

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА: РЕЗЮМЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз)

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 ОВСЯННИКОВ, 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: dmitripetrov@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. Москвы, 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 II. Diagnosis, Treatment, Prognosis)

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: igortyrin@gmail.com

ANDREY L. CHERNIAYEV, 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 II. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

В связи с трудностями клиничко-лабораторного распознавания саркоидоза различных органов, решающая

роль в его диагностике принадлежит методам медицинской визуализации, которые включают в себя традиционные рентгенологические методики, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы, ультразвуковое ис-

следование (УЗИ), в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов.

Традиционные рентгенологические методы важны при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза, осуществляется проверочная флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях. На рентгенограмме больного с внутригрудным саркоидозом обнаруживают симметричное увеличение лимфатических узлов корней легких и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространенностью патологического процесса на снимках. Рентгенологические стадии не отражают хронологии процесса, их вернее называть типами или вариантами течения процесса.

Компьютерная томография (КТ). Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп центрального средостения и корней легких. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие четкие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. При значительном увеличении лимфоузлов, обуславливающих внешнюю компрессию бронхов, в легких могут появиться изменения, характерные для гиповентиляционных и ателектатических нарушений. Наиболее характерным признаком саркоидоза является диссеминация смешанного, очагового и интерстициального характера. У большинства больных отмечается полиморфизм очаговых изменений. Одним из проявлений активного саркоидоза при ВРКТ может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации.

Четвертая стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией легочной ткани различной степени с формированием плевропневмоцирроза, дистрофическими изменениями, развитием сотового легкого или эмфиземы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии. МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.

Из радионуклидных методов исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоноскintiграфию с MMA-Tc-99m и позитивную пульмоноскintiграфию с цитратом Ga-67. Скintiграфические методы позволяют уточнить распространенность и степень активности воспалительного процесса у больных с различным течением саркоидоза органов дыхания.

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

Инвазивные методы диагностики

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

Бронхоскопические:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хирургические методы биопсии

Торакотомия с биопсией легкого и внутригрудных лимфатических узлов. Так называемая «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, чаще используется ее более 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 легких, лимфатических узлах средостения как доброкачественный. Подозрительными случаями являются единичные асимметричные округлые тени в сочетании с лимфаденопатией средостения, зачастую являющиеся у лиц старше 50 лет проявлениями бластоматозного процесса. В таких случаях диагноз саркоидоза органов дыхания является гистологической находкой в стенах онкологических учреждений. Торакотомия позволяет получить наилучший доступ к органам грудной полости, однако всегда должна производиться оценка рисков общей анестезии, хирургической травмы, длительной госпитализации. Типичными осложнениями торакотомии являются гемоторакс, пневмоторакс, формирование бронхоплевральных фистул, плевроторакальных свищей. Летальность от такого вида хирургического вмешательства составляет по разным данным от 0,5 до 1,8%.

Видеоторакоскопия/видеоассистированная торакоскопия (VATS). Существуют следующие разновидности малоинвазивных внутригрудных вмешательств:

- Видеоторакоскопические операции, при которых совмещенный с видеокамерой торакоскоп и инструменты вводят в плевральную полость через торакотомии.

- Операции с видеоассистированным сопровождением, когда сочетают мини-торакотомию (4—6 см), и торакоскопию, что позволяет иметь двойной обзор оперируемой зоны и использовать традиционные инструменты.

Эти методики малоинвазивных вмешательств существенно сократили сроки госпитализации пациентов, количество послеоперационных осложнений.

Медиастиноскопия. Процедура малотравматична, высокоинформативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов,

существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии.

ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

Применение лекарственных средств

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, 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. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение. При установленном диагнозе «саркоидоз», отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных о быстром прогрессировании заболевания предпочтительным является активное наблюдение (*таблица*).

Положения в лечении саркоидоза, имеющие уровни доказательности:

1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].

2. Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при легких нарушениях функции легких и стабильном состоянии [D].

3. Оральные кортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, требующих лечения [B].

4. Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в дозе 0,5 мг/кг/сут на 4 нед, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6—24 мес [D].

5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бисфосфонаты [D].

6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. Их

Возможные режимы медикаментозного лечения саркоидоза

Лекарственные препараты	Путь введения и кратность приема	Дозировка	Длительность курса, нед
Глюкокортикостероиды	<i>Per os</i> ежедневно	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг за 6—8 нед	36—40
Глюкокортикостероиды	<i>Per os</i> через день	Начальная доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг за 6—8 нед	36—40
Глюкокортикостероиды+хлорохин	<i>Per os</i> ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно; 0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно	32—36
Глюкокортикостероиды+альфа-токоферол	<i>Per os</i> ежедневно	0,5—0,75 мг/кг/сут постоянно; 0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32—36
Метотрексат	<i>Per os</i> 1 раз в неделю	До 25 мг постоянно 1 раз в нед; через сутки 5 мг фолиевой кислоты	32—40
Пентоксифиллин	<i>Per os</i> ежедневно	0,6—1,2 г в сут на 3 приема	24—40
Пентоксифиллин	<i>Per os</i> ежедневно	0,3—1,2 г в сут на 3 приема;	24—40
Альфа-токоферол	<i>Per os</i> ежедневно	0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	
Альфа-токоферол	<i>Per os</i> ежедневно	0,3—0,5 мг/кг/сут постоянно	32—40

Примечание. *Дозы глюкокортикостероидов указаны в пересчете на преднизолон.

можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью [D].

7. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания, имеются серьезные сопутствующие заболевания тяжелого течения (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, глаукома, катаракта, язвенная болезнь) или развиваются тяжелые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [С].

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

Эфферентные методы терапии

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

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

Легочная гипертензия при саркоидозе

Определение и классификация. Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) в покое >25 мм рт.ст. (при нормальном давлении в левом предсердии). Согласно современной классификации, ЛГ при саркоидозе относится к 5-му классу ЛГ (группа с различными причинами ЛГ) и обычно рассматривается отдельно от ЛГ при респираторных заболеваниях, например, таких как интерстициальные или обструктивные заболевания легких (группа 3). Основой для такой стратификации является относительно частое развитие тяжелой ЛГ у больных саркоидозом, даже в отсутствие выраженных паренхиматозных изменений легких; причиной такой

ЛГ может быть прямое вовлечение легочных сосудов в воспалительный процесс.

«Золотым стандартом» в оценке срДЛА и, следовательно, диагностике ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Однако данная инвазивная методика ассоциирована с небольшим, но стабильным риском для пациента с ЛГ, поэтому чаще всего в клинической практике используются неизвазивные методы оценки ЛГ. Трансторакальная доплерэхокардиография (ЭхоКГ) широко распространена для расчета систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому ДЛА (СДЛА). СДПЖ можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. СДПЖ, оцененное с помощью ЭхоКГ, хорошо коррелирует с систолическим ДЛА, измеренным при катетеризации правого желудочка, и имеет высокую чувствительность в диагностике ЛГ (>85%). ЛГ при саркоидозе является независимым предиктором летальности. Описания отдельных случаев показывают, что такая ЛГ при саркоидозе резистентна к стероидной терапии, кроме того, ЛГ повышает риск смерти у больных, ожидающих трансплантацию легких.

Терапия ЛГ при саркоидозе. Терапия кортикостероидами и цитостатиками обычно не приводит к снижению давления в легочной артерии при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое легкое»). Назначение кислорода больным ЛГ на фоне саркоидоза показано при хронической гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст.), при этом дозу титруют до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор. Проспективные когортные исследования показали, что длительная терапия варфарином улучшает выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, обусловленной хронической тромбоземболической болезнью. Однако нет данных, которые оценивали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГ на фоне саркоидоза. В небольших ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях продемонстрированы хорошие возможности лечения ЛГ при саркоидозе при применении таких препаратов, как элопростенол, илопрост, бозентан и силденафил (уровень D). Данные препараты должны с осторожностью назначаться пациентом с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией.

Прогнозирование течения саркоидоза

В своем течении саркоидоз может иметь следующие варианты:

- спонтанная регрессия;
- регрессия в процессе лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- рецидив.

Обострение — это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса.

Рецидив — это возобновление активного процесса через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии.

Частота спонтанных ремиссий — показатель, который очень широко варьирует от 12 до 80%, что

требует особо внимательного и осторожного отношения к термину «спонтанная инволюция». Под спонтанной инволюцией следует понимать пусть медленное, но неуклонное обратное развитие патологического процесса, документированное объективными методами исследования и представленная естественному течению без применения терапевтических мер.

Рецидивирующее течения саркоидоза отмечено в 15—68% случаев. Столь значительный разброс показателей связан со многими факторами: формой и стадией процесса, режимом и методом лечения, сопутствующими и фоновыми заболеваниями и т.д. Не последнюю роль играет длительность наблюдения: чем дольше наблюдение, тем чаще удается регистрировать рецидив.

Благоприятные прогностические факторы при саркоидозе

Клинические признаки: бессимптомность болезни, острое или подострое начало с высокой температурой тела, синдром Лефгрена, молодой возраст, отсутствие внелегочных поражений, спонтанная ремиссия после первичного выявления, эффективность начального курса невысоких доз СКС, проведение полноценного (не менее 9 мес) курса СКС и ремиссия более трех лет (спонтанная или после лечения).

