



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Саркоидоз

МКБ 10: **D86**

Год утверждения (частота пересмотра): **2019** (пересмотр каждые 3 года)

ID: **KP1**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское респираторное общество**
- **Общероссийское Педиатрическое респираторное общество**
- **Российское научное медицинское общество терапевтов**

Утверждены

Российским Респираторным Обществом
Общероссийским Педиатрическим респираторным
обществом
Российским Научным Медицинским Обществом
Терапевтов

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения (гlossарий)	5
1. Краткая информация	6
1.1. Определение	6
1.2. Этиология и патогенез	6
1.3. Эпидемиология	7
1.4. Кодирование по МКБ-10	8
1.5. Классификация	9
2. Диагностика	9
2.1. Жалобы и анамнез	9
2.2. Физикальное обследование	10
2.3. Инструментальная диагностика	11
2.4. Лабораторная диагностика	14
2.5. Инвазивные методы диагностики	14
2.6. Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации	17
2.7. Саркоидоз у детей и подростков	21
2.8. Дифференциальная диагностика	21
3. Лечение	22
4. Реабилитация	27
5. Профилактика	28
6. Режим диспансерного наблюдения больных саркоидозом	28
7. Особенности лечения саркоидоза у детей и подростков	28
8. Лёгочная гипертензия при саркоидозе	28
9. Критерии качества специализированной медицинской помощи больным саркоидозом (коды по МКБ – 10: J86.0-J86.8)	28
Список литературы	30
Приложение А1. Состав рабочей группы	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	40
Приложение Б1. Алгоритм лечения больных саркоидозом	43
Приложение В1. Информация для пациента	44
Приложение В2. Медицинская правовая база ведения больных саркоидозом и экспертиза трудоспособности	45
Приложение В3. Саркоидоз и воинский учёт	46
Приложение Г. Шкалы и опросники, приведённые в тексте клинических рекомендаций	47

Ключевые слова

- саркоидоз
- заболевания лёгких гранулёматозные
- диссеминированные процессы лёгких
- увеличение внутригрудных лимфатических узлов
- эпителиодноклеточная неказеифицирующая гранулёма
- узловатая эритема
- диагностика
- лечение
- прогноз

Список сокращений

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж
ВАТС - видео-ассистированная торакоскопия
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
ВРКТ - высокоразрешающая компьютерная томография
ГКС – глюкокортикостероиды
ДН – дыхательная недостаточность
ДПЗЛ - диффузные паренхиматозные заболевания легких
КТ - компьютерная томография
ЛГ - легочная гипертензия
ЛУ – лимфатический узел
МТТ - метотрексат
ОЕЛ - общая емкость легких
ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 сек
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СОД – саркоидоз органов дыхания
ТББ - трансбронхиальная биопсия
ФВД - функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
6-МТ - тест с 6-минутной ходьбой
DL_{CO} - диффузионная способность легких для монооксида углерода
FAS – шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale)
mMRC – шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council)

1. Термины и определения (гlossарий)

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

Синдром Хеерфордта-Вальденстрёма — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и параличом лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом).

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

Лёгочная гипертензия — клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в лёгочной артерии более 20 мм рт. ст.

1. Краткая информация.

1.1. Определение

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа) [1,2].

1.2. Этиология и патогенез

Факторы риска и потенциальные этиологические факторы

Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм [2]. Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости к саркоидозу* в генах, связанными с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18), BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN- γ , XAF1, SLC11A2 или TNF α). Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (такими как ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415). С *клиническими проявлениями* саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лёфгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — с тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 — с развитием саркоидоза в детском возрасте [3]. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза [4].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза) [5], пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*) [6], возбудителя Лаймской болезни *Borrelia burgdorferi* [7]. Системный обзор литературы и метаанализ подтвердили потенциальную роль именно этих возбудителей, как триггеров саркоидоза, тогда как данные о роли микоплазм, риккетсий и вирусов оказались не убедительными [8].

Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза. Интерфероны являются иммуномодуляторами, используемыми при различных заболеваниях, включая инфекцию вирусом гепатита С, рассеянный склероз (РС) и опухолевые заболевания [9], а в России для лечения простудных и вирусных заболеваний [10].

Патогенез

Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём

В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т хелперы 1 (Th1), Th17, регуляторные Т (Treg) клетки и В-клетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы [11]. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа, сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли-альфа.

Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4⁺ Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4⁺ служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез [12]. В типичных случаях формируются компактные неказеифирующиеся эпителиодноклеточные гранулёмы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [13]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании саркоидоза на животных [14]. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционными факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определённую роль может играть оксидативный стресс [15]. Роль оксидативного стресса показана также и при кардиосаркоидозе [16]. Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулёмы могут вырабатывать 1,25-(ОН)₂-D₃ (кальцитриол), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальциурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности [2, 17].

Нарушение функции органов и систем

Патогенез нарушений функции лёгких при саркоидозе имеет различные механизмы. Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол, либо их сдавления увеличенными лимфоузлами [18,19]. Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием лёгочного фиброза и «сотового лёгкого». Достоверная связь установлена между значениями ФЖЕЛ и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом) [19, 20]. Локализация гранулём в миокарде, реже – в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти [1]. Локализация гранулём в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге приводит к широкому спектру неврологических нарушений — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента [21].

Лёгочная гипертензия

Патогенез лёгочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулематозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. В терминальной стадии саркоидоза лёгочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [22].

1.3. Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения [23]. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространённость СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% больных [24]. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у

9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях [25]. В Республике Татарстан в 2014 г. распространенность саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала стадия I, а синдром Лёфгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2% [26]. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1‰, а военнослужащих по контракту — 3,5‰. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники — 81,4% [27].

В США в 2013 заболеваемость и распространённость саркоидоза была значительно выше среди афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 тыс., соответственно) чем среди белых (8,1 и 49,8), среди испанцев (4,3 и 21,7) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше, при самой высокой распространённости саркоидоза среди афроамериканских женщин (178,5). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими — медиана 18663 долларов США в год. Однако ежегодные расходы на самых дорогих 5% больных составили 93201 долларов США в год [28].

Распространённость саркоидоза высока в скандинавских странах — до 64 на 100 000 населения, в Швеции он встречался с частотой 20 на 100 000 населения. По данным мультицентрового исследования проведённого в 1992-1994 гг. в Бельгии и фламандских странах саркоидоз составляет 27% среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания. [29].

В Японии заболеваемость саркоидозом не высока — 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин). У мужчин пик был в возрасте 20-34 года, у женщин второй пик заболеваемости был в возрасте 50-60 лет и был выше, чем среди молодых. В отличие от других стран был высок процент саркоидоза сердца — 23% [30].

У детей саркоидоз встречается значительно реже. Так в Дании заболеваемость составляла 0,22-0,27 на 100 тысяч детской популяции [31].

Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [32]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1% [33].

1.4 Кодирование по МКБ-10

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

D86 Саркоидоз
D86.0 Саркоидоз лёгких
D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов
D86.3 Саркоидоз кожи
D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций
Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*)
Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*)
Саркоидозная (ый):
артропатия +(M14.8*)
миокардит +(I41.8*)
миозит +(M63.3*)
D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

1.5 Классификация

Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования

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

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации

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

2. По особенностям течения

- a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
- b. С изначально хроническим течением.
- c. Рецидив.
- d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.
- e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами.

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

Рецидив это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса [1].

Построение диагноза проводится следующим образом:

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.
2. Активность
0 степень – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
1 степень — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».
3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.
4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.) [34].

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

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

Наиболее выражены и динамичны жалобы больных с *синдромом Лёфгрена* (лихорадка, узловая эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя

лимфаденопатия корней лёгких), и с «увеопаротидной лихорадкой» — *синдромом Хеерфордта-Вальденстрёма* (увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)).

Слабость, утомляемость. Частота варьируется от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов [1, 2, 35]. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS (приложение Г2).

Одышка может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она инспираторная и является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких. Объективную оценку степени выраженности одышки проводят с помощью модифицированной шкалы mMRC (приложение Г1)

Боль и дискомфорт в грудной клетке не всегда чётко объяснимы характером и объёмом изменений, выявляемых даже на ВРКТ. Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

Кашель при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических узлов, что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко - следствием поражения плевры.

Лихорадка характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström), но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе варьируется от 20% до 60%.

Суставной синдром выражен при синдроме Лёфгрена, но может быть самостоятельным синдромом. Проявляется отёком и болевым синдромом в голеностопных суставах, в пальцах рук и ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике. Разделяют на острый, который может проходить без последствий, и реже — хронический, приводящий к деформации суставов.

