

# Саркоидоз

**Е.И. Шмелев**

Саркоидоз занимает особое место среди заболеваний внутренних органов по ряду причин: во-первых, это болезнь с неустановленным этиологическим фактором; во-вторых, нередко латентное начало, ведущее к поздней диагностике; в-третьих, возможно спонтанное выздоровление в большом проценте случаев; в-четвертых, высок процент врачебных ошибок (диагностических и лечебных); и наконец, двусмысленное положение этой нозологической формы, которая многие годы находилась в ведении фтизиатров, а в настоящее время передается пульмонологам, многие из которых еще не приобрели достаточного опыта работы с этими больными.

Современное понимание саркоидоза предполагает следующие основные положения: неустановленная этиология; системный гранулематоз с формированием Т-клеточных и мононуклеарных инфильтратов и неказеифицирующих гранул; способность к спонтанному выздоровлению.

Наиболее емким можно считать следующее определение: саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени.

От первого описания саркоидоза (J. Hutchinson, 1877) наукой был проделан трудный путь исследования этой загадочной болезни до образования в 1987 г. Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (WASOG). В 1999 г. Американским торакальным обществом (ATS), Европейским респираторным

**Евгений Иванович Шмелев** – профессор, руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

обществом (ERS) и WASOG принято соглашение по проблемам саркоидоза, основные положения которого легли в основу настоящей публикации.

## Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая представителей обоюбого пола (с небольшим преобладанием женщин), всех рас и возрастов. Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20–29 лет. Распространенность саркоидоза колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 населения. В популяционном исследовании в США заболеваемость составляла 5,9 на 100 000 среди мужчин и 6,3 – среди женщин. Самая большая распространенность саркоидоза в мире отмечена в Швеции, Дании и среди темнокожих жителей США. В то же время саркоидоз редко встречается в Испании, Португалии, Индии, Саудовской Аравии и Южной Америке (возможно, отчасти из-за отсутствия программ по его выявлению и широко распространения туберкулеза).

Распространенность саркоидоза в Москве составила 11,5 на 100 000 в 2001 г., причем за последние 5 лет она

более типичны для конкретных популяций: хронический увеит у афроамериканцев, узловатая эритема у европейцев. Узловатая эритема при саркоидозе не встречается у темнокожих и японцев. Поражения сердца и глаз более часто выявляют в Японии, где основной причиной смерти является вовлечение в процесс миокарда. В других странах больные саркоидозом чаще всего умирают от дыхательной недостаточности. Общая смертность от саркоидоза составляет 1–5%.

## Этиологические факторы

Причины развития саркоидоза остаются неизвестными, однако эпидемиологические и лабораторные исследования позволяют предположить, что болезнь отражает иммунный воспалительный ответ на этиологический агент у генетически предрасположенных индивидуумов.

Расовые особенности саркоидоза и семейные случаи заболевания указывают на генетическую предрасположенность к его развитию. Риск развития саркоидоза, вероятно, наследуется по полигенному типу, с наибольшей частотой генотипов HLA-A1, B8 и DR3.

Генетические факторы могут также играть важную роль в определении отдельных признаков заболевания, его прогрессирования и прогноза в целом.

**Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени.**

выросла вдвое. В Республике Беларусь заболеваемость саркоидозом равна 3,9 на 100 000, распространенность – 36–38 на 100 000.

Среди различных этнических и расовых групп отмечено значительное разнообразие проявлений и тяжести болезни. Среди чернокожих саркоидоз протекает тяжелее, тогда как у белых чаще встречается бессимптомное течение. Внелегочные проявления бо-

Интригующим является вопрос о возможной передаче заболевания от одного человека другому (или воздействия общих факторов окружающей среды). В 1987 г. были опубликованы результаты контролируемого исследования, в котором 40% жителей острова Мэн, больных саркоидозом, отмечали контакт с другими больными, тогда как в контрольной группе – только 2%.

Саркоидоз чаще встречается у некурящих, чем у курильщиков. Степень влияния экологических и профессиональных факторов изучается. В список потенциальных причин саркоидоза включены некоторые инфекционные агенты: вирусы (герпеса, Эпштейна–Барра, Коксаки В, цитомегаловирус), микобактерии, микоплазмы, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes* и др. Неинфекционные факторы окружающей среды могут вызывать гранулематозную реакцию с множеством сходных с саркоидозом признаков: например, бериллий (вызывает бериллиоз, но не саркоидоз), алюминий, цирконий, тальк, глина, пыльца сосны. В конце концов, сам организм человека может быть источником антигенов, индуцирующих появление гранулем, хотя возможность аутоиммунного генеза саркоидоза сейчас считается менее вероятной.

