

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

КАФЕДРА
Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны> по теме: <Саркоидоз>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

1.04.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

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

Реферат на тему: Саркоидоз лёгких

Выполнила: ординатор 1-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Определение.....	3
Этиология	4
Морфология.....	5
Диагностика.....	7
Лечение.....	19
Список использованной литературы.....	22

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением с определённой частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа). Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику. Различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения (фенотипам) болезни.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации
 - a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений
 - b. С преобладанием внелёгочных поражений
 - c. Генерализованный
2. По особенностям течения
 - a. С острым началом заболевания (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
 - b. С изначально хроническим течением.
 - c. Рецидив.
 - d. Саркоидоз детей в возрасте до 6 лет.
 - e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению.

В настоящее время саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV). Эта классификация применяется в большинстве зарубежных и части отечественных работ и включена в международное соглашение.

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

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

лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов и генерализованный саркоидоз. Для описания течения заболевания используют понятия активной фазы (прогрессирования), фазы регрессии (спонтанной или под влиянием лечения) и фазы стабилизации (стационарной фазы). В качестве осложнений описывают стенозы бронхов, ателектазы, легочную и легочно-сердечную недостаточность. Как исход процесса рассматривают пневмосклероз, эмфизему лёгких, в т.ч. буллезную, фиброзные изменения корней.

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

МОРФОЛОГИЯ

Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулёма – компактное скопление мононуклеарных фагоцитов – макрофагов и эпителиоидных клеток, с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них. Процессы трансформации и дифференциации клеток регулируются цитокинами.

Чаще других органов саркоидоз поражает лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы (до 90% наблюдений). Каждая гранулёма при саркоидозе проходит несколько стадий развития:

- 1) раннюю — скопление макрофагов, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов
- 2) гранулёму со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии
- 3) эпителиоидно-лимфоцитарную гранулёму
- 4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», а в последующем – клеток Пирогова-Ланханса)
- 5) ранний клеточный некроз в центре гранулёмы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроза эпителиальных клеток
- 6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный некроз
- 7) гранулёма с парциальным фиброзом, иногда напоминает амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна
- 8) гиалинизирующая гранулёма. Однако в биоптатах практически всегда обнаруживают гранулёмы на различных стадиях развития и соответствия между клинико-рентгенологической и морфологической стадией процесса при саркоидозе нет.

Процесс организации гранулём начинается с периферии, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид. Отечественные авторы выделяют три стадии формирования гранулёмы – пролиферативную, гранулёматозную и фиброзно-гиалинозную. Гранулёмы при саркоидозе обычно более мелкого размера, чем при

туберкулёзе, и для них не характерно слияние. При саркоидозе возможно развитие центрального некроза в 35% наблюдений, однако, он, как правило, точечный, плохо визуализирующийся. При этом в центре гранулёмы возможно скопление клеточного детрита, некротизированных гигантских клеток. Мелкие некробиотические фокусы или единичные апоптозные клетки не следует расценивать как фиброз. В начальной стадии формирования некроза можно обнаружить нейтрофилы. Саркоидные гранулёмы заживают либо путём характерного концентрического фиброзирования, либо в виде гомогенных гиалиновых тел. В отличие от саркоидоза туберкулезные гранулёмы заживают в виде линейных или звездчатых рубчиков, либо на их месте остаются лимфогистиоцитарные скопления.

Моноциты, тканевые макрофаги и эпителиоидные клетки имеют общее происхождение и относятся к моноклеарной фагоцитарной системе. Эпителиоидные клетки крупнее макрофага, их размер составляет 25-40 мкм, имеют центрально или эксцентрично расположенное ядро с ядрышками, гетерохроматином. Значительное число лимфоцитов в ткани лёгких при саркоидозе представлено преимущественно Т-клетками. Лимфоциты, как правило, многочисленны и хорошо видны в гистологических срезах по периферии гранулём.

Гигантские клетки образуются при слиянии моноклеарных 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-Лангханса. Иногда гигантские клетки могут содержать в цитоплазме включения, такие как астероидные тельца, тельца Шауманна или кристаллоидные структуры.