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

Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, требуют ЭКГ и Холтеровского мониторинга.

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, нередко быстро спонтанно регрессирующий. Покалывание в конечностях возникает при нейропатии мелких волокон. Церебральные нарушения проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза. Возникают чувство тяжести в затылочной области, снижение памяти на текущие события, когнитивные расстройства, нарастающие со временем головные боли, менингеальные симптомы без повышения температуры тела, умеренные парезы конечностей. При саркоидозе с «объёмным» поражением головного мозга развиваются эпилептиформные припадки, изменения психики [1,2,36].

2.2 Физикальное обследование

Всем больным саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследование для выявления нарушений всех органов и систем. При осмотре обращают внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда – довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20% больных саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные

клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии [1, 36].

2.3 Инструментальная диагностика

Методы визуализации

Флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях проводятся при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза. Рентгенография используется при динамическом наблюдении и оценке эффективности лечения. На рентгенограмме больного внутригрудным саркоидозом обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространённостью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминация, фокусы, инфильтраты, полости, буллы [1,2,37,38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Специальные рентгеновские методики, такие как линейная томография, методики контрастирования, рентгенофункциональные методики в настоящее время потеряли свое практическое значение, и заменены компьютерной томографией (КТ) [1]. Методы визуализации не являются методами окончательной нозологической диагностики, и требуют сопоставления с клиникой или морфологической верификации.

Компьютерная томография в настоящее время наиболее точный метод визуализации внутригрудного и внелёгочного саркоидоза.

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

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

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, увеличения размеров очагов и их слияние в мелкие зоны консолидации. Вокруг верхнедолевых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. Заключительная стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, сотового лёгкого, тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

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 [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоносцинтиграфию с ^{99m}Tc -ММА-Тс-99м и позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом ^{67}Ga , которые важны для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) при саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) эндоскопическое чреспищеводное или чрестрахеобронхиальное — метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоехогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Визуализация внелегочного саркоидоза. При УЗИ может выявляться сплено- и гепатомегалия и множественные гипоехогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в селезёнке. На КТ, как правило, наблюдается гепатомегалия с ровными или волнистыми контурами, диффузная неоднородность паренхимы. При контрастировании в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Может также выявляться сплено- и гепатомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ изменения при гранулёматозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе при ультразвуковом исследовании сердца обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При МРТ в поражённом участке сердца может выявляться

увеличение интенсивности сигнала на T-2 взвешенных изображениях и после контрастирования на T-1 взвешенных изображениях. В редких случаях на КТ саркоидоз сердца может проявляться зонами утолщения миокарда, слабо накапливающими контрастный препарат.

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

Саркоидоз костей и суставов проявляется на рентгенограммах и на КТ в виде кистозных или литических изменений. На МРТ при скелетно-мышечных симптомах выявляют инфильтрацию в мелких и крупных костях, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объёмные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. У больных, у которых были обнаружены поражения костей при МРТ, рентгеновское исследование выявляет аналогичные изменения только в 40% случаев [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Функциональная диагностика

Обязательным и информативным методом оценки степени поражения лёгких и динамики лёгочного процесса является *спирометрия* с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ₁ и их соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей. Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении.

Измерение *диффузионной способности лёгких* методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (*DLco*) доступна только в пульмонологических или диагностических центрах. DLco, выраженная в процентах, от должных значений является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения больного саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

Нарушения газообмена при саркоидозе оценивают на основании насыщения крови кислородом (сатурацию, SaO₂) посредством пульсоксиметрии в покое и во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT), а также — при исследовании газов артериальной крови. Изменения могут быть связаны с поражением лёгочной ткани, бронхов, нейросаркоидозом (нарушением регуляции дыхания), саркоидозом мышц [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Нагрузочные кардиопульмональные тесты. Изменения газообмена при нагрузке может быть наиболее чувствительным методом, отражающим распространённость саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной ёмкости (VO₂max) на 20-30%. Это отмечено у больных как с нормальной, так с нарушенной ФВД, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из ЦНС [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Электрокардиография является обязательным компонентом первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится мониторинг по Холтеру [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

2.4. Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови при острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения глюкокортикостероидов. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (индекса Кребса).

Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

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

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (норма в возрасте 6-18 лет – 29-113 Единиц АПФ, в возрасте более 18 лет — 20-70 Единиц АПФ). При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Высокую активность АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не как значимый дифференциально-диагностический критерий. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, мало репрезентативен, как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза.

Уровень кальция в крови и моче. Гиперкальциемия (5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. Гиперкальцийурия (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Туберкулиновая проба входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере у 80-85% пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды (ГКС). При лечении системными ГКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза. Значимость пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест, белок СРF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев её результат бывает отрицательным.

Тесты на высвобождение интерферона-гамма in vitro применяются для выявления туберкулезной инфекции и в настоящее время являются альтернативой классическому кожному тесту с туберкулином, при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

2.5. Инвазивные методы диагностики

Точный диагноз саркоидоза устанавливается, когда клиничко-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате.

Важно, чтобы морфолог (гистолог) точно описывал клетки, составляющие гранулёму, не ограничиваясь термином «гранулёматозное воспаление», что важно для понимания природы и эволюции гранулёматозного процесса.

Бронхоскопические методы

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

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

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

Эндоскопическая тонкоигольная пункция лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии - осуществляется через рабочий канал эзогастроскопа/эхобронхоскопа специальными иглами, навигация и контроль выполнения биопсии проходят под контролем ультразвука. Различают следующие виды этих биопсий, используемых при подозрении на саркоидоз:

✓ *Трансбронхиальная тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС-ТИП, международное сокращение EBUS-TBNA) - проводится с помощью эхобронхоскопа в ходе бронхоскопии.*

✓ *Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТИП, международное сокращение - EUS-FNA) проводится с помощью эзогастроскопа во время эзофагоскопии эзогастроскопом.*

✓ *Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии эхобронхоскопом (ЭУС-б-ТИП, международное сокращение - EUS-b-FNA) – проводится с помощью эхобронхоскопа в ходе эзофагоскопии.*

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

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

Щеточковая (браш) биопсия слизистой бронхиального дерева - скарификация и снятие слоя слизистой бронхов специальной щеткой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой, и может быть рекомендована при невозможности выполнения ЭББ по тем или иным причинам.

Ограничением всех бронхиобисий является получение сравнительно небольшого количества диагностического материала, морфологическая трактовка которого при дифференциальной диагностике гранулематозного воспаления может быть затруднена. Для преодоления данного ограничения при биопсии легкого в последнее десятилетие все шире применяется методика эндоскопической трансбронхиальной криобиопсии.

Трансбронхиальная криобиопсия лёгкого (ТБКЛ) – эндоскопическая биопсия ткани легкого, выполняемая через рабочий канал гибкого бронхоскопа специальным криозондом под контролем рентгеноскопии или радиальной эндобронхиальной ультрасонографии. За счет охлаждения легочной ткани вокруг криозонда обеспечивается получение биоптатов размером до 8 мм с крайне высоким качеством гистологического материала, практически лишенных артефактов. Эффективность ТБКЛ в диагностике саркоидоза превышает 80% при получении не менее трех биоптатов легочной ткани. Выполнение ТБКЛ может быть эффективным при длительном течении заболевания, наличии в анамнезе курсов кортикостероидной терапии, а также при выраженных явлениях перибронхиального фиброза – когда выполнение классической ТББЛ малоинформативно. Ограничение распространения методики – потребность в криоаппаратуре, необходимость интубации ригидным бронхоскопом для удаления большого объема биоптата и контроля возможных осложнений. Частота травматического пневмоторакса при ТБКЛ составляет 12%, частота значимых кровотечений превышает 30%. В настоящее время метод не рекомендован для рутинной практики, и может эффективно применяться в специализированных центрах респираторной эндоскопии с доступом к ригидной бронхоскопии и высокочастотной вентиляции. Несмотря на все достижения малоинвазивной бронхологической диагностики саркоидоза, сохраняют свое значение и хирургические методики получения биоптатов [1, 41-47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Хирургические диагностические операции.

Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ — позволяет получить биопсию легочной паренхимы через грудную стенку с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Показаниями для проведения данного метода являются периферически расположенные очаговые изменения в лёгких.

Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов — «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, щадящий вариант

рекомендуется — миниторакотомия, также позволяющая забрать фрагменты легкого и лимфатические узлы любой группы. *Показаниями* для такого вида оперативного вмешательства является невозможность на дооперационном этапе классифицировать процесс в ткани лёгких, лимфатических узлах средостения, как доброкачественный.

Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия:

Видеоторакоскопические операции, при которых совмещённый с видеокамерой торакоскоп и инструменты вводят в плевральную полость через торакопорты,

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

Медиастиноскопия. Процедура малотравматична, высоко информативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов, существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии, имеет доказанную эффективность для установления стадии рака легкого.

Хирургические диагностические операции выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATC резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из-за малого числа доступных групп ВГЛУ) [1, 48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

2.6. Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации

Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в России 10-15%).

Узловатая эритема (erythema nodosum) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. В дерме наблюдается периваскулярная гистиоцитарная инфильтрация, признаки септального панникулита. Перегородки подкожного жира утолщены и инфильтрированы воспалительными клетками, которые распространяются до перисептальных участков жировых долек. Утолщение перегородок обусловлено отёком, кровоизлияниями и нейтрофильной инфильтрацией. Гистопатологическим маркёром узловатой эритемы является наличие так называемых радиальных гранулём Мишера (Miescher) - разновидности липоидного некробиоза - которые состоят из хорошо определяемых узловых скоплений мелких гистиоцитов, расположенных радиально вокруг центральной расщелины. *Саркоидных гранулём узловатая эритема не содержит, биопсия её элементов не имеет диагностического значения.*

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30%. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Различают следующие формы саркоидоза кожи: клинически типичные - кожный саркоид Бека - крупноузелковый, мелкоузелковый и диффузно-инфильтративный; озноблённую волчанку Бенъе-Тенессона (*lupus pernio*), ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси и атипичные формы - пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, а также смешанные формы - мелкоузелковую и крупноузловатую, мелкоузелковую и подкожную, мелкоузелковую и ангиолюпоид, диффузно-инфильтрирующую и подкожную. К редким проявлениям относят также псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипопигментированные пятна, поражение ногтей и подкожный саркоидоз. Саркоидоз также может проявляться аннулярными, индуративными бляшками - *granuloma annulare*. Гистологическая картина саркоидоза кожи характеризуется наличием чётко очерченных эпителиоидноклеточных гранулём, без воспалительной реакции вокруг, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса и типа инородных тел; неизменённым или атрофичным эпидермисом. Эти

признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулёзной волчанки.

Озноблённая волчанка (lupus pernio) — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щёк, ушных раковин и пальцев, реже - лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьёзные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время [1, 39].

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку может привести к значительному снижению и потере зрения. Встречается при саркоидозе примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфордта-Валденстрёма. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения кортикостероидами. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения лёгких [1, 40].

Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотно-эластической консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. Гистологическое исследование удалённого ЛУ, обнаружение эпителиодноклеточных гранулём в нём требует сопоставления с клиникой и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции [36, 49].

Поражение селезёнки при саркоидозе (от 10% до 40%) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1-5% случаев) — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Спленомегалию выявляют при ультразвуковом, МРТ и ВРКТ-исследованиях и проводят дифференциальную диагностику с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезёнке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезёнки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезёнки под контролем компьютерной томографии или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная — является угрожающим состоянием и при выраженных системных проявлениях проводят спленэктомию [1,2,50].

Саркоидоз кроветворной системы встречается редко, подтверждается наличием эпителиодноклеточных гранулём в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе [1].

Поражение почек при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов — от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулём и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% больных саркоидозом [1, 51].

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

Поражение суставов (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза.

Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновиты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом.

Саркоидоз костей (от 1% до 39%) чаще проявляется бессимптомным кистоидным остеитом малых костей рук и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулёматоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с множественными метастазами в кости злокачественных опухолей.

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

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

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают биопсией мышц [1, 52].

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости составляет менее 1% случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. *Синоназальный саркоидоз* проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляют картину хронического риносинусита с узлами на перегородке и/или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться мелкие саркоидозные узелки, чаще на носовой перегородке и верхней носовой раковине. Диагноз требует гистологической верификации.

Саркоидоз миндалин может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двухсторонним увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзилэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулёмы.

Саркоидоз гортани приводит к дисфонии, дисфагии, кашлю. Обнаруживают отек и эритему слизистой, узелки и узлы. Диагноз подтверждается биопсией. Саркоидоз гортани может приводить к угрожающей для жизни обструкции дыхательных путей.

Саркоидоз уха относится к особо редким локализациям заболевания и обычно сочетается с другими локализациями заболевания. Проявляется снижением слуха, звоном в ушах, глухотой, вестибулярными расстройствами. Саркоидоз может вызывать сенсорно-невральную потерю слуха разной степени тяжести. Отмечены случаи с поражением среднего уха и кондуктивной тугоухостью.

Саркоидоз полости рта и языка встречается не часто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ, как единственного проявления заболевания [1, 53].

Саркоидоз сердца (2-18%) является одним из жизнеугрожающих проявлений саркоидоза, он характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. По клиническим проявлениям выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии. *Лабораторных маркеров*, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует. *Частота выявления ЭКГ-патологии* достоверно зависит от характера гранулёматозного поражения сердца и

развития постсаркоидозного склероза: 42% при микроскопическом типе и 77% - при обширной гранулёматозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводят *сцинтиграфию миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтил-пентаацетатом гадолиния, ПЭТ [1, 54, 55].

Нейросаркоидоз встречается в 5-10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов, поражение оболочек головного мозга, нарушения функции гипоталамуса, поражения ткани головного мозга, поражения ткани спинного мозга, судорожный синдром, периферическая нейропатия, миопатия. В гранулёматозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Характерны жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко интенсивное, головокружение, как правило, в вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе; постоянную дневную сонливость; нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного, описаны эпилептиформные припадки. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. В диагностике ведущее значение имеют ВРКТ и МРТ исследования. Нейропатия мелких волокон, наряду с неспецифической симптоматикой, подтверждается количественным тестом на температурную чувствительность [1, 56, 57]. При исключении всех других причин поражения нервной системы выделяют нейросаркоидоз: возможный (клиническая картина и результаты обследования нервной системы предполагают нейросаркоидоз, но нет гистологического подтверждения), вероятный (когда при соответствующих нейросаркоидозу проявлениях и результатах обследования имеется гистологическое подтверждение системного саркоидоза) и определенный (при наличии соответствующих нейросаркоидозу клинических симптомов и результатов исследования, включая морфологическую картину поражения нервной системы саркоидозом) [58].

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

Саркоидоз мочеполовых органов у женщин крайне редок. Саркоидоз мочевыводящих путей проявляется снижением силы струи мочи. Саркоидоз наружных половых органов является очень редким состоянием, проявляется узелковыми изменениями вульвы и кожи перианальной области. Саркоидоз матки наиболее опасно проявляется кровотечением в постменопаузе. Диагноз ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки. Поражение фаллопиевых труб при саркоидозе встречался крайне редко у женщин с полиорганным поражением [1].

Саркоидоз молочной железы выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулём. Необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом [1].

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

Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин крайне редок.

Саркоидоз семенника и придатков схож или может сочетаться с онкопатологией той же локализации, гранулёматозная реакция может сопровождать опухолевый процесс, не являясь признаком саркоидоза.

Саркоидоз предстательной железы не имеет специфических признаков и создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА [1, 59].

Поражение органов системы пищеварения.

Саркоидоз слюнных желёз (6%) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, встречается в составе синдрома — *Хеерфордта-Вальденстрёма*. Следует

дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулёзе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена. *Саркоидоз пищевода* крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулёматозном воспалении лимфатических узлов средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода. *Саркоидоз желудка* протекает как гранулёматозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация. *Саркоидоз кишечника* как тонкого, так и толстого представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтверждённых гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией.

Саркоидоз печени относят к частой (66-80% случаев) локализации болезни, часто протекающей бессимптомно. На РКТ органов брюшной полости выявляют множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезёнке. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии.

Поджелудочная железа поражается редко, изменения могут напоминать рак. У 2/3 больных с саркоидозом поджелудочной железы встречается боль в животе. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет [1, 60].

2.7. Саркоидоз у детей и подростков

У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяют так называемый «саркоидоз с ранним началом заболевания» в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки, доминирует триада — артрит, увеит и поражения кожи [61]. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [62].