Поскольку гранулематозное воспаление является гистологическим признаком саркоидоза, направление поиска инфекционного этиологического фактора, особенно микобактериального, становится все более привлекательным (способность микобактерий приводить к образованию гранулем хорошо известна). При отсутствии специфичной совокупности признаков трудно интерпретировать эту информацию, поскольку у больных саркоидозом может происходить генерализованный поликлональный синтез иммуноглобулинов, что объясняет повышение относительно нормы титров антител ко многим типичным антигенам. Даже при использовании молекулярных технологий (например, полимеразной цепной реакции) споры не могут быть окончательно разрешены. Недавние находки микобактериальной ДНК и рибосомальной РНК в образцах тканей и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), взятых от больных саркоидозом, должны быть интерпретированы в этом контексте. В совокупности эти данные подтверждают присутствие микобактериальной ДНК в большинстве саркоидных тканей (количество микобактерий при этом невелико). С дру-

гой стороны, некоторые больные, которым поставлен диагноз саркоидоз, могут иметь патологию, вызванную микобактериальной инфекцией, равно как у других больных саркоидозом могут быть иные антигенные триггеры болезни.

### Патогенез и морфология

Ранняя саркоидная реакция на внедрение этиологического агента характеризуется скоплением активированных Т-клеток и макрофагов в месте развивающегося воспаления, чаще всего – в легких. У большинства больных это Т-хелперы с CD4<sup>+</sup>-фенотипом, в редких случаях преобладают CD8<sup>+</sup>-лимфоциты. Эти клетки спонтанно выделяют интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкин 2 (IL-2), а также другие цитокины. В дальнейшем саркоидные альвеолярные макрофаги ведут себя как универсальные секреторные клетки, выделяющие большое количество различных цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), IL-12, IL-15 и факторы роста. Скопление иммунокомпетентных клеток отражает самую раннюю ступень в серии событий, которые ведут к образованию гранулемы. Существует два механизма увеличения количества клеток в ткани, вовлеченной в воспалительный саркоидный процесс: миграция клеток из периферической крови в легкие и их пролиферация *in situ*. Повышенное высвобождение цитокинов, образующихся в макрофагах (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF), и хемокинов (RANTES, MIP-1 $\alpha$ , IL-16) способствует образованию гранулемы и повреждению легкого. Повышенная продукция макрофагами фиброгенных цитокинов (TGF- $\alpha$  и связанные с ним цитокины, PDGF и IGF-1) приводит к развитию фиброза.

Ни одно исследование не дало ответ на вопрос, почему у одних пациентов болезнь персистирует, а у других – нет. Более того, ни одна работа не показала, как персистирующая болезнь приводит к поражению легкого и фиброзу. Однако иммунологическая характеристика клеток саркоидного инфильтрата указывает, что саркоидная

гранулема образуется в ответ на персистирующий (и, вероятно, мало деградирующий) антигенный стимул, который индуцирует локальный иммунный ответ, опосредованный Th<sub>1</sub>-клетками. Вследствие их хронической стимуляции макрофаги локально вырабатывают медиаторы воспаления, что приводит к скоплению Th<sub>1</sub>-клеток в месте развития воспаления и способствует развитию гранулемы.

Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеифицированная эпителиоидноклеточная гранулема. Она состоит из высокодифференцированных мононуклеарных фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения – астероидные тельца и тельца Шаумана. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, тогда как CD8<sup>+</sup>-лимфоциты представлены в периферической зоне. Саркоидная гранулема может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинозом. Иногда в гранулеме возникает фокальный коагуляционный некроз (некротизирующий саркоидный гранулематоз может быть вариантом саркоидоза). При электронной микроскопии в хорошо развитых эпителиоидных клетках можно обнаружить многочисленные эндоплазматические выросты с частыми разобщениями.

Лимфатические узлы (особенно внутригрудные), легкие, печень, селезенка являются типичными местами локализации саркоидных гранулем, которые имеют сходную природу в любом из этих органов. В легких примерно 75% гранулем тесно прилежат к бронхиолам или находятся внутри соединительной ткани вокруг них, или субплеврально, или в перилобулярных пространствах (лимфангитическое распределение). Вовлечение сосудов наблюдается при открытой биопсии легких или аутопсии более чем у половины больных.

Саркоидные гранулемы либо рясасываются, либо претерпевают фиброзные изменения. Конечная стадия саркоидоза легких сопровождается фиброзом паренхимы и формированием “сотового легкого”. Факторы, влияющие на развитие фиброза, пока не вполне понятны.

### Клиническая картина

Саркоидоз является мультиорганный патологией, поэтому больные могут обратиться к различным специалистам. Клиническая картина зависит от этнической принадлежности, длительности процесса, локализации и распространенности поражения, активности гранулематозного процесса.

**Неспецифические симптомы:** лихорадка, слабость, недомогание, потеря массы тела – могут встречаться примерно у трети больных. Чаще всего лихорадка невысокая, но встречаются случаи подъема температуры до 39–40°C. Потеря веса обычно ограничена 2–6 кг в течение 10–12 нед до установления диагноза. Утомляемость выявляется не всегда, варьируя от едва заметной до очень выраженной. Иногда наблюдается ночная потливость. Больным саркоидозом нередко ставят диагноз “лихорадка неясного генеза”.

