

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
Кафедра фтизиатрии с курсом профпатологии

Е.Н. Алексо, С.Б. Вольф, И.С. Гельберг

Саркоидоз

Учебное пособие для студентов и врачей

Гродно , 2007

УДК 616.24 – 002.07.08 (075.8)

ББК 55.4 я 73

А 48

Е.Н. Алексо, С.Б. Вольф, И.С. Гельберг Саркоидоз:

Учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений.

Гродно 2007

В учебном пособии освещены вопросы эпидемиологии, патоморфологии и патогенеза, иммунологии, диагностики, дифференциальной диагностики, клиники и лечения саркоидоза преимущественно органов дыхания. Подобного рода издания в настоящее время отсутствуют. В то же время, саркоидоз перестает быть редким заболеванием и является одной из важных проблем клиники внутренних болезней.

Пособие предназначено для студентов всех факультетов, а также представляет интерес для врачей-фтизиатров и терапевтов.

Рецензент: профессор кафедры факультетской терапии ГрГМУ - д.м.н., профессор В.П.Водоевич

Учебное пособие рекомендовано к изданию Методическим Советом ГрГМУ
Протокол № от 2007г.

Саркоидоз (болезнь Бенъе-Бека-Шаумана) – это системное заболевание, этиологический фактор которого полностью до настоящего времени не выяснен, характеризующееся развитием продуктивного воспаления с образованием в пораженных органах саркоидных гранулем, нарушениями в иммунной системе организма, имеющее преимущественно хроническое волнообразное течение. Саркоидоз представляет собой один из интересных и активно изучаемых в настоящее время различными специалистами разделов патологии.

Первые сообщения о саркоидозе появились в дерматологии. Впервые саркоидоз был описан как заболевание кожи (папиллярный псориаз) Гетчинсоном (J. Hutchinson - Великобритания) в 1869 г. Аналогичные проявления отмечались и другими авторами, в частности, Э. Бенъе (E. Besnier) в 1899г., норвежским дерматологом Беком (C. Voeck) в 1899г. В дальнейшем были выявлены поражения периферических лимфоузлов, гистологически сходные с кожными (Тербенский В. И., 1906г.), своеобразные кистозные изменения мелких костей (Юнглинг 1911г.), а также глаз (С. Voeck 1899г.) и др. Позже были описаны поражение внутригрудных лимфатических узлов, легких, а также паренхиматозных органов.

Шауманн (J. N. Schaumann) выявил общность различных изменений в органах, принадлежность к одному заболеванию.

В 1934г. на Международном съезде дерматологов в Страсбурге саркоидоз получил название болезнь Бенъе-Бека-Шауманна.

В 1948г. в Вашингтоне было принято международное название – саркоидоз. С тех пор было много сделано в изучении заболевания. Однако и в настоящее время многие вопросы этиологии, патогенеза и лечения саркоидоза еще не решены.

Эпидемиология.

Ранее саркоидоз считался редким заболеванием, однако, в настоящее время, в связи с улучшением возможностей для диагностики, усилением внимания врачей к этой проблеме, саркоидоз перестал быть редкостью. С одной стороны, показатели повышения заболеваемости следует объяснить лучшей выявляемостью саркоидоза с использованием современных, в основном рентгенологических, методов диагностики, с другой же – истинным ростом заболеваемости. Имеются определенные сложности с выявлением истинной заболеваемости саркоидозом, так как в большинстве стран отсутствует его обязательный учет. Большинство больных выявляется в результате рентгенофлюорографических осмотров, либо при обращении в лечебные учреждения. По мнению Шаркофф (1982) в основе эпидемиологического исследования саркоидоза лежат два условия: обязательность сообщения обо всех выявленных его случаях и ежегодные флюорографические обследования. Интересен факт более высокой заболеваемости саркоидозом в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом.

В настоящее время средний показатель распространенности саркоидоза в мире составляет около 20 на 100 000 населения (от 10 до 40 в разных странах). Заболеваемость саркоидозом варьирует от 1 – 2 до 17 на 100 000 человек. В России эти показатели, по данным различных исследователей, весьма вариабельны. По материалам А. Е. Рабухина и соавт. в 1971г. выявляемость саркоидоза при рентгенофлюорографических обследованиях составила от 1,1 до 5,4 на 100 тыс. населения. Ю. Л. Гамперис и Д. Гайдамонене (1982) в Литве отмечали рост показателя с 2,4 на 100 тыс. в 1970-71 гг. до 5,36 в 1978-79 гг., т.е. в 2,5 раза. В Москве заболеваемость выросла с 2,1 на 100 тыс. взрослого населения в 1994 году до 4,1 в 1997 году, а болезненность – с 4,8 до 10,1 соответственно.

В Европе наибольшая заболеваемость в расчете на 100 тыс. населения (более 20) отмечается в северных странах – Швеция, Норвегия, Ирландия; наименьшая (лишь 10) на юге - Португалия. В районе Оломоуц в Чехословакии с 1960 по 1984гг. отмечен рост заболеваемости с 3,8 до 6,1 на 100 тыс., а болезненности с 30,5 до 118,1. Крайне редки случаи саркоидоза среди индейцев, эскимосов, жителей Новой Зеландии, стран Юго-Восточной Азии, канадских индейцев. В США болезнь чаще встречается у представителей негроид-

ной расы; соотношение между больными лицами негроидной и европеоидной расы колеблется от 10 : 1 до 17 : 1. Ряд авторов отмечает большее распространение саркоидоза в местности, где значительно снизилась заболеваемость туберкулезом.

Заболеваемость саркоидозом в Гродненской области колеблется в пределах 4,8 (2004г.) – 4,4 (2006г.), а болезненность – 28,9 (2005г.) – 23,6 (2006г.) на 100 тыс. населения. В Республике Беларусь показатели заболеваемости составляют 6,0 (2004г.) – 5,6 (2005г.). Таким образом, в области ежегодно заболевает саркоидозом около 50 человек, состоят на учете примерно 260-270. Эти данные не позволяют считать саркоидоз редким заболеванием.

Большинство авторов отмечает большее распространение саркоидоза в городской местности, некоторые связывают это с лучшей выявляемостью болезни в городе. В то же время, по данным Колека и соавт. (1987) чаще болели сельские жители, особенно лица, занятые в сельском хозяйстве. По нашим данным, городские жители чаще заболевают саркоидозом и в нашей области, хотя флюорообследования у нас в сельской местности проводятся не хуже, чем в городской. Заболеваемость саркоидозом городского населения в Гродненской области в 2006г. составила 5,5 на 100 тыс. населения, сельского – 2,2.

Все исследователи единодушно отмечают наиболее высокую заболеваемость лиц молодого возраста от 20 до 40 лет, в котором находится более 70 процентов заболевших. Дети и пожилые люди редко заболевают саркоидозом. В мировой практике были описаны несколько сотен детей с семейным саркоидозом. При этом чаще заболевали однойцевые близнецы. Часть авторов указывает на некоторое преобладание женщин среди заболевших саркоидозом. Так, в 70-е годы 20-го века в ГДР на долю мужчин приходилось 39,3%, женщин – 60,7%, в одном из регионов Чехословакии – 65,2% против 34,8%. Аналогичные показатели приводил А. Е. Рабухин на материале 510 наблюдавшихся больных, а также Ю. Л. Гаинерис и Д. Гайдамонене (1982). В этом отношении саркоидоз существенно отличается от туберкулеза, где заболеваемость лиц мужского пола значительно выше, чем у женщин. Однако некоторыми авторами не отмечено существенных различий в заболеваемости лиц обоего пола. В Гродненской области удельный вес женщин среди заболевших в 2006г. составлял 59,2%, мужчин – 40,8%, в Республике Беларусь – 59% и 41% соответственно.

Этиология.

Несмотря на то, что саркоидоз известен более 100 лет, его этиология остается невыясненной. Существует ряд гипотез о причинах заболевания, но ни одна из них до сих пор не получила полного признания, а некоторые были полностью отвергнуты, как например, предложение о злокачественном новообразовании или о большом коллагенозе типа узелкового периартериита.

Сложным являлся вопрос о значении микобактерии туберкулеза в этиологии саркоидоза. Говорилось о своеобразной реакции организма при его высокой устойчивости к микобактериям, о возможности заражения ослабленными, маловирулентными или устойчивыми к ГИНК бактериями.

Некоторые авторы (Mankienicr 1971, Monelska и соавт., 1977) придают значение микобактериофагам, действующим на бактерии, ввиду чего они изменяют свои свойства, становятся лизогенными и вызывают соответствующие изменения. Это возникает при недостатке фагонейтрализующих антител.

Отдельные авторы допускали возможность развития саркоидоза под влиянием вакцины БЦЖ (Gofgren, Gundback, 1952).

Высказывались также предположения, что саркоидоз – это своеобразный микобактериоз, вызываемый атипичными микобактериями, тем более, что сыворотка крови у больных сравнительно часто дает реакцию преципитации с антигенами атипичных микобактерий. Недостаточно изучен, и по сей день дискутируется вопрос о возможной роли атипичных и L-форм туберкулезных микобактерий при саркоидозе. Анализ имеющегося литературного материала и собственных наблюдений позволил А. Е. Рабухину прийти к

выводу, что на современном уровне наших знаний не может быть признана научно доказанной гипотеза о роли микобактерий туберкулеза, атипичных, микобактерий штамма БЦЖ, а также микобактериофагов в развитии саркоидоза.

Дискутируется роль ультрамелких форм микобактерий туберкулеза в возникновении заболевания. В пользу этой теории свидетельствуют результаты многолетних исследований, проводимых в Центральном НИИ туберкулеза РАМН. В тканях саркоидной гранулемы и в другом диагностическом материале при заболевании саркоидозом в 40-50% случаев обнаружены зернистые формы микобактерий туберкулеза, к ним получены моноклональные антитела. Зернистые формы микобактерий чаще наблюдались у больных с рецидивирующим течением и внелегочными проявлениями. Однако, известно, что противотуберкулезные препараты при саркоидозе неэффективны.