2.8. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором» [63]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

- Туберкулёз
- Нетуберкулёзный микобактериоз
- Бруцеллёз
- Токсоплазмоз
- Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)
- Болезнь кошачьей царапины
- Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме
- Лимфогранулематоз
- Неходжкинская лимфома
- GLUS–синдром (Granulomatous lesions of unknown significance)

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения

- Туберкулёз
- Атипичный микобактериоз
- Криптококкоз
- Аспергиллёз

- Гистоплазмоз
- Кокцидиодомикоз
- Бластомикоз
- *Pneumocystis carinii*
- *Mycoplasma* spp.
- Гиперчувствительный пневмонит
- Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий
- Лекарственные реакции
- Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз X)
- Аспирация инородных материалов
- Гранулематозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки)
- Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония
- Некротизирующая саркоидная гранулёма [64].

У детей с рано возникшим саркоидозом (моложе 5 лет) дифференциальная диагностика проводится с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии [65, 66].

3. Лечение

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии. Существует две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни [67]. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение [1]. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

3.1. Медикаментозное лечение

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2-).

Принципы фармакотерапии саркоидоза

Таблица 1. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

Фармакологический класс	Препараты
-------------------------	-----------

Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон Метилпреднизолон
Антиметаболиты	Метотрексат
Иммунодепрессанты	Азатиоприн Хлорохин Гидроксихлорохин Микофенолата мофетил Лефлуномид
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фураат Циклесонид
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа	Пентоксифиллин Инфликсимаб Адалимумаб
Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин Диклофенак Ибупрофен Нимесулид Эторикоксиб
Витамины	Альфа-токоферол (витамин E)

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой лучевой стадией саркоидоза лечение не показано [1, 2, 36, 67].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2+).

Альтернативной является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев. Риск нежелательных явлений низкий [1].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при отсутствии или лёгких нарушениях функции дыхания и стабильном состоянии. Альтернативой является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки и/или пентоксифиллин в суточной дозе 300-1200 мкг не менее 6 месяцев. Риск нежелательных реакций на пентоксифиллин средний [1].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus reipno*. Риск нежелательных явлений высокий [68].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают ежедневно утром *per os* в начальной дозе 25-30 мг в сутки на 4 недели, затем дозу снижают по 5 мг в месяц ступенчато до поддерживающей в 10 мг для контроля над симптомами и прогрессированием болезни и продолжают 12-24 месяца. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект ГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию [67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

У больных, получавших ГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных больных при применении ГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение ГКС улучшает отдалённый прогноз жизни больных саркоидозом. Следует помнить, что возможна рефрактерность к ГКС [69, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2-).

Пульс терапия ГКС проводится в исключительных случаях (прогрессирование при полиорганном поражении, рефрактерность к обычным дозам ГКС и/или другим препаратам) в дозе преднизолонa 15 мг/кг массы тела внутривенно (800-1000-1200 мг на введение) – всего трехкратно ежедневно или через день [72].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2-).

Применение системных ГКС сопровождается серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [73, 74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Если развивается индуцированный стероидами остеопороз следует применять бифосфонаты [66, 73].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2).

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Ингаляционные ГКС в лечении саркоидоза не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным заболеванием. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиков применяют только при доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Ингаляционные ГКС назначают пациентам с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиками применяют только при доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2).

Метотрексат

Метотрексат (МТТ) — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы.

Место МТТ при саркоидозе

- Лечение второй линии при рефрактерности к стероидам
- Лечение второй линии при побочных реакциях, вызванных стероидами
- Лечение второй линии как средство снижения дозы стероида
- Лечение первой линии как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия.

Приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю. При нейро- и кардиосаркоидозе до 25 мг в неделю. Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга, основанном на анемии или лейкопении. Во время лечения МТТ рекомендуют применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (как минимум через 24 часа после приёма МТТ). Длительность терапии от 6 месяцев и более.

До начала лечения МТТ проводят исследования крови: активность АлАТ, АсАТ, уровень креатинина, полный клинический анализ крови; спирометрия; серологические исследования на

ВИЧ, гепатиты В/С, кожные туберкулиновые пробы, при возможности тест QuantiFERON на наличие микобактериальной инфекции. В ходе лечения каждые 1-3 месяца повторяют клинический анализ крови, оценку АлАТ и АсАТ. Применение МТТ сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан [66, 71, 76, 77, 78, 79]. Учитывая возможность токсического воздействия метотрексата на легочную ткань, целесообразно исследование DLco на фоне лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Азатиоприн

Применяется в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки. Для достижения клинического эффекта лечение проводится не менее 6 месяцев. Препарат более токсичен, чем МТТ, но при непереносимости МТТ и противопоказаниях к его применению азатиоприн является альтернативой. При кардиосаркоидозе эффективен в сочетании с ГКС. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии [66, 71, 80, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

Лефлуномид

Препарат второй линии, был разработан для лечения ревматоидного артрита, с меньшей токсичностью, чем МТТ и азатиоприн, но с более слабой доказательной базой. Применяется в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. При приёме лефлуномида возникали жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, встречались изменения в печёночных ферментах, лейкопения, нейтропения и выпадение волос, редко (<1%) — интерстициальные изменения в лёгких. Обладает тератогенностью. Полный клинический анализ крови, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения лефлуномидом [66, 71, 83, 84, 85, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2-).

Микофенолата мофетил

Был разработан как иммунодепрессант для трансплантации органов, доказательства эффективности микофенолата ограничены сериями случаев. Назначают начиная с 500 мг два раза в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день [71, 88, 89, 90]. Имеется ограниченный отечественный опыт применения препарата при саркоидозе кожи в виде монотерапии и в сочетании с ГКС [89]. Микофенолат у каждого пятого больного может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе — полный клинический анализ крови должен проводиться регулярно [71, 88].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Хлорохин и гидроксихлорохин

Препараты 4-аминохинолинового ряда, разработанные для лечения малярии. Ограниченно показаны только при хронических, рефрактерных к ГКС случаях, особенно при саркоидозе кожи, глаз и гиперкальциемии. Лечение хлорохином начинают с 750 мг в сутки в течение 6 месяцев, затем дозу снижают до 250 мг в сутки [71, 91, 94]. Гидроксихлорохин начинают с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения 6-12 месяцев. При подкожном саркоидозе гидроксихлорохин использовали в качестве начальной терапии [92], а при саркоидозе орбиты — в сочетании с ГКС [91]. Хлорохин более токсичен, чем гидроксихлорохин. При лёгочном саркоидозе в качестве стартовой терапии не рекомендуются ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

Пентоксифиллин

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 с активностью ингибитора ФНО-альфа применяется при саркоидозе более 20 лет. In vitro он подавлял секрецию аниона супероксида и ФНО-альфа альвеолярными макрофагами [89]. Метаанализ показал, что пентоксифиллин, не влияя на артериальное давление и интерлейкин-6, достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка [90]. В клинике саркоидоза показан его стероидзамещающий и самостоятельный эффект при монотерапии в дозе 1200-2000 мг в сутки [97, 98, 99]. В контролируемых наблюдательных исследованиях показано, что пентоксифиллин был эффективен в дозе 600 мг в сутки к 6-му месяцу наблюдения [100, 101, 102], в том числе в отношении лёгочной гипертензии [101]. Пентоксифиллин может быть назначен при саркоидозе в дозе 600-1200 мг в сутки как в виде стартовой, так и стероидзамещающей терапии. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, развиваются в первый месяц его применения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты показаны только при острых формах саркоидоза и/или артритах, при выраженном болевом синдроме в качестве симптоматических средств. Длительность приёма определяется симптомами [1, 2, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Альфа-токоферол (витамин Е)

Альфа-токоферол широко применялся во фтизиатрической практике лечения саркоидоза. Рандомизированных клинических исследований этого препарата при саркоидозе не проводилось. Предпосылками к применению альфа-токоферола при саркоидозе являются увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Уровни продуктов перекисного окисления липидов повышены в 2-3 раза. В частности, в крови у 89% больных отмечено повышение уровня диеновых конъюгатов в 3 раза. Применение ГКС ухудшает эти процессы. Это обуславливает необходимость своевременной патогенетической терапии [104, 105]. Эмпирически подобранная доза витамина Е 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования [1, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО)

ФНО-α играет ключевую роль в сохранении гранулематозного воспаления при саркоидозе. Ингибиторы ФНО-α (*инфликсимаб* и *адалимумаб*) в настоящее время считаются препаратами третьей линии при легочном саркоидозе, в основном из-за стоимости и предполагаемых побочных эффектов. Наибольшую доказательную базу имеет инфликсимаб в виде внутривенной инфузии, которую начинают с 3-5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, после которых пациенты получают инфузию каждые 4-8 недель. Большинство экспертов рекомендуют интервал дозирования от 4 до 6 недель [107].