**Поражение легких встречается более чем в 90% случаев саркоидоза.**

**Поражение легких** встречается более чем в 90% случаев саркоидоза. Около половины больных жалуются на одышку, сухой кашель и боль в груди (боли могут быть за грудиной и трудно отличимыми от кардиалгий). Легочные кровотечения встречаются редко. Утолщение концевых фаланг пальцев встречается редко, а хрипы в легких отмечены менее чем у 20% больных.

По **классификации Вурма** (Wurm) выделяют пять рентгенологических стадий внутригрудных изменений при саркоидозе. Эта классификация основана только на данных пря-

мой обзорной рентгенограммы органов грудной клетки.

При стадии 0 видимых изменений на рентгенограмме нет.

Стадия I – двусторонняя лимфаденопатия корней легких (может сопровождаться паратрахеальной лимфаденопатией). Несмотря на то что легочные поля не содержат инфильтратов, при биопсии легких можно обнаружить гранулемы, расположенные в паренхиме.

Стадия II – двусторонняя лимфаденопатия корней легких, осложненная инфильтрацией паренхимы легких.

Стадия III – инфильтрация паренхимы легких без лимфаденопатии.

Стадия IV – распространенный фиброз легких с наличием сотовых изменений, подтянутости корней, булл, кист и эмфиземы.

В России наряду с классификацией Вурма широко используется **классификация А.Г. Хоменко и А.В. Александровой (1982)**.

*А. Основные клиничко-рентгенологические формы.*

1. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ).
2. Саркоидоз ВГЛУ и легких.
3. Саркоидоз легких.
4. Генерализованный саркоидоз.

*Б. Характеристика течения заболевания.*

Фазы развития заболевания:

- а) активная;
- б) фаза регрессии;
- в) фаза стабилизации.

Характер течения заболевания:

- а) спонтанная регрессия;
- б) без обострений;
- в) рецидивирующее;
- г) прогрессирующее.

Осложнения:

- а) стеноз бронха;
- б) ателектаз;
- в) дыхательная и сердечная недостаточность;
- г) осложнения, связанные с поражением других органов.

*В. Остаточные изменения.*

- а) пневмосклероз;
- б) эмфизема;
- в) адгезивный плеврит;
- г) фиброз корней легких.

В основу этой классификации положена клиничко-морфологическая характеристика процесса, а не стадийность заболевания.

Гиперреактивность бронхов отмечена более чем у 20% больных. Другие нетипичные проявления включают в себя плевральный выпот, хилоторакс, пневмоторакс, утолщение и кальцинацию плевры, кальцинацию лимфатических узлов и образование полостей.

Примерно у трети больных можно пропальпировать увеличенные **периферические лимфатические узлы:** наиболее часто шейные, подмышечные и паховые. На шее чаще бывают поражены лимфатические узлы заднего треугольника, чем переднего. Увеличенные лимфатические узлы дискретны, подвижны, безболезненны. Они не изъязвляются и не образуют дренирующихся карманов. Увеличение селезенки обычно минимальное и бессимптомное, хотя иногда может вызывать симптомы сдавления, анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Клинические проявления **поражения миокарда** можно встретить примерно у 5% больных саркоидозом (при вскрытии изменения обнаруживаются чаще). Они варьируют от доброкачественной аритмии или сердечных блокад разной степени до внезапной смерти. Обычно ЭКГ может оставаться нормальной, тогда как холтеровское мониторирование выявляет блокады, желудочковую экстрасистолию или тахикардию. Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет обнаружить диастолическую дисфункцию, однако радиоизотопное исследование с <sup>201</sup>Tl более информативно для выявления сегментарных нарушений сократимости, вызванных гранулематозным поражением или фиброзным рубцом. Клиническая значимость выявленной таким способом патологии при отсутствии у пациентов симптомов пока неизвестна: длительное наблюдение показывает, что риск нарушения функции сердца или внезапной смерти у них небольшой. Коронарография показана для исключения поражения венечных артерий в случаях, когда радиоизотопное исследование с <sup>201</sup>Tl выявило поражение сердца.

Хотя гранулемы можно обнаружить в 50–80% случаях биопсии **печени**, физикальные изменения находят менее чем у 20% пациентов. Достаточно типичны отклонения в функциональных пробах, но вовлечение печени редко приводит к портальной гипертензии, печеночной недостаточности или летальному исходу.

**Вовлечение кожи** встречается примерно у четверти больных. Известны два клинически важных и легко распознаваемых поражения кожи: узловатая эритема (*erythema nodosum*) и ознобленная волчанка (*lupus pernio*).

Узловатая эритема – признак острого саркоидоза – обычно встречается у европейцев, пуэрториканцев и мексиканцев, особенно у женщин детородного возраста. Изменения представляют собой красные плотные узлы, обычно на передних поверхностях голени. В биоптатах этих образований не характерно наличие гранулем. Прилегающие суставы обычно воспалены и болезненны. Узловатая эритема обычно проходит в течение 6–8 нед, рецидивы ее встречаются нечасто. **Синдром Лефгрена** представлен лихорадкой, двусторонней лимфаденопатией корней легких, узловатой эритемой и артралгией.