Не нашли серьезного подтверждения данные некоторых авторов о микоплазматическом происхождении саркоидоза.

Столь же неопределенны данные об этиологической роли в развитии саркоидоза различных вирусов, в частности вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр. У части больных в эпителиоидных клетках саркоидных гранул в легочных биоптатах обнаружены вирусы из семейства герпесвирусов (предположительно простого герпеса, либо вируса Эпштейна-Барр). При наличии вирусных включений заболевание имело клинически острое более длительное и тяжелое течение с узловой эритемой и требовало назначения глюкокортикоидной терапии. В то же время, у пациентов, в саркоидных гранулах которых не обнаруживались вирусные включения в эпителиоидных клетках, начало болезни было бессимптомным и сопровождалось спонтанной регрессией рентгенологических изменений в легких.

Mitchell и Scadding (1974), Hamgrenn и соавт. (1976) выдвинули гипотезу о возможной комбинированной роли вирусной и микобактериальной инфекций при саркоидозе. Ряд ученых высказывает предположение об аутоиммунной природе саркоидоза, о генетической предрасположенности к этой болезни. В настоящее время исследования возможной связи саркоидоза с системой HLA дали противоречивые результаты. Имеются предположения о рецессивном характере наследования чувствительности к саркоидозу. Ряд признаков сближает саркоидоз с аутоиммунными заболеваниями, в то же время между ними есть и важные различия, например, недостаточная эффективность других иммунодепрессантов, кроме глюкокортикоидов. Многие ученые, резюмируя имеющиеся данные об этиологии саркоидоза, говорят о полиэтиологической природе заболевания без наличия какого-то специфического агента. Его развитие зависит от целого комплекса взаимосвязанных факторов, приводящих к сложным иммунологическим, морфологическим и биохимическим нарушениям. Для саркоидозных больных характерны признаки иммунодефицитного состояния, что выражается в более частом развитии у них новообразований. Так, по мнению Zauberg (1975), нераспознанный саркоидоз предрасполагает к раку легкого.

Таким образом, в настоящее время нет единой точки зрения на определенный этиологический фактор в развитии саркоидоза. Возможно, имеет место воздействие ряда различных факторов, которые приводят к возникновению целого комплекса иммунологических, морфологических нарушений в организме, ведущих к развитию клинических проявлений саркоидоза.

На современном уровне наших знаний следует сделать вывод, что саркоидоз представляет собой самостоятельное заболевание пока еще невыясненной этиологии. В литературе последних лет мало работ по этиологии саркоидоза.

Патоморфология.

Основная морфологическая единица саркоидоза – саркоидная гранулема, характерными чертами которой является отсутствие экссудативного воспаления с перифокальной мононуклеарной зоной, состоящей из лимфобластов и лимфоцитов, макрофагов; отсутствие в центре гранулемы казеозного некроза; раннее развитие кольцевидного склероза с

гиалинозом в зоне бластных клеток. Центральная зона гранулемы образована эпителиоидными и гигантскими клетками, в том числе клетками Пирогова-Лангханса, а также макрофагами, гистiocитами и лимфоцитами. Периферическая зона состоит из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, плазматических клеток, свободно расположенных коллагеновых волокон, там же локализуются лимфатические и кровеносные сосуды. Гранулемы располагаются обособленно, даже при их многочисленности довольно четко отграничены от окружающей ткани. Особенностью гранулемы является её однотипность независимо от органа, в котором она встречается. Основными клеточными элементами саркоидной гранулемы являются эпителиоидные клетки и макрофаги. Наряду с ними встречаются гигантские клетки типа клеток Пирогова-Лангханса и клетки типа инородных тел. В цитоплазме гигантских клеток могут находиться включения – астероидные тельца, базофильные включения Шауманна. В центральных зонах гранулем могут встречаться зернистые эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз. В гранулеме происходит фибриноидное набухание соединительнотканых структур с их некробиозом без выпадения фибрина и без терминальной казеификации.

Характерно раннее развитие волокнистой соединительной ткани в гранулеме. Процесс фибрирования начинается с появления аргирофильных волокон, затем формируются быстро созревающие коллагеновые волокна и рано появляется гиалиноз. В этот период усиливается склероз в окружающей легочной ткани. Расширяются межальвеолярные перегородки, искривляются стенки альвеол, бронхов и кровеносных сосудов, изменяются интимные взаимоотношения между воздухом и кровью, необходимые для нормального газообмена.

Таким образом, основные различия между туберкулезным бугорком и саркоидозным заключаются в однородности структуры гранулемы, отсутствии казеозного некроза в центре, в наличии базофильных включений, астероидных телец, тенденции к распаду ткани пораженного органа, хотя при далеко зашедшем саркоидозе могут встречаться буллезные образования в легких. Для саркоидоза характерно более быстрое склерозирование гранулем. В то же время сходство между ними значительное, что и явилось одной из причин отождествления этиологического фактора при саркоидозе и туберкулезе.

Имеются три стадии развития саркоидной гранулемы, определяющие функциональные нарушения и связанные с течением болезни: гиперпластическая, гранулематозная и фиброзно-гиалинозная. Гранулемы при саркоидозе могут подвергаться самоизлечению, рассасыванию с полным восстановлением структуры органа, но чаще на их месте формируется участок гиалинизированного склероза. Склеротические процессы при саркоидозе возникают чрезвычайно рано. Прогрессирование их приводит к значительным нарушениям функции органа и развитию осложнений.

Патологический процесс может затрагивать любой орган. Чаще всего поражаются внутригрудные лимфатические узлы, легкие, реже другие органы. При этом клинически болезнь проявляется чаще в тех органах, функция которых нарушается вследствие накопления изменений, нарушающих строение достаточно большого количества структур, имеющих значение для нормального функционирования данного органа.

Чаще вовлекаются в процесс оба легких, где по ходу лимфатических путей, в периваскулярной и перибронхиальной ткани локализуются саркоидные гранулемы. Гранулемы могут локализоваться и в стенках бронхов. При слиянии формируются фокусы различного размера. Часто гранулемы локализуются в стенках мелких сосудов. При этом в кровеносных сосудах отмечаются явления аллергического васкулита. В дальнейшем по мере развития склероза может поражаться эластическая ткань альвеол и капилляры. Рубцово-фиброзные изменения могут быть очаговыми и диффузными. Процесс распространяется и на бронхи, возможно также их сдавление увеличенными лимфоузлами с нарушением бронхиальной проходимости, возникновением буллезной эмфиземы, реже ателектазов. Массивное развитие фиброзно-гиалиновых изменений, нарастающий пневмосклероз приводит к развитию легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

ые изменения могут быть очаговыми и диффузными. Процесс распространяется и на бронхи, возможно также их сдавление увеличенными лимфоузлами с нарушением бронхиальной проходимости, возникновением буллезной эмфиземы, реже ателектазов. Массивное развитие фиброзно-гиалиновых изменений, нарастающий пневмосклероз приводит к развитию легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

Одновременно с легкими поражаются различные группы внутригрудных лимфатических узлов, которые увеличиваются за счет скопления в них множественных гранулем. Поражение лимфоузлов обычно билатерально. Несколько реже подобные изменения возникают в периферических и мезентериальных лимфоузлах. Они, по данным различных авторов, возникают у 20-50 % всех больных саркоидозом. Чаще вовлекаются шейные и надключичные лимфоузлы. Они подвижны, безболезненны, кожа над ними не изменена.

Саркоидные гранулемы нередко обнаруживаются в печени и селезенке, в почках. Поражение почек может приводить к почечной недостаточности. Так, по данным Марти и соавт. (1988), а также ЦНИИ туберкулеза РАМН почечные проявления наблюдаются у 10% больных саркоидозом, а хроническая почечная недостаточность возникает менее чем у 1% пациентов. Характерная для саркоидоза гиперкальциемия и гиперкальциурия могут быть причиной кальциноза почек, приводящего к так называемой кальциевой нефропатии. Изредка отмечается гранулематозный интерстициальный нефрит и гломеруло-нефрит. Почти у половины больных саркоидозом обнаруживаются поражения печени, однако в большинстве случаев клинические проявления нарушений ее функции отсутствуют.

Патологические изменения возникают в костях кистей и стоп в виде единичных или множественных округлых кист, иногда проявляясь диффузным остеопорозом, в суставах в форме артритов, синовитов. Частота поражения 1-8 %.

Кожа вовлекается в процесс гораздо реже легких и ВГЛУ, однако именно поражение кожи часто служит основной причиной обращения больных к врачу. Поражения кожи отмечаются приблизительно в 10 - 15% случаев. Выявляются мелкоузловая, крупноузловая, а также атипичные формы саркоидоза кожи. Больные обращаются к врачу в связи с появлением папул, бляшек на коже, безболезненных опухолевидных образований в подкожной клетчатке (синдром Дарье – Русси) и инфильтратов на лице, спине, руках.

Поражения глаз встречаются сравнительно редко (1 – 4%), однако, отдельные авторы приводят данные, свидетельствующие о более частом поражении. Возможно, играет роль регулярность и частота офтальмологического обследования, т. к. эта форма саркоидоза может протекать бессимптомно. При саркоидозе глаз чаще поражается сосудистая оболочка глаза, бывает иридоциклит, могут поражаться сетчатка, зрительный нерв.

Клинические признаки поражения саркоидозом нервной системы отмечаются у 1 – 8% больных, патоморфологические же, у умерших, значительно чаще. Поражение центральной нервной системы протекает как подострый или хронический менингит или менингоэнцефалит. Гранулемы могут располагаться в самом веществе мозга, мягких мозговых оболочках. Процесс может носить диффузный характер, но возможна и опухолевидная форма. Имеются факты саркоидозного поражения гипоталамуса.