Адалимумаб рекомендован в дозе 40 мг в неделю. 47% экспертов предпочитают «период нагрузки» с 80-120 мг в первую неделю и вторую неделю (23,5% экспертов); более 70% предпочитают поддерживающую дозу 40 мг в неделю [107].

Не все ингибиторы ФНО-α эффективны при саркоидозе. Голимумаб – гуманизированные моноклональные антитела против ФНО-α не отличались от плацебо при лечении саркоидоза лёгких [108]. Этанерцепт – антагонист ФНО-α рецепторов – не показал себя эффективным при саркоидозе [109]. Более того, за последние 10 лет опубликована серия работ, описывающих развитие саркоидоза, вызванного применением этанерцепта при других заболеваниях [110], однако индукция саркоидоза описана при применении адалимумаба [111] и инфликсимаба [112]. В

связи с этим ингибиторы ФНО- α можно пока рассматривать как терапию третьего ряда при прогрессирующем саркоидозе, рефрактерном ко всем другим видам лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2+).

3.2. Эфферентные методы

Наиболее часто применяемым экстракорпоральным методом является *плазмаферез*. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмаферезов происходит улучшение микроциркуляции, деблокирование клеточных рецепторов и стабилизация клеточных мембран, что приводит к повышению чувствительности «клеток-мишеней» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с замещением изотоническим раствором хлорида натрия 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами [1, 114, 115, 116].

Экстракорпоральная модификации лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия) - метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории больных. На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними [1, 113, 114, 116].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2-).

3.3. Дыхательная недостаточность (ДН)

ДН при саркоидозе формируется вследствие замещения лёгочной ткани фиброзной тканью, деформации лёгких и дыхательных путей. Бронхолитическая терапия может проводиться только при доказанном спирометрически бронхообструктивном синдроме. *Назначение кислорода* показано при хронической гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст.), при этом дозу титруют до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор. В тяжёлых случаях показана неинвазивная вентиляция лёгких.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

3.4. Трансплантация лёгких

Проводится при терминальных стадиях внутригрудного саркоидоза, при медиане выживания 69,7 месяцев, пересадка обоих лёгких, наличие более молодого белого донора давали лучшую выживаемость [117, 118]. Трансплантация сердца при кардиосаркоидозе давала сходную выживаемость с другими заболеваниями, потребовавшими трансплантацию сердца [119].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2+).

3.5. Показания для госпитализации

Госпитализация больных саркоидозом показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для инвазивной диагностики, для интенсивной терапии и оказания неотложной помощи при тяжёлом поражении органов и систем. В большинстве случаев наблюдение и лечение больных саркоидозом проводится в амбулаторных условиях.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2+).

4. Реабилитация

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации больных саркоидозом не разработано. Отдельные проведённые исследования включают следующие компоненты: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности [120, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2-).

5. Профилактика

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания.

6. Режим диспансерного наблюдения больных саркоидозом

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

Впервые выявленные пациенты в первый год наблюдаются каждые 3 месяца, во 2-й год – каждые 6 месяцев, в последующие годы в случае стабилизации процесса – 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется о – каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

7. Особенности лечения саркоидоза у детей и подростков

Доказательная база по особенностям лечения саркоидоза детей и подростков отсутствует. Лечение основано на общих принципах терапии с учётом возрастных ограничений и возрастных особенностях дозировки лекарственных средств.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

8. Лёгочная гипертензия при саркоидозе

Терапия кортикостероидами и цитостатиками обычно не приводит к снижению давления в лёгочной артерии при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое лёгкое»). Назначение кислорода больным с ЛГ на фоне саркоидоза показано при хронической гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт.ст.), при этом дозу титруют до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор. В небольших ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях продемонстрированы хорошие возможности лечения ЛГ при саркоидозе при применении таких препаратов, как эпопростенол, илопрост, бозентан и силденафил. Данные препараты должны с осторожностью назначаться пациентом с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией [123, 124].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

9. Критерии качества специализированной медицинской помощи больным саркоидозом (коды по МКБ – 10: J86.0-J86.8)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр и физикальное обследование врача-терапевта или врача-педиатра, и/или врача-пульмонолога не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнена пульсоксиметрия не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
4.	Выполнена спирометрия не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
5.	Выполнены общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени, определена концентрация кальция общего и суточной мочи, креатинина крови не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет

6.	Выполнено ультразвуковое исследование селезёнки и печени с указанием их размеров не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
7.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки не позднее 48 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
8.	Проведена иммунодиагностика (пробы Манту и Диаскин-тест)	Да/Нет
9.	Проведена электрокардиография не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
10.	Определена тактика ведения больного (активное наблюдение или лечение)	Да/Нет
11.	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да/Нет

Список литературы

1. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 416 с.
2. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders // Eur. Respir. J., 1999. Vol.14. — N 4. P.735-737.
3. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. Expert. Rev. Proteomics. 2018; 15(10): 829-835. doi: 10.1080/14789450.2018.1528148.
4. Besnard V., Calender A., Bouvry D., Pacheco Y., Chapelon-Abrie C., Jeny F., Nunes H., Planès C., Valeyre D. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. Respir. Res. 2018; 19(1): 44. doi: 10.1186/s12931-018-0748-5.
5. Саркоидоз / Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. СССР–ВНР. М.: Медицина, 1982. 296 с.
6. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H., Chen T., Qiu H., Wu Q., Chen S.S., Zhou Y., Zhang Y., Hu Y., Su Y.L., Shen L., Zhang F., Weng D., Li H.P. High throughput 16S rRNA gene sequencing reveals the correlation between *Propionibacterium acnes* and sarcoidosis // Respir. Res. 2017; 18(1): 28. doi: 10.1186/s12931-017-0515-z.
7. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-Year-Old Man // Eur. J. Case. Rep. Intern. Med. 2018 Oct 24;5(10):000942. doi: 10.12890/2018_000942.
8. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm. Med. 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332.
9. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment // Med. Clin. (Barc). 2019 Jan 2. pii: S0025-7753(18)30750-4. doi: 10.1016/j.medcli.2018.11.021. [Epub ahead of print].
10. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения // Практическая пульмонология, 2017; 1: 46-50.
11. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist // Intern. Emerg. Med. 2018;13(3):325–331.
12. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183(5): 573-581.
13. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // Chest. 2018; 153(6): 1432-1442. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
14. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis // Cell. Tissue. Res. 2017; 367(3): 651-661. doi: 10.1007/s00441-016-2526-3.
15. Dubaniewicz A. "Danger theory" as a common mechanism of sarcoidosis induction by infectious and non-infectious factors - a role of environmental factors and autoimmunity // Pol. Merkur. Lekarski. 2018; 44(261): 97-100.
16. Jouni H., Chareonthaitawee P. Unraveling inflammation and oxidative stress in cardiac sarcoidosis // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2017; 10(12). pii: e007287. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007287.
17. Ruža I., Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis // Reumatologia. 2018;56(6):377-381. doi: 10.5114/reum.2018.80715.
18. Suzuki T., Tsushima K., Kawata N., Matsumura T., Matsuura Y., Ichimura Y., Terada J., Sakao S., Tada Y., Tanabe N., Tatsumi K. Estimation using the impulse oscillation system in patients with pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2015 Jul 22;32(2):144-150.

19. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространённых поражениях иной природы: Пособие для врачей. МЗ РФ, ММА им.И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. М. 1998. 32 с.
20. Van Schalkwyk E.M., Bezuidenhout J., Wyser C.P. et al. Comparison of bronchoalveolar lavage, open lung biopsy and lung function in sarcoidosis // *Eur.resp.J.* 1997; Vol. 10 (Suppl.25). Ref. N 1357. P. 206s.
21. Ungprasert P., Matteson E.L. Neurosarcoidosis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017; 43(4): 593-606. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.008. Epub 2017 Aug 23.
22. Duong H., Bonham C.A. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Clin Pulm Med.* 2018 Mar;25(2):52-60. doi: 10.1097/CPM.0000000000000252.
23. Русаков Н.В., Мухин Н.А, Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы // *Гигиена и санитария.* 2012, № 4; 16-18.
24. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А., Александрова Н.И., Попова С.Г. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998-2008) // Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 244: 216-217
25. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустьян О.В., Капралов Э.А., Бунова С.С., Гасаненко Л.Н. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске // *Вестник современной клинической медицины.* 2013. Том 6, N 2. С. 42-46.
26. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан // *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8(5): 18-26.
27. Крюков Е.В., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз – актуальная проблема различных силовых ведомств // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016; 4(56): 224-227.
28. Vaughan R.P., Field S., Costabel U., Crystal R.G., Culver D.A., Drent M., Judson M.A., Wolff G. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(8): 1244-1252.
29. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta. Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172.
30. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki K., Oritsu M., Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan // *Eur. Respir. J.* 2008; 31(2): 372-379.
31. Hoffman A.L., Milman N., Byg K.E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children // *Acta Paediatr.* 2004; 93: 30-36.
32. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review // *Respir Med.* 2018 Dec 13. pii: S0954-6111(18)30394-9. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
33. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста // *РМЖ.* 2018;10 (1): 16–20.
34. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации // *Вестник РАМН.* 2012; 5: 30-37.
35. Bahmer T., Watz H., Develaska M., Waschki B., Rabe K.F., Magnussen H., Kirsten D., Kirsten A.M. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis // *Respiration.* 2018; 95(1): 18-26. doi: 10.1159/000481827.
36. Интерстициальные и орфанные заболевания лёгких / Под ред. М.М.Ильковича. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019. С.163-234.
37. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М., Медицина, 1975: 175 с.
38. Саркоидоз / Под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. СССР–ВНР. М.:Медицина, 1982. 296 с.

39. Wanat K.A., Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis // *Clin. Chest Med.* 2015. Vol. 36, N 4. P.685-702.
40. Matsou A., Tsaousis K.T. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions // *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 519-532. doi: 10.2147/OPTH.S128949.
41. Сивокотов И.В., Силина Т.Л., Королёв В.Н., Праведников П.А., Ленский Б.С. Первый опыт комбинированного применения эластографии и эндобронхиальной ультрасонографии при патологии средостения – предварительная оценка осуществимости и сравнение характеристик при различных доступах // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2014; 4: 13-19.
42. Madan K., Dhungana A., Mohan A., Hadda V., Jain D., Arava S., Pandey R.M., Khilnani G.C., Guleria R. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24(1): 48-58.
43. Сивокотов И.В., Шабалина И.Ю., Евгущенко Г.В., Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., Карпина Н.Л. Первый опыт тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии при аденопатии средостения у ребенка четырех лет // *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.* 2018. № 3. С. 71-76.
44. Сивокотов И.В., Сазонов Д.В., Дедушкин Д.В., Артемкин Э.Н. Выбор метода анестезии при эндосонографии средостения – что предпочесть? // *Поволжский онкологический вестник.* 2017. № 5 (32). С. 40-44.
45. Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(10): 1828-1838.
46. Lentz R.J., Argento A.C., Colby T.V., Rickman O.B., Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges // *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(7): 2186-2203. doi: 10.21037/jtd.2017.06.96.
47. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C., Wells A.U., Colby T.V., Tomassetti S., Ryu J.H., Fruchter O., Piciocchi S., Dubini A., Cavazza A., Chilosi M., Sverzellati N., Valeyre D., Leduc D., Walsh S.L.F., Gasparini S., Hetzel M., Hagmeyer L., Haentschel M., Eberhardt R., Darwiche K., Yarmus L.B., Torrego A., Krishna G., Shah P.L., Annema J.T., Herth F.J.F., Poletti V. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure // *Respiration.* 2018;95(3):188-200. doi: 10.1159/000484055.
48. Yablonsky P., Kusnetsov I., Pishchik V. et al. Differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. // *Europ. Resp. J.* 2000; 16(Supl.31): 5731
49. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: A comprehensive review // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49(1): 63-78. doi: 10.1007/s12016-014-8450-y.
50. Madaule S., Lauque D., Sailler L., Arlet P., Carles P. Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases // *Rev. Med. Interne.* 2004. Vol. 25. N 5. P.348–356.
51. Löffler C., Bergner R. Sarcoidosis : Renal manifestations // *Z Rheumatol.* 2017; 76(5): 398-407. doi: 10.1007/s00393-017-0301-9.
52. Bechman K., Christidis D., Walsh S., Birring S.S., Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis // *Rheumatology (Oxford).* 2018 May 1;57(5):777-783. doi:10.1093/rheumatology/kex317.
53. Chapman M.N., Fujita A., Sung E.K., Siegel C., Nadgir R.N., Saito N., Sakai O. Sarcoidosis in the head and neck: an illustrative review of clinical presentations and imaging findings // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 208(1): 66-75. doi: 10.2214/AJR.16.16058.
54. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Недоступ А.В., Паша С. Поражение сердца при саркоидозе: диагностика латентных и клинически проявляющихся форм // *Врач.* 2008; 10: 28-33.

55. Dubrey S., Sharma R., Underwood R., Mittal T., Wells A. Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems // *Clin Med (Lond)*. 2016 Feb;16(1):34-41. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-34.
56. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.:МЕДпресс-информ, 2009: 208 с.
57. Ibitoye R.T., Wilkins A., Scolding N.J. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management // *J. Neurol*. 2017; 264(5): 1023-1028. doi: 10.1007/s00415-016-8336-4.
58. Stern B.J., Royal W. 3rd., Gelfand J.M., Clifford D.B., Tavee J., Pawate S., Berger J.R., Aksamit A.J., Krumholz A., Pardo C.A., Moller D.R., Judson M.A., Drent M., Baughman R.P. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the neurosarcoidosis Consortium Consensus Group // *JAMA Neurol*. 2018; 75(12): 1546-1553. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2295
59. Block N.L., Kava B.R. Genitourinary sarcoidosis: An essential review for the practicing clinician // *Indian J. Urol*. 2017; 33(1): 6–12. doi: 10.4103/0970-1591.195724; 10.4103/0970-1591.195724.
60. Ghrenassia E., Mekinian A., Chapelon-Albric C. et al. Digestive-tract sarcoidosis: French nationwide case-control study of 25 cases // *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4279.
61. Sahu P., Sharma S., Sharma N., Sharma S., Garg S. Unusual clinical presentations in early-onset childhood sarcoidosis: a correlation or coincidence? *J. Clin. Diagn. Res*. 2017; 11(8): WD01-WD03. doi: 10.7860/JCDR/2017/27841.10389.
62. Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis // *World J Pediatr*. 2011 May;7(2):103-10.
63. James D.G., Jones Williams W. eds. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Philadelphia: Saunders, 1985. P. 163–166.
64. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний лёгких неопухолевой природы // *Русский медицинский журнал*. 2001; 21: 918-922.
65. El Sayed F., Torbey G., Youssef H., Chababi M. Childhood sarcoidosis: diagnostic issues. *Dermatol. Online J*. 2013; 19(10): 20037.
66. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D., Azouzi O., Courville P., Le Roux P. Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems // *Arch Pediatr*. 2012 Jul;19(7):707-10. doi: 10.1016/j.arcped.2012.04.024.
67. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. 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 // *Thorax* 2008; 63; v1-v58.
68. Baughman R., Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // <http://www.sarcoidosisprotocol.org> 06.02.2014
69. Paramothayan N., Lasserson T., Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD001114.
70. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A., Saag K., Pannacciulli N., Curtis J.R. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions // *J. Bone. Miner. Res*. 2018 Jun 20. doi: 10.1002/jbmr.3523
71. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jul;11(7):677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706.
72. Baughman R.P., Nunes H., Sweiss N.J. et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J*. 2013; 41: 1424–1438.
73. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review // *Osteoporos Int*. 2019. doi: 10.1007/s00198-019-04906-x. [Epub ahead of print]
74. Scherholz M.L., Schlesinger N., Androulakis I.P. Chronopharmacology of glucocorticoids // *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Feb 21. pii: S0169-409X(19)30020-1. doi:10.1016/j.addr.2019.02.004. [Epub ahead of print]