*Lupus pernio* сопровождает хронический саркоидоз и представлена индуративными бляшками с изменением цвета кожи на носу, щеках, губах и ушах; часто бывает поражена слизистая носа. Эти изменения более типичны для афроамериканских женщин. *Lupus pernio* часто одновременно существует с кистами костей и легочным фиброзом. Течение саркоидоза с проявлением *lupus pernio* длительное; спонтанные ремиссии редки.

Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя пятна, макуло-папулезные высыпания, подкожные узелки, изменения в области старых рубцов, алопеции, гипер- или гипопигментацию отдельных участков кожи. Как правило, хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются.

**Поражение глаз** встречается у 11–83% больных. Наиболее типичен

увейт – поражение сосудистой оболочки глаза. Острый передний увеит проходит самостоятельно либо после местного применения глюкокортикостероидов (ГКС); хронический увеит может приводить к спайкам радужной оболочки и хрусталика и в результате – к глаукоме, катаракте и слепоте. Другими патологическими изменениями могут быть конъюнктивальные фолликулы, увеличение слезных желез, сухой кератоконъюнктивит, дакриоцистит и ретинальный васкулит.

Клинически распознаваемое **поражение нервной системы** встречается менее чем в 10% случаев саркоидоза. Болезнь имеет склонность поражать основание мозга. Характерны поражения черепно-мозговых нервов (особенно паралич лицевого нерва), гипоталамуса и гипофиза. Эти изме-

**Синдром Лефгрена включает лихорадку, двустороннюю лимфаденопатию корней легких, узловатую эритему и артралгии.**

нения могут появляться на ранних стадиях и хорошо поддаются лечению. Объемные образования, периферическая нейропатия и нервно-мышечные расстройства возникают позднее и указывают на хроническое течение. При возможности необходимо все усилия направить на гистологическое подтверждение диагноза. У 80% пациентов с нейросаркоидозом в спинномозговой жидкости (СМЖ) обнаруживают лимфоцитоз и повышение белка, кроме того, может быть повышен уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), лизоцима и  $\beta_2$ -макроглобулинов, а также отношения CD4/CD8. Исследование СМЖ важно для исключения туберкулеза и грибковых инфекций.

**Поражения суставов** могут быть острыми и преходящими либо хроническими и постоянными. Артралгии встречаются в 25–39% случаев, а деформирующие артриты редки. Наиболее часто поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, а также мелкие суставы стоп и кистей. Симптомы мышечной патологии редки. Хроническая **миопатия**

возникает чаще у женщин и может быть единственным проявлением заболевания. Следует помнить о миопатии, которую вызывает лечение ГКС (особенно такое проявление, как проксимальная мышечная слабость). Биопсия синовиальной оболочки или мышц в месте поражения может выявить гранулемы. Кистозные изменения костей наблюдаются только в сочетании с кожными проявлениями.

**Поражение желудочно-кишечного тракта** (ЖКТ) встречается реже, чем в 1% случаев. Наиболее часто поражается желудок, реже саркоидоз затрагивает пищевод, аппендикс, прямую кишку и поджелудочную железу. Саркоидоз ЖКТ клинически может напоминать болезнь Крона, туберкулез, грибковые поражения и новообразования поджелудочной железы.

**Гематологические отклонения** встречаются часто, но не патогномичны: анемия – у

4–20% больных (гемолитическая анемия редка), лейкопения – у 40%, но она редко бывает тяжелой. При отсутствии спленоmegалии лейкопения может отражать вовлечение в процесс костного мозга, хотя основной причиной лейкопении считают миграцию лимфоцитов периферической крови в пораженные области. Лейкемоидные реакции, эозинофилия и тромбоцитопения редки.

Менее чем у 6% больных встречается односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез. Примерно в 40% случаев паротит разрешается спонтанно. Сочетание лихорадки, увеличения околоушных желез, переднего увеита и паралича лицевого нерва называют **синдромом Хеерфорда** (увеопаротитом).

**Гиперкальциемия** возникает у 2–10% больных саркоидозом, гиперкальциурия встречается примерно в 3 раза чаще. Эта патология является следствием нарушения выработки кальцийтриола активированными макрофагами и клетками гранулем. Нераспознанная постоянная гиперкаль-

циемия и гиперкальцинурия могут привести к нефрокальцинозу, нефролитиазу и почечной недостаточности. В редких случаях гранулематозный процесс может непосредственно поражать почки, вызывая интерстициальный нефрит. Саркоидоз почек может быть похож на опухоль.

Вследствие поражения гипофиза и гипоталамуса может развиваться несахарный диабет. Редко встречаются гипо- и гипертиреозидизм, гипотермия, угнетение функции коры надпочечников и вовлечение передней доли гипофиза.