В последнее время уделяется большое внимание поражению сердца, которое обусловлено рядом причин – гранулематозным процессом, развитием легочного сердца вследствие гипертонии малого круга; токсическим влиянием, когда в миокарде развиваются преимущественно дистрофические изменения. Наиболее частой причиной смерти больных саркоидозом миокарда является нарушение ритма сердца. Поражения сердца могут имитировать острый инфаркт миокарда, миокардит. Нередко поражаются слюнные железы, селезенка. К редким случаям относится поражение желудка, гортани, матки и придатков, яичек, щитовидной железы. Отдельными авторами описывается саркоидозный гингивит (Hayter, Robertson, 1988).

В последние годы имеет место отрицательный, в определенной степени, патоморфоз саркоидоза, что проявляется увеличением количества больных диффузными, генерализованными, конгломеративными и инфильтративно-пневмоническими формами саркоидоза легких с более выраженной клиникой, частыми осложнениями, непереносимостью и неэффективностью гормональной терапии, более редкой спонтанной регрессией процесса.

По данным различных авторов смертность при саркоидозе колеблется от 1,7 до 7-10% случаев. Наиболее частой причиной смерти является прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, генерализация процесса с преобладающим поражением центральной нервной системы, печени, селезенки и почек с нарастающей функциональной недостаточностью, присоединение неспецифической инфекции на фоне дефицита иммунитета. Описаны единичные случаи смерти больных саркоидозом легких от кровотечений, обусловленных аспергилломами, развившимися на фоне саркоидного фиброза.

Иммунология.

Иммунологические нарушения играют значительную роль в патогенезе саркоидоза и их изучение имеет важное значение в диагностике и оценке качества лечения. Имеющиеся данные позволяют предположить, что активный саркоидоз является результатом усиленного клеточного иммунного ответа на действие разных антигенов или аутоантигенов, при котором процесс активирования, пролиферации и индуцирования Т-лимфоцитов смещается в направлении действия Т-лимфоцитов-хелперов-индукторов. При этом Т-лимфоциты-хелперы-индукторы накапливаются в пораженных органах вместе с макрофагами, активированными выделяемыми Т-лимфоцитами медиаторами (лимфокинами). Пролиферация Т-хелперов в очагах происходит с повышенной скоростью и поддерживается спонтанным высвобождением интерлейкина-2, фактора роста Т-клеток, в то же время Т-клетки в крови находятся в покое. Число этих клеток в крови остается нормальным или несколько сниженным. Соотношение Т-лимфоцитов-хелперов индукторов и цитотоксических Т-клеток-супрессоров в пораженных органах может повышаться до 10 : 1, в то время, как в здоровых тканях или в крови больных этот показатель 2 : 1.

Таким образом, при саркоидозе имеет место дисбаланс в соотношении популяций Т-лимфоцитов, их функциональной активности, перераспределение Т-клеток – их мобилизация в пораженных органах.

Имеются определенные изменения и в гуморальном звене иммунной системы.

В крови больных отмечается гиперглобулинемия чаще за счет Ig A и Ig G. Количество В-лимфоцитов может быть увеличено. При саркоидозе в периферической крови обнаруживаются комплексы антиген-антитело. Иммунные комплексы чаще выявляются при остром течении заболевания. Однако роль иммунных комплексов при саркоидозе не выяснена. В крови больных могут быть обнаружены антилимфоцитарные антитела, антитела к фрагментам человеческих иммуноглобулинов.

Изменяются при саркоидозе и факторы неспецифической защиты. В частности, в активную фазу болезни снижается общая активность комплемента; происходит ингибция синтеза его компонентов, имеются нарушения в содержании отдельных его компонентов.

При изучении параметров эндогенной интоксикации (молекулы средней и низкой массы) выявлено повышение уровня этих показателей и уменьшение коэффициента их элиминации при диссеминированных формах саркоидоза. Таким образом, многие патологические явления при саркоидозе являются отражением иммунологических сдвигов в организме.

При изучении показателей местного иммунитета в бронхоальвеолярном смыве выявляется клеточный иммунодефицит за счет снижения количества Т-хелперов, может быть снижена активность альвеолярных макрофагов.

Классификация саркоидоза.

В соответствии с МКБ-10 саркоидоз относится к классу III «Болезни крови, кровеносных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм».

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз легких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций

D86.9 Саркоидоз неуточненный

В Европе широко используется классификация К. Wurm (1958), построенная на рентгенологических признаках и выделении стадий или типов, поскольку не всегда соблюдается последовательность перехода их из одной в другую: I стадия – увеличение ВГЛУ, II – развитие сочетанного поражения ВГЛУ и легких, III – сочетанное поражение ВГЛУ и легких с развитием выраженного фиброза и крупных сливных фокусных образований. Данная классификация до настоящего времени широко используется у нас в клинической практике из-за своей простоты и удобства. К 1983г. эта классификация дважды пересматривалась автором. В настоящее время за рубежом в этой классификации выделена 0 стадия (отсутствие изменений на рентгенограмме грудной клетки), под II стадией понимают сочетание изменений в легких и увеличение ВГЛУ, к III стадии относят изолированные изменения в легких, к IV – формы с массивным фиброзом, буллезной дистрофией. По мере накопления данных в ходе клинко-рентгенологического динамического наблюдения за больными возникла необходимость в создании классификации, учитывающей не только рентгенологические формы, но и течение процесса, развитие осложнений, остаточных изменений.

Этим требованиям в настоящее время отвечают две классификации: А. Г. Хоменко, А. В. Александровой (1982) из ЦНИИ туберкулеза АМН СССР, которая широко используется в России, Беларуси и других странах СНГ и De Remee (1983), используемая в Западной Европе. Классификация А. Г. Хоменко, А. В. Александровой (1982) построена по типу отечественной классификации туберкулеза и содержит данные об основных клинко-рентгенологических формах саркоидоза, фазах развития и характере течения заболевания, а также осложнениях и остаточных явлениях.

По А. Г. Хоменко, А. В. Александровой (1982) выделяют:

А. Основные клинко-рентгенологические формы

1. Саркоидоз ВГЛУ

2. Саркоидоз легких и ВГЛУ

3. Саркоидоз легких

4. Саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением (единичным) других органов

5. Генерализованный саркоидоз с поражением органов дыхания

Б. Характеристика течения заболевания

1. Фазы развития заболевания

а/ активная / характеризует активность процесса у вновь выявленных больных, а также обострение процесса во время и после проведенного лечения/;

б/ фаза регрессии /отражает затихание процесса/;

в/ фаза стабилизации /отражает склонность к фиброзированию/.

2. Характер течения заболевания:

а) abortивное;

б) замедленное;

в) прогрессирующее;

г) хроническое, без выраженных признаков регрессии или прогрессирования

3. Осложнения / как дополнения к основному диагнозу/:

а/ стеноз бронха / компрессионный, фиброзно-рубцовый/;

б/ гипопневмотоз, ателектаз;
в/ дыхательная и сердечная недостаточность и др.

В. Остаточные изменения / после клинико-рентгенологической стабилизации процесса, после клинического излечения/:

а/ пневмосклероз / постсаркоидный/;

б/ эмфизема диффузная, буллезная;

в/ адгезивный плеврит;

г/ фиброз корней легких / с кальцинацией, без кальцинации внутригрудных лимфатических узлов/.

За рубежом используется также классификация De Remee, 1983 (рентгенофункциональные изменения и показатели активности), в которой учитываются функциональные нарушения и включаются некоторые диагностические критерии.

0 – без рентгенологических изменений в легких

I – увеличение ВГЛУ без изменений в легких

II – увеличение ВГЛУ и изменения в легких

III – изменения в легких без поражения ВГЛУ

IV – фиброз (конечная стадия)

R – рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания (в процентном отношении к должным величинам)

D – диффузионная способность в процентном отношении к должным величинам

O – обструктивные вентиляционные нарушения, в % к должным величинам

B – бронхоальвеолярный смыв (БАС), выраженный в % лимфоцитов

Y – накопление ⁶⁷Ga (галлия)

S – конвертирующий сывороточный ангиотензин, серотонин в ед/мл

Клиника и диагностика.

Саркоидоз, как и другие системные заболевания, характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, которые возникают на разных этапах заболевания в зависимости от клинической формы и течения заболевания. По данным 30-летнего опыта наблюдения за 3000 больными саркоидозом в ЦНИИ туберкулеза РАМН с 1974 по 2004гг. отмечено, что две трети пациентов были направлены в клинику с ошибочным диагнозом (туберкулез, ревматизм, пневмония, лимфогранулематоз, рак). Из клинических форм преобладал саркоидоз ВГЛУ и легких – 65% и саркоидоз ВГЛУ – 30%. Значительно реже встречался саркоидоз легких – в 5% случаев. У 5% больных наряду с внутригрудными наблюдались генерализованные внелегочные проявления. Саркоидозом чаще всего заболевают лица молодого и среднего возраста. У подавляющего числа больных в клиническом течении заболевания характерно несоответствие между обширностью поражения органов дыхания и общим удовлетворительным состоянием. Начало заболевания может быть острым, постепенным и бессимптомным. Бессимптомное начало саркоидоза по данным различных авторов встречается у 10% (Л. В. Озерова, 1989г.), 26,3% (Д. Ю. Рузанов, 2000г.), 35% (С. Е. Борисов и соавт., 2003г.) и даже у 56,3% (Н. Г. Чистяков, 1995г.) больных. Наиболее часто оно имеет место при саркоидозе ВГЛУ без поражения других органов. В этих случаях заболевание выявляется при профилактических рентгенофлюорографических обследованиях. Частота выявления саркоидоза, таким образом, зависит ещё и от уровня охвата ими населения. В Беларуси он составляет около 65%, в ряде стран СНГ, в том числе в России этот показатель ниже – 35 – 40%. Чаще болезнь развивается постепенно с последовательным возникновением симптомов как общего порядка, таких как слабость, утомляемость, так и симптомов поражения легких или других органов. Клинические проявления при этом обычно скудные, и пациенты нередко не обращают на них внимание.