Астероидные включения также встречаются в цитоплазме гигантских клеток при различных гранулёматозах. В саркоидных гранулёмах их выявляют у 2-9% пациентов. При саркоидозе встречаются также тельца Хамазаки-Везенберга. Эти тельца обнаруживают в гранулёмах, в зонах периферических синусов лимфоузлов внутри гигантских клеток и внеклеточно. Их также называют желтые или спиральные тельца. Это овальные, округлые или вытянутые структуры размером 0,5-0,8 мкм, содержащие липофусцин. Щелевидные (игольчатые) кристаллоидные структуры, являющиеся кристаллами холестерина встречаются более чем у 17% пациентов с саркоидозом. Также при саркоидозе описывают наличие центросфер – определяющиеся кластеры вакуолей в цитоплазме гигантских клеток. При окраске гематоксилином и эозином эти структуры могут напоминать грибы.

При исследовании биоптатов бронхов и лёгких при гранулёматозных заболеваниях, как правило, обнаруживают диссеминированное поражение с васкулитом, периваскулитом, перибронхитом; гранулёмы чаще всего локализуются в межальвеолярных перегородках, иногда диагностику затрудняет развивающийся фиброз. Гранулёматозное поражение бронхов и бронхиол при саркоидозе встречается часто и описано у 15-55% пациентов. При этом слизистая оболочка бронхов может быть не изменена, в ряде наблюдений имеет место ее утолщение, отек, гиперемия. Исследование бронхобиопсий подтверждает наличие гранулём в стенке бронха в 44% при неизменённой слизистой оболочке и в 82% - при эндоскопически видимых изменениях. Гранулёматозное поражение бронхов может приводить к бронхоконстрикции с последующим развитием ателектазов. Бронхоконстрикция также может быть связана с развитием фиброза и, крайне редко, – со сдавлением бронхов увеличенными лимфатическими узлами.

ЭТИОЛОГИЯ

Ни одно руководство в настоящее время не даёт точной информации об этиологии этого заболевания, ограничивая их рядом гипотез.

Гипотезы, связанные с инфекционными факторами. Фактор инфекции при саркоидозе рассматривают, как триггер: постоянная антигенная стимуляция может вести к нарушению регуляции выработки цитокинов у генетически предрасположенного к такой реакции индивидуума. На основании результатов опубликованных в мире исследований к триггерам саркоидоза могут быть отнесены:

- микобактерии (классические и фильтрующиеся формы)
- *Chlamydomphila pneumoniae* ;
- *Borrelia burgdorferi* – возбудитель Лаймской болезни;
- *Propionibacterium acnes* бактерии комменсалы кожи и кишечника здорового человека;
- отдельные виды вирусов: вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус JC (John Cunningham).

Значимость теории триггера подтверждается возможностью передачи саркоидоза от животного к животному в эксперименте, при трансплантации органов у человека

Гипотезы, связанные с окружающей средой. Вдыхание металлической пыли или дыма может вызвать гранулематозные изменения в лёгких, сходные с саркоидозом. Способностью стимулировать образование гранулём обладают пыль алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов (лантанидов), титана и циркония. В международном исследовании ACCESS был установлен повышенный риск развития саркоидоза среди лиц, занятых в промышленности, связанной с воздействием органической пыли, особенно среди людей с белой кожей. Повышенный риск саркоидоза был отмечен среди работавших со строительными и садовыми материалами, а также среди педагогов. Риск саркоидоза был выше также среди лиц, работавших в контакте с детьми. Появились отдельные работы, связывающие саркоидоз с вдыханием порошка тонера. Американские исследователи отмечали, что встречаются вполне убедительные исследования, свидетельствующие о том, что сельскохозяйственная пыль, плесень, работа на пожарах и военная служба, связанные с контактом со смешанной пылью и дымом являются факторами риска развития саркоидоза.

Фактор курения при саркоидозе имеет два разных последствия. В целом среди курильщиков саркоидоз встречался достоверно реже, однако курильщики, страдавшие саркоидозом имели более низкие значения функции внешнего дыхания, чаще встречались интерстициальные изменения, более высоким был уровень нейтрофилов в жидкости БАЛ. У злостных курильщиков диагноз ставится поздно, поскольку саркоидоз скрывали другие симптомы.