Бессимптомные гранулемы могут возникать в любом органе женской репродуктивной системы, а также молочных желез. Наиболее часто бывает поражена матка. Мужские половые органы поражаются редко.

Поражение органов при саркоидозе **у детей** сходно с таковым у взрослых. Диагноз саркоидоза следует исключать у детей с кожными высыпаниями, увеитом, лимфаденопатией и поражением легких. Прогноз у детей более оптимистичен, чем у взрослых.

Саркоидоз не оказывает неблагоприятного влияния на беременность, но может обостряться после родов, поэтому в течение 6 мес после родоразрешения необходимо провести контрольную рентгенограмму. Частота спонтанных аборт, невынашивания и врожденных аномалий плода у женщин, больных саркоидозом, не увеличивается.

Хотя многие больные саркоидозом доживают до преклонных лет, лишь у немногих пациентов старше 65 лет он выявляется впервые. При наблюдении таких пациентов важно иметь в виду, что злокачественные новообразования легких, желудка, кишечника и матки приводят к учащению гранулематозных реакций в дренирующих лимфатических узлах. Эта локальная саркоидная реакция должна быть дифференцирована от мультисистемного саркоидоза.

### Течение и прогноз

Клинические признаки, естественное течение (с обострениями и ремис-

сиями – спонтанными либо в ответ на лечение) и прогноз саркоидоза варьируют достаточно широко. Спонтанная ремиссия характерна примерно для 2/3 больных, тогда как хроническое течение и прогрессирование составляют до 30%. Понимание естественного течения болезни затруднено ввиду частого назначения ГКС (в 30–50% случаев). У большинства больных отмечено улучшение или стабилизация процесса, однако при снижении дозы или отмене ГКС у 16–74% из них возникли обострения.

### Спонтанная ремиссия саркоидоза возникает у 2/3 больных.

Оценка болезненности и смертности от саркоидоза достаточно трудна. Однако не менее 10–20% больных саркоидозом страдают от его осложнений и последствий (легочных или внелегочных). Саркоидоз приводит к летальному исходу у 1–5% больных, обычно вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности, поражения центральной нервной системы (ЦНС) или сердца.

Различия в смертности отражают неоднородность тяжести заболевания, точек зрения специалистов, а также разные генетические и эпидемиологические факторы. По данным из неспециализированных учреждений США и Скандинавии, в которых преобладали пациенты белой расы, у многих больных саркоидоз был бессимптомным, серьезные клинические проявления встречались не часто, а смертность не превышала 1%. В публикациях из специализированных центров число больных с тяжелым и прогрессирующим течением существенно выше, что приводит к высокой частоте клинических проявлений и летальных исходов. В Японии 77% смертных случаев при саркоидозе связывают с поражением сердца. В США большинство больных умирают от осложнений со стороны легких, а 13–50% смертей отнесены за счет поражения миокарда.

Узловатая эритема и проявления активного воспаления (например, лихорадка, полиартрит) более типичны

для определенных расовых групп и HLA-типов и указывают на хороший прогноз. Эти признаки сопровождаются высокой частотой (>80%) спонтанных ремиссий. Синдром Лефгрена встречается у 20–30% пациентов белой расы и у 4% больных азиатского происхождения. Узловатая эритема и лихорадка обычно дают спонтанную ремиссию в течение 6 нед, разрешение лимфаденопатии может быть отсрочено до 1 года и более. В этих случаях назначение ГКС требуется редко.

Ряд клинических признаков связывают с хроническим и прогрессирующим течением саркоидоза. Плохими прогностическими факторами являются *lupus pernio*, хронический увеит, начало заболевания в возрасте старше 40 лет, хроническая гиперкальциемия, нефрокальциноз, черная раса, прогрессирование саркоидоза легких, вовлечение слизистой носа, кистозные изменения костей, нейросаркоидоз, поражение миокарда и хроническая дыхательная недостаточность.

### Диагностика

Для постановки диагноза саркоидоза необходимо сочетание соответствующей клинической картины, гистологического доказательства неказеифицированной гранулемы и исключения других сходных заболеваний. Наличие неказеифицированной гранулемы только в коже не позволяет подтвердить диагноз.

Диагностический процесс при саркоидозе предусматривает достижение четырех целей:

- 1) гистологически подтвердить наличие заболевания;
- 2) определить его протяженность и тяжесть;
- 3) оценить течение заболевания – стабильное или прогрессирующее;
- 4) оценить целесообразность проведения лечения.

При наличии соответствующей клинической картины первым шагом является определение места для проведения биопсии. В большинстве случаев рекомендуется трансбронхиальная биопсия легких. Диагностические возможности метода зависят от опыта

бронхолога и колеблются от 40 до 90%, если берется 4–5 биоптатов. Риск процедуры в опытных руках низок.