При саркоидозе чаще всего поражаются лимфатические узлы корня легкого и средостения, легкие, реже кожа, глаза, суставы, почки, печень и селезенка, сердце, нервная система, другие органы.

Острое течение саркоидоза (синдром Лефгрена) отмечается в 11% (Д. Ю. Рузанов) – 25% (Л. В. Озерова) случаев. Полный синдром Лефгрена состоит из четырех симптомов и характеризуется повышением температуры до 38-39°С, появлением узловой эритемы, припухлости и болей суставов (артралгии) и двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов. Узловая эритема поражает не только кожу голеней, но и кожу предплечья, лица, хотя и значительно реже. Указанные проявления могут возникать в неполном объеме и клинически протекают более стёрто. При синдроме Хеерфорда внутригрудная лимфаденопатия сочетается с поражением слюнных желез и глаз – увеитом, иридоциклитом. Из прочих симптомов следует отметить утомляемость, похудание, нейроэндокринные расстройства. При вовлечении в процесс легких больные жалуются на затрудненное дыхание, одышку, кашель, боли в спине. У больных с подострым (реже острым) началом заболевания чаще развиваются внелегочные поражения, а также раннее обострение саркоидоза (в первые 6-8 месяцев после выявления). Частота и характер симптомов при подостром течении заболевания несколько отличаются при поражении ВГЛУ и при поражении ВГЛУ и легких. Так, при саркоидозе ВГЛУ на первом месте по частоте были боль и припухлость суставов, при сочетанном поражении ВГЛУ и легких эти проявления встречались в 2 раза реже. Фебрильная же температура тела и повышенная СОЭ (больше 20 мм/ч) встречались при этих формах одинаково часто. Вместе с тем ранние обострения при саркоидозе ВГЛУ и легких наблюдались в 3 раза чаще, чем при саркоидозе ВГЛУ. Это обстоятельство побуждает лечить саркоидоз ВГЛУ и легких без промедления в отличие от саркоидоза ВГЛУ, при котором возможна выжидательная тактика в надежде на спонтанную регрессию.

Постепенное развитие заболевания характеризуется малосимптомностью клинической картины, особенно при поражении легочной ткани. У ряда больных возникают нерезко выраженная одышка, кашель, чаще сухой, либо со скудной мокротой, боли в груди, чаще в межлопаточной области. Эти симптомы могут мало беспокоить больного и через 2-4 недели постепенно исчезают. При затяжном или рецидивирующем течении болезни эти проявления сохраняются более длительное время. В дальнейшем, при развитии фиброза, одышка может занимать ведущее место в клинической симптоматике, как одно из основных проявлений развивающейся дыхательной и легочно-сердечной недостаточности.

Особо необходимо выделить группу больных, имеющих бессимптомное начало заболевания и высокую степень вовлечения в процесс легочной ткани. Такие больные, как правило, несвоевременно обращаются за врачебной помощью. Диагностические затруднения в постановке диагноза возникали у половины больных. После завершения лечения в легких у таких больных остаются фиброзные изменения, снижающие функциональные возможности органа. Данная категория больных требует самого пристального внимания врачей, т. к. диагностика и лечение заболевания у них представляют значительные трудности.

Отдельного внимания заслуживают внелегочные локализации саркоидоза и их влияние на течение заболевания. Они встречаются у 5,6% (Л. В. Озерова) - 20% (И. Э. Степанян, Л. В. Озерова) впервые выявленных больных и у 30% больных с рецидивирующим течением. При тщательном целенаправленном поиске системные проявления обнаруживались в 51,1% случаев (Е. Б. Владимирова и соавт.). Внелегочные локализации саркоидоза могут иметь множественный характер. Саркоидоз с внелегочными локализациями нередко представляет генерализованный процесс. Среди внелегочных локализаций наиболее часто поражаются периферические лимфатические узлы - 25 - 40%, кожа и подкожная клетчатка - 12 - 21%. Чаще поражаются шейные и подключичные лимфоузлы, реже подмышечные и паховые. Консистенция узлов плотноэластическая, они подвижны, кожа над ними не изменена, не осложняются свищами. При саркоидозе могут поражаться также и лимфоузлы брюшной полости. У больных саркоидозом в 3 - 15% случаев встречается гепатолиенальный синдром, проявляющийся небольшим увеличением пораженных

органов, повышением содержания в крови билирубина, активности аминотрансфераз. Саркоидоз различных отделов желудочно-кишечного тракта отмечается весьма редко (до 1%) и его диагностика представляет большие трудности. Поражения костей скелета у больных саркоидозом характеризуются скудностью клинических симптомов и своеобразной рентгенологической картиной. Типичным является развитие множественных очагов разрежения костной ткани в фалангах пальцев кистей и стоп, что связано с «вымыванием» кальция из костной ткани и сопровождается повышением уровня кальция в крови и моче. Встречаются и более редкие локализации саркоидных гранулем: в поджелудочной железе, щитовидной, паращитовидной, надпочечниках, почках, нервной системе. По материалам аутопсий поражение ЦНС осложняет течение саркоидоза в 27% случаев, в то время как клинические проявления саркоидоза головного мозга встречаются у 3-9% пациентов. Проблема диагностики саркоидоза нервной системы в клиническом плане остается весьма сложной, что обусловлено как полиморфизмом проявлений церебрального саркоидоза, так и отсутствием надежных неинвазивных методов диагностики заболевания. Редкие случаи саркоидозного менингита и менингоэнцефалита протекают тяжело с множественными поражениями черепно-мозговых нервов, нарушениями речи, гемиплегиями, расстройствами чувствительности. Преимущественными проявлениями церебрального саркоидоза являются снижение памяти, головная боль, нарушения эмоционально-волевой сферы, обмороки, парезы черепно-мозговых нервов. У больных саркоидозом с выраженной симптоматикой выявляется диффузный тип поражения с преобладанием сенситивной, ипохондрической и неврастенической составляющих. У половины больных саркоидозом женщин выявлен повышенный уровень невротизации. Это требует проведения индивидуальной психотерапии.

Специфическое саркоидозное поражение сердца, по данным отечественных авторов, составляет 20-27%. По сведениям японских авторов при проведении аутопсий у больных саркоидозом в 50% случаев отмечался саркоидоз сердца.

Саркоидоз сердца длительно протекает бессимптомно. Выявляемые дефекты в структуре и деятельности сердца не имеют четкой зависимости от стадии, активности саркоидоза. Тем не менее, уменьшение объемов и размеров левых отделов сердца, увеличение размера правого желудочка, случаи желудочковой экстрасистолии у больных саркоидозом IV стадии, возможно, связаны с системным поражением, затрагивающим сердечную мышцу и проводящую систему, что вызывает желудочковые тахикардии и даже внезапную смерть.

Внелегочные локализации саркоидоза редко опережают возникновение поражения во ВГЛУ и легких. Развитие обострения только во внелегочных очагах, без поражения ВГЛУ и легких также наблюдается редко. Вместе с тем, наличие внелегочных локализаций саркоидоза всегда определяет рецидивирующий характер течения заболевания, чаще предопределяет прогрессирование процесса и развитие осложнений.

Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологическая картина саркоидоза ВГЛУ характеризуется расширением, деформацией тени корней легких и средостения за счет увеличения лимфоузлов. Это увеличение имеет преимущественно двухсторонний характер, крайне редко оно может быть односторонним. Как правило, поражаются бронхопульмональные лимфоузлы, степень увеличения которых обычно больше, чем медиастинальных. Тени лимфоузлов имеют вид крупных полициклических конгломератов, но могут дифференцироваться и отдельные увеличенные лимфоузлы. На обзорных рентгенограммах и срединных томограммах определяется расширение и удлинение теней легочных корней. Характерным для саркоидоза является отсутствие признаков слияния лимфоузлов. Часто наблюдается изменение хода и направления бронхов, увеличение углов их деления. Наряду с увеличением лимфатических узлов нередко отмечается поражение плевры, наиболее постоянно междолевой, которая отображается в виде тонкой тени, суживающейся от правого корня к периферии. Увеличение ВГЛУ изредка может привести к развитию бронхостенотического синдрома и

появлению изменений в легких характерных для гиповентиляционных нарушений. При лечении обычно наблюдается рассасывание поражения в лимфоузлах и восстановление пневматизации легочной ткани. При длительном хроническом течении рентгенологически определяются симптомы фиброза корней легких и междолевой плевры в виде её уплотнения, деформации и смещения. На томограммах выявляются тени несколько увеличенных и уплотненных лимфоузлов.

Рентгенологическая картина одновременного поражения легких и ВГЛУ характеризуется большим разнообразием. В активной фазе наблюдается симметричная диссеминация в легких, наиболее выраженная в средних и нижних отделах легких, иногда тотальная. В ряде случаев диссеминация в легких имеет односторонний характер. Очаги диссеминации могут быть разной величины. Чаще диссеминация носит мелкоочаговый характер, в редких случаях изменения в легких представлены крупными очагами округлой формы, рассеянными по всем легочным полям. Вместе с тем могут иметь место уплотнения, имеющие инфильтративный или смешанный индуративно-инфильтративный характер. Чаще они определяются в нижних и средних отделах легких, причем прикорневые отделы обычно более изменены, чем периферические. Верхушечные отделы часто имеют повышенную прозрачность. В ряде случаев справа изменения более выражены, чем слева. Помимо диссеминации, в легких определяется симметричное увеличение ВГЛУ, часто не только корневых, но и внутрилегочных.