Гипотезы, связанные с наследственностью. Предпосылками к возможной наследуемой восприимчивости к саркоидозу служат семейные случаи этого заболевания, первый из которых был описан в Германии у двух сестёр в 1923 году. Члены семей больных саркоидозом имеют в несколько раз больший риск заболеть саркоидозом, чем остальные люди из той же популяции. В мультицентровом исследовании ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) было показано, что среди родственников больного саркоидозом первого и второго уровня риск заболевания заметно выше, чем в популяции в целом. В США среди афро-американцев семейный саркоидоз встречается в 17% случаев, а среди белых – в 6%. Феномен семейного саркоидоза допускает наличие конкретных генетических причин.

Наиболее вероятными наследственными факторами являются:

- локусы хромосом, ответственные за лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA);
- полиморфизм генов фактора некроза опухоли – TNF–альфа;
- полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR);
- другие гены (имеются пока отдельные публикации).

Роль макрофагов и лимфоцитов, ключевые цитокины. Основу иммунопатогенеза саркоидоза лёгких составляет реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот тип иммунного воспаления представляет собой эффекторную фазу специфического клеточного ответа. Классическая реакция ГЗТ включает следующие процессы иммунореактивности: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла и тканей в очаг ГЗТ, активацию функций альвеолярных макрофагов лимфокинами, элиминацию причинного антигена и повреждение тканей продуктами секреции активированных макрофагов и лимфоцитов. Наиболее часто эффекторным органом воспаления при саркоидозе являются лёгкие, также могут наблюдаться поражения кожи, сердца, печени, глаз и других внутренних органов.

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокинсекретирующей функции Th2-лимфоцитов и к усилению секреции Th1-лимфоцитами IFN- γ , TNF- α , IL-3, GM-CSF, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только стимуляции их продукции, но и их миграции из кровяного русла в очаг воспаления. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обуславливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют TNF- α . В дальнейшем некоторые эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки.

Гранулематозный тип воспаления, в основе которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1 типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в лёгких является IL-12. Взаимодействие IL-12 со специфическими рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов приводит к активации синтеза γ -INF и развитию клона Th1-клеток.

Прогрессирующее течение саркоидоза характеризуют следующие показатели:

1. Высокие уровни хемокинов в ЖБАЛ и в супернатантах клеток ЖБАЛ – CXCL-хемокинов (MIP-1, MCP-1, RANTES), а также CCL-хемокина - IL-8. Именно эти хемокины ответственны за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань.
2. Повышенные уровни экспрессии IL-2 и INF- γ , а также CXCR3, CCR5, IL-12R, IL-18R CD4+-лимфоцитами ЖБАЛ.
3. Наибольшей прогностической ценностью обладает уровень синтеза TNF- α альвеолярными макрофагами. С помощью этого критерия можно выделить группу больных, у которых в ближайшее время заболевание будет прогрессировать и может перейти в стадию формирования пневмофиброза.

ДИАГНОСТИКА

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), креатинин, азот мочевины крови
- Общий анализ мочи
- ЭКГ (по показаниям мониторинг по Холтеру)
- Обследование у офтальмолога
- Туберкулиновые кожные пробы

Поражение легких выявляют в 90% случаев. Характерные симптомы: одышка и сухой кашель. При фиброзно-кистозном саркоидозе легких кашель будет влажным, возможно кровохарканье. У некоторых больных возможна нетипичная боль в грудной клетке, которая не купируется глюкокортикостероидами. Эта боль может появляться как при нагрузке, так и в покое. Ее возможная причина – выраженная медиастинальная лимфаденопатия. При аускультации в 20% случаев выслушиваются свистящие сухие или влажные хрипы.

Сбор анамнеза, жалобы. Наиболее ярко своё состояние описывают пациенты с остро текущим саркоидозом — *синдромом Лёфгрена*, который легко распознаётся на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита голеностопов и двусторонней лимфаденопатии корней лёгких, хорошо видимой на прямой и боковой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки.