Тщательное обследование больного может обнаружить другие возможные места для взятия биоптатов, например, кожи, губ (при наличии гранулем) или поверхностно расположенных увеличенных лимфатических узлов. Очень информативным местом биопсии являются грануляции рубцов (свежая гранулематозная реакция в местах старых рубцов). Биопсия участков узловой эритемы бесполезна, поскольку в ней нет гранулем. В некоторых случаях место взятия биоптата может быть установлено при радиоизотопном исследовании с  $^{67}\text{Ga}$ .

Если бронхиальная или трансбронхиальная биопсия неинформативны, и других подходящих мест для биопсии определить не удастся, то показана хирургическая биопсия легких после определения локализации поражения по данным рентгенографии или компьютерной томографии (КТ). Выявление медиастинальной аденопатии при КТ является показанием к медиастиноскопической биопсии до проведения видеоторакоскопической или открытой биопсии легких. После медиастиноскопии гораздо реже возникают осложнения и необходимость остаться в стационаре, чем после хирургической биопсии легких. Диагностическая ценность всех названных видов биопсии составляет 90% и более. Преимуществом видеоторакоскопической биопсии является возможность взятия биоптата как легких, так и лимфатических узлов.

Некоторые больные отказываются от биопсии, у других поражение легких слишком тяжелое для проведения манипуляций. Клинические и рентгенологические признаки сами по себе являются диагностическими для больных с I стадией (достоверность 98%) или II стадией саркоидоза (89%), однако менее точны для больных с III (52%) и 0 стадией (23%) этого заболевания. При классическом синдроме Леффрена можно обойтись без проведения биопсии, особенно если происходит быстрое спонтанное разрешение.

В некоторых случаях помогает взятие жидкости БАЛ и исследование субпопуляций лимфоцитов. Согласно данным U. Costabel, для диагностики саркоидоза отношение  $\text{CD4}/\text{CD8} > 3,5$  имеет чувствительность 53%, а специфичность 94%, прогностическая ценность положительного результата составляет 76%, а отрицательного результата – 85%. Иными словами, значение  $\text{CD4}/\text{CD8} > 3,5$  позволяет диагностировать саркоидоз с вероятностью 94%, даже если биопсия была неинформативной. При биопсии слизистой оболочки бронхов у 41–57% больных саркоидозом удается обнаружить неказеифицированные гранулемы.

**Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом:**

- анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы);
- физикальное обследование;
- прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки;
- исследование функции дыхания (спирометрия и определение диффузионной способности легких);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови: кальций, печеночные ферменты, креатинин, мочевины;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- осмотр офтальмолога;
- туберкулиновые кожные пробы.

Некоторым больным показано проведение КТ. Показаниями для этого являются: атипичная клиническая и/или рентгенологическая картина, выявление бронхоэктазов, аспергилломы, легочного фиброза, тракционной эмфиземы, подозрение на инфекцию или злокачественное новообразование, нормальная рентгенографическая картина при клиническом подозрении на болезнь. У большинства больных классическими признаками саркоидоза при КТ являются широкое распространение мелких узелков, расположенных бронховаскулярно и субплеврально; утолщение междольковых перегородок, нарушения архитектуры легких, конгломератные мас-

сы. Реже встречаются: сотовое легкое, образование кист и бронхоэктазов, признаки консолидации альвеол.

При внелегочном саркоидозе должны проводиться исследования соответствующих органов и систем. Например, вовлечение в процесс миокарда может быть распознано при холтеровском мониторировании, ЭхоКГ и радиоизотопном исследовании с  $^{201}\text{Tl}$ , а поражение ЦНС – при КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Клиническую активность саркоидоза определяют на основании начала, опасности и постоянства симптомов и признаков, непосредственно связанных с саркоидозом. Длинный список маркеров активности относят к потенциальным диагностическим средствам или “индексам активации”. Некоторые из этих маркеров указывают на прогрессирование болезни в одном органе, но не позволяют выявить прогрессирования в другом.

**Маркеры активности саркоидоза**

*Клинические:*

- лихорадка;
- увеит;
- узловая эритема;
- lupus pernio;
- изменения рубцов;
- полиартралгия;
- спленомегалия;
- лимфаденопатия;
- увеличение слюнных и слезных желез;
- признаки патологии миокарда;
- паралич лицевого нерва или другие неврологические симптомы;
- прогрессирование одышки, кашля.

*Биохимические и инструментальные:*

- увеличение АПФ сыворотки крови;
- гиперкальциемия;
- ухудшение функции легких;
- лимфоцитоз и высокое отношение  $\text{CD4}/\text{CD8}$  в жидкости БАЛ;
- патология при ЭКГ, ЭхоКГ и при радиоизотопном исследовании с  $^{201}\text{Tl}$ ;
- отклонения в функциональных пробах печени;
- прогрессирующие изменения при рентгенографии или КТ легких;
- симптомы “матового стекла” в легких при КТ высокого разрешения;

- положительные данные радиоизотопного исследования с  $^{67}\text{Ga}$ ;
- патология при ангиографии глаз с флюоресцеином;
- поражение головного мозга при МРТ или КТ;
- обнаружение костных кист.