При динамическом рентгенологическом исследовании больных активным саркоидозом ВГЛУ и легких примерно через 3-4 месяца лечения отмечается уменьшение размеров лимфоузлов корней и средостения, уменьшение и уплотнение интерстициальных изменений в легочной ткани и плевре. Тени изменений могут приобретать четкость очертаний, рассасываться и исчезать, легочной рисунок нормализуется. Вместе с тем, при неполном рассасывании, обнаруживаются участки выраженного пневмофиброза, а в верхних отделах определяются эмфизематозно-дистрофические изменения.

При хроническом течении саркоидоза в легких наряду с очаговыми образованиями различной величины определяются и выраженные индуративные изменения. У 30% больных саркоидозом во ВГЛУ отмечаются кальцинаты, при этом они чаще имеют множественную локализацию. Изолированное поражение легких саркоидозом наблюдается нечасто. При этой форме саркоидоза имеются особенности рентгенологической картины, обусловленные локализацией очагово-интерстициальных изменений преимущественно в верхних и средних отделах, более густо расположены они в наружных отделах легочной ткани.

В отдаленные сроки после клинического излечения саркоидоза органов дыхания при рентгенологическом исследовании в легких выявляются остаточные изменения в виде пневмофиброза различной степени выраженности, полостных образований по типу буллезных.

Лабораторная диагностика.

Изменения в крови связаны не столько с распространенностью внутригрудного процесса, сколько с его активностью. В крови может выявляться анемия, лейкопения, лимфопения, моноцитоз, повышение СОЭ, чаще при остром течении. Реже встречаются при саркоидозе лимфоцитоз и сдвиг нейтрофилов влево

При биохимическом исследовании можно выявить повышение фибриногена, β -липопротеидов, серотонина, уровня ангиотензинпревращающего фермента, С-реактивного белка, увеличение содержания сиаловых кислот, у 2/3 больных умеренную диспротеинемию (гипоальбуминемия, гипер γ - и α 1-глобулинемия). У 15-20% больных отмечается повышение уровня кальция в крови и его выделение с мочой.

При активном саркоидозе органов дыхания происходит значительная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с высокой степенью повышения его продуктов. Одновременно отмечаются нарушения антиоксидантной системы защиты (АОС) организ-

ма. Динамика показателей ПОЛ-АОС изменяется параллельно с динамикой клинико-рентгенологических проявлений заболевания.

Имеются работы по исследованию показателей хемилюминесценции легочных макрофагов в качестве критериев активности процесса при саркоидозе. Показатель времени возникновения максимума индуцированной хемилюминесценции альвеолярных макрофагов в ответ на стимуляцию микобактериями штамма БЦЖ является информативным при проведении дифференциальной диагностики между активным туберкулезом и активным саркоидозом.

У большинства больных саркоидозом отмечается туберкулиновая анергия (от 56,9 до 89,8%), отражающая нарушения клеточного иммунитета. Отрицательная туберкулиновая проба чаще отмечается при саркоидозе с поражением легких.

Антиген Квейма, получаемый из пораженной саркоидозом селезенки, является в настоящее время практически единственным антигеном, введение которого индуцирует иммунологические реакции у больных саркоидозом. Частота этих реакций при активном саркоидозе колеблется от 60 до 70%. Тем не менее, учитывая то, что тест Квейма бывает положительным и при других лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях, таких, как лимфогранулематоз, ревматоидный артрит, рядом авторов сделан вывод о том, что тест Квейма является селективным для саркоидоза, а не специфическим. При этом основным критерием положительного теста Квейма является характерная гистологическая картина биопсии из места реакции. Проба Квейма, при которой обследуемому внутрикожно вводят гомогенат ткани пораженного лимфоузла или селезенки больного саркоидозом и через месяц проводят гистологическое исследование участка кожи с места введения с целью обнаружения саркоидозных гранулем, в клинической практике используется очень редко в связи с ее длительностью, сложностью и опасностью переноса различных инфекций. Ее информативность не превышает 60-70%. По данным ЦНИИ туберкулеза РАМН информативность пробы Квейма составила 48%.

При фибробронхоскопии (ФБС) у 70-80% больных саркоидозом могут обнаруживаться различные изменения. В связи с компрессией бронхов увеличенными лимфоузлами имеет место расширение шпор трахеи и бронхов, сужение и деформация просветов бронхов, выбухание стенки бронхов в просвет, «саркоидозные эктазии» – расширение, извитость, утолщение сосудов в виде сети, либо отдельных сплетений «паучки, звездочки». У 30-40% больных встречается неспецифический эндобронхит, как правило двусторонний, диффузный, катаральный. Сравнительно редко (у 7-15% больных) выявляются единичные или множественные бугорки, бляшки, грануляции, при цитологическом и гистологическом исследовании которых иногда удается обнаружить элементы саркоидозной гранулемы. При морфологическом исследовании бронхов определялись различные гранулемы: типичные саркоидные и многочисленные лимфоидноклеточные скопления или гранулемы, состоящие из единичных эпителиоидных клеток, окруженных множеством лимфоцитов.

При исследовании бронхоальвеолярного смыва (БАС) отмечается значительное повышение лимфоцитов (в среднем до 34%), иногда оно достигает 60-72%. Увеличивается содержание нейтрофилов (в среднем до 20%) при уменьшении содержания альвеолярных макрофагов до 20 - 40%, особенно при хроническом течении легочной формы и рецидиве саркоидоза. В норме среди клеток в БАС преобладают альвеолярные макрофаги, составляющие до 90 – 92%, нейтрофилов – 4 - 5%, лимфоцитов – 2 – 4%. У здоровых курильщиков содержание нейтрофилов повышается. При иммунологическом исследовании БАС нарушения показателей клеточного иммунитета выражены нередко больше, чем в крови: снижается количество Т лимфоцитов CD-3, CD-4, повышается число CD-8, CD-19, снижается иммунорегуляторный индекс, уменьшается процент жизнеспособности макрофагов.

Немаловажную, порой решающую, роль в верификации саркоидоза играют биопсийные методы исследования – трансбронхиальная внутрилегочная биопсия (информативность 40-90%), медиастиноскопия (информативность до 90%), трансбронхиальная биопсия ВГЛУ (информативность 40-90%), видеоторакоскопия (информативность до 90%),

биопсия бронхов (информативность 15-60%), биопсия периферических лимфоузлов, кожи, печени, селезенки и других, вовлеченных в патологический процесс органов. Обнаружение в биопсийном материале элементов саркоидозного поражения позволяет правильно и своевременно поставить диагноз.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить нарушения различной степени у значительной части больных саркоидозом органов дыхания. Они носят разнообразный характер и заключаются в нарушении бронхиальной проходимости, увеличении сопротивления бронхов воздушному потоку, изменениях эластических свойств легочной ткани. Нарушения обструктивного характера чаще встречались у больных при остром течении с активным саркоидозом, рестриктивного – при хроническом рецидивирующем течении заболевания. По результатам регистрации кривой поток-объем форсированного выдоха нарушения проходимости мелких бронхов выявлены у 66,5% больных саркоидозом легких и ВГЛУ, что с большей вероятностью могло обуславливать рецидивирующее течение заболевания.

В течение двух последних десятилетий было предложено пять технологий, которые полезны в оценке протяженности и тяжести гранулематозного воспаления и фиброза. Это ангиотензин-превращающий фермент сыворотки крови (АПФ), сканирование с галлием-67, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой.

С целью подтверждения активности саркоидоза, уточнения распространенности патологического процесса проводят сцинтиграфию легких с исследованием накопления цитрата галлия 67 активированными макрофагальными элементами в пораженных органах. При активной фазе наблюдается гиперфиксация цитрата галлия 67 в органах, где скапливаются гранулемы. При неактивной фазе цитрат галлия 67 не фиксируется ни в легочной ткани, ни в ВГЛУ. Радионуклидная диагностика может использоваться для оценки эффективности лечения, поскольку позволяет объективно оценивать показатели микроциркуляции в легких.

Дифференциальная диагностика

Саркоидоз относится к группе гранулематозных болезней. К этой группе причисляют около 70 нозологических форм, проявляющихся разными клиническими синдромами и вариантами течения. Как правило, гранулематозные заболевания, в силу общности их патоморфологических изменений, имеют схожую клинико-рентгенологическую картину и лабораторные изменения, что затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику. Системный характер саркоидоза определяет многообразие клинических проявлений заболевания. Отсутствие четкой клинической картины, а также сходство клинико-рентгенологических проявлений и неспецифичность лабораторных тестов создают немалые трудности в постановке диагноза саркоидоза. Даже стандартное морфологическое исследование не всегда позволяет вынести окончательное решение о диагнозе. По данным ряда авторов, удельный вес ошибок при морфологическом исследовании может достигать 10%.

Дифференциальную диагностику саркоидоза ВГЛУ следует проводить с туберкулезным лимфаденитом, лимфогранулематозом, лимфосаркомой, центральным раком легкого и метастатическими поражениями ВГЛУ, токсоплазмозом, бруцеллезом.

Саркоидоз легких надо дифференцировать от заболеваний, дающих схожую рентгенологическую картину легочных диссеминаций. Таких заболеваний и синдромов насчитывают около 150. Из них наиболее часто встречаются: диссеминированный туберкулез легких, двухсторонняя мелкоочаговая пневмония, коллагенозы (системная красная волчанка, узелковый периартериит), альвеолиты, в т. ч. синдром Хамена-Рича, экзогенный аллергический альвеолит, лекарственные поражения легких, карциноматоз, изменения в легких вследствие застоя, пневмокониозы, микобактериозы, пневмомикозы (кандидамикоз, бластомикоз), пневмоцистные пневмонии и т. д.