75. Dinsen S., Baslund B., Klose M., Rasmussen A.K., Friis-Hansen L., Hilsted L., Feldt-Rasmussen U. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself // *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24(8): 714-720. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.014.
76. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. 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 // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 545-561.
77. Gavrysyuk V., Merenkova E., Gumeniuk G., Gumeniuk M., Dziublyk Y. Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis // *Georgian Med. News.* 2018 ; (283):34-38.
78. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60-66.
79. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования) // *Клин. мед.* 2015; 93(1): 41-46.
80. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20(5): 479-487.
81. Ballul T., Borie R., Crestani B., Daugas E., Descamps V., Dieude P., Dossier A., Extramiana F., van Gysel D., Papo T., Sacre K. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs // *Int. J. Cardiol.* 2019; 276: 208-211. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.131.
82. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16:87-92.
83. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J.G., Lazar C.A. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1145-1150.
84. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21:43-48.
85. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review) // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013; 30(3): 167-176.
86. Bohelay G., Bouaziz J.D., Nunes H., Rybojad M., Bagot M., Petit A., Laroche L. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70(5): e111-113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
87. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J.G., Lazar C.A., Chapman J.T., Culver D.A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2011; 38(5): 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
88. Hamzeh N., Voelker A., Forssen A., Gottschall E.B., Rose C., Mroz P. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis // *Respir. Med.* 2014; 108: 1663-1669.
89. Саркоидоз. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Н.А. Мухина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 128 с.
90. Kikuchi N., Nunoda S., Serizawa N., Suzuki A., Suzuki T., Fukushima K., Uto K., Shiga T., Shoda M., Hagiwara N. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis // *J. Cardiol. Cases.* 2016; 13(4): 125-128. doi: 10.1016/j.jccase.2015.12.008.
91. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(1): 192-197.
92. Marchetti M., Baker M.G., Noland M.M. Treatment of subcutaneous sarcoidosis with hydroxychloroquine: report of 2 cases // *Dermatol. Online J.* 2014; 20(1): 21250.
93. Rabinowitz M.P., Murchison A.P. Orbital sarcoidosis treated with hydroxychloroquine // *Orbit.* 2011; 30(1): 13-5. doi: 10.3109/01676830.2010.524268.

94. Kiedrowicz M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Maleszka R. Antimalarial drugs in contemporary dermatologic therapy // *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2011. Vol.57, N 1. P.38-44.
95. Körber M., Kamp S., Kothe H., Braun J., Dalhoff K. Pentoxifylline inhibits secretion of O₂- and TNF-alpha by alveolar macrophages in patients with sarcoidosis // *Immun. Infekt.* 1995. Vol.23, N 3. P.107-110.
96. Brie D., Sahebkar A., Penson P.E., Dinca M., Ursoniu S., Serban M.C., Zanchetti A., Howard G., Ahmed A., Aronow W.S., Muntner P., Lip G.Y., Wong N.D., Rysz J., Banach M; Lipid, Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Hypertens.* 2016; 34(12): 2318-2329.
97. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K., Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155(5): 1665-1669.
98. Refiskaya N.V., Stepanenko T.A., Jablonskiy P.K., Baranova O.P. The use of tumor necrosis factor alpha inhibitor pentoxifylline in the treatment of patients with I and II stages of pulmonary sarcoidosis // *Europ.Resp.J.* 2006. Vol. 28. Supplement 50. Ref. E3134.
99. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H., Gilbert-McClain L.I., Stylianou M., Joo J., Moss J., Manganiello V.C. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26(2): 121-131.
100. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // *Пульмонология.* 2005; 1: 24-28.
101. Popova E.N., Bolevich S.B., Fomin V.V., Lebedeva M.V., Kogan E.A. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite) // *Europ.Resp.J.* 2006. Vol. 28. Supplement 50. Ref. P2491.
102. Бородина Г.Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания // *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2013; 8: 15-20.
103. Tejera Segura B., Holgado S., Mateo L., Pego-Reigosa J.M., Carnicero Iglesias M., Olivé A. Löfgren syndrome: a study of 80 cases // *Med. Clin. (Barc).* 2014; 143(4): 166-169. doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.029.
104. Костина З.И., Браженко Н.А., Насорина Р.Н. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания // *Пробл.туб.* 1995; 3: 34-37.
105. Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С. и др. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания // *Пульмонология.* 1996; 2: 50-54.
106. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалеев Ф.А. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе // *Пульмонология.* 2005. № 1. 24-28.
107. Drent M., Cremers J.P., Jansen T.L., Baughman R.P. Practical eminence and experiencebased recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31(2): 91-107.
108. Judson M.A., Baughman R.P., Costabel U., Drent M., Gibson K.F., Raghu G. et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1296-1307.
109. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S., Specks U., Scott J.P., Vuk-Pavlovic Z. et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis // *Chest* 2003; 124(1): 177-185.
110. Majjad A., Bezza A., Biyi A., El Ochi M.R., El Maghraoui A. Pulmonary sarcoidosis following etanercept treatment for ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature // *Case Rep Rheumatol.* 2018; 2018: 9867248. doi: 10.1155/2018/9867248.
111. Jung J.H., Kim J.H., Song G.G. Adalimumab-induced pulmonary sarcoidosis not progressing upon treatment with etanercept // *Z. Rheumatol.* 2017; 76(4): 372-374. doi: 10.1007/s00393-016-0262-4.

112. Kim T.K., Kang S.H., Moon H.S., Sung J.K., Jeong H.Y., Eun H.S. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab // *Ann. Coloproctol.* 2017; 33(2): 74-77. doi: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
113. Шмелёв, Е.И. Саркоидоз // *Атмосфера: Пульмонология и аллергология.* 2004; 4: 3-10.
114. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом // *Пробл. туб.* 2001; 3: 45-49.
115. Баранова О. П., Бакланова О.Э., Войнов В.А., Карчевский К.С. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных саркоидозом легких. Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 243. С. 215.
116. Смелая Т.В., Сивцевич Н.Н., Жолобов И.М. Экстракорпоральная фармакотерапия при лечении пациентов с различной нозологией // *Медицинский вестник МВД.* 2017; 6(91): 44-50.
117. Taimeh Z., Hertz M.I., Shumway S., Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA // *Thorax.* 2016; 71(4): 378-379. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207497.
118. Salamo O., Roghaee S., Schweitzer M.D., Mantero A., Shafazand S., Campos M., Mirsaedi M. White donor, younger donor and double lung transplant are associated with better survival in sarcoidosis patients // *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 6968. doi: 10.1038/s41598-018-25144-x.
119. Rosenthal D.G., Anderson M.E., Petek B.J., Arnett D.M., Bravo P.E., Raghu G., Goldberger Z.D., Patton K.K., Cheng R.K. Invasive hemodynamics and rejection rates in patients with cardiac sarcoidosis after heart transplantation // *Can. J. Cardiol.* 2018; 34(8): 978-982. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.021.
120. Бородина Г.Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности // *Вестник современной клинической медицины.* 2012; 5(1): 11-20.
121. Niedozytko P. Rehabilitation of patients with sarcoidosis // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2018; 44(261): 150-151.
122. Черников А.Ю. Об эффективности медицинской реабилитации больных саркоидозом в общей лечебной сети // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2008; 4: 36-39.
123. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе // *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 725-735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735.
124. Parikh K.S., Dahhan T., Nicholl L., Ruopp N., Pomann G.M., Fortin T., Tapson V.F., Rajagopal S. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension // *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 4061. doi: 10.1038/s41598-019-40030-w.
125. De Vries J., Michielsen H., Van Heck G.L., Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS) // *Br. J. Health Psychol* 2004; 9: 279-291.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Чучалин Александр Григорьевич	Зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Председатель Правления Российского Респираторного общества, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Профессор кафедры пульмонологии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, д.м.н.
Баранова Ольга Петровна	Старший научный сотрудник Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова, к.м.н.
Борисов Сергей Евгеньевич	Заместитель директора по научно-клинической работе Московского городского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор, д.м.н.
Геппе Наталья Анатольевна	Зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель совета ООО «Педиатрическое респираторное общество», профессор, д.м.н.
Визель Александр Андреевич	Зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава Татарстана, профессор, д.м.н.
Визель Ирина Юрьевна	Доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н. профессор РАЕ, д.м.н.
Зайцев Андрей Алексеевич	Главный пульмонолог ФГКУ "ГВКГ имени Н.Н. Бурденко", главный пульмонолог Министерства Обороны РФ, профессор, д.м.н.
Илькович Михаил Михайлович	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких,