Слабость. Частота усталости, утомляемости варьирует от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы и может не иметь прямой корреляции с поражением тех или иных органов, вовлечённых в гранулематозный процесс.

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

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

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

Лихорадка — характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Валденстрёма (Heerfordt-Waldenström) — «увеопаротидной лихорадки», когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических

узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла). Частота лихорадки при саркоидозе варьирует от 21% до 56%.

Интерпретации результатов лабораторных исследований и дополнительных тестов.

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

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

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

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). При гранулёматозных заболеваниях локальная стимуляция макрофагов ведёт к аномальной секреции АПФ. Определение активности АПФ в крови занимает 5–10 минут. При взятии крови из вены для этого исследования нельзя накладывать жгут на слишком длительное время (более 1 мин), поскольку это искажает результаты. За 12 часов до взятия крови пациент не должен пить и принимать пищу. В основу определения АПФ положен радиоиммунный метод. Для лиц старше 20 лет нормальными считаются значения от 18 до 67 единиц в 1 литре (и/л). У людей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.

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

Уровень кальция в крови и моче. Нормальные величины содержания кальция в сыворотке крови следующие: *общий* 2,0—2,5 ммоль/л, *ионизированный* 1,05—1,30 ммоль/л; в моче — 2,5 – 7,5 ммоль/сут; в спинномозговой жидкости — 1,05 – 1,35 ммоль/л; в слюне — 1,15 – 2,75 ммоль/л. Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза, вызванное гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D3 или 1,25(OH)2D3) макрофагами в месте гранулёматозной реакции. Гиперкальцийурия встречается гораздо чаще. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются

поводом для начала лечения. В это связи следует быть осторожными с пищевыми добавками и витаминными комплексами, содержащими повышенные дозы витамина D.

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

Туберкулиновая проба входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе даёт отрицательный результат. При лечении СКС больных саркоидозом ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Отрицательная проба Манту имеет высокую чувствительность для диагностики саркоидоза. Вакцинация БЦЖ, проведённая в детском возрасте, не имеет корреляций с туберкулиновой реакцией у взрослых. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в предполагаемом случае саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения сопутствующего туберкулёза. Значимость Диаскинтеста (внутрикожного введения аллергена туберкулёзного 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 объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ₁ и их соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей — пиковой (ПОС), и мгновенных на уровне 25%, 50% и 75% от начала форсированного выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Кроме того целесообразно определять среднюю объёмную скорость на участке от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении.

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

Оценка растяжимости лёгких, 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 лёгких.

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

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

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

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

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

Нарушения газообмена при саркоидозе могут быть выявлены при определении насыщения крови кислородом (сатурации, SaO₂) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). У больных с II и выше стадией саркоидоза может быть снижена 6MWD. Факторами, ограничивающими эту дистанцию, были ФЖЕЛ, сатурация во время нагрузки и результат самооценки состояния респираторного здоровья.

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

Нагрузочные кардиопульмональные тесты являются более чувствительными индикаторами раннего выявления заболевания лёгких, чем лёгочные функциональные исследования у больных саркоидозом. Изменения газообмена при нагрузке может быть наиболее чувствительным методом, отражающим распространённость саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной ёмкости (VO₂max) на 20-30%. Это отмечено у больных как с нормальной, так с нарушенной ФВД, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из ЦНС.

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

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

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

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

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

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

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

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

Четвертая стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием плевропневмоцирроза, дистрофическими изменениями, развитием сотового лёгкого или эмфиземы. В большинстве случаев в лёгочной ткани формируются обширные участки пневмосклероза в виде зон уплотнения лёгочной ткани с видимыми в них расширенными и деформированными воздушными просветами бронхов. Такие изменения обычно наблюдаются в верхних долях, в прикорневой области. Объем верхних долей уменьшается. Что приводит к вздутию кортикальных и наддиафрагмальных отделов

лёгких, а в наиболее тяжелых случаях – к формированию буллезной эмфиземы и сотового легкого.