Саркоидоз глаза дифференцируют с иридоциклитами туберкулезной или герпетической этиологии. В дифференциальный ряд при саркоидозе кожи входят туберкулез кожи, кольцевидная гранулема, лимфоцитомы кожи, красный плоский лишай, красные угри.

Учитывая такой обширный дифференциально-диагностический ряд, в пособии изложены вопросы дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания с наиболее часто встречающейся в клинике патологией.

Чаще всего саркоидоз ВГЛУ приходится дифференцировать от туберкулезного бронхоаденита и лимфогранулематоза (см. табл. 1)

Таблица 1

Дифференциальная диагностика саркоидоза, туберкулезного бронхоаденита и лимфогранулематоза

Клинические признаки	Саркоидоз	Туберкулезный бронхоаденит	Лимфогранулематоз
пол и возраст больных	чаще женщины, молодой и средний возраст	оба пола; дети, подростки, молодой, иногда старческий возраст	оба пола, чаще 20-40 лет
контакт с туберкулезными больными	редкий	частый	редкий
начало и течение болезни	скрытое; реже постепенное, редко подострое, острое	скрытое, чаще постепенное, иногда подострое	постепенное, подострое, острое
основные клинические симптомы	чаще отсутствуют, иногда слабость, кашель, субфебрилитет; при остром течении - синдром Лефгрена	часто признаки интоксикации: кашель, похудание, субфебрильная температура, изредка узловатая эритема	выражено недомогание, слабость, поты, зуд кожи, лихорадка волнообразная, кашель, иногда симптомы сдавления бронхов
периферические лимфоузлы	подвижные, безболезненные, без свищей, чаще не увеличены	множественные, мелкие, редко спаянные, подвижные, безболезненные	значительно увеличены, плотные, спаяны в конгломераты
внутригрудные лимфоузлы	обычно двустороннее, чаще симметричное увеличение лимфоузлов, четкие наружные	преимущественно одностороннее увеличение, контуры чаще размытые с инфильт-	двухстороннее увеличение лимфоузлов, преимущественно в верхнем средостении,

	полигональные контуры, без перифокального воспаления	рацией или более четкие (туморозная форма)	паратрахеальные, трахеобронхиальные, симптом «дымовой трубы»
поражение других органов	Чаще: кожа, глаза, кости, слюнные железы	часто – плевра, редко другие органы	поражение легких, плевры, селезенки, печени, костей, головного и спинного мозга и др.
изменения в бронхах	деформация, утолщение слизистой, саркоидные гранулемы, симптомы сдавления извне	признаки туберкулеза бронхов: инфильтраты, язвы, свищи, стеноз; нередко отсутствуют	катаральный эндобронхит, симптомы сдавления извне
туберкулиновая чувствительность	часто отрицательная или сниженная	положительная, часто гиперергия	часто отрицательная или сниженная
исследование крови	чаще норма, иногда моноцитоз, лимфопения, СОЭ нормальна или нерезко повышена	небольшой лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, повышение СОЭ	нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфоцитопения, резко повышенная СОЭ
кальций крови и мочи	нередко повышен	в норме	в норме
исследование мокроты	БК-	иногда БК+	БК-
реакция Квейма	часто положительная	отрицательная	отрицательная
данные биопсии	саркоидная гранулема с эпителиоидными и гигантскими клетками без казеоза, тенденция к гиалинозу и фиброзу	туберкулезная гранулема с эпителиоидными и гигантскими клетками с казеозным некрозом	разрастание лимфоидных, плазматических клеток, гистиоцитов, фибробластов эозинофилы, нейтро-

			филы, клетки Березовского-Штернберга
туберкуло-статическая терапия	нет эффекта	эффективна	нет эффекта
кортикостероидная терапия	эффективна	эффект только в сочетании с антибактериальной терапией	некоторый эффект
лучевая терапия	неэффективна	неэффективна	значительный эффект, сочетание с цитостатиками

Саркоидоз легких, в первую очередь, приходится дифференцировать с диссеминированным туберкулезом, и также с диссеминациями опухолевого генеза (карциноматоз, бронхоальвеолярный рак и др.), пневмокониозами, альвеолитами (см. табл. 2).

Таблица 2.

Дифференциальная диагностика саркоидоза легких, диссеминированного туберкулеза, силикоза, карциноматоза.

признак	саркоидоз легких	диссеминированный туберкулез	силикоз	карциноматоз
анамнез, контакт с туббольным	контакт отсутствует	контакт, туберкулез в прошлом	профессиональный анамнез	наличие опухоли в легких или других органах, либо в прошлом
температура	чаще нормальная	субфебрильная, нередко фебрильная	обычно нормальная	чаще нормальная, может быть повышена
интоксикационный синдром	отсутствует	выражен	отсутствует	выражен, с тенденцией к нарастанию
одышка	нерезко выражена	умеренная, постепенно исчезает при лечении	медленно нарастающая	быстро нарастающая
изменения в крови	чаще норма, иногда моноцитоз, лимфоцитоз	повышение СОЭ, небольшой лейкоцитоз, сдвиг формулы	обычно без изменений	высокая СОЭ, выраженный сдвиг влево, ане-

	ния, СОЭ нормальная или не резко повышена	лы влево, лимфопения		мия
мокрота	-	нередко обнаруживаются МБТ	-	опухолевые клетки
туберкулиновые пробы	анергия или слабо выраженные	положительные; при милиарном туберкулезе могут быть отрицательными	чаще отрицательные	чаще отрицательные
рентген картина	очаговая диссеминация на фоне интерстициальных изменений			
расположение очагов	преимущественно средние и нижние легочные поля	апикокаудальное распространение	больше в средних и нижних отделах	по всем легочным полям
характер очагов	очаги чаще мелких и средних размеров	нечеткость контуров, наличие перифокальной реакции, полиморфизм	более интенсивные, контуры четкие	множественные, мелкие, иногда сливные, без перифокальной реакции
корни легких	нередко увеличены ВГЛУ	лимфоузлы не увеличены	симптом «обрубленности корней» иногда краевое обызвествление «яичная скорлупа»	корни легких не изменены, иногда опухолевый узел в области корней
наличие полостей	буллезно-дистрофические изменения	«штампованные» каверны	изредка при узловой форме	отсутствуют
антибактериальная терапия	неэффективна	эффективна	неэффективна	неэффективна
изменения со стороны	может отмечаться утолщение	иногда экссудативный или сухой плеврит	отсутствуют	нередко экссудативный геморрагический плеврит,

плевры	междолевых щелей	с тенденцией к ликвидации		упорный с быстрым накоплением экссудата
--------	------------------	---------------------------	--	---

Надо отметить, что на сегодняшний день «золотым стандартом» дифференциальной диагностики саркоидоза является его морфологическая верификация.

В целом схема действий врача при подозрении на саркоидоз может быть представлена следующим образом. После тщательного сбора жалоб, изучения анамнеза, осмотра и клинического обследования необходимы:

Рентгенологическое обследование: обзорная, боковая рентгенограммы, томограммы через корни легких в прямой и боковой проекциях. При необходимости показана компьютерная томография, УЗИ внутренних органов, сцинтиграфия паренхиматозных органов.

Реакция Манту.

Кровь: общий анализ; биохимический анализ – СРБ, сиаловые кислоты, белковые фракции, содержание кальция, уровни иммуноглобулинов; иммунограмма, исследование уровня ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови.

Анализ мокроты, промывных вод бронхов на МБТ, АК.

Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и цитологическим и иммунологическим исследованием бронхоальвеолярного смыва.

Биопсия. 1). при наличии увеличенных периферических лимфатических узлов, кожных изменений. 2). Трансбронхиальная пункция ВГЛУ при ФБС. 3). Видеоторакоскопические вмешательства. 4). Открытая биопсия легких.

Течение и прогноз саркоидоза

Течение и прогноз саркоидоза неплохо коррелируют с вариантом начала и объёмом поражения. Особенностью саркоидоза является возможность наступления спонтанной регрессии у некоторой части больных. Острое начало с лимфаденопатией корней лёгких, узловой эритемой и увеитом предвещает обычно благоприятное течение и, нередко, спонтанную ремиссию, тогда как за незаметным началом может последовать развитие прогрессирующего фиброза с диффузной инфильтрацией лёгких, гепато-спленомегалией, поражением кожи и образованием костных кист. Для оценки естественного течения лёгочного саркоидоза пациент должен быть выявлен и находиться под наблюдением без какого-либо лечения в течение долгого времени до тех пор, пока на ранних стадиях заболевания состояние стабильно. По данным разных авторов спонтанная регрессия может отмечаться в 20% - 50% случаев. В Британском исследовании 125 больных саркоидозом находились под наблюдением более 2 лет. Спонтанное улучшение рентгенологической картины в среднем через 1 год произошло у 71% больных с лимфаденопатией и в 50% случаев при лёгочной инфильтрации. Перспектива была значительно лучше у больных с узловой эритемой. Ни в одном случае спонтанной ремиссии не было рецидивов. Данные 30-летнего наблюдения за 3000 больными в ЦНИИ туберкулеза РАМН показали, что спонтанная регрессия наступила у 20,6% пациентов, рецидивирующее течение отмечалось у 23,2%, прогрессирующее – у 4%. У 52,2% получены благоприятные результаты лечения. В Беларуси, по материалам Д. Ю. Рузанова, частота спонтанных регрессий отмечена у 28,7% больных, в том числе при саркоидозе ВГЛУ – у 32,8%, ВГЛУ и легких - 23,3% и саркоидозе легких - у 16,7%. Более половины больных из этой группы имели острое или подострое начало. Однако, по данным С. Е. Борисова и соавт. из 988 больных, находившихся под наблюдением и не получавших лечения в течение 3 мес. и более, спонтанная клинико-рентгенологическая регрессия имела место только у 9,9%. Частота спонтанной регрессии зависела от клинической формы (стадии) саркоидоза и составила 12,0% при саркоидозе ВГЛУ, 10,7% при саркоидозе легких и 6,9% при саркоидозе легких и ВГЛУ. При спонтанно регрессировавшем саркоидозе ВГЛУ чаще имело место острое или подострое начало заболевания, а прогрессирующее чаще было при постепенном начале болезни. В отношении последующего прогрессирующего более опасны случаи с наличием респираторных