Во многих исследованиях рентгенографическая стадия саркоидоза рассматривается как прогностический фактор. При I стадии рентгенограмма обычно улучшается спонтанно либо картина стабильна. Выявление лимфаденопатии корней легких не свидетельствует об активности болезни или необходимости начинать лечение; тяжелая клиническая картина или поздние осложнения редки для саркоидоза I стадии. В отличие от этого клинические проявления значительны у больных с хроническими паренхиматозными инфильтративными изменениями в легких (рентгенологические стадии II, III и IV). Спонтанная ремиссия возникает у 55–90% больных при I стадии саркоидоза, у 40–70% – при II, у 10–20% – при III и никогда – на стадии IV.

Как долго следует наблюдать больного для того, чтобы узнать, возникнет ли спонтанная ремиссия? В проспективных исследованиях спонтанная ремиссия возникала в 16–39%

наблюдений в течение 6–12 мес с момента выявления первых симптомов. Более 85% спонтанных ремиссий отмечено в течение 2 лет. Среди больных со спонтанной ремиссией поздние рецидивы произошли только в 2–8% случаев. Отсутствие спонтанной регрессии в течение 24 мес указывает на хроническое или персистирующее течение саркоидоза.

Поздние осложнения или прогрессирование болезни редки среди больных с нормальной рентгенограммой или рентгенологической стадией I со стабильной лимфаденопатией корней легких. Прогноз при стадиях I и II неоднороден. У некоторых больных с легочной инфильтрацией бывают симптомы и значительная дисфункция легких, тогда как другие остаются бессимптомными. Следует учитывать, что рентгенограмма органов грудной клетки не позволяет надежно разграничить активное воспаление и фиброз. Клиническое понимание “стабильности” основано на начальных симптомах и степени функциональных потерь.

**Дифференциальная диагностика** саркоидоза зависит от знания признаков саркоидоза и других сходных болезней, а также технологической оснащенности врача (таблица).

## Лечение

Все методы лечения больных саркоидозом основаны на подавлении воспалительной реакции и предотвращении фиброзной трансформации гранулем. Общеизвестно, что на сегодняшний день наиболее эффективными средствами лечения саркоидоза являются ГКС, которые оказывают мощное противовоспалительное действие, подавляя выработку интерлейкинов и других медиаторов воспаления.

Мнения о показаниях к назначению ГКС остаются противоречивыми. У больных с такими проявлениями, как поражение кожи, передний увеит или кашель, применяют соответствующие ГКС местного действия. Терапия системными ГКС проводится больным с системным поражением при наличии жалоб. Она необходима также при вовлечении сердца, ЦНС, не отвечающим на локальную терапию поражении глаз, гиперкальциемии. Целесообразность системного лечения ГКС при легочных и других внелегочных проявлениях пока вызывает дискуссию, но большинство врачей считает, что прогрессирование симптомов является показанием к лечению. Больные с постоянными изменениями в легких (инфильтрацией) или при прогрессирующей

Дифференциальная диагностика саркоидоза в зависимости от локализации поражений

Легкие	Лимфоузлы	Кожа	Печень	Костный мозг	Другие локализации
Туберкулез	Туберкулез	Туберкулез	Туберкулез	Туберкулез	Туберкулез
Атипичный микобактериоз	Атипичный микобактериоз	Атипичный микобактериоз	Бруцеллез	Гистоплазмоз	Бруцеллез
Криптококкоз	Бруцеллез	Грибковые инфекции	Шистосомоз	Инфекционный мононуклеоз	Другие инфекции
Аспергиллез	Токсоплазмоз	Реакции на инородные тела (бериллий, цирконий, татуировка, парафин и др.)	Первичный билиарный цирроз	Цитомегаловирус	Болезнь Крона
Гистоплазмоз	Гранулематозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит	Ревматоидные узелки	Болезнь Крона	Лимфогранулематоз	Гигантоклеточный миокардит
Кокцидиоидомикоз	Болезнь кошачьей царапины		Лимфогранулематоз	Неходжкинская лимфома	GLUS-синдром
Бластомикоз	Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме		Неходжкинская лимфома	GLUS-синдром	
Пневмоцистная пневмония	Лимфогранулематоз		GLUS-синдром		
Микоплазменная пневмония	Неходжкинская лимфома				
Гиперчувствительный пневмонит	GLUS-синдром				
Пневмокозиозы (бериллий, титан, алюминий)					
Лекарственные реакции					
Аспирация инородных тел					
Гранулематоз Вегенера					
Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония					
Некротизирующая саркоидная гранулема					

Обозначения: GLUS-синдром – “гранулематозные повреждения неясной природы” (granulomatous lesions of unknown significance).

щем ухудшении функции внешнего дыхания (ФВД) требуют лечения даже при отсутствии симптомов.