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

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

Однако радионуклидное исследование не является методом нозологической диагностики и положительный результат пневмоскintiграфии с цитратом Ga-67 не является диагностическим для саркоидоза, поскольку повышенное накопление РФП в лёгких и ВГЛУ обнаруживается при опухолях, метастатическом поражении, различных воспалительных и гранулематозных заболеваниях, туберкулезе.

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

Эндоскопическое ультразвуковое исследование с выполнением чрезпищеводной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения становится в настоящее время наиболее перспективным методом дифференциальной диагностики лимфаденопатии. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоехогенная с атипичным кровотоком. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

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

Саркоидоз относится к заболеваниям, при которых только исследование тканевого материала позволяет получить диагностически значимые данные, в отличие от туберкулёза и некоторых онкологических заболеваний лёгких, когда возможно

исследовать естественные выделения (мокроту) на содержание возбудителя или опухолевых клеток.

В идеале диагноз саркоидоза устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицированных (без некроза) эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате лёгочной ткани и/или лимфатического узла, и/или слизистой бронхов.

У больных саркоидозом лёгких следует проводить морфологическую верификацию диагноза во всех случаях сразу после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или лёгочной ткани, не зависимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Чем острее процесс и меньше его длительность, тем больше вероятность получения биоптата, содержащего типичные для этого заболевания структуры (неказеифицированные эпителиоидноклеточные гранулёмы и клетки инородных тел).

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

Бронхоскопические:

- Чрезбронхиальная биопсия лёгких (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 лёгочной ткани, но у больных саркоидозом достаточно эффективна и при рентгенологически интактной лёгочной 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 выбирается заранее по данным компьютерной томографии. Проводится только при значительном увеличении ВГЛУ определенных групп.

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

- ✓ Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия по контролю эндобронхиальной сонографии ЭБУС-ТТАБ (международная аббревиатура - EBUS-TBNA) . Осуществляется во время бронхоскопии УЗИ-бронхоскопом.

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

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

- Прямая биопсия слизистой бронхов (прямая биопсия). Проводится соскабливание слизистой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии изменений слизистой, характерных для саркоидоза.
- Щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия). Проводится скарификация и снятие слоя слизистой бронхов специальной щеткой. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой.
- Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), для получения бронхоальвеолярного смыва (синоним - жидкость бронхоальвеолярного лаважа), 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 лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов.

Так называемая «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, чаще используется её более щадящий вариант — миниторакотомия, также позволяющая забрать фрагменты легкого и лимфатические узлы любой группы.

При операции используют эндотрахеальный наркоз и применяют переднебоковую торакотомию через 4-е или 5-е межреберье обеспечивающую оптимальный подход к элементам корня лёгкого.

Показаниями для такого вида оперативного вмешательства является невозможность на дооперационном этапе классифицировать процесс в ткани лёгких, 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.

Относительными противопоказаниями как и для любой полостной операции являются нестабильное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной системы, тяжелые заболевания печени, почек, коагулопатии, декомпенсированный сахарный диабет и пр.

Торакотомия сопровождается длительным послеоперационным этапом восстановления. Пациенты в большинстве случаев жалуются на боли в области послеоперационного рубца, чувство онемения в дерматоме по ходу поврежденного межреберного нерва, сохраняющиеся до полугода и, в некоторых случаях, пожизненно.

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/видео-ассистированная торакоскопия (VATS).

Существуют следующие разновидности малоинвазивных внутригрудных вмешательств:

- Видеоторакоскопические операции, при которых совмещённый с видеокамерой торакоскоп и инструменты вводят в плевральную полость через торакопорты,
- Операции с видеоассистированным сопровождением, когда сочетают миниторакотомию (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.

Абсолютными противопоказаниями для проведения видеоторакоскопии являются облитерация плевральной полости-фиброторакс, нестабильная гемодинамика и шоковое состояние пациента.

Относительными противопоказаниями являются: невозможность проведения раздельной вентиляции лёгких, предшествующие торакотомии, большой объем поражения плевры, коагулопатии, ранее проводимая лучевая терапия новообразований легкого и планы на резекцию легкого в будущем.

Медиастиноскопия.

Процедура малотравматична, высоко информативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов, существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии.