жалоб (особенно кашля и одышки), значительным увеличением ВГЛУ, плевральными изменениями, деформацией легочного рисунка. Случаи со спонтанной регрессией выделялись менее выраженным угнетением чувствительности к туберкулину (отрицательных результатов среди таких больных на 15-17% меньше, чем при прогрессирующем саркоидозе). При саркоидозе с изменениями в легочной ткани также более благоприятным в отношении спонтанной регрессии было острое или подострое начало и менее - постепенное, но менее заметным, чем при саркоидозе ВГЛУ, было различие в частоте респираторных жалоб. Прогрессирование также чаще наблюдалось при значительном увеличении ВГЛУ, выраженной деформации легочного рисунка, плевральных изменениях. Из характеристик очагов наиболее важны для прогнозирования прогрессирования их размеры (крупные очаги у 9,0% больных со спонтанной регрессией и у 28,8% при прогрессировании), слияние и многочисленность. Среди больных с прогрессированием в три раза чаще, чем у больных со спонтанной регрессией, выявлялись фокусы в легочной ткани. При наличии участков гиповентиляции легочной ткани случаев спонтанной регрессии не отмечалось.

При всех клинических формах саркоидоза к неблагоприятным в отношении прогрессирования признакам относились генерализованный процесс, инфильтративно-пневмонические изменения в легких, лимфопения, палочкоядерный сдвиг, повышение фибриногена и кальция крови, гипоальбуминемия, повышение гамма-глобулинов выше 25%, обнаружение зернистых форм микобактерий в крови, мокроте и бронхоальвеолярном смыве. Вероятность спонтанной регрессии ниже при стенозах и деформации просветов бронхов, саркоидных поражениях слизистой бронхов. Большое прогностическое значение имеет генерализация саркоидоза: при спонтанно регрессировавшем саркоидозе ВГЛУ внелегочные локализации процесса были выявлены у 1,5% больных, а при прогрессирующем - у 22,2%; при саркоидозе с изменениями в легочной ткани - соответственно у 3,3% и 20,6%. Однако, имеющиеся отдаленные результаты наблюдения за больными свидетельствуют о более частом прогрессировании процесса, возникновении рецидивов и более обширных остаточных изменениях у нелеченных больных. Таким образом, важно решить вопрос о своевременном назначении лечения.

Несмотря на значительный арсенал лечебных средств, у определенной части больных (по данным ряда авторов до 27,8% отмечается неблагоприятное (рецидивирующее и прогрессирующее) течение саркоидоза. Чем более распространенный процесс был при первичном выявлении больных, тем чаще возникали у них обострения и рецидивы саркоидоза. Чаще возникали рецидивы у больных, имевших худшие результаты основного курса кортикостероидной терапии, а также у пациентов с более выраженным угнетением Т-системы иммунитета.

Утяжеляют течение саркоидоза и затрудняют его лечение сопутствующие заболевания легких. Определенную роль в возникновении рецидивов саркоидоза имеют, вероятно, ультрамелкие формы (УМФ) микобактерий туберкулеза. Так, (по данным сотрудников ЦНИИ туберкулеза РАМН), более чем у 2/3 больных с рецидивами выявляли УМФ в крови, мокроте, лаважной жидкости, что статистически выше, чем процент подобных находок у лиц с благоприятным течением саркоидоза.

Для оценки отдаленного прогноза в течении саркоидоза имеют значение следующие показатели:

- возраст: чаще благоприятный исход с минимальными остаточными изменениями, наблюдается у лиц, заболевших в возрасте 20-40 лет;
- изменения гематологических показателей: отмечено, что у больных со стойкой лейкопенией и лимфопенией в два раза чаще наблюдался переход в хронические формы болезни, чем у пациентов, не имеющих подобных отклонений в гемограмме;
- синдром Лефгрена, т. е. острое начало болезни. Отмечается более благоприятное течение болезни у таких лиц;
- своевременность выявления процесса, степень вовлечения в процесс легочной ткани при выявлении, а также наличие внелегочных поражений;

- назначение лечения: прогрессирование процесса, рецидивы и остаточные изменения в 3 раза чаще отмечаются у нелеченных больных.

Определенное значение имеют, по-видимому, психологические стрессы, неблагоприятные условия жизни, сопутствующие и часто возникающие воспалительные заболевания бронхов и легких (бронхиты, пневмонии), гиперинсоляция. Пациентам с саркоидозом следует избегать длительного пребывания на солнце.

Саркоидоз нечасто является причиной стойкой утраты трудоспособности.

Чаще всего инвалидность связана с легочно-сердечной недостаточностью, развитием легочного сердца вследствие длительно протекавшего саркоидозного процесса.

Летальный исход при саркоидозе наступает сравнительно редко – от 0,7 до 7-10% случаев. Основными причинами его являются легочно-сердечная недостаточность, генерализация саркоидозного процесса, особенно при вовлечении ЦНС и сердца, присоединение неспецифической инфекции. Описаны единичные случаи гибели больных от кровотечений, вследствие развившихся на фоне фиброза аспергиллом. Так, по данным Н. Manz, смертельные исходы при саркоидозном лептоменингите составили 75% (за 5 лет наблюдения), в то же время Т. Scharhoff и М. Ganchen за 15-летний период наблюдения за больными саркоидозом отметили уровень смертности среди них 2,85% и всего 0,25% умерли непосредственно от прогрессирующего саркоидоза.

Лечение саркоидоза

В настоящее время в лечении саркоидоза имеется несколько равноценных по эффективности схем. При их назначении необходимо учитывать степень распространенности и активность саркоидоза, характер проводимого ранее лечения, а также учитывать риск возникновения побочных эффектов и возможность обострения имеющихся фоновых заболеваний. Лечение должно быть комплексным. В лечении саркоидоза применяют: кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, пентоксифиллин, цитостатики (метотрексат, азатиоприн), антималярийные препараты: хлорохин (делагил), гидроксихлорохин (плаквенил), иммуносупрессоры (циклоспорин), иммуномодулирующие средства, антиоксидантные препараты, физиотерапевтические методы, плазмаферез, разгрузочно-диетическую терапию и ряд других методов.

Основной метод лечения – назначение глюкокортикоидов. Показаниями для их назначения являются:

- саркоидоз ВГЛУ с острым началом (синдром Лефгрена)
- саркоидоз ВГЛУ и легких при наличии выраженных клинических симптомов, нарушении функции внешнего дыхания
- саркоидоз органов дыхания и ВГЛУ в сочетании с внелегочными поражениями
- обострения и рецидивы саркоидоза с выраженными клинико-рентгенологическими и функциональными нарушениями.
- нарушения зрения
- гиперкальциемия более 13 мг%
- нарушения ритма сердца
- нейропатии

В настоящее время имеется ряд схем назначения гормонов при саркоидозе. Как правило, назначается преднизолон, либо его аналоги: метипред; медрол; кеналог-40, который вводится в мышцу по 1 мл 2 раза в месяц, затем 1 раз в месяц – курсовая доза 6–8 инъекций. Применяются и ингаляционные кортикостероиды – беклометазона дипропионат, будесонид, флютиказона пропионат, бекотид. Они селективно влияют на пораженную слизистую оболочку бронхов. Лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов рекомендуется проводить через спейсер для уменьшения побочных явлений. При наличии у больного противопоказаний для назначения глюкокортикоидов препаратом выбора служит пресоцил (0,75 мг преднизолон + 0,2 г салициловой кислоты).

Лечение преднизолоном начинают с 25-40 мг/сут. Суточную дозу принимают с учетом естественного ритма выделения глюкокортикоидов в организме, т. е. в утренний и обеденный прием. Повышенные дозы в 60-80 мг в сутки нужны для контроля над тяжелыми офтальмологическими, неврологическими, миокардиальными изменениями и злокачественной гиперкальциемии. Некоторые авторы рекомендуют принимать гормоны через день. При этом меньше угнетается функция надпочечников и лучше переносится лечение. Уменьшение дозы глюкокортикоидов зависит от исходного характера процесса, его распространенности, а также от эффективности проводимого лечения. Первый рентгеноконтроль следует проводить через 1 – 2 месяца, лучше через месяц. При заметном положительном эффекте, но не ранее, чем через 2 месяца дозу гормонов снижают на 5 мг каждые 2 недели, или на 2,5 мг в неделю. Повторные рентгенологические исследования проводят через два, затем через 3 – 4 месяца. Их результаты позволяют корректировать схему назначения гормонов. Общая курсовая доза гормонов может составлять от 1600 до 2400 мг. Лечение, в зависимости от быстроты и полноты полученного эффекта, должно длиться не менее 6 месяцев, при необходимости до года. В нашей клинике апробирована и успешно применяется методика сочетания системных глюкокортикоидов с ингаляционными (будесонид, беклометазон – по два вдоха 3 раза в день), что позволяет избежать или уменьшить интенсивность побочных реакций. Лечение проводится на фоне белково- и калийсберегающей диеты, необходим прием калийсодержащих препаратов. Рекомендуется ограничивать в диете поваренную соль, назначать мочегонные средства. Необходим контроль артериального давления. При наличии в анамнезе или развитии в процессе лечения артериальной гипертензии необходима её коррекция.

