

ГЛАВА 3. САРКОИДОЗ

А.А. Визель, И.Ю. Визель

CHAPTER 3. SARCOIDOSIS

Alexander A. Vizel, Irina Yu. Vizel

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1, 2]. Основными мишенями саркоидоза являются легкие, лимфатическая система, глаза, кожа, печень, кости, сердце и нервная система. Международные эксперты называют саркоидоз «великим имитатором», а его клинические проявления сравнивают с хамелеоном [2]. История учения о саркоидозе [2–4] представлена в табл. 1.

Эпидемиология

Показатели заболеваемости и распространенности саркоидоза очень неоднородны ввиду того, что эта патология крайне гетерогенна в своих проявлениях и ее нозология не связана только с одной системой, например дыхательной. Саркоидоз не относят к социально значимым заболеваниям, что делает его в большей степени предметом изучения в научных центрах, чем активного скрининга, проводимого системами здравоохранения. Возраст, пол, раса и/или этнос, географическая принадлежность – наиболее важные источники вариаций заболеваемости и распространенности. Самая низкая

Таблица 1. Основные вехи истории учения о саркоидозе

Годы	События
1869	Дж. Хатчинсон (J. Hutchinson, Англия) выполнил первое описание поражений кожи
1889	Э. Бенье (E. Besnier, Франция) предложил термин «ознобленная волчанка» (<i>lupus pernio</i>) при поражении кожи
1892	М. Теннесон (M. Tenneson) впервые описал гранулемы при саркоидозе (<i>lupus pernio</i>) – множественные эпителиодные и отдельные гигантские клетки
1898	Дж. Хатчинсон (J. Hutchinson) предложил название «болезнь Мортимер» по фамилии пациентки с поражением кожи
1899	Ц. Бек (C. Boeck, Норвегия) ввел термины «множественный доброкачественный саркоид» и «саркоидоз»
1902–1904	Р. Кинбок, К. Крайбих и О. Юнглинг (R. Kienbock, K. Kreibich, O. Jüngling, Чехия и Австрия) выполнили первые описания кистозного поражения костей при саркоидозе
1906	Ф.-Ж. Дарье и Г. Русси (F.-J. Darier, G. Roussi, Франция) описали подкожные изменения при саркоидозе
1909–1910	К. Хеерфордт, Х. Шумахер и Ф. Беринг (C. Heerfordt, H. Schumacher, F. Bering, Дания) описали увеит при саркоидозе, синдром Хеерфордта–Вальденстрема – увеопаротидную лихорадку
1915–1916	Й. Шауманн (J. Schaumann, Швеция) сделал акцент на мультисистемном проявлении заболевания, описал 2-стороннюю внутригрудную лимфаденопатию
1915	Е. Кузницкий и А. Битторф (E. Kuznitsky, A. Bittorf) описали поражения легких и других внутренних органов
1934	Предложен термин «болезнь Бенье–Бека–Шаумана»
1939	Л.М. Паутрие провел четкую границу между саркоидозом и туберкулезом
1939	Дж. Харелл и С. Фишер (G.T. Harell, S. Fisher) описали гиперкальциемию
1941	А. Квейм (A. Kveim, Норвегия) представил кожный тест с использованием лимфатических узлов при саркоидозе – тест Квейма
1944	Дж.Б. Джонсон и Р.С. Джейсон (J.B. Johnson, R.S. Jason, США) описали поражение сердца при саркоидозе
1946	С. Лефгрэн (S. Löfgren, Швеция) описал острое течение саркоидоза – синдром Лефгрена
1948	Переход от эпонимов к термину «саркоидоз» (США)
1951	М. Сонес и др. (M. Sones et al.) впервые применили кортикостероиды
1958	К. Вурм (K. Wurm, Германия) предложил первую рентгенологическую классификацию внутригрудного саркоидоза

Таблица 1. Окончание

Годы	События
1958	Д.Г. Джеймс (D.G. James, Великобритания): 1-я Международная конференция по саркоидозу
1959	К.Л. Коуэн (C.L. Cowan, США) описал поражение глаз при саркоидозе
1961	Дж.Г. Скэддинг (J.G. Scadding, Великобритания) предложил лучевую классификацию саркоидоза, которая используется международным сообществом по настоящее время
1961	Л. Зильцбах (L. Siltzbach, США) модифицировал тест Квейма, применив суспензию селезенки
1964	Первая отечественная монография по саркоидозу авторства А.С. Рабена (СССР)
1974	Г. Рейнольдс (H. Reynolds, США) использовал БАЛ при саркоидозе
1975	Дж. Либерман (J. Lieberman, США) предложил использовать уровень АПФ в сыворотке крови как маркер активности процесса при саркоидозе
1975	Монография «Саркоидоз» А.Е. Рабухина и др. (СССР)
1978	Создана первая группа пациентов с саркоидозом в Нидерландах
1984	Дж. Риззато (G. Rizzato, Италия) основал журнал «Саркоидоз» (современное название – «Саркоидоз, васкулиты и диффузные заболевания легких»)
1987	Дж. Риззато (G. Rizzato, Италия) основал Всемирную ассоциацию саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders – WASOG)
1982	Монография «Саркоидоз» А.Г. Хоменко и О. Швайгера (СССР, Венгрия)
1983	Дж. Адамс и О. Шарма (J.S. Adams, O.P. Sharma, США) показали, что гиперкальциемия вызвана продукцией кальцитриола альвеолярными макрофагами
1995	VIII группа диспансерного учета. Наблюдение пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных диспансерах России (Приказ № 324 Минздравмедпрома РФ)
1996	Д. Моллер (D.R. Moller, США) охарактеризовал саркоидоз как Th1-опосредованное заболевание
1999	Первый международный документ по саркоидозу – Statement on sarcoidosis (ATS, ERS, WASOG)
2002	Э. Хойтсма и др. (E. Hoitsma et al., Нидерланды) описали нейропатию мелких волокон при саркоидозе
2003	Упразднена VIII группа диспансерного учета. Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
2010	Монография Российского респираторного общества «Саркоидоз» под редакцией А.Г. Чучалина (РФ)
2013	Мультинациональные рекомендации по применению метотрексата при саркоидозе (Нидерланды, США, Франция)
2020	Международное Дельфийское соглашение по лечению легочного саркоидоза
2021	Практическое руководство ERS по лечению саркоидоза
2022	Монография ERS по саркоидозу
2022	Первые федеральные клинические рекомендации по саркоидозу (РФ)

Примечание: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ATS – Американское торакальное общество (American Thoracic Society); ERS – Европейское респираторное общество (European Respiratory Society).

заболеваемость саркоидозом отмечена в Южной Корее (0,47 : 100 тыс. населения), высокая – в скандинавских странах (Швеция – 11,5 : 100 тыс., Дания – 14,5 : 100 тыс. населения) и среди темнокожего населения в Северной Америке (17,8 : 100 тыс.). Среди белого населения США этот показатель составляет 8,1 : 100 тыс., среди лиц испанского происхождения – 4,3 : 100 тыс., а среди выходцев из Азии – 3,2 : 100 тыс. населения. В целом в США заболеваемость саркоидозом достигала 7,6–11,0 : 100 тыс., а в Канаде – 6,8 : 100 тыс. населения. Во Франции этот показатель выше среди выходцев из Афро-Карибского региона (16,9 : 100 тыс.) и Северной Африки (9,7 : 100 тыс.), тогда как в целом по стране зарегистрированы цифры 4,9 : 100 тыс. населения. В Австралии доля лиц с саркоидозом варьировалась в пределах 5–10 : 100 тыс. населения [2, 5, 6]. В исследовании

с участием 13 млн ветеранов в США было выявлено 23 747 (0,2%) случайных диагнозов саркоидоза. Было отмечено увеличение годовой заболеваемости в период 2004–2019 гг. (с 38 до 52 случаев на 100 тыс. человеколет) и годовой распространенности в 2003–2019 гг. (с 79 до 141 случая на 100 тыс. человеколет) [7]. В Республике Беларусь с 1977 по 2012 г. заболеваемость саркоидозом выросла в 6,2 раза и достигла уровня 8,0 на 100 тыс. населения, а прогнозирование показало рост к 2019 г. до 10,2 на 100 тыс. населения. В то же время показатель первичной инвалидности ежегодно снижался на 2,4% в год [8]. Среди военнослужащих Республики Беларусь заболеваемость саркоидозом с 2000 по 2018 г. увеличилась с 6,2 до 39,6 на 100 тыс. (прирост превысил 600%), в 2018 г. показатель составил 100 на 100 тыс. Пик заболеваемости пришелся на проходивших службу

по контракту в возрасте 20–25 лет. Частота рецидивирующего течения составила 8%, прогрессирующего – 10% [9]. По данным украинских исследователей, в 2014 г. заболеваемость саркоидозом составляла 2,6 на 100 тыс. взрослого населения [10].

Распространенность саркоидоза широко варьируется от 2,2 : 100 тыс. населения в Тайване до 160 : 100 тыс. в Швеции. Расовые различия отмечены в США, где в разные годы распространенность заболевания среди темнокожих женщин варьировалась от 71 до 178 : 100 тыс. [2, 11]. Смертность от саркоидоза выше, чем в общей популяции проживания пациентов, но зависит от локализации процесса. При легочном саркоидозе смертность связана с развитием фиброза и для лиц старше 20 лет составляет 4,3 на 1 миллион населения. Вероятность летального исхода выше, если объем фиброзирования превышает 20%, а нарушения функции дыхания имеют смешанный характер. Летальность пациентов с фиброзным вариантом саркоидоза, находящихся в листе ожидания на трансплантацию, составляет 14–18%. Чаще причиной летального исхода являются такие внелегочные проявления, как кардиосаркоидоз, легочная гипертензия, нейросаркоидоз. При саркоидозе сердца летальность составляет 1–8% и связана с непосредственным поражением сердца. При нейросаркоидозе летальность при 10-летнем наблюдении составляет 10%, а 30% становятся инвалидами [2, 12–14]. По данным украинских исследователей, в 2014 г. распространенность саркоидоза в стране составляла 7,9 : 100 тыс. взрослого населения [10].