Абсолютные противопоказания: противопоказания для проведения наркоза, экстремальный кифоз грудного отдела позвоночника, наличие трахеостомы (после ларингэктомии); синдром верхней полой вены, предшествующая стернотомия, медиастиноскопия, аневризма аорты, деформации трахеи, тяжелые поражения шейного отдела спинного мозга, лучевая терапия средостения и органов шеи.

Алгоритм использования биопсий:

- сначала выполняются эндоскопические (бронхоскопические или чрезпищеводные) биопсии, если есть изменения слизистой бронхов, - прямая биопсия и браш=биопсия участков слизистой. При выявлении увеличенных ВГЛУ, доступных для аспирационной биопсии выполняется еще и КЧИП ВГЛУ или EBUS-TBNA и/или чрезпищеводная EUS-b-FNA
- хирургические биопсии выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATS резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из-за малого числа доступных групп ВГЛУ).

Противопоказанием для всех видов эндоскопических биопсий являются все противопоказания для проведения бронхоскопии и дополнительно – нарушение свертывающей системы крови, наличие инфекционного процесса в бронхах, сопровождающегося гнойным отделяемым

Показатели эффективности эндоскопических биопсий, в том числе сравнительные.

Чрезбронхиальная биопсия лёгких (ЧБЛ) является рекомендуемой биопсией при саркоидозе. Диагностическая ценность во многом зависит от опыта выполняющего процедуру, и количества биопсий, а также имеет риск пневмоторакса и кровотечения.

Общий уровень диагностики при саркоидозе был значительно лучше по EBUS-TBNA, чем при ЧБЛ ($p < 0,001$). Но анализ с учетом стадии процесса показал, что эта разница за счет пациентов с I стадией процесса - у них диагностирован саркоидоз по EBUS-TBNA в 90,3% (обнаружены неказеозные гранулёмы и/или эпителиоидные клетки), при ЧБЛ у 32,3% пациентов ($p < 0,001$). У пациентов со II стадии каждый метод имеет 100% диагностическую эффективность при отсутствии осложнений. Частота ятрогенного пневмоторакса составляет 0,97% (из них 0,55% требующего дренирования плевральной полости) и частота кровотечений 0,58%.

Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - КЧИБ ВГЛУ имеет диагностическая ценность до 72 % у больных с I стадией саркоидоза лёгких, чувствительность –63.6%, специфичность - 100%, положительная прогностическая ценность - 100%, отрицательная прогностическая ценность - 9.1%.

Чрезпищеводная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии ЭУС-ТАБ (EUS-FNA) и EUS-b-FNA имеют очень высокую диагностическую ценность и резко сократили число медиастеноскопий и открытых биопсий при диагностике саркоидоза лёгких. Эти виды биопсии применяются только при поражении медиастинальных лимфатических узлов, смежных с пищеводом.

Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия по контролю эндобронхиальной сонографии ЭБУС-ТТАБ (EBUS-TBNA) является обоснованным методом оценки состояния внутригрудных лимфатических при отсутствии тяжелых осложнений. С ее помощью можно поставить диагноз саркоидоза, особенно при I стадии, когда имеется аденопатия, но нет рентгенологических проявлений в лёгочной ткани. Сравнение результатов современной биопсии под контролем сонографии -EBUS-TBNA и медиастиноскопии при патологии средостения доказало высокое согласие методов (91% ; Каппа - 0,8, 95 % доверительный интервал 0,7-0,9). Специфичность и положительная прогностическая ценность для обоих методов были 100%. Чувствительность, отрицательная прогностическая ценность, и диагностическая точность 81%, 91% , 93% и 79 % , 90% , 93% соответственно. При этом осложнений нет при EBUS – TBNA, а при медиастиноскопии —2,6%.

Прямая биопсия слизистой бронхов (прямая биопсия) и щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия). При бронхоскопии у 22 - 34% больных в активной фазе саркоидоза лёгких выявляются характерные для этого заболевания изменения слизистой бронхов: извитые сосуды, (сосудистая эктазия), единичные или множественные белесоватые образования в виде узелков и бляшек, ишемические участки слизистой (ишемические пятна). При таких изменениях у 50,4% больных, а при неизменной слизистой - у 20%, в биоптате удаётся выявить неказеифицированные гранулёмы и/или эпителиоидные клетки.

