR-Mediya, 2011. — 480 s.
- Il'kovich, M.M.* Sarkoidoz organov dyhaniya / M.M. Il'kovich, L.N. Novikova, V.S. Luchkevich. — SPb., 1996. — 66 s.
- Interstitial'nye bolezni legkih / pod red. N.A. Muhina.* — M.: Littera, 2007. — 432 s.
- Interstitial'nye zabolevaniya legkih: rukovodstvo dlya vrachei / Pod red. M.M. Il'kovicha, A.N. Kokosova.* — SPb.: Nordmedizdat, 2005. — 560 s.
- Porazhenie serdechno-sosudistoi sistemy pri sarkoidoze / A.A. Vizel', N.B. Amirov, F.A. Mingaleev, R.N. Amirova // Vestnik mezhregional'nogo kliniko-diagnosticheskogo centra.* — 2004. — T. III, vyp. 1. — S.129—134.
- Potantin, A.V.* Invazivnaya diagnostika pri sindromah vnutrigrudnoi limfadenopatii i disseminacii / A.V. Potantin, I.Yu. Vizel', V.P. Potantin, A.A. Vizel' // *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny.* — 2011. — T. 4, vyp. 3. — S.56—60.
- Pul'monologiya: klinicheskie rekomendacii / pod red. A.G. Chuchalina.* — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 336 s.
- Pul'monologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. A.G. Chuchalina.* — M.: GEOTAR-Media, 2013. — 800 s.
- Rabuhin, A.E.* Sarkoidoz / A.E. Rabuhin, M.N. Dobrohotova, N.S. Tonitrova. — M.: Medicina, 1975. — 175 s.
- Sarkoidoz / pod red. A.G. Homenko, O. Shvaigera.* — M.: Medicina, 1982. — 296 s.
- Sarkoidoz: monografiya / pod red. A.A. Vizelya (Seriya monografii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva; gl. red. serii A.G. Chuchalin).* — M.: Atmosfera, 2010. — 416 s.
- Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike / pod red. A.A. Vizelya.* — Kazan': FEN, 2004. — 348 s.
- Sarkoidoz i porazhenie organov sistemy pischevareniya / A.A. Vizel', N.B. Amirov // Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny.* — 2010. — T. III, vyp. 1. — S.43—50.
- Suslina, Z.A.* Neirosarkoidoz / Z.A. Suslina, B.A. Kistenev, M.Yu. Maksimova, V.A. Morgunov. — M.: MEDpress-inform, 2009. — 208 s.
- Torakal'naya hirurgiya: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. L.N. Bisenkova.* — SPb.: Gippokrat, 2000. — S.85—114.
- Filippov, V.P.* Chrezbronhial'naya biopsiya legkih v diagnostike disseminirovannyh processov / V.P. Filippov, L.V. Ozerova, K.M. Lebedev [i dr.] // *Problemy tuberkuleza.* — 1985. — № 3. — S.23—27.

20. *Homenko, A.G.* Sarkoidoz kak sistemnyi granulomatoz / A.G. Homenko, V.V. Erohin, V.P. Filippov [i dr.]. — M.: Medicina, 1999. — 39 s.
21. *Shmelyov, E.I.* Differencial'naya diagnostika disseminirovannyh zabolovaniy legkih neopuholevoi prirody / E.I. Shmelyov // Russkii medicinskii zhurnal. — 2001. — № 21. — S.918—922.
22. *Baughman, R.P.* Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? / R.P. Baughman, M.A. Judson // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43(2). — P.337—339.
23. *Baughman, R.* Sarcoidosis treatment guidelines / R. Baughman, M. Drent, M. Judson [et al.]. — URL: <http://www.sarcoidosisprotocol.org06.02.2014>
24. *Baughman, R.P.* A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Lower // Thorax. — 1999. — Vol. 54(8). — P.742—746.
25. *Coker, R.K.* Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis / R.K. Coker // Drugs. — 2007. — Vol. 67(8). — P.1139—1147.
26. *Cremers, J.P.* Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide / J.P. Cremers, M. Drent, A. Bast [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2013. — Vol. 19(5). — P.545—561.
27. *De Leyn, P.* Conventional mediastinoscopy / P. De Leyn. // Multimedia Manual Cardiothoracic Surgery. — 2004. — Vol. 2005, is. 0324; 10.1510/mmcts.2004.000158.
28. *Yanardağ, H.* Clinical Value of Mediastinoscopy in the Diagnosis of Sarcoidosis: An Analysis of 68 Cases / H. Yanardağ // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2006. — Vol. 54(3). — P.198—201.
29. *Hunninghake, G.W.* Statement on sarcoidosis / G.W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando [et al.] // Amer. J. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P.736—755.
30. *Interstitial lung diseases* / ed. by D. Olivieri, R.M. du Bois // European Respiratory Monograph. — 2008. — Vol. 5. — 257 p. (Monograph 14).
31. *Lewis, R.J.* Imaged thoroscopic lung biopsy / R.J. Lewis, R.J. Caccavale, G.E. Sisler // Chest. Jul. — 1992. — Vol. 102(1). — P.60—62.
32. *Tukey, M.H.* Population-Based estimates of transbronchial lung biopsy utilization and complications / M.H. Tukey, R.S. Wiener, //Respir. Med. — 2012. — Vol. 106(11). — P.1559—1565.
33. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group:* Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial // Ann. Intern. Med. — 1980. — Vol. 93. — P.391—398.
34. *Paramothayan, N.S.* Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis / N.S. Paramothayan, P.W. Jones // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Vol. 2. — CD001114.
35. *Paramothayan, S.* Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review / S. Paramothayan, P.W. Jones // JAMA. — 2002. — Vol. 287(10). — P.1301—1307.
36. *Park, M.K.* Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis / M.K. Park, Jr. Fontana, H. Babaali [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis. — 2009. — Vol. 26(2). — P.121—131.
37. *Ramiro, S.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / S. Ramiro, C. Gaujoux-Viala, J.L. Nam [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 73(3). — P.529—535.
38. *Reich, J.M.* Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis / J.M. Reich // Chest. — 1998. — Vol. 113(1). — P.147—153.
39. *Rocco, G.* Awake single-access (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery for peripheral pulmonary nodules in a complete ambulatory setting / G. Rocco, V. Romano, R. Accardo [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — Vol. 89(5). — P.1625—1627.
40. *Sarcoidosis: Monography ERS*/ed. by M. Drent, U. Costabel. — 2005. — 32 p.
41. *Visca, D.* Ambulatory oxygen in interstitial lung disease / D. Visca, A. Montgomery, A. de Lauretis [et al.] // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 38. — P.987—990.
42. *Von Bartheld, M.B.* Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial / M.B. von Bartheld, O.M. Dekkers, A. Szlubowski [et al.] // JAMA. — 2013. — Vol. 309(23). — P.2457—2464.
43. *Vorselaars, A.D.M.* Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis / A.D.M. Vorselaars, A. Verwoerd, C.H.M. van Moorsel [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43(2). — P.602—609.
44. *Wells, A.U.* Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards / A.U. Wells, N.Hirani // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P.v1—v58.
45. *Yablonsky, P.* Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy / P. Yablonsky, I. Kusnetsov, V. Pishchik [et al.] // Europ. Resp. J. — 2000. — Vol. 16 (supl.31). — P.5731.
46. *Yim, A.P.* VATS major pulmonary resection revisited — controversies, techniques, and results / A.P. Yim // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 74(2). — P.615—623.

Поступила 18.06.2014

Продолжение в следующем номере журнала ВСКМ
(2014. Том 7. № 5).