Саркоидоз встречается как у женщин, так и у мужчин, но их соотношение широко варьируется в мире. В Пакистане саркоидоз чаще встречался у женщин старше 50 лет [15]. В исследовании 84 пациентов с саркоидозом, проведенном в Сибири, женщины составляли 64,3%, а мужчины 35,7% [16]. В Москве, по данным на 2012 г., соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2,8; средний возраст мужчин был 42 года, а женщин – 53 года. Распространенность саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 : 100 тыс., а среди женщин – 7,8 : 100 тыс. [17]. За 1998–2008 гг. заболеваемость и распространенность саркоидоза органов дыхания (СОД) в Санкт-Петербурге среди мужчин и женщин выросла с 2,6 до 3,9 и с 16,5 до 25,1 на 100 тыс. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% пациентов [18]. По данным исследователей из Санкт-Петербурга, на 2022 г. среди 463 больных СОД в возрасте < 34 лет преобладали мужчины, а в возрасте > 35 лет – женщины [19]. В Омске за период 2003–2011 гг. были зарегистрированы 295 пациентов саркоидозом с верифицированным диагнозом, распространенность составила 24,6 : 100 тыс. населения, отношение женщин

к мужчинам – 1,95. При этом I рентгенологическая стадия заболевания была диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия – у 75,3%, III стадия – у 9,3%, IV стадия – у 4,8% больных. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 случаях (3,73%) [20]. В Новгородской области с 2003 до 2014 г. заболеваемость саркоидозом увеличилась с 1,0 до 6,7, а распространенность – с 23,0 до 47,1 на 100 тыс. населения [21]. В 2014 г. показатель заболеваемости саркоидозом в Республике Татарстан находился на уровне 2,72 : 100 тыс. населения, распространенности – 51,35 : 100 тыс. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала рентгенологическая стадия I, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2% [22]. По мнению международных экспертов, колебания в соотношении мужчин и женщин в разных выборках могут связаны с различиями моделей скрининга и организации медицинских услуг [1, 2, 23].

В связи с отсутствием активного скрининга саркоидоза можно предполагать, что официально опубликованные цифры распространенности заболевания явно занижены, поскольку у $\sim 1/3$ пациентов течение бессимптомное, а в $\sim 1/2$ случаев возможна спонтанная ремиссия, к тому же диагноз далеко не всегда имеет гистологическое подтверждение.

Этиология

Принято считать, что саркоидоз вызывают внешние агенты, являющиеся триггерами характерного иммунного ответа у генетически предрасположенных людей [2, 24]. Точные причины неизвестны, но результаты многих работ позволяли исследователям высказывать довольно вероятные предположения.

Инфекционные факторы

Наиболее вероятными потенциальными инфекционными агентами-триггерами являются микобактерии и *Cutibacterium acnes* (ранее – *Propionibacterium acnes*). В саркоидных гранулемах никогда не обнаруживались микобактерии, однако определялась микобактериальная РНК или ДНК [25]. Метаанализ работ, опубликованных с января 1990 г. по октябрь 2015 г., подтвердил существование связи с некоторыми нерастворимыми микобактериальными антигенами микобактерий, вызывающими иммунный ответ IV типа [26]. Против прямой этиологической роли микобактерий свидетельствуют отсутствие микобактерий в самих гранулемах (обсуждавший эту теорию акад. А.Г. Хоменко и его коллеги выявляли зернистые формы микобактерий не в гранулемах, а в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и мокроте), отсутствие эффекта антимикробной и противотуберкулезной терапии при саркоидозе, отсутствие доказательств заразности саркоидоза и, наконец, эффективность иммуносупрессивной терапии, которая дала бы об-

ратный эффект при инфекционном заболевании [2, 27]. Еще большую интригу вносит анализ Датского национального регистра пациентов за 1995–2016 гг., согласно которому вакцинация БЦЖ снижает риск заболеть саркоидозом, особенно у мужчин [28]. В пользу гипотезы о роли *S. acnes* свидетельствуют их высеивание из саркоидных гранул и совпадение по времени с наличием клинического проявления угрей. Аргументы против этой гипотезы – отсутствие эффекта антимикробной терапии, отсутствие данных о контагиозности саркоидоза и эффект иммуносупрессивной терапии [2, 29].

Факторы внешней среды и профессии

Обсуждаются роль таких внешних факторов, как кремнезем, металлическая и органическая пыль, плесень [2]. Не были установлены строгие причинно-следственные связи с этими факторами на основании дозы или интенсивности и длительности воздействия, но было отмечено, что индивидуальная восприимчивость модифицируется генами, наследственностью. Следует отметить большой блок работ, посвященных анализу учащению случаев саркоидоза после разрушения Всемирного торгового центра в США 11.09.2001, когда показатель заболеваемости в течение 1-го года составил 86 : 100 тыс. [30, 31]. Анализ пациентов, наблюдавшихся на клинических базах Казанского медицинского университета, не позволяет отнести саркоидоз к профессиональным заболеваниям с четкими причинно-следственными связями, хотя многие факторы влияли на тяжесть течения [32]. Результаты исследований другой группы отечественных авторов показали, что наиболее частым фактором был контакт с химическими вредностями, повышавшими риск неблагоприятного течения саркоидоза более чем в 2 раза [33].

Генетические факторы

На значимость генетических факторов в возникновении саркоидоза указывают гетерогенность проявлений и наличие семейных случаев заболевания. Для определенных этнических и фенотипических популяций были установлены сильные ассоциации заболевания с генами гистосовместимости *HLA* II класса, выступающими как триггеры. Многие геномные области и гены, ассоциированные с саркоидозом, значительно перекрываются с теми, что идентифицированы для широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний, и лишь некоторые из них специфичны для саркоидоза или фенотипа болезни. Надежды на получение более точной информации возлагаются на полноэкзомное секвенирование. Понимание генетической детерминированности саркоидоза связывают также с полиморфизмом гена *TNF α* (TNF – фактор некроза опухоли). Были выявлены аллель *TNF α* , предохранявшая от тяжелого течения саркоидоза, и аллель *TNF β* , повышавшая риск развития заболевания [2]. В Южной Африке анализ фенотипов *HLA* I и II клас-

сов у пациентов с саркоидозом позволил выявить сильную связь с *HLA-B15*, *C4*, *C7*, *C12*, *C15*, *C16*, *C17*, *DQ3*, *DR8* и *DR11*. Наблюдалась значительная негативная (защитная) связь с *HLA A9*, *A28*, *B12*, *B17* и *DR2* [34]. Известно, что повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови является одним из маркеров активности саркоидоза. Ген *ACE1* в хромосоме 17 имеет полиморфизм включения и исключения (*insertion / deletion – I/D*) в интроне 16. В работе, проведенной в Финляндии, было установлено, что новый SNP (rs9905945) в 5'-восходящей области гена *ACE* был связан с благоприятным прогнозом заболевания, а комбинация *ACE* SNP rs9905945 и маркеров *HLA* повышала точность, с которой можно было предсказать течение саркоидоза [35]. Иной результат был получен в когорте турецких пациентов как отдельной этнической группы: полиморфизм *I/D* в гене *ACE* не вызывал генетической предрасположенности к саркоидозу [36]. В Российской Федерации также ведутся работы по генетике саркоидоза. В НИИ пульмонологии ФМБА (Москва) было установлено, что прогностически неблагоприятным является носительство аллелей *HLA-A*24:02*, *HLA-C*05:01*, *HLA-DRB1*12:01*, *HLA-DRB1*14:54*, *HLA-DQA1*01:04*, *HLA-DQB1*05:03*, *HLA-DPB1*105:01* и генотипов *HLA-DQB1 NM_002123.5:c.703G>A p.Val235Ile*, *HLA-C NM_002117.6:c.895+37A>G*, *HLA-B NM_005514.8:c.620-40A>G*, *HLA-B NM_005514.8:c.344-10C>G*, *HLA-DRB1-HLA-DQA1 n.32628264_32628265insAGA*, *CCR5 NM_000579.3:c.448G>A* [37].

Влияние различных факторов

При исследовании 13 млн ветеранов в США факторами возникновения саркоидоза были названы принадлежность к афроамериканцам (отношение шансов (ОШ) – 4,49), женский пол (ОШ – 1,64), проживание на северо-востоке страны по сравнению с западным регионом (ОШ – 1,57), употребление табака в анамнезе (ОШ – 1,36) [7]. В Северной Швеции курение в момент заболевания было связано с более низкими (ОШ – 0,48), а курение в прошлом – с более высокими шансами заболевания (ОШ – 1,33). Риск заболеть саркоидозом был выше у лиц с ожирением (ОШ – 1,34), но не с избыточным весом (ОШ – 0,99). Низкая физическая активность увеличивала вероятность саркоидоза на 25% (ОШ – 1,25), связь с умеренным потреблением алкоголя отсутствовала (ОШ – 0,95) [38]. По данным отечественных авторов, военная служба и работа в пожарной охране связаны с факторами, которые прямо либо косвенно способствуют развитию заболевания [39]. В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Канаде и Бразилии, была установлена сильная отрицательную связь между курением в анамнезе и клиническими проявлениями кардиосаркоидоза. У некурящих воспаление миокарда было более тяжелым, чем у пациентов

с курением в анамнезе [40]. Оптимизм в оценке курящих пациентов с саркоидозом вызывает настороженность, поскольку курение является фактором риска онкопатологии, а саркоидоз и рак легкого могут возникать одновременно [41].

Патогенез

Иммунопатогенез заболевания включает управляемую антигеном активацию CD4+ Т-клеток, вторичную по отношению к воздействию предполагаемых антигенов у людей, которые генетически к этому предрасположены. Дендритные клетки (ДК) презентуют эти антигены CD4+ Т-клеткам, что приводит к их активации и пролиферации. Большая часть — Т-хелперные клетки 1-го типа (Th1) CD4+, также присутствуют клетки Th17.1 и Th17. Саркоидоз характеризуется обилием воспалительных цитокинов Th1, секретируемых Т-клетками и клетками врожденного иммунитета, включая интерлейкин (IL)-2 и -17, интерферон (IFN)- γ , TNF- α и трансформирующий фактор роста (TGF)- β . Как и при многих других воспалительных заболеваниях, маловероятно, что патология саркоидоза обусловлена только одним триггером [2, 42]. Накопленные данные свидетельствуют, что решающую роль играют Th17, IFN- γ -продуцирующие клетки Th17 или Th17.1 и регуляторные Т-клетки (Treg). Однако их конкретное действие, будь то защитное или патогенное, еще предстоит выяснить. Макрофаги также участвуют в формировании гранулем, а поляризация M2 может указывать на фиброз. Изучается роль ранее игнорируемых клеток, в т. ч. ДК, естественных киллеров (NK), естественных Т-киллеров (NKT) и В-клеток. Патогенез остается не до конца изученным, продолжается исследование различных иммунологических событий [43].

Несмотря на избыточный воспалительный ответ в пораженных участках, для саркоидоза типична периферическая анергия, о чем свидетельствует сниженная гиперчувствительность замедленного типа к туберкулину, антигенам *Trichophyton spp.* или *Candida spp.* и химическим гаптенам. Этот «иммунный парадокс» объясняется нарушением равновесия между эффекторными и Treg-клетками, особенно CD4+CD25^{bright}FoxP3+, которые оказывают антипролиферативное действие на наивные Т-клетки [2]. Исследователи из Санкт-Петербурга отмечали, что баланс между 2 функционально различными популяциями Treg — Th1-подобными и Th17-подобными Treg — может быть использован в диагностике саркоидоза и определении прогноза и исходов заболевания [44, 45]. Были постулированы альтернативные гипотезы периферической анергии, которые включают среди прочего «компартиментализацию» активированных Т-клеток в очагах заболевания с последующей лимфопенией периферической крови, что также характерно для заболевания. При обсуждении аутоиммунного компонента в течении саркоидоза рассматривается виментин —

филаментный белок III типа, входящий в состав цитоскелета мезенхимальных клеток и бактерий человека, а также компонент реактива Квейма. Предполагается также, что виментин служит саркоидным антигеном, вызывающим клональную экспансию CD4+ Т-лимфоцитов, несущих TCR V α 2.3+/V β 22+ у пациентов с синдромом Лефгрена. Другие ассоциированные антигены и факторы окружающей среды также могут вызывать гранулематозное воспаление посредством молекулярной мимикрии [2, 46]. Сотни работ посвящены изучению патогенеза саркоидоза, но немногие из них пока открывают новые пути к точной диагностике и лечению этого гранулематоза.

Классификация, коды международной классификации, фенотипы и термины

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов разделяют на лучевые стадии, предложенные еще в 1961 г. Дж. Скэддингем [2] (табл. 2). Внутригрудные проявления саркоидоза отмечаются у большинства пациентов, поэтому к ним применима эта классификация. При построении диагноза отдельно описывают экстраторакальные проявления саркоидоза (поражение глаз, кожи, костей, сердца, нервной системы и т. д.). Если при лучевом исследовании отсутствуют внутригрудные поражения, констатируется стадия 0.

Таблица 2. Лучевые стадии саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов

Стадия	Проявления
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки
I	Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена
II	Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких
III	Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии
IV	Необратимый фиброз легких

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), саркоидоз относят к III классу (D50–D89 — «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм»). Собственно саркоидозу присвоен код D86. Также в МКБ-10 выделяют:

- 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.
- Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*).
- Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*).

- Саркоидная(ый):
 - артропатия +(M14.8*);
 - миокардит +(I41.8*);
 - миозит +(M63.3*).
- D86.9. Саркоидоз неуточненный.

В МКБ-11 (11-го пересмотра) саркоидоз отнесен к классу 04 – «Нарушения иммунной системы» и имеет код 4B20.0 (4B20.0–4B20.Z).

В Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ, принятых в 2022 г., определен ряд категорий, которые рекомендованы для описания саркоидоза.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза:

- 1) по локализации:
 - классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений;
 - с преобладанием внелегочных поражений;
 - генерализованный;
- 2) по особенностям течения:
 - с острым началом (синдромы Лефгрена, Хеерфордта–Вальденстрема и др.);
 - с изначально хроническим течением;
 - рецидив;
 - саркоидоз детей в возрасте < 5 лет;
 - саркоидоз, рефрактерный к лечению глюкокортикостероидами системного действия (сГКС).

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

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

Рекомендован следующий алгоритм **формулирования диагноза**.

1. Локализация – перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования. При легочной локализации указывают лучевую стадию 0–IV.
2. Активность:
 - 0 степень (неактивный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
 - 1-я степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, прогрессирования. При наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лефгрена» или «синдром Хеерфордта–Вальденстрема».
3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.
4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается пораженный орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п., параличи, парезы, нарушения ритма и/или внутрисердечной проводимости, нарушения зрения) [1, 2].

Диагностика саркоидоза

Клинические проявления

Диагноз основывается на наличии следующих 3 критериев: 1) совместимости клинической и рентгенологической картины; 2) саркоидных гранулем хотя бы в 1 образце ткани; 3) достоверного исключения альтернативных причин гранулематозной болезни. Проявления саркоидоза очень вариабельны, и врач должен быть готов к пересмотру диагноза в процессе наблюдения [2, 47].

Жалобы при саркоидозе неспецифичны. Наиболее часто (от 30 до 90% случаев в разных странах) пациенты заявляют о необъяснимой слабости даже при отсутствии других проявлений болезни. Слабость снижает качество жизни, может сопровождаться депрессией, нарушением сна. Слабость связывают с гранулемообразованием, но отмечено, что она может возникать и при лечении саркоидоза. В исследовании, проведенном в Дании, у 89 пациентов, прошедших курс лечения, усталость не коррелировала значимо с демографическими, физиологическими или клиническими параметрами [2, 48]. У большинства пациентов со слабостью на момент постановки диагноза заболевание протекало легче, сами они были старше, чем остальные, с более низкой лучевой стадией [49].

Боль, наряду с усталостью, может быть связана с таким проявлением саркоидоза, как нейропатия мелких волокон, и проявляется по-разному, включая головную боль, боль в груди, боль в животе, боль в спине, скелетно-мышечные жалобы. Характерной жалобой может быть боль в суставах, особенно голеностопных при синдроме Лефгрена. При соответствующей локализации может возникать боль в сердце, глазах и почках. Боль в груди при нагрузке может развиваться при легочной гипертензии. Узловатая эритема также дает ощущение боли при ее пальпации [2, 50].

Одышка при саркоидозе может быть ранней, сопровождающей усталость даже при нормальной функции дыхания, и поздней – при большом объеме поражения легких, развитии легочного фиброза, при кардиосаркоидозе [2, 50, 51]. Кашель при саркоидозе сухой и может быть обусловлен сдавлением бронхов увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами либо поражением бронхов. При легочной гипертензии у пациентов с саркоидозом кашель иногда возникает при лечении иллопростом. В редких случаях кашель обусловлен саркоидозом верхних дыхательных путей [2, 50, 52]. Жалоба на лихорадку возникает при остром течении саркоидоза – синдроме Лефгрена и синдроме Хеерфордта–Вальденстрема [47, 53, 54]. Снижение остроты и/или затуманивание зрения могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения.

Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут

быть признаками гранулематозного поражения сердца. В таких случаях требуются электрокардиография (ЭКГ), холтеровский мониторинг, а также имидж-диагностика для поиска гранулем — ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Неврологические жалобы разнообразны. Патогномичным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, нередко он спонтанно и быстро регрессирует. Покалывание в конечностях возникает при нейропатии мелких волокон. Церебральные нарушения проявляются на далеко зашедших стадиях нейросаркоидоза. Саркоидоз с «объемным» поражением головного мозга сопровождается эпилептиформными припадками, изменениями психики [1, 2, 24].

При осмотре выявляют поражения кожи — при *lupus pernio* они сразу бросаются в глаза. Зону особого внимания представляют татуировки и старые рубцы, где могут быть характерные изменения. Хорошо видны все фазы узловой эритемы от плотных горячих красных образований до фиолетовых «синяков» в фазе рассасывания. Области слюнных желез — околоушных и подчелюстных — могут быть увеличены [47, 53, 54]. Пациент и сам может обратить внимание врача на изменения кожных покровов и опухания суставов [2, 50]. Лицо пациента имеет характерную асимметрию при развитии 1-стороннего паралича лицевого нерва — паралича Белла, который может быть первым признаком саркоидоза [55].

Пальпация при саркоидозе может выявить подкожные изменения на теле и на конечностях [56], редкое проявление (саркоиды Дарье—Русси).

Физикальное обследование имеет ограниченную информативность, поскольку в большинстве случаев при аускультации легких изменения не выявляются или носят неспецифический характер (жесткое дыхание, реже сухие хрипы). При аускультации сердца и оценке пульса может быть обнаружена аритмия. Перкуторно можно определить гепато- и спленомегалию [1, 24].

Лучевые методы исследования

Флюорография и рентгенография важны на этапе первичного выявления, но ключевую роль играет компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). При первоначальной оценке пациентов с СОД рекомендуется использовать КТВР без внутривенного контрастирования. КТВР позволяет обнаружить характерные паттерны: внутригрудную лимфаденопатию, симптом «матового стекла», легочную диссеминацию, локальные тени, фиброз, буллы, уплотнение плевры.

Поражение внутригрудных лимфатических узлов. Для СОД характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней легких, что рентгенологически проявляется 2-сторонним расширением тени средостения и корней легких, полициклическостью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, од-

нородную структуру, гладкие четкие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. Четко очерченная, дискретная, симметричная внутригрудная и паратрахеальная лимфаденопатия — наиболее распространенный паттерн изменений лимфоузлов, встречающийся у 47–95% пациентов с легочным саркоидозом. Асимметричная или изолированная 1-сторонняя внутригрудная или изолированная медиастинальная лимфаденопатия нетипична для саркоидоза и может встречаться в < 5% случаев. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в легких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у $\frac{1}{3}$ пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид множественных, 2-сторонних, моноклеточных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов. Паттерны кальцинации лимфатических узлов различны: точечные, аморфные, «попкорновые», похожие на яичную скорлупу.

Поражение легких. Диссеминация может быть смешанного, очагового и интерстициального характера с полиморфизмом очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхосудистых пучков, междольковых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное («четкообразное») утолщение. Распределение очагов на КТ-изображении определяется как перилимфатическое. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области и сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов. Одним из редких проявлений СОД при КТВР может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации. Морфологический субстрат симптома «матового стекла» представляет собой множество мельчайших очагов, неразличимых при КТВР как самостоятельные образования; в более редких случаях наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита.

Различают нефибротический и фибротический паттерны поражения легких. Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, увеличением размеров очагов и их слиянием в мелкие зоны консолидации. Вокруг верхнедольковых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. Заключительная стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией легочной ткани различной степени с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких. Типичным признаком фиброзного саркоидоза является смещение главного или верхне-

долевого бронха кзади с потерей объема, особенно в задних сегментах верхних долей. Деформации, искривления или стеноз центральных бронхов являются признаками IV стадии [1, 2, 24].

КТВР брюшной полости позволяет оценить состояние печени и селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов. При КТВР костей и суставов возможно выявить кистозные и литические изменения заболевания [1, 2, 24]. МРТ проводится при саркоидозе для выявления изменений в центральной нервной системе (ЦНС), печени, сердца. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с туморогруппным радиофармпрепаратом (РФП) рекомендуется всем пациентам (детям и взрослым) для уточнения локализации процесса и дифференциальной диагностики с лимфопролиферативными и опухолевыми заболеваниями. ПЭТ проводится при отсутствии противопоказаний как к самой процедуре, так и к РФП, и позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТВР, МРТ) – выявить локализацию повышенной метаболической активности, т. е. топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии [1, 24, 57]. Из радионуклидных методов исследования при саркоидозе органов дыхания в специализированных центрах рекомендуют перфузионную сцинтиграфию легких с цитратом галлия [^{67}Ga], которая играет важную роль в том, чтобы охарактеризовать функцию лимфатических узлов и вовлечение микроциркуляции легких как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого [1].

УЗИ органов брюшной полости при саркоидозе позволяет выявить изменения селезенки и печени, важно описывать состояние паренхимы и размеры для последующей динамической оценки. При саркоидозе встречается гепатоспленомегалия, диффузные и очаговые изменения паренхимы этих органов. УЗИ костей проводится также для оценки их плотности (денситометрия), что важно для сопоставления с результатами исследований кальциевого обмена и, возможно, диагностики остеопороза (особенно при лечении ГКС). Более точным методом является рентгеновская денситометрия [1, 24].

Чреспищеводная эндосонография средостения и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов рекомендуются при первичном обследовании как методы визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров и особенностей строения. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга, их структура изоэхогенная или гипоэхогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулезного или опухолевого [1, 58].

Методы инструментальной диагностики внелегочной локализации саркоидоза рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелегочный саркоидоз с целью диагностики заболевания: УЗИ органов брюшной полости (комплексное), МРТ головного мозга, МРТ сердца и магистральных сосудов, эхокардиография, рентгенография пораженной конечности, МРТ костей и мягких тканей. Комплексное УЗИ органов брюшной полости помогает выявлять сплено- и гепатомегалии и множественные гипоэхогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в селезенке. При КТ органов брюшной полости, как правило, наблюдается гепатомегалия с ровными или волнистыми контурами, диффузная неоднородность паренхимы. При КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Также определяются спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезенки, в перипанкреатической клетчатке. КТ-изменения при гранулематозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При ЭКГ у больных саркоидозом обнаруживаются единичные очаги в миокарде, в т. ч. в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться. При МРТ сердца и магистральных сосудов в пораженном участке сердца может выявляться увеличение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и после контрастирования (магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием) на T1-взвешенных изображениях.

При нейросаркоидозе на МРТ головного мозга выявляются гидроцефалия, расширение базальных цистерн, одиночные или множественные очаги, изоинтенсивные на T1-взвешенных томограммах и гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях с хорошим усилением сигнала после контрастирования (МРТ головного мозга с контрастированием). Типичная локализация саркоидов – гипоталамус и область зрительного перекреста. Возможны тромбозы сосудов с микроинсультами. МРТ головного мозга особенно чувствительна в выявлении поражения мозговых оболочек.

Саркоидоз костей и суставов проявляется при рентгенографии пораженной части костного скелета и при КТ кости и/или сустава в виде кистозных или литических изменений. При скелетно-мышечных симптомах МРТ мягких тканей, мышечной системы, костной ткани (1 область) и/или суставов (1 сустав) позволяет обнаружить инфильтрацию в мелких и крупных костях, признаки остеонекроза, артрита, инфильтрацию мягких тканей, объемные образования различной локализации, миопатию и узловые образования в мышцах. У пациентов, у которых были обнаружены поражения костей при МРТ костной ткани (1 область), при рентгенографии пораженной

части костного скелета аналогичные изменения выявляются только в 40% случаев [1, 2].

Лабораторные исследования

Общий (клинический) анализ крови проводится всем пациентам с саркоидозом. При острых вариантах течения СОЭ повышена. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное увеличение наблюдаются в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения сГКС. Признаками активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (индекса Кребса). Лимфопения $< 1\ 500/\text{мкл}$ связана с 12-кратным увеличением риска развития саркоидоза у пациентов с саркоидным увеитом. Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезенки и костного мозга и требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. Встречается в $< 1\%$ случаев [2, 59].

Оценка функции почек рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 мес., включает в себя общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня креатинина в крови, мочевины в крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам. Прямое вовлечение почек при саркоидозе встречается редко, а гранулематозный интерстициальный нефрит связан с гиперкальциемией [2, 24].

Оценка активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) важна при выявлении саркоидоза и при назначении препаратов с гепатотоксическими эффектами (метотрексат, азатиоприн, лефлуномид).

Оценка АПФ — один из методов, позволяющим судить об активности саркоидоза при выявлении заболевания и при динамическом наблюдении. Норма в возрасте 6–18 лет составляет 29–112 Ед. АПФ, в возрасте > 18 лет — 20–70 Ед. АПФ. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и потому обычно не исследуется.

Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови мало репрезентативно в качестве индикатора активности эпителиоидноклеточного гранулематоза (норма — < 5 мг/л). Умеренное повышение характерно для синдрома Лефгрена и других вариантов острого течения саркоидоза [2, 24].

Исследование уровня общего кальция в крови и кальция в суточной моче проводится как при выявлении, так при динамическом наблюдении. Гиперкальциемия (частота — 5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного течения. Гиперкальциурия (частота — 25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом, позволяющим выявлять нарушения метаболизма кальция. Одновременно рекомендуется оценить уровень витамина D в крови [1, 2, 24].

Исследование уровней общих иммуноглобулинов (Ig) А, М и G в крови рекомендуется при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулем. Это важно для принятия решений об иммуносупрессивной терапии. Для пациентов с саркоидозом характерны норма или повышение уровня общих Ig [60, 61].

Соотношение лимфоцитов $CD4+/CD8+ > 3,5$ в жидкости БАЛ является признаком, характерным для саркоидоза, чувствительность которого составляет 53%, а специфичность — 94% [2, 24].

При выявлении и каждом обострении саркоидоза обязательно исследуют мокроту или БАЛ на микобактерии туберкулеза ≥ 3 раз. Особенно важно сделать это при выявлении. Исследование уровня IFN- γ на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест, IGRA) рекомендуется детям и взрослым как альтернатива кожным тестам с туберкулином, которые при саркоидозе дают отрицательный результат [2, 24].

При выявлении проводится туберкулинодиагностика с 2ТЕ РРД-Л и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскин-тест), при этом Диаскин-тест признан одним из надежных тестов для исключения туберкулеза. При саркоидозе они дают отрицательный результат [62, 63].

Проба Квейма–Зильцбаха представляет собой внутрикожное введение пастеризованной суспензии селезенки или лимфатического узла, пораженных саркоидозом. При биопсии папулы, образующейся в месте введения через 4–6 нед. у больного саркоидозом, выявляются характерные гранулемы. Стандартный антиген Квейма отсутствует — это одна из причин, по которой проба не нашла широкого практического применения [2, 24].

Инструментальные исследования

Спирометрия является обязательным методом функционального исследования при выявлении саркоидоза и при динамическом наблюдении. Это один из критериев для решения о проведении активной иммуносупрессивной терапии, а также зачастую первичная конечная точка в клинических исследованиях. Ключевым контрольным параметром является форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Оценка объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ позволяет выявить бронхообструктивный синдром. При наличии последнего проводится проба с бронхолитиком короткого действия. В пульмонологических отделениях и центрах выполняется расширенное исследование функции дыхания.

Общая бодиплетимография тела с определением общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема (ОО) позволяет установить рестриктивный тип нарушений, отличить его от обструктивного. Определение диффузионной способности легких по монооксиду

углерода (DL_{CO}) позволяет на ранних стадиях выявить нарушения альвеолярно-капиллярного транспорта газов и своевременно начать активную терапию. Снижение этого показателя может быть ранним признаком формирования легочного фиброза.

Нарушения газообмена при саркоидозе оценивают на основании насыщения (сатурации) крови кислородом (SaO_2) посредством пульсоксиметрии в покое и во время 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Пульсоксиметрия рекомендуется на всех этапах выявления заболевания и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови рекомендовано в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Эргоспирометрию в специализированных учреждениях и центрах рекомендуется проводить всем пациентам для оценки толерантности к физической нагрузке. Причинами гиповентиляции при саркоидозе могут быть также мышечная слабость или нейропатия.

ЭКГ является обязательным методом при выявлении саркоидоза, а в случае нарушений ритма и/или внутрисердечной проводимости показан мониторинг ЭКГ по Холтеру. В идеальной ситуации сразу после подтверждения диагноза «саркоидоз» всем пациентам проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1, 2, 24].

Малоинвазивные и инвазивные исследования

Бронхоскопические методы рекомендованы всем пациентам на этапе первичной диагностики и при динамическом наблюдении с целью верификации диагноза. Используются следующие методы:

- БАЛ (или жидкостная биопсия);
- трансbronхиальная (чрезbronхиальная) щипцовая биопсия легкого (ТББЛ [ЧБЛ]);
- классическая тонкоигольная пункция (кТИП, или сТВНА), трансbronхиальная тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС-ТИП, или EBUS-ТВНА) с помощью эхобронхоскопа в ходе бронхоскопии;
- тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТИП, или EUS-FNA);
- тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии эхобронхоскопом (ЭУС-б-ТИП, или EUS-b-FNA);
- эндобронхиальная биопсия слизистой бронхального дерева (ЭББ);
- щеточковая (браш-) биопсия слизистой бронхального дерева;
- трансbronхиальная криобиопсия легкого (ТБКЛ).

Хирургические диагностические операции рекомендуются пациентам (детям и взрослым) при невозможности малоинвазивной диагностики для верификации диагноза. Принимать решение рекомендуется лечащему врачу во взаимодействии с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом. Вариантами операций могут быть:

- трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ (торакотомия с биопсией легкого и внутригрудных лимфатических узлов — «открытая биопсия» — в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности);
- видеоторакоскопия / видеоассистированная торакоскопия;
- медиастиноскопия.

Инвазивная диагностика саркоидоза внелегочной локализации: биопсия лимфатического узла (периферического), кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) рекомендуется пациентам с саркоидозом для получения материала пораженного органа [1, 2, 24].

Гистологические исследования

Саркоидная гранулема — компактное скопление мононуклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток. Каждая саркоидная гранулема имеет стадии развития. Выделяют:

- 1) раннюю, или макрофагальную, гранулему, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов;
- 2) гранулему со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии;
- 3) эпителиоидно-лимфоцитарную гранулему;
- 4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», в последующем — клеток Пирогова—Лангханса);
- 5) ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроз эпителиальных клеток;
- 6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный некроз;
- 7) гранулему с парциальным фиброзом, иногда наминающую амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна;
- 8) гиалинизирующую гранулему.

Отечественные авторы выделяют 3 стадии формирования гранулемы — пролиферативную, гранулематозную и фиброзно-гиалинозную. Гранулемы при саркоидозе обычно более мелкого размера, чем при туберкулезе, и для них не характерно слияние. Особым является вопрос относительно развития некроза в центре гранулемы. При саркоидозе возможно развитие центрального некроза, однако он, как правило, точечный, плохо визуализирующийся. Кроме того, некроз при саркоидозе часто бывает фибриноидным, тогда как при инфекционном некрозе он часто бывает эозинофильным и зернистым («казеозным») или гнойным [1, 2, 24].

Помимо саркоидоза встречается т. н. неспецифическая саркоидная реакция в виде эпителиоидно-клеточного гранулематоза. Она обычно наблюдается в регионарных лечебных учреждениях, но может встречаться при псевдоопухолях, злокачественных новообразованиях, паразитарных заболеваниях, экзогенном аллергическом альвеолите, туберкулезе.

Гистологически саркоидная реакция отличается от изменений при саркоидозе ограниченностью и топической связью с указанными патологическими процессами [64].

Дифференциальная диагностика

Диагноз строится на исключении других заболеваний, перечень которых определяется преимущественной локализацией процесса. Инвазивные и гистологические методы также не истина в последней инстанции. Комбинация различных эндоскопических методов, безусловно, способствует диагностическому успеху, но выбор метода основан на уверенности клинициста в диагнозе «саркоидоз», возможных дифференциальных диагнозах, на основании результатов визуализации (вовлечении лимфатических узлов и/или паренхимы легкого) и возможных осложнений, связанных с различными методами. У пациентов с изолированной внутригрудной лимфаденопатией (I стадия) дифференциально-диагностический поиск чаще всего включает в себя саркоидоз, инфекции (например, туберкулезную или грибковую лимфаденопатию), лимфомы и другие опухоли легких и средостения. В этом случае проводят биопсию внутригрудных лимфоузлов, поскольку она имеет очень высокую диагностическую ценность для обнаружения гранулем (~ 80%) и при этом может быть подвергнута тщательному микробиологическому тестированию.

У пациентов с поражением как лимфатических узлов, так и легочной паренхимы на КТ (II стадия) спектр возможных дифференциальных диагнозов значительно шире: исключают туберкулез, опухолевые диссеминации, профессиональные заболевания, альвеолиты, поражения легких при заболеваниях соединительной ткани. Хотя биопсия лимфатических узлов остается информативной, трансбронхиальная биопсия легкого и БАЛ могут привести к альтернативным диагнозам и являются основными инвазивными диагностическими исследованиями у пациентов с изолированным паренхиматозным заболеванием легких (стадии III–IV).

При суставном синдроме исключают ревматоидный артрит и другие болезни системы соединительной ткани, а также более редкие симптомокомплексы, такие как синдром Блау, семейное мультисистемное гранулематозное воспаление и синдром Пертеса–Юнглинга, хронический доброкачественный гранулематоз. Болезнь Эрдгейма–Честера – редкий мультисистемный гистиоцитарный синдром неизвестной этиологии, поражающий обычно взрослых: гистиоцитарная инфильтрация вызывает боль в костях, ксантелазму и ксантому, экзофтальм, несахарный диабет, интерстициальные изменения в легких. При развитии изолированного паралича лицевого нерва саркоидоз необходимо отличать от синдрома Мелькерссона–Розенталя – редкой патологии, характеризующейся триадой из припухания лица и губ, рецидивирующего паралича лицевого нерва и «складчатого» языка.

При поражении глаз дифференциальную диагностику проводят прежде всего с туберкулезными иридоциклитом и увеитом. Дифференциальной диагностики требует также спленомегалия. При поражении ЦНС дифференциальный диагноз проводится с опухолевыми поражениями и туберкулемами головного мозга, которые имеют сходство с «саркоидомами» – скоплениями гранулем, образующими фокусы на КТ и МРТ. Саркоидоз включен в перечень дифференциально-диагностических заболеваний при синдроме внезапной смерти (саркоидоз сердца), при метроррагиях (саркоидоз матки), при семиномах (саркоидоз яичка и придатков), при галакторее неясного генеза (саркоидоз гипофиза) [1, 2, 24].

Саркоидоз органов дыхания

Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов при саркоидозе встречается наиболее часто – в 90% случаев. Ранее описанные признаки и результаты исследований посвящены прежде всего поражению дыхательной системы. Рентгенологические стадии саркоидоза (от 0 до IV) не отражают хронологической последовательности развития заболевания, но коррелируют с вероятностью того или иного исхода.

Стадия 0 характеризуется отсутствием изменений на рентгенограммах органов грудной клетки, встречается в 5–10% случаев, однако при проведении КТВР у ½ пациентов обнаруживают изменения легочной ткани. Кроме того, у 20–30% пациентов со стадией 0 саркоидоза встречаются нарушения функции внешнего дыхания, а у некоторых при биопсии легких выявляют характерные гранулемы.

Стадия I характеризуется 2-сторонним увеличением лимфатических узлов корней легких и средостения. Классически они расположены в корнях, паратрахеально и в аортопульмональном окне. У этих пациентов в 55% случаев при биопсии легких обнаруживают саркоидные гранулемы. КТВР при этой стадии позволяет обнаружить лимфаденопатию и в менее типичных местах, таких как переднее и заднее средостение или подмышечная область, а также кальцинацию лимфатических узлов. Стадия I нередко ограничивается только рентгенологическими проявлениями, спонтанная регрессия возможна в 55–90% случаев.

На стадии II при рентгенографии, наряду с 2-сторонней лимфаденопатией в корнях легких и/или средостении, выявляют изменения паренхимы легких, которые могут быть очаговыми (узловыми), ретикулярными (сетчатыми) или по типу «матового стекла». Возможно слияние очагов. Спонтанная регрессия вероятна у 40–70% пациентов с этой стадией.

На III стадии имеют место те же изменения в паренхиме, но отсутствует внутригрудная лимфаденопатия. 10–20% пациентов с этой стадией имеют шанс на спонтанную регрессию.

На IV стадии при рентгенографии выявляются фиброзные изменения. В средних и верхних зонах

легких развиваются «сотовые» изменения. Нередко объем верхних долей уменьшается в связи с их фиброзированием, происходит втягивание корней, формирование периферических булл и кистозных изменений. При IV стадии саркоидоза обструкция дыхательных путей может быть следствием смещения и искривления бронхов в результате грубых рубцовых

изменений. Спонтанная регрессия изменений при этой стадии невозможна. Примеры лучевого обследования, а также кожных проявлений саркоидоза представлены на рис. 1–13.

Эндоbronхиальное поражение является другим характерным проявлением легочного саркоидоза. Оно может быть подтверждено эндоbronхиальной



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов; I стадия



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких; II стадия



Рис. 2. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки того же пациента

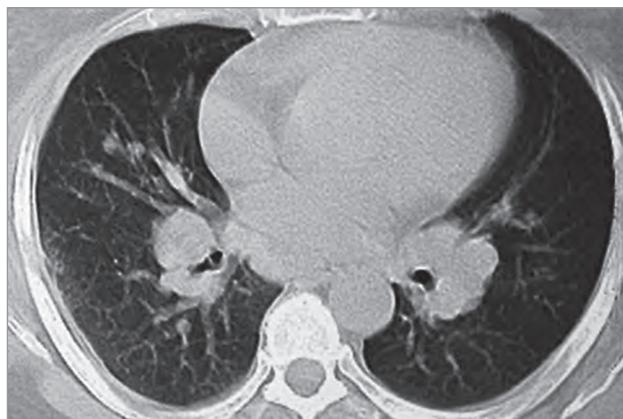


Рис. 4. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких; II стадия

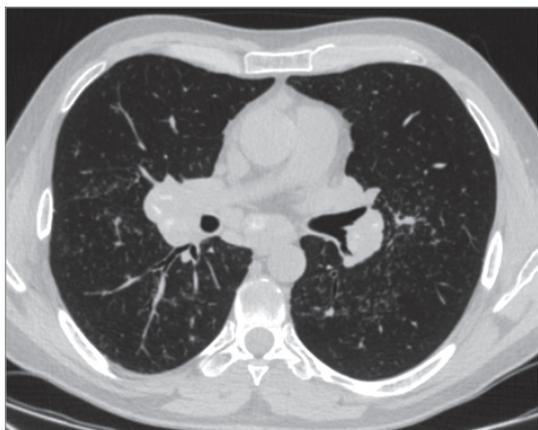


Рис. 5. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких; II стадия

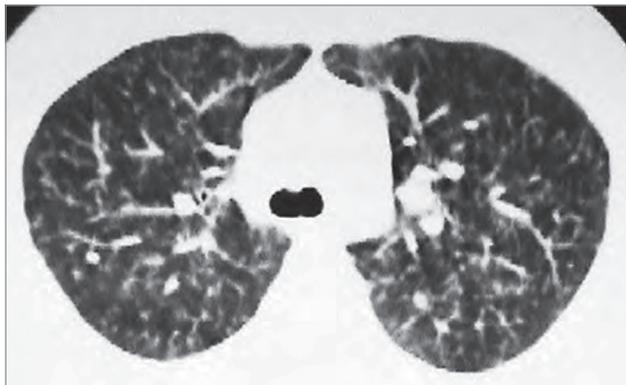


Рис. 6. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом легких; III стадия

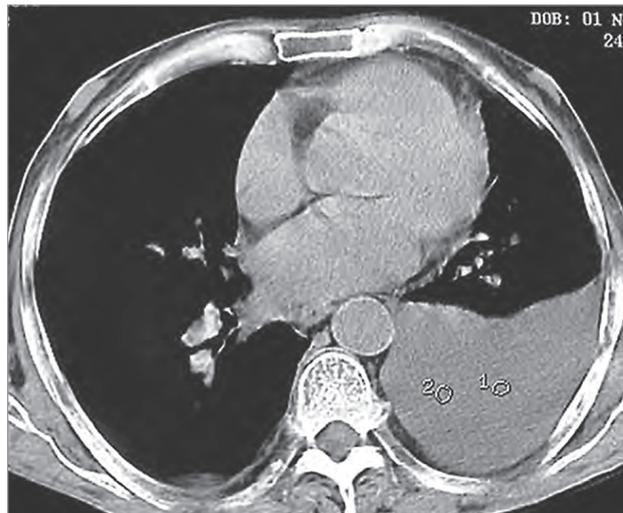


Рис. 9. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациента с левосторонним экссудативным плевритом при саркоидозе

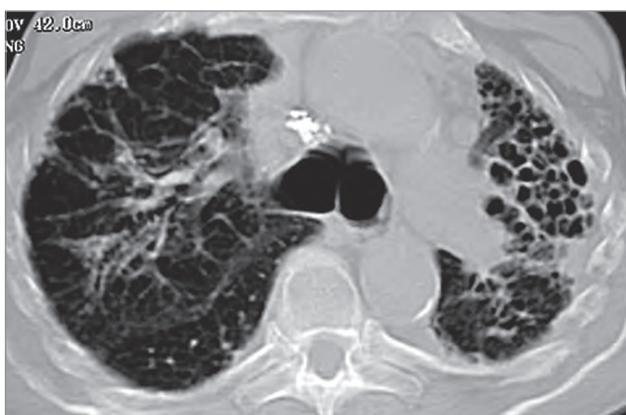


Рис. 7. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом IV стадии; картина «сотового легкого»

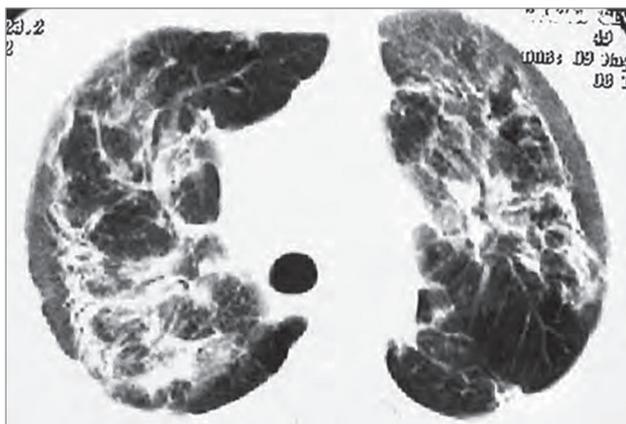


Рис. 8. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом IV стадии; преобладание фиброзных изменений в легких

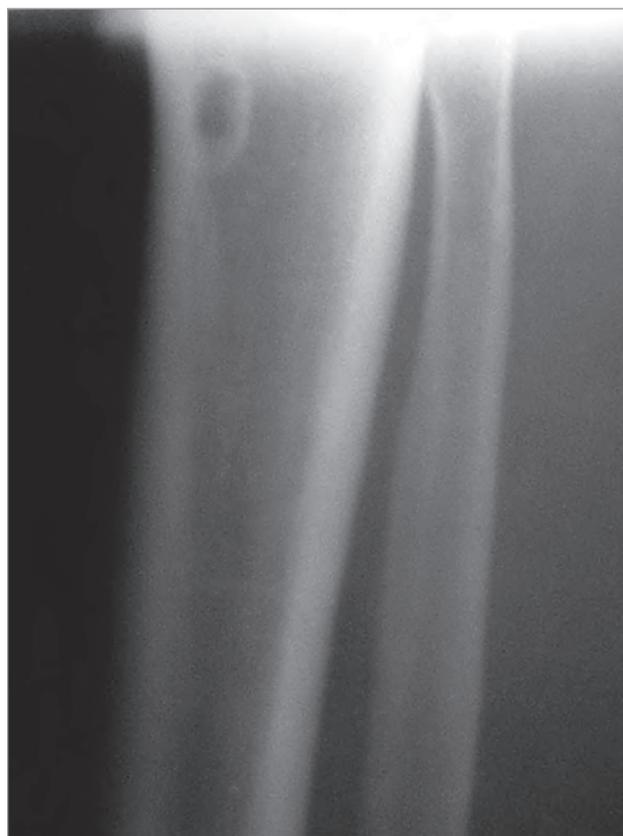


Рис. 10. Рентгенограмма берцовых костей пациентки с саркоидозом I стадии; кистозное образование в большой берцовой кости



Рис. 11. Узловатая эритема на нижней конечности у пациентки с синдромом Лефгрена



Рис. 12. Саркоидные элементы на коже предплечья, виден рубец в месте взятия биопсии. Саркоидоз кожи лица у той же пациентки

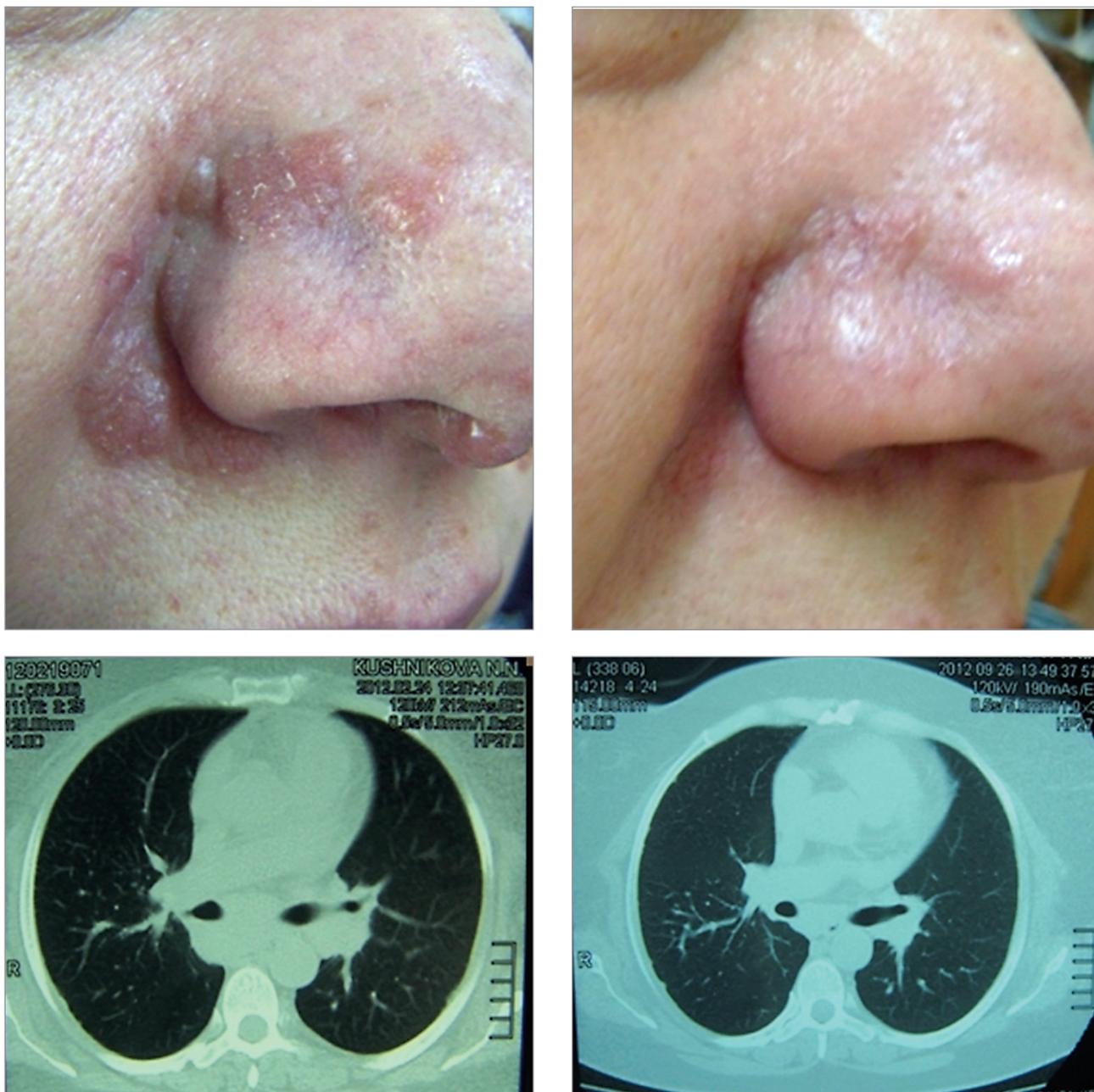


Рис. 13. Состояние кожи и изменений в легких у пациента с саркоидозом на фоне лечения метотрексатом

биопсией. Возможно развитие бронхостеноза, проявляющегося упорным кашлем, локальными хрипами и нарушением газообмена.

При саркоидозе возможно поражение плевры, включая плевральный выпот, утолщение плевры, образование узлов в ее листках, развитие пневмоторакса и хилоторакса. В большинстве случаев поражение одностороннее, чаще справа. Выпот обычно небольшой, в большинстве случаев это лимфоцитарный экссудат. Он может рассасываться спонтанно или под влиянием сГКС. Очаги в плевре и субплевральные буллы выявляют при КТВР. При развитии пневмоторакса целесообразность применения сГКС неоднозначна. Хилоторакс был описан в единичных случаях и являлся следствием обструкции грудного протока [1, 2, 24, 50].

Внелегочный саркоидоз

Саркоидоз способен поражать все органы и системы. Поскольку подробное описание внелегочных проявлений саркоидоза выходит за рамки данного издания, имеет смысл ограничиться краткой характеристикой (табл. 3) [1, 2, 24, 50].

Лечение

Цель лечения — предупреждение и устранение состояний, угрожающих здоровью и жизни пациентов в зависимости от преобладающей локализации саркоидоза. Этиотропная терапия не разработана.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1]. Показаниями для госпитализации в многопрофильный неинфекционный стационар являются:

Таблица 3. Основные внелегочные проявления саркоидоза

Локализация	Частота, %	Проявления
Печень	50–80	Гранулемы в биоптате обнаруживают часто, но пальпируемые изменения и нарушения функции находят у < 20% пациентов
Глаза	20–50	Увеит (передний и задний), снижение зрения. Узлы в конъюнктиве, увеличение слезных желез
Селезенка	10–40	Спленомегалия
Суставы, кости	25–39	Артралгия, острый и хронический артрит. Кистозные образования в костях
Периферические лимфатические узлы	33	Наиболее часто пальпируются шейные (чаще заднего треугольника, чем переднего), аксиллярные, эпитрохлеарные и паховые лимфатические узлы. Увеличенные узлы дискретны, подвижны, безболезненны, без изъязвлений и дренирующихся карманов
Кожа: узловатая эритема	6–30	Глубокий васкулит кожи, наиболее частый клинико-патологический вариант панникулита. В биоптате нет гранулемы
Кожа: другие поражения	25	Макулопапулярные изменения, подкожные узлы, <i>lupus pernio</i> , гипо- или гиперпигментация, келоид (изменения кожи представлены в иллюстрациях к разделу)
Кровь	4–20	Поражения костного мозга
ЛОР-органы	1–15	Поражается нос, реже – носовые кости и околоносовые пазухи: хронический насморк с затруднением дыхания, сухой ринит с корками. Саркоидоз носоглотки напоминает аденоиды. Саркоидоз небных миндалин обычно выявляется после тонзилэктомии как гистологическая находка. Саркоидоз гортани обычно проявляется диффузной инфильтрацией наружного кольца, полипоиди опухолевидными инфильтратами, приводящими к стенозу, иногда требующему трахеостомии. Поражение среднего уха, тугоухость, глухота, вестибулярные расстройства
Нервная система	10	Менингеальная инфильтрация и воспаление, энцефалопатия. Односторонний паралич лицевого нерва. Нейропатия мелких волокон
Почки	До 10	Нефролитиаз и его последствия, редко – интерстициальный нефрит
Эндокринные железы	5–8	Несахарный диабет, гиперпролактинемия. Гипотиреозидизм, гипогонадизм, гипoadrenalizm и нарушения роста
Околоушная слюнная железа	6	Односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез
Сердце	5	От доброкачественной аритмии или сердечных блокад разной степени до внезапной смерти
Мужские половые органы	< 1	Плотные эластичные образования в эпидидимисе. Редкие случаи поражения простаты и полового члена
Женские половые органы	< 1	Метроррагии. Бесплодие

- плановая госпитализация в целях первичной интенсивной диагностики, инвазивной диагностики (биопсии) и подбора начальной терапии;
- экстренная госпитализация пациентов с прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца) в целях оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии [1, 2].

Немедикаментозное лечение

Рекомендуется исключить стрессы, гиперинсоляцию, контакт с источниками инфекции (особенно туберкулеза), иммуностимулирующие воздействия, воздействие электромагнитных полей, лечебных грязей. Разгрузочная диетотерапия (лечебное голодание) применяется в РФ при I и II рентгенологических стадиях саркоидоза органов дыхания; отмечены ее иммунокорректирующее влияние, стимуляция коры надпочечников, антиоксидантный эффект. Исключение из диеты продуктов, содержащих кальций или исключение либо применение витамина D должно быть основано на результатах лабораторного исследова-

ния кальциевого обмена, уровня витамина D, паратгормона и денситометрии. Большую роль играет психологическая поддержка пациента, доступный контакт с лечащим врачом [1].

Медикаментозное лечение

Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии. Рекомендуется начать активную терапию саркоидоза при наличии 2 причин: 1) угрозы развития недостаточности органов и систем; 2) угрозы жизни или потери ее качества. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение. Активное наблюдение рекомендуется при морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, при отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, а также очевидных данных,

указывающих на быстрое прогрессирование заболевания. Поводом для активной иммуносупрессивной терапии служит прогрессирование поражения дыхательной системы на основании данных КТВР, спирометрии, DL_{CO} , выраженной гиперкальциурии либо гиперкальциемии, поражения глаз, сердца, нервной системы, кровеносной системы, почек, костей и обезображивающих поражений кожи. Синдром Лефгрена не является прямым показанием для начала иммуносупрессивной терапии, поскольку часто ассоциируется со спонтанной регрессией саркоидоза [1, 2, 24].

Алгоритм лечения саркоидоза приведен на рис. 14. Фармакологические классы препаратов, включенные федеральные клинические рекомендации в терапии саркоидоза, представлены в табл. 4 [1].

Альфа-токоферола ацетат (витамин Е) рекомендуется взрослым пациентам как препарат 1-й линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем. Эмпирически подобранная доза витамина Е 200–400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования. Согласно клиническим рекомендациям, альфа-токоферола ацетат назначают по 200 мкг 2 раза в сутки ≥ 6 мес. в виде монотерапии либо в сочетании с пентоксифиллином [1, 24, 65].

Пентоксифиллин рекомендуется взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене сГКС. При исполь-

Таблица 4. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

Фармакологический класс	Препараты
Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон**
	Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	Метотрексат*,**
Иммунодепрессанты	Азатиоприн*,**
	Хлорохин*
	Гидроксихлорохин*,**
	Микофенолата мофетил*,**
	Лефлуномид*,**
Циклофосфамид*,**	
Ингибиторы фактора некроза опухоли- α	Пентоксифиллин*,**
	Инфликсимаб*,**
	Адалимуаб*,**
Нестероидные противовоспалительные препараты (при наличии болевого синдрома, воспаления суставов)	Индометацин
	Диклофенак**
	Ибупрофен**
	Нимесулид
Эторикоксиб	
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)*

Примечание: * – применяется не в соответствии с инструкцией; ** – входит в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».



Рис. 14. Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; МТТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ЛЕФ – лефлуномид; ГХХ – гидроксихлорохин; НЯ – нежелательные явления; ЭТ – эфферентная терапия.

зовании этого препарата достоверно снижается уровень TNF- α и С-реактивного белка. Рекомендуется в сочетании с витамином Е и в виде монотерапии в дозировке 400–2 000 мг в сутки. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), слабости, головной боли, нарушений сна носят нетяжелый, иногда переходящий характер, чаще развиваются в 1-й мес. его применения [1, 66].

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты применяют как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве симптоматических средств, дозируемых согласно инструкции к соответствующему лекарственному препарату. Их рациональное применение при синдроме Лефгрена позволяет избежать раннего назначения гормонов.

Системные ГКС рекомендованы как препараты 1-й линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, либо при развитии *lupus pernio*. Риск нежелательных явлений высокий.

Логичной выглядит схема (рис. 15), предложенная еще в 1999 г. Майклом Джудсоном [67].

Назначение взрослым преднизолона (или эквивалентной дозы другого сГКС) рекомендуется утром *per os* в начальной дозе 20–40 мг в сутки в течение 4 нед., затем дозу снижают по 5 мг в месяц (ступенчато) до минимальной поддерживающей дозы (помогающей контролировать симптомы и препятствовать прогрессированию болезни), принимаемой в течение 12–24 мес. Через 3 мес. от начала лечения

необходимо оценить эффект сГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию. У детей лечение включает пероральный прием преднизолона, первоначально 1–2 мг/кг в сутки в течение 4–8 нед. в стартовой терапии, после чего дозу преднизолона следует постепенно снижать в течение 2–3 мес. (по 2,5–5,0 мг с интервалами в 3–5 дней). Результат – достижение соответствующей поддерживающей, т. е. наиболее низкой, дозы, позволяющей контролировать активность заболевания (обычно 0,3–0,6 мг/кг в сутки), которая часто находится в диапазоне 10–15 мг в сутки. У пациентов, получавших сГКС и закончивших их прием, чаще развиваются обострения (в 30–80%) случаев, чем у не получавших гормональную терапию. Начальная доза < 20 мг в сутки и курс < 6 мес., как правило, приводят к рецидивам. У бессимптомных пациентов без признаков прогрессии болезни необоснованное применение сГКС приводит к развитию нежелательных явлений, которые в большей степени нарушают качество жизни пациента и ухудшают прогноз, чем проявления саркоидоза. Применение сГКС может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления и уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности, инфекции. На время лечения сГКС рекомендуют питание с повышенным содержанием белков и калия, ограничение приема жидкости, поваренной соли, острых и сладких блюд. С целью защиты ЖКТ назначают ингибиторы протоновой помпы. Более высокие дозы сГКС применяются только при тяжелом полиорганном поражении: глаз, сердца, нервной системы, верхних дыхательных путей. Пульс-терапию метилпреднизолоном 1 000 мг в сутки внутривенно

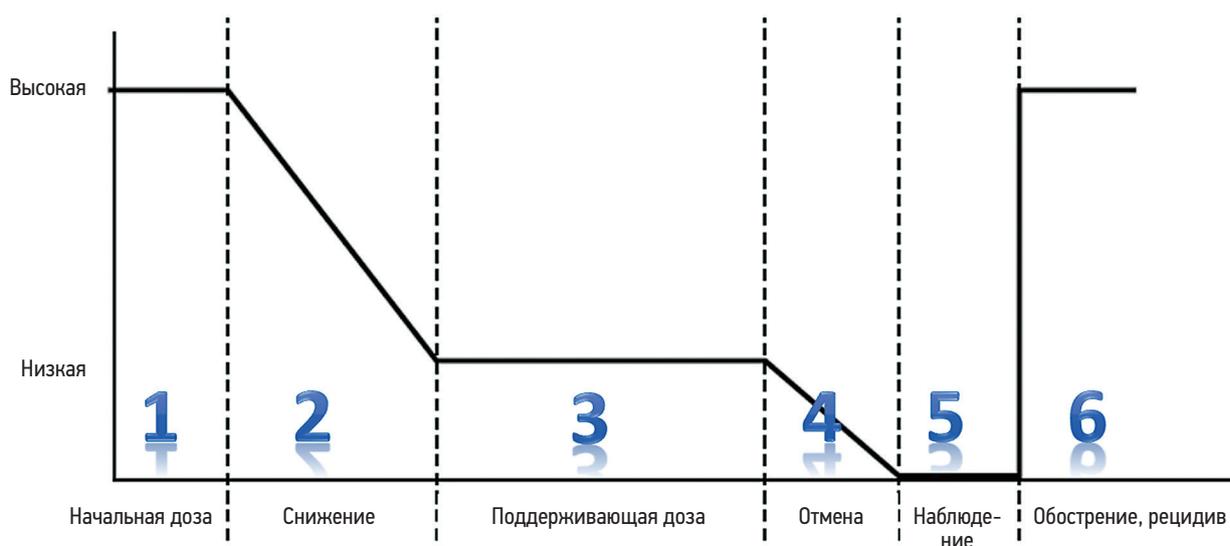


Рис. 15. Фазы применения системных глюкокортикостероидов при саркоидозе

Примечание: 1 – начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона на протяжении 4–6 нед.; 2 – 1–6 мес. от снижающей до поддерживающей дозы; 3 – поддерживающая доза 0,05–0,10 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона на протяжении 3–9 мес. от начала терапии; 4 – уход от гормональной терапии в течение 1–3 мес.; 5 – мониторинг возможного обострения и рецидива; 6 – лечение обострения или рецидива (то же, что и начальная терапия сГКС, но настоятельно рекомендуется дополнение препаратами, снижающими дозу сГКС).

в течение 3 дней (через день) применяют только в исключительных случаях, когда другие варианты лечения не дали результата [1, 2, 24, 68, 69].

Ингаляционные ГКС не рекомендуются в качестве основной терапии саркоидоза, поскольку это заболевание является системным, а не только легочным. Они показаны при выраженном кашлевом синдроме и при саркоидозе гортани, а их сочетание с бронхолитиками возможно только при доказанном спирометрией бронхообструктивном синдроме [1, 2, 24].

Репозиторий кортикотропина в виде геля *Achtar*[®] (*Mallinckrodt Inc.*, США) в РФ не используется. Однако это направление исследований представляет практический интерес. Адренкортикотропный гормон (АКТГ) – полипептидный гормон передней доли гипофиза – стимулирует выработку кортикостероидов корой надпочечников. Секретция АКТГ находится под контролем кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберина) гипоталамуса. В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании подкожное введение этого геля пациентам с саркоидозом легких в течение 24 нед. позволило значимо улучшить состояние пациентов, а у части больных – отменить сГКС [70].

Метотрексат рекомендуется детям и взрослым как лечение 2-й линии при рефрактерности к сГКС, отказе пациента от сГКС и побочных реакциях, вызванных сГКС, как средство снижения дозы таких препаратов. Рекомендован прием внутрь в дозе 10–15 мг 1 раз в неделю. Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием метотрексата до 25 мг в неделю. Препарат обладает тератогенностью, гепатотоксичностью. Одновременно с приемом МТТ рекомендуют прием внутрь фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (через ≥ 24 ч после приема МТТ). Длительность терапии составляет ≥ 6 мес. В настоящее время проводится проспективное, рандомизированное, многоцентровое сопоставление метотрексата с преднизолоном в качестве препарата 1-й линии [1, 71–73].

Азатиоприн рекомендован с ≥ 3 лет в качестве препарата 2-й линии в дозе 100–200 мг в сутки в течение ≥ 6 мес. По эффективности и безопасности уступает МТТ. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкомии [2, 74].

Лефлуноמיד рекомендован лицам в возрасте ≥ 18 лет как препарат 2-й линии в дозе 10–20 мг в сутки, эффект наступает спустя ≥ 3 мес. от начала приема. Обладает тератогенностью, гепатотоксичностью, может поднимать артериальное давление. Общий (клинический) анализ крови развернутый, необходима оценка функции печени и почек до начала лечения и каждые 1–3 мес. лечения лефлуноמידом [1, 2, 74].

Микофенолата мофетил рекомендуется назначать лицам в возрасте ≥ 12 лет (площадь тела – 1,25 м²)

начиная с 500 мг 2 раза в день. Затем дозу увеличивают до 750–1 000 мг 2 раза в день как препарат 2-й линии при саркоидозе легких, а при саркоидозе кожи – в виде монотерапии и в сочетании с сГКС. У каждого пятого пациента препарат может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент получает стабильную дозу, общий (клинический) развернутый анализ крови следует выполнять регулярно [1, 2, 74].

Циклофосфамид рекомендован как препарат 2-й линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500–1 000 мг внутривенно каждые 3–4 нед. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе этот препарат наиболее часто вызывает развитие инфекционных осложнений [1, 73].

Хлорохин и гидроксихлорохин в настоящее время рекомендуются только при нетяжелых вариантах саркоидоза кожи, глаз и гиперкальциемии. Лечение хлорохином начинают с 750 мг в сутки в течение 6 мес., затем дозу снижают до 250 мг в сутки. Гидроксихлорохин пациентам в возрасте ≥ 6 лет назначают с дозы 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки. Курс лечения составляет 6–12 мес. Хлорохин более токсичен, чем гидроксихлорохин. При легочном саркоидозе препараты этой группы не рекомендуются в качестве стартовой терапии ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия) [1, 2, 74].

Биологическая терапия. Не рекомендуются для широкого клинического применения ингибиторы TNF- α (инфликсимаб и адалимумаб) и рассматриваются как препараты 3-й линии при легочном саркоидозе, рефрактерном к другим методам лечения, в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Эти препараты сами могут быть причиной развития саркоидной реакции, а также создают риск реактивации туберкулеза. В качестве препарата 3-й линии предложен ритуксимаб [2, 74].

Антифибротическая терапия (нинтеданиб) при саркоидозе имеет пока ограниченную доказательную базу. Рекомендуется только взрослым и только пациентам с IV лучевой стадией саркоидоза в течение последних 6 мес. при прогрессировании изменений, сходных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ): наличия «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов, участков цирроза, снижения ФЖЕЛ и DL_{co} [1, 2].

Экстракорпоральные методы лечения одобрены отечественными клиническими рекомендациями. Плазмаферез рекомендован больным с рецидивирующим течением саркоидоза, плохой переносимостью сГКС, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.). В лечении пациентов с саркоидозом используют лимфоцитаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов, который часто совмещают с плазмаферезом. Курс лечения включает 2–3 процедуры с интервалами по 7 дней [1].

Профилактика и наблюдение

Меры профилактики не разработаны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоза состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении.

Впервые выявленным пациентам в 1-й год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 мес., при стабилизации процесса во 2-й год — каждые 6 мес., далее — 1 раз в год. При наличии рецидивов рекомендован режим наблюдения каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем — при стабилизации 1 раз в год. В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение каждые 3 мес. в течение 2 лет, впоследствии, при стабилизации процесса, — каждые 6 мес. в течение 2 лет, затем 1 раз в год. Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения. Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно [1, 24].

Обучение пациентов. Важно обеспечить пациента объективной информацией о саркоидозе и донести до него, что это не туберкулез и он не заразен. Это не опухоль (созвучность с «саркомой» настораживает пациентов), лечение направлено на следствие, а не причину. В некоторых случаях требуется помощь психотерапевта. Неверное представление о собственном заболевании, пребывание в противотуберкулезных стационарах приводят к снижению качества жизни больных до уровня пациентов онкологического профиля [1, 24].

Прогноз

Прогноз благоприятный при остром начале саркоидоза в молодом возрасте у пациентов, не получавших сГКС, при бессимптомном стабильном течении саркоидоза I–II стадий вероятность спонтанной регрессии — до 70%. Неблагоприятен прогноз при внутригрудном саркоидозе II–III стадий с нарастающей дыхательной недостаточностью, особенно при выявлении заболевания в возрасте > 40 лет, вероятность спонтанной регрессии — ≤ 30%. При саркоидозе IV стадии формируется «сотовое легкое», вероятность спонтанной регрессии отсутствует. У части пациентов фиброз является завершением процесса и не требует лечения, но у некоторых больных прогрессия саркоидоза расширяет зоны фиброза. При поражении сердца вследствие поражения его проводящей системы постоянно существует угроза внезапной смерти.

Применение сГКС облегчает состояние больного, приводит к длительной или краткосрочной ремиссии, но не влияет на 10-летний прогноз течения заболевания и может сопровождаться серьезными побочными реакциями. К факторам ухудшения прогноза относят длительное пребывание в противотуберкулезных стационарах.

Наиболее вероятными факторами риска реактивации саркоидоза считают возраст > 40 лет, генерализованное полиорганное поражение, неадекватное лечение, гипотиреоз [1, 2, 24].

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32(6): 806–833. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
2. Sarcoidosis. ERS monography / ed. F. Bonella, D.A. Culver, D. Israël-Biet. European Respiratory Society, 2022.
3. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur. Respir. J. 1999; 14(4): 735–737.
4. Spagnolo P. Sarcoidosis: a critical review of history and milestones. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015; 49(1): 1–5. doi: 10.1007/s12016-015-8480-0.
5. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. Curr. Opin. Pulm. Med. 2020; 26(5): 527–534. doi: 10.1097/MCP.0000000000000715.
6. Rossides M., Darlington P., Kullberg S., Arkema E.V. Sarcoidosis: epidemiology and clinical insights. J. Intern. Med. 2023; 293(6): 668–680. doi: 10.1111/joim.13629.
7. Seedahmed M.I., Baugh A.D., Albirair M.T. et al. Epidemiology of sarcoidosis in U.S. veterans from 2003 to 2019. Ann. Am. Thorac. Soc. 2023. 20(6):797–806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202206-515OC.
8. Бородина Г. Л. Эпидемиология, клиника и диагностика саркоидоза в Республике Беларусь. Туб. соц.-знач. забол. 2019; 2: 16–23.
9. Метельский С.М., Гомбалецкий Д.В., Куневич Е.О. Эпидемиология и клинические аспекты саркоидоза в вооруженных силах Республики Беларусь. Военно-мед. журн. 2021; 5: 19–25.
10. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Гуменюк Г.Л. и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения. Укр. тер. журн. 2014; 2(41): 95–100.
11. Hena K.M. Sarcoidosis epidemiology: race matters. Front. Immunol. 2020; 11: 537382. doi: 10.3389/fimmu.2020.537382.
12. Desbois A.C., Shor N., Chapelon C. et al. Atteinte neurologique de la Sarcoidose: stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles [Neurological involvement of sarcoidosis: current diagnostic and therapeutic strategies]. Rev. Med. Interne. 2023; 44(3):123–132. French. doi: 10.1016/j.revmed.2023.01.013.
13. Gayen S., Sosa D.F., Zheng M. et al. Lung transplantation waitlist mortality among sarcoidosis patients by lung allocation score grouping. Transplant Proc. 2023; 55(2): 440–445. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.01.018.

14. Strambu I.R. Challenges of cardiac sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 999066. doi: 10.3389/fmed.2023.999066.
15. Arshad A., Riaz M., Naseem Z. et al. Clinical spectrum of sarcoidosis in patients at a tertiary care hospital, Pakistan: ten-year follow-up study. *J. Pak. Med. Assoc.* 2022; 72(8): 1491–1496. doi: 10.47391/JPMA.2382.
16. Калачева Т.П., Федосенко С.В., Денисова О.А. и др. Клинико-функциональные особенности течения саркоидоза органов дыхания в реальной практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 204–212. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-204-212.
17. Русаков Н.В., Мухин Н.А, Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария*. 2012; 4: 16–18.
18. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А. и др. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998–2008). Сб. трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: Дизайн-пресс, 2009. Реф. 244: 216–217.
19. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико-лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. *Визуализ. мед.* 2022; 4(1): 16–25.
20. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю. и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестн. совр. клин. мед.* 2013; 6(2): 42–46.
21. Смирнова М.С., Бережонова С.Г. Стандартизация медицинской помощи пациентам с саркоидозом. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2018; 1–2: 14–4. doi: 10.26347/1607-2502201801-02014-019.
22. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестн. совр. клин. мед.* 2015; 