Бронхоальвеолярный лаваж, жидкостная биопсия выполняется у больных саркоидозом при диагностике и в процессе лечения. Так соотношение CD4/CD8 $> 3,5$ является характерным для саркоидоза, и встречается у 65,7% больных саркоидозом 1-2 стадий. Эндопульмональная цитогамма бронхоальвеолярного смыва, получаемого в результате БАЛ, применяется для характеристики активности саркоидоза лёгких и эффективности лечения: при активном процессе доля лимфоцитов достигает 80%, при стабилизации снижается до 20%.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, облечение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии. В настоящее время ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения (напр., FDA в США) для лечения больных саркоидозом. Все существующие схемы являются рекомендательными и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

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

Перечень препаратов, которые применяются при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Преднизолон (или аналоги в дозах, эквивалентных преднизолону)	3-40 мг в сутки не менее 9 месяцев Пульс терапия 1 г в сутки 3 дня (или 3 дня через день)	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома, остеопороз	Артериальное давление, масса тела, глюкоза крови, плотность костей, осмотр офтальмолога
Гидроксихлорохин	200-400 мг в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг/сут	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
Метотрексат	5-20 мг 1 раз в неделю, до 2-х лет	Изменения в крови, гепатотоксичность, фиброз лёгких	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца, лучевое обследование лёгких. 1 раз в неделю через 24 часа после приёма

			метотрексата 5 мг фолиевой кислоты внутрь.
Азатиоприн	50-200 мг в сутки	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.
Лефлуномид	10-20 мг в сутки	Со стороны системы крови и гепатотоксичность	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.
Микофенолат	500-1500 мг 2 раза в день	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.
Пентоксифиллин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна	Нет специфических показаний
Индометацин (возможны другие нестероидные противовоспалительные препараты)	0,075–0,1 г в сутки per os	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно.
Альфа-токоферол	200-400 мг сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфических показаний

Влияние низкодозного перорального дексаметазона на качество жизни больных с недавно диагностированным саркоидозом, не получавших высокодозную терапию кортикостероидами, было изучено в Нидерландах. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты были рандомизированы: 7 больных получали дексаметазон 1 мг один раз в день (6,5 мг в эквиваленте преднизолона), а 9 больных – плацебо в течение 6 мес. У получавших дексаметазон, в отличие от контрольной группы, наблюдалось снижение показателя усталости. При лечении дексаметазоном были выявлены существенные улучшения в подшкалах SF-36 «жизнеспособность» и «боль», а также снижение содержания кортизола в сыворотке крови, АПФ и уровня растворимого рецептора интерлейкина-2. Низкие дозы дексаметазона уменьшали воспаление, улучшали качество жизни, снижали усталость. Украинские фтизиатры обследовали 46 больных саркоидозом II лучевой стадии с бессимптомным дебютом болезни и нормальной функцией дыхания. Было показано, что