	заведующий кафедрой пульмонологии ФПО ПСПб ГМУ им.акад.И.П.Павлова, профессор, д.м.н.
Ловачёва Ольга Викторовна	Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», профессор, д.м.н.
Малахов Александр Борисович	Главный внештатный детский специалист пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Председатель правления ООО «Педиатрическое респираторное общество», д.м.н., профессор.
Малявин Андрей Георгиевич	Главный пульмонолог Центрального федерального округа, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, д.м.н.
Петров Дмитрий Владимирович	Врач-пульмонолог пульмонологического кабинета поликлиники БУЗ Омской области «Городская клиническая больница №1 им. Кабанова»
Романов Владимир Викторович	Заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Самсонова Мария Викторовна	Заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, д.м.н.
Сивокозов Илья Владимирович	Заведующий отделением эндоскопии ФГБНУ «ЦНИИТ», к.м.н.
Соловьева Ирина Павловна	Заведующая лабораторией патологической анатомии Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М.Сеченова, профессор, д.м.н.
Степанян Игорь Эмильевич	Советник директора по лечебной и издательской деятельности ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Терпигорев Станислав Анатольевич	Профессор кафедры терапии ФУВ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», д.м.н.
Тюрин Игорь Евгеньевич	Заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО,

	главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
Черняев Андрей Львович	Заведующий отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, д.м.н.
Шмелёв Евгений Иванович	Руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «ЦНИИТ», профессор, д.м.н.
Шмелёва Наталья Михайловна	Окружной пульмонолог Северного административного округа г. Москвы, к.м.н.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов («дельфийская система» достижения согласия);
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. В рекомендациях был использован вопросник MERGE, разработанный Департаментом здравоохранения Нового Южного Уэльса. Этот вопросник предназначен для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями

Российского респираторного общества (РРО) с целью соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов Или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A – D) и уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Приложение Б1
АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ



Где: СГКС – системные глюкокортикостероиды, МТТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ЛЕФ – лефлуномид, ГХХ – гидроксихлорохин.

Приложение В1. Информация для пациентов.

Информация для пациента

Саркоидоз — может протекать остро и хронически. Причины его возникновения неизвестны. Саркоидоз не является опухолевым заболеванием и не является вариантом туберкулёза, поэтому лечением занимаются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи или специалисты, занимающиеся поражением отдельных органов (неврологи, кардиологи, дерматологи). Болезнь не заразна и не опасна для окружающих. Пациента не могут законодательно принудить к госпитализации и лечению (как это происходит при туберкулёзе), но сотрудничество с врачами и лечение — в интересах больного, поскольку нелеченный прогрессирующий саркоидоз приводит к дыхательной недостаточности, параличам и парезам, слепоте, остановке сердца, обезображивающим изменениям кожи.

Диагноз саркоидоз ставится на основании комплексного обследования. Для подтверждения диагноза часто требуется исследование образца поражённой ткани — биопсия. Это избавит от так называемой «пробной терапии», которая иногда проводится в противотуберкулёзных учреждениях. Любая инвазивная (хирургическая) процедура может быть проведена только с Вашего согласия.

При бессимптомном и не прогрессирующем саркоидозе понадобится только регулярное наблюдение у врача, часто без лечения. Важно регулярно (не реже 1 раза в 3 месяца) посещать своего врача.

Если болезнь прогрессирует, то прежде всего будут назначены гормональные препараты, такие, как преднизолон. В это время надо ограничить в пище углеводы, следить за артериальным давлением, сахаром крови, состоянием зрения, плотностью костей. В большинстве случаев лечение саркоидоза проводится амбулаторно, за исключением (не более 10%) тяжёлого течения и прогрессирования.

Саркоидоз в большинстве случаев не является противопоказанием к беременности и деторождению, но лечение саркоидоза может неблагоприятно влиять на организм матери и быть опасным для плода (метотрексат, лефлуномид, микофенолат, хлорохины и ряд других препаратов).

Человек, болеющий саркоидозом, должен сохранять физическую активность, совершать пешие прогулки, заниматься упражнениями с лёгкими гантелями, насколько это позволяет состояние.

Не рекомендуется загорать, получать препараты, повышающие уровень интерферонов крови, физиотерапевтические воздействия на зоны поражения, грязелечение. Ограничение кальция в диете показано больным с наличием высокого уровня кальция в крови и/или моче.

При терминальных стадиях саркоидоза (встречается редко) понадобится низкопоточная кислородотерапия на дому, при наличии показаний — пересадка лёгких.

Приложение В2.

Медицинская правовая база ведения больных саркоидозом и экспертиза трудоспособности

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации» от 18 июня 2001г. N 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001г. N 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулёза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003г, приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.2003г. «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.1995 г. № 324 и от 02.02.1998 г. № 33» в Российской Федерации — упразднена VIII группа диспансерного учета больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях.

Ведение больных саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики/участковыми педиатрами 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 лёгочного сердца;
- дыхательная недостаточность II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы плохо поддающаяся 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);
- лёгочное сердце в фазе декомпенсации;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек не поддающийся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с кортикостероидной зависимостью.

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

Приложение В3.

Саркоидоз и воинский учёт

Согласно Постановлению Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе", статья расписания болезней 51 граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, а также военнослужащие, проходящие военную службу по призыву в случае установления диагноза саркоидоза III - IV стадии, а также в случае генерализованной формы саркоидоза – категория годности Д - не годен к военной службе. В случае саркоидоза I и II стадии, подтвержденного результатами гистологического исследования (при отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных) у лиц, призываемых на военную службу, военнослужащих по призыву – категория годности В - ограниченно годен к военной службе (призыву не подлежат).

Приложение Г.

Шкалы оценки и опросники, приведённые в тексте клинических рекомендаций

Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Приложение Г2. Оценка по шкале оценки усталости (Fatigue Assessment Scale (FAS) [125]

Вопросы	Никогда	Иногда	Регулярно	Часто	Всегда
1. Меня беспокоит усталость	1	2	3	4	5
2. Я устаю очень быстро	1	2	3	4	5
3. Я не могу сделать многое в течение дня	1	2	3	4	5
4. У меня достаточно энергии для повседневной жизни	1	2	3	4	5
5. Физически я чувствую себя изнурённым	1	2	3	4	5
6. У меня есть проблемы с тем, чтобы что-то начать делать	1	2	3	4	5
7. У меня проблемы с ясностью мышления	1	2	3	4	5
8. У меня нет никакого желания делать что-нибудь	1	2	3	4	5
9. Я чувствую себя умственно истощённым	1	2	3	4	5
10. Когда я что-то делаю, я могу достаточно хорошо сконцентрироваться	1	2	3	4	5

1 = Никогда, 2 = Иногда (примерно раз в месяц или реже), 3 = Регулярно (примерно несколько раз в месяц), 4 – Часто (примерно еженедельно) и 5 = Всегда (примерно каждый день).

Интерпретация

- Показатели FAS 10 - 21: отсутствие усталости (нормальный)
- Показатели FAS 22 - 50: существенная усталость
усталость: баллы 22-34; чрезмерная утомляемость: баллы ≥ 35

Приложение Г4.

Методология проведения спирометрии

Спирометрия с бронходилатационным тестом показана на этапе первичной диагностики у больных с отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и/или $ОФВ_1$ менее 80% от должного. Спирометрия без применения бронхолитика показана на каждом визите пациента к врачу при внутригрудной локализации саркоидоза. Спирометрия проводится пациентов в возрасте 4 лет и старше.

При проведении спирометрического исследования рекомендуется выполнять не менее трех технически правильных дыхательных маневров форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до получения воспроизводимых результатов: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по $ОФВ_1$ не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большое количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению $ОФВ_1$ или ФЖЕЛ. При падении показателей более чем на 20% от исходной величины, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток. Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

Бронходилатационный тест проводится с КДБА (сальбутамолом) в разовой дозе 400 мкг через ДАИ со спейсером (для детей доза 200 мкг). Повторное спирометрическое исследование следует проводить через 15–30 мин после ингаляции β_2 -агониста.

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по $ОФВ_1$ составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

$$КБД = \frac{ОФВ_{1\text{ после}} (мл) - ОФВ_{1\text{ исх}} (мл)}{ОФВ_{1\text{ исх}} (мл)} \times 100\%$$

$$Абсолютный\ прирост\ (мл) = ОФВ_{1\text{ после}}(мл) - ОФВ_{1\text{ исх}}(мл),$$

где $ОФВ_{1\text{ исх}}$ - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, $ОФВ_{1\text{ после}}$ - значение показателя после ингаляции бронходилататора.

При оценке бронходилатационного теста рекомендуется учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардию, аритмию, повышение артериального давления), а также появление таких симптомов, как возбуждение или тремор.

Приложение Г5. Показания к длительной кислородотерапии

Показания	PaO_2 (мм рт.ст.)	SaO_2 (%)	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия ($Ht > 55\%$)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное,

			уменьшающимся на фоне O ₂
--	--	--	--------------------------------------