Лабораторные признаки: сохранение туберкулиновой чувствительности, высокая активность кислой фосфатазы лейкоцитов, нормальная йод-поглотительная функция щитовидной железы, высокий лимфоцитоз жидкости БАЛ, абсолютное число полиморфноядерных нейтрофилов не больше $0,2 \times 10^4$ клеток в 1 мл, высокий уровень продукции IL-6 и TNF-альфа макрофагами жидкости БАЛ, фосфолипиды жидкости БАЛ выше 30 ммоль/л.

Рентгенологические признаки: рентгенологическая стадия I, реже — II.

Внелегочные проявления: *Erythemanodosum*, передний увеит, паралич Белла без других неврологических признаков.

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

Неблагоприятные прогностические факторы при саркоидозе

Клинические признаки: наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет.

Анамнестические данные: старший возраст при выявлении, афро-американцы или скандинавы; экологические факторы (пыль и химическое воздействие), гиперинсоляция, стрессовые ситуации. Изначально хроническое течение заболевания. Факт применения СКС в прошлом, недостаточно эффективный результат первого в жизни курса СКС-терапии, рецидив после лечения стероидами. Курс противотуберкулезной терапии без подтвержденного туберкулеза.

Лабораторные признаки: лимфопения (абсолютная лимфопения), палочкоядерный сдвиг, повышение фибриногена и кальция крови, гипоальбуминемия, повышение γ -глобулинов выше 25%, глубокое угнетение Т-клеточного иммунитета, выявление зернистых форм МБТ в мокроте, ЖБАЛ или крови; большее содержание нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, снижение диф-

фузионной способности легких, снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ на момент выявления.

Рентгенологические признаки: рентгенологические стадии III или IV, саркоидоз легких без поражения лимфатических узлов, значительное увеличение ВГЛУ при выявлении, выраженная деформация легочного рисунка, наличие прогрессирующего сетчатого фиброза, плевральные изменения.

Бронхоскопические признаки: стеноз и деформация просветов бронхов, саркоидозные поражения слизистой бронхов, высыпание гранул и бляшек в стенке бронха.

Внелегочные проявления: *Lupuspernio*, задний увеит, кисты костей рук, саркоидоз сердца, *Cor pulmonale*, тахикардия в течение длительного времени, поражение синусов, неврологические признаки без паралича Белла, нефролитиаз.

Генетика: АПФ-генотип DD.

Вероятность рецидивов увеличивается в случаях отсутствия спонтанной ремиссии после первичного выявления, после применения СКС в прошлом, возникновения рецидива после завершения первичного лечения, после первичного курса лечения СКС до 4 мес и низкой чувствительности к СКС, а также таких признаков, как нервно-эмоциональное напряжение, женский пол, возраст старше 40 лет, сопутствующие фоновые заболевания, наличие крепитации, свистящих хрипов, эозинофилии периферической крови, низкий (менее 200 нмоль/л) уровень кортизола крови, гипотиреоз, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 65%, при изначально большой распространенности поражения легких, наличия ультрамелких форм микобактерий туберкулеза в мокроте, крови или лаважной жидкости, выраженное угнетение Т-клеточного иммунитета, пневмонический и интерстициальный варианты внутригрудного саркоидоза.

Большинство обострений саркоидоза в (2/3 случаев) возникали в ближайшие 4—6 мес после окончания основного курса лечения. В этот период необходим тщательный регулярный клинико-рентгенологический, лабораторный и функциональный контроль, чтобы не упустить начальных проявлений реактиваций саркоидоза. Своевременное выявление позволяет быстро решить вопрос о лечении и/или наблюдении за этими пациентами.

Медицинская правовая база ведения больных саркоидозом и экспертиза трудоспособности

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 № 77-ФЗ; Постановлением Правительства РФ от 25.12.2001 № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»; приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109, приказом Минздрава РФ от 14.07.2003 № 312 «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.1995 № 324 и от 02.02.1998 № 33» в Российской Федерации упразднена VIII группа диспансерного учета больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях.

Ведение больных саркоидозом в настоящее время рекомендуется проводить врачам общей практики при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и

врачей других специальностей в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

Примерные критерии оценки состояния трудоспособности больных саркоидозом

Критериями определения III группы инвалидности служат:

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;

- дыхательная недостаточность I и II степени, если в работе этих больных по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;

- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

Критерии определения II группы инвалидности:

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;

- формирование легочного сердца;

- дыхательная недостаточность II степени;

- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, плохо поддающихся эффективному лечению;

- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

Критерии определения I группы инвалидности:

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);

- легочное сердце в фазе декомпенсации;

- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;

- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек не поддающихся эффективному лечению;

- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с кортикостероидной зависимостью.

Представленные критерии могут служить ориентиром при направлении больных для проведения медико-социальной экспертизы.