среди больных, которым сразу было начато лечение системными ГКС впоследствии в 46,1% случаев развились рецидивы, а при наблюдательной начальной тактике и применении ГКС только при прогрессировании болезни – в 12,1%. Авторы сделали вывод о том, что стероидная терапия является фактором риска рецидивов саркоидоза. Поэтому, несмотря на их высокую эффективность, кортикостероиды рекомендуются у бессимптомных пациентов только в случае прогрессирования заболевания или отсутствия улучшения после 3-месячного периода наблюдения. Московские фтизиатры провели оценку состояния у 40 больных саркоидозом, которые были выявлены и проходили лечение системными глюкокортикостероидами в 1979–1991 гг. Среди них было 28 женщин и 12 мужчин, в возрасте 23–54 года, с мультифокальным (14 пациентов) и легочным (35 пациентов) саркоидозом. Спустя много лет у всех пациентов иммунное воспаление в тканях легких привело к изменению архитектоники легких: диффузному фиброзу (различной протяженности), деформации бронхов со значительным стенозом, фиброзу или консолидации легочной ткани и, как следствие, клинически значимой дыхательной недостаточности. Гепатоспленомегалия имела у 12 пациентов, внегрудная лимфаденопатия – у 5 пациентов, гипоксемия – у 23 пациентов, снижение жизненной емкости легких – у 24 пациентов, обструкция бронхов – у 30 пациентов, прогрессирование нарушения бронхиальной проводимости – у 7 пациентов, гипертрофия желудочков – у 29 пациентов, развитие аритмии – у 4 пациентов, обострения – у 12 пациентов со стабилизацией в разное время (3–15 лет) и с различной степенью тяжести пневмофиброза. Греческие пульмонологи провели ретроспективный анализ данных 8 пациентов с подтвержденным биопсией саркоидозом, которых лечили микофенолатом мофетила (ММ) не менее чем в течение 6 мес в 2008–2017 гг. при суточной дозе 1–2 г. У всех пациентов наблюдались побочные эффекты при применении сГКС, а у 3 из 8 был недостаточный ответ на терапию сГКС. Средняя продолжительность лечения ММ составила 63 мес. Суточная доза сГКС во время лечения была значительно снижена. Серьезных нежелательных явлений, связанных с ММ, не наблюдалось. Один пациент прекратил лечение ММ из-за желудочно-кишечных расстройств. Во время наблюдения легочная функция, симптомы и рентгенологические признаки улучшились у 7 пациентов, в то время как 1 пациент оставался стабильным. Авторы отметили, что микофенолата мофетил можно использовать в качестве агента, позволяющего значительно снизить дозу сГКС. Чешские и английские исследователи на основании обследования 30 больных саркоидозом сопоставили три варианта реабилитации: стандартный уход без реабилитационной программы (S); стандартный уход с контролируемой реабилитационной программой (R) два раза в неделю с физиотерапевтом; стандартная помощь с домашней реабилитационной программой (H); начальная реабилитационная группа с физиотерапевтом; ежеквартальная телефонная поддержка с физиотерапевтом. В отношении многофакторной оценки усталости и функции легких значимых различий влияния режимов установлено не было. Качество жизни значительно улучшилось только в группе R. Авторы рекомендовали применение амбулаторных реабилитационных программ, поскольку это приводило к улучшению их качества жизни. Как вариант телемедицины в Румынии был использован мессенджер Whatsapp для взаимодействия врачей разных специальностей при ведении больных. Авторы отметили успешность такого взаимодействия, но во многих странах передача данных о пациентах ограничена законодательством, что ограничивает пересылку информации в анонимном режиме.

Таким образом, проблема саркоидоза, в частности саркоидоза органов дыхания, является актуальной проблемой. До сих пор четко не выяснен генез данного заболевания, диагностика происходит зачастую на поздних этапах развития, а лечение не направлено на этиологический фактор, поскольку он четко не установлен. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этой области, потому что без установления причины заболевания терапия не будет иметь нужного эффекта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации), 2014;
2. Placebo-controlled randomised trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis / R. Vis, E. Van De Garde, I. Korenromp, J. Grutters // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3365. \
3. Glucocorticosteroid therapy as predisposing factor for pulmonary sarcoidosis relapse / I. Merenkova, Y. Dziublyk, G. Gumeniuk, M. Gumeniuk // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2762.
4. Garmash, Y. Long-term follow-up of patients with pulmonary sarcoidosis / Y. Garmash, S.E. Borisov, D. Ivanova // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA3750.
5. Mycophenolate Mofetil as a corticosteroid- sparing agent in patients with sarcoidosis / E. Stagaki, E.D. Manali, G. Papadaki [et al.] // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4045.
6. The effect of pulmonary rehabilitation on health-related quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis / K. Neumannova, M. Zurkova, J. Zatloukal [et al.] // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA2803.
7. Crisan-Dabija, R.A. Creating a successful medical team using Whatsapp(TM) / R.A. Crisan-Dabija, T. Mihaescu // *Europ. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, suppl. 62. – PA4524.

КАФЕДРА
Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны> по теме: <Саркоидоз>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