Применение ГКС per os обычно приводит к облегчению респираторных симптомов, улучшению рентгенографической картины и ФВД. Однако симптомы и рентгенографические из-

**Терапия системными ГКС проводится при системном поражении, при наличии жалоб, а также при вовлечении сердца, ЦНС, гиперкальциемии, не отвечающем на локальную терапию поражении глаз.**

менения после прекращения лечения достаточно часто рецидивируют: по некоторым данным, у 1/3 больных в течение 2 лет после окончания терапии.

Оптимальные дозы и длительность применения ГКС не были установлены в рандомизированных проспективных исследованиях. Доза и длительность лечения часто выбирается индивидуально. При саркоидозе легких начальная доза чаще всего составляет 20–40 мг преднизолона per os в сутки либо ее эквивалент через день. Более высокие дозы требуются при поражении сердца или ЦНС. Спустя 1–3 мес следует оценить ответ на проведенное лечение. Если через 3 мес лечения эффект не получен, то маловероятно, что дальнейшее лечение ГКС принесет успех. С этого момента следует начать поиск причин неэффективности лечения, таких как наличие необратимых фиброзных изменений, неадекватность дозировки, рефрактерность к ГКС-терапии. Если на 3-й месяц произошло улучшение, дозу преднизолона снижают до 5–10 мг в сутки (либо через день). Лечение следует продолжать не менее 12 мес. Иногда у больных с недавно выявленным заболеванием и незначительными симптомами ремиссия возникает на 3–6-й месяц. Больной саркоидозом нуждается в наблюдении после снижения дозы ГКС и их отмены для того, чтобы не пропустить обострения. У некоторых пациентов с повторяющимися обострениями следует

проводить длительное лечение малыми дозами ГКС.

Местное применение ГКС показано больным с поражением кожи, иридами и увеитами, полипами носа и патологией дыхательных путей. Хотя рандомизированных исследований не проводилось, очевидно, что местное применение кремов, капель, спреев и инъекций упрощает лечение. Ингаляционные ГКС применяются в лечении саркоидоза легких, но они не всегда эффективны.

При лечении саркоидоза применяли различные цитостатики. Несмотря на то что у отдельных больных эти препараты были эффективны, нет достоверных данных, на основании которых можно было бы определить показания к их назначению. Исходя из безопасности и эффективности, предпочтение следует отдать метотрексату и азатиоприну. Циклофосфамид должен быть зарезервирован для рефрактерных случаев.

В настоящее время изучается возможность применения различных групп лекарственных препаратов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза саркоидоза, однако пока не получено убедительных доказательств для их широкого применения.

В лечении больных саркоидозом с успехом используется ряд немедикаментозных методов, в частности разгрузочно-диетическая терапия, обладающая мощным иммуносупрессивным действием, а также стимулирующая функцию надпочечников. По данным Ильковича М.М. и др. (1996), положительный эффект после 2 нед полного голодания и последующего недельного восстановительного периода отмечается у 30–80% больных в зависимости от стадии болезни.

Получение новых данных обо всех звеньях патогенеза саркоидоза стимулировало разработку принципиально новых методов воздействия на гранулематозный процесс, а именно экс-

тракорпоральных и физиотерапевтических методов лечения. Наиболее простым и чаще применяемым из экстракорпоральных методов лечения является плазмаферез. Данный метод позволяет существенно снизить применяемую дозу ГКС, а значит, и процент осложнений, при сохранении высокой эффективности комбинированного лечения. Показаниями для назначения курса лечения плазмаферезом служат недостаточность эффекта ГКС-терапии или повышенный риск ее применения у больных с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки и т.п.

Заключая краткий обзор проблемы саркоидоза, следует подчеркнуть, что, несмотря на многолетние усилия исследователей этой проблемы, саркоидоз остается загадочным заболеванием, ключевые вопросы которого остаются неразрешенными.

## Рекомендуемая литература

Борисов С.Е., Сычева М.Г. // Пробл. туберкулеза. 1995. № 1. С. 56.

Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Методические рекомендации // Пробл. туберкулеза. 1993. № 6. С. 47.

Илькович М.М. и др. Саркоидоз органов дыхания: Руководство для врачей. СПб., 1996.

Озерова Л.В. и др. // Пробл. туберкулеза. 1995. № 1. С. 58.

Филиппов В.П. и др. // Пробл. туберкулеза. 1995. № 1. С. 56.

Хоменко А.Г., Александрова А.В. // Пробл. туберкулеза. 1982. № 4. С. 15.

Хоменко А.Г., Швайгер О. Саркоидоз. М., 1982.

Хоменко А.Г. и др. // Пробл. туберкулеза. 1996. № 6. С. 64.

Хоменко А.Г. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. М., 1999.

ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. № 4. P. 735.

Costabel U. // Sarcoidosis. 1992. V. 9. Suppl. 1. P. 211.

Shmelev E.I. et al. // Eur. Respir. J. 1992. V. 5. Suppl. 15. P. 3338. ●