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. — С.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-Медия, 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. Визель, А.А. 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, № 3. — С.56—60.
10. Пульмонология: клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭТАР-Медиа, 2009. — 336 с.
11. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭТАР-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.: Издат. холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.
15. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. — Казань: ФЭН, 2004. — 348 с.
16. Визель, А.А. Саркоидоз и поражение органов системы пищеварения / А.А. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. II, вып. 1. — С.43—50.
17. Суслина, З.А. Нейросаркоидоз / З.А. Суслина, Б.А. Кистенев, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. — 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. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы / Е.И. Шмелев // 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>
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 Cardio-Thoracic Surgery.* — 2005. — Is. 0324.
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. — Monograph 14. — 257 p.
31. Lewis, R.J. Imaged thorascopic lung biopsy / R.J. Lewis, R.J. Caccavale, G.E. Sisler // *Chest*. Jul. — 1992. — Vol. 102(1). — P.60—62.
32. Tukey, M.H. MPH 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, N.S. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review / N.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 thorascopic 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 / ed. by M. Drent, U. Costabel. — 2005. — Vol. 32. (Monography ERS).
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.
3. Daurov, B.I. Sarkoidoz / B.I. Daurov. — M.: Overlei, 2006. — 264 s.
4. Disseminirovannye zabolevaniya legkih / pod red. prof. M.M. Il'kovicha. — M.: GEOTAR-Mediya, 2011. — 480 s.
5. Il'kovich, M.M. Sarkoidoz organov dyhaniya / M.M. Il'kovich, L.N. Novikova, V.S. Luchkevich. — SPb., 1996. — 66 s.
6. Intersticial'nye bolezni legkih / pod red. N.A. Muhina. — M.: Littera, 2007. — 432 s.
7. Intersticial'nye zabolevaniya legkih: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. M.M. Il'kovicha, A.N. Kokosova. — SPb.: Nordmedizdat, 2005. — 560 s.
8. Vizeľ', A.A. Porazhenie serdechno-sosudistoi sistemy pri sarkoidoze / A.A. Vizeľ', N.B. Amirov, F.A. Mingaleev, R.N. Amirova // *Vestnik mezhrregional'nogo kliniko-diagnosticheskogo centra*. — 2004. — T. III, vyp. 1. — S.129—134.
9. Potanin, A.V. Invazivnaya diagnostika pri sindromah vnutrigrudnoi limfadenopatii i disseminacii / A.V. Potanin, I.Yu. Vizeľ', V.P. Potanin, A.A. Vizeľ' // *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. — 2011. — T. 4, № 3. — S.56—60.
10. Pul'monologiya: klinicheskie rekomendacii / pod red. A.G. Chuchalina. — M.: GETAR-Media, 2009. — 336 s.
11. Pul'monologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. A.G. Chuchalina. — M.: GETAR-Media, 2013. — 800 s.
12. Rabuhin, A.E. Sarkoidoz / A.E. Rabuhin, M.N. Dobrohotova, N.S. Tonitrova. — M.: Medicina, 1975. — 175 s.
13. Sarkoidoz / pod red. A.G. Homenko, O. Shvaigera. — M.: Medicina, 1982. — 296 s.
14. Sarkoidoz: monografiya / pod red. A.A. Vizelya (Seriya monografii Rossiiskogo respiratornogo obschestva; gl. red. serii A.G. Chuchalin). — M.: Izdat. holding «Atmosfera», 2010. — 416 s.
15. Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike / pod red. A.A. Vizelya. — Kazan': FEN, 2004. — 348 s.
16. Vizeľ', A.A. Sarkoidoz i porazhenie organov sistemy pischevareniya / A.A. Vizeľ', N.B. Amirov // *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. — 2010. — T. II, vyp. 1. — S.43—50.
17. Suslina, Z.A. Neirosarkoidoz / Z.A. Suslina, B.A. Kistenev, M.Yu. Maksimova, V.A. Morgunov. — M.: MEDpress-inform, 2009. — 208 s.
18. Torakalnaya hirurgiya: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. L.N. Bisenkova. — SPb.: Gippokrat, 2000. — S.85—114.
19. 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. Shmelev, E.I. Differencial'naya diagnostika disseminirovannyh zabolevanii legkih neopuholevoi prirody / E.I. SHmelev // *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.org>
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.

REFERENCES

1. 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.
2. Vizeľ', I.Yu. Sostoyanie bol'nyh sarkoidozom v ishodno i 10 let spustya pri razlichnoi taktike ih vedeniya (mul'ticentrovai analiz) / I.Yu. Vizeľ', E.I. Shmelev, O.P. Baranova [i dr.] // *Pul'monologiya*. — 2012. — № 4. — S.29—33.

27. *De Leyn, P.* Conventional mediastinoscopy / P. De Leyn // Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery. — 2005. — Is. 0324.
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. — Monograph 14. — 257 p.
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.* MPH 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, N.S.* Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review / N.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* / ed. by M. Drent, U. Costabel. — 2005. — Vol. 32. (Monography ERS).
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