По данным З. И. Костиной и соавт. (1998) сочетание туберкулеза и саркоидоза встречается редко (0,63%), в основном при прогрессирующем саркоидозе органов дыхания на фоне длительной гормональной терапии или после ее окончания, т. е. при выраженном иммунодефиците. Учитывая длительный срок назначения глюкокортикоидов, необходим прием противотуберкулезных препаратов с целью предупреждения развития «стероидного» туберкулеза, а также в связи с пребыванием больных в противотуберкулезном стационаре и нарушениями у них клеточного иммунитета, что повышает риск развития туберкулеза. Применяют изониазид в суточной дозе 0,45 – 0,6г ежедневно, а после выписки из стационара через день. При наличии у пациента остаточных посттуберкулезных изменений в легких целесообразно на стационарном этапе использовать 2 противотуберкулезных препарата. Отмена их возможна не ранее снижения дозы преднизолона до 10 мг.

В комплексную схему лечения включают делагил или его аналог плаквенил по 0,5 – 0,75г в сутки в течение 5 - 7 месяцев, который уменьшает потребность тканей в кислороде, тормозит развитие грануляционной ткани, является «малым» иммуномодулятором. Делагил может назначаться в качестве основного препарата без применения глюкокортикоидов при саркоидозе ВГЛУ с умеренным увеличением лимфоузлов с нерезко выраженными клиническими проявлениями, либо при их отсутствии; при саркоидозе легких – в случае немногочисленных очагов и наличии относительных противопоказаний к применению глюкокортикоидов, например, избыточной массы тела, артериальной гипертензии; в случае возникновения некупируемых побочных реакций на глюкокортикоиды.

В течение всего периода лечения показаны антиоксиданты: витамин Е по 0,2г - 3 раза в сутки; тиосульфат натрия 0,5-1,0г - 3 раза в сутки или 20% раствор по 10мг в вену – 20-30 инъекций; витамин С по 200 мг 2-3 раза в сутки; витамин А 33000 МЕ 2-3 раза в сутки. Удобен для применения препарат «Аевит» в капсулах, в который входят витамины А (100000 МЕ) и Е (100мг).

С десенсибилизирующей и стимулирующей функцию коры надпочечников целью назначают этимизол по 0,1г - 2 раза в день в течение 2 месяцев. При рецидивирующем течении саркоидоза, у больных с плохой переносимостью гормонов, а также с сопутствующими заболеваниями, при которых глюкокортикоиды противопоказаны, может использо-

ваться плазмаферез – 2 - 5 процедур с 5 - 8–дневным интервалом. При активном саркоидозе с наличием выраженных проявлений альвеолита применяют лимфоцитаферез с экстракорпоральной медикаментозной модификацией лимфоцитов.

Возможно использование физиопроцедур: ультразвук гидрокортизона на грудную клетку, ионофорез новокаина и алое на межлопаточное пространство. Электрофорез аскорбиновой кислоты на область надпочечников – 15 – 20 процедур рекомендуется применять для стимуляции функции коры надпочечников. С иммуномодулирующей целью применяются препараты тимуса (тималин 10мг – 8 - 10 инъекций, тактивин). Применяют КВЧ-терапию на область вилочковой железы. Эффективно сочетание её с пониженными дозами глюкокортикоидов (15 мг/сут.).

Больным с острым началом заболевания и нарушениями микроциркуляции назначают ангиопротекторы.

Через 2 месяца лечения гормонами целесообразно назначать анаболические стероиды (неробол, ретаболил) с целью предотвращения нарушений белкового обмена, остеопороза.

Определенные результаты получены при назначении разгрузочно-диетической терапии, особенно у больных с противопоказаниями к приему гормонов.

Имеются данные об использовании в лечении азатиоприна, метотрексата, циклофосфамида, аллопуринола в сочетании с каптоприлом, препаратов с антицитокиновым (анти-TNF) эффектом - пентоксифиллина и даже талидомида (при саркоидозе кожи). Имеются сообщения об эффективности купренила. При нейросаркоидозе отдельными авторами применялся циклоспорин.

Диспансеризация.

Диспансерное наблюдение за больными саркоидозом, а также их лечение осуществляется в противотуберкулезных диспансерах. Выделена специальная группа – VII (седьмая). Группа подразделяется на три подгруппы:

VII А – впервые выявленные больные с активной формой саркоидоза любой локализации. На первом году наблюдения обследуются 1 раз в 3 месяца; на втором 1 раз в 6 мес. При благоприятном течении через 2 года переводятся в VII В подгруппу. Критериями для перевода служат показатели потери активности: нормализация самочувствия, общего анализа крови, биохимических показателей, анализа БАС, улучшение показателей ФВД, исчезновение изменений в легких и ВГЛУ на рентгенограмме.

VII Б – больные с обострениями и рецидивами. Наблюдаются с той же периодичностью, что и в VII А подгруппе, но сроки наблюдения удлиняются до 3 лет и более.

VII В – лица с клинически излеченным саркоидозом (неактивный саркоидоз). На первом году – наблюдение 1 раз в 6 мес. Далее 1 раз в год. Длительное наблюдение. Таких пациентов лучше не снимать с учета, в связи с волнообразным течением заболевания и возможностью рецидивирования. При рецидиве больной переводится в VII Б группу. Надо отметить, что вопросы диспансерного наблюдения требуют дальнейшей разработки и совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашихмина А. А., Чарый А. М. Поражение митрального клапана при генерализованном саркоидозе // Пробл. туберкулеза. – 1998. - № 2. – С. 55-56.
2. Араблинская Н.Е., Борисов С.Е., Грачева М.П., Купавцева Е.А. Свободно-радикальные процессы в фагоцитирующих клетках легких в диагностике гранулематозных заболеваний // Пробл. туберкулеза и болезней легких — 2006. — № 12 — С.49–54.
3. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов) // Пробл. туберкулеза — 2003. — № 6. — С.51–64.
4. Визель А. А. и соавт. Особенности состояния кардиореспираторной системы у больных внутригрудным саркоидозом // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 2. – С. 35-38.
5. Владимирова Е. Б., Романов В. В., Шмелев Е. И. Системные проявления саркоидоза // Пробл. туберкулеза и болезней легких . – 2006.- № 10. – С. 36-39.
6. Гончарова Е. В. Клинико-морфологические сопоставления при гранулематозных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998.
7. Грачева М. П. Легочные макрофаги при развитии туберкулезного воспаления в легких и пути коррекции их функциональной активности: Дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1994
8. Грачева М. П., Купавцева Е. А., Городилина Н. Н. Определение активности саркоидоза органов дыхания по уровню хемилюминесценции фагоцитирующих клеток крови и легких // Туб. и экол. – 1996. - №3. – С. 18-19.
9. Колосовская В. П., Адамович Н. П. Опыт организации диспансерного наблюдения больных саркоидозом в Москве // Пробл. туберкулеза. - 2000. - №1. – С.7-9.
10. Костина З. И., Браженко Н. А., Герасимов Е. В., Кольникова О. В. Особенности диагностики и лечения больных саркоидозом в сочетании с туберкулезом органов дыхания // Пробл. туберкулеза. – 1998. - № 2. – С. 10-13.
11. Озерова Л. В. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение // Пробл. туберкулеза -1995. –№ 4. – С. 51 – 54.
12. Озерова Л. В. 30-летний опыт наблюдения за больными с неспецифической патологией органов дыхания // Пробл. туберкулеза и болезней легких . – 2006.- № 10.- С. 31-36.
13. Пауков В. С. и соавт. Вирусные включения в эпителиоидных клетках саркоидной гранулемы // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - № 5. – 2004. – С. 7-9.
14. Рабухин А. Е., Доброхотова М. Н., Тонитрова Н. С. Саркоидоз. – М., 1975. – 175с.
15. Саркоидоз как системный гранулематоз / Под ред. А. Г. Хоменко. – М., 1999.
16. Сигаев А.Т. и соавт. Сцинтиграфические методы исследования в изучении распространенности патологического процесса у больных саркоидозом органов дыхания // Пробл. туберкулеза и болезней легких . – 2006.- № 10.- С. 39-43.
17. Хоменко А. Г., Швайгер О. Саркоидоз. – М., 1982. -291 с.

18. Bergin C.J., Bell D.Y., Coblenz C.L. a.o. Sarcoidosis: correlation of pulmonary — parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests // *Radiology*. - 1989. — Vol.171. - N 3. — P.619-624.
19. Brauner M.W., Grenier P., Mompoin D. et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT // *Radiology*. — 1989. — Vol.172. — N 2. — P.467-471.
20. Lynch D.A., Webb W.R., Gamsu G. et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1989. — Vol.13. — N 3. — P.405-410.
21. Sharma O.P., Alam S. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of sarcoidosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 1995. — Vol.1. — N 5. — P.392-400.
22. Sharma O.P., Colp C., Williams MH. Jr. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies // *Am. J. Med.* — 1966. — Vol.41. — N 4. — P.541-551.
23. Turiaf J., Johns C.J., Teirstein A.S. et al. The problem of the treatment of sarcoidosis: report of the subcommittee on therapy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1976. — Vol.278. — P.743-751.
24. Turner-Warwick M, Haslam P.L., McAllister W. et al. Do measurements of bronchoalveolar lavage lymphocytes, neutrophils, serum angiotensin converting enzyme and gallium uptake help the clinician to treat patients with sarcoidosis? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol.465. — P.387-394.

Содержание

Эпидемиология	3
Этиология	4
Патоморфология	5
Иммунология	8
Классификация саркоидоза	8
Клиника и диагностика	10
Лабораторная диагностика	13
Дифференциальная диагностика	15
Течение и прогноз саркоидоза	20
Лечение саркоидоза	22
Диспансеризация	24
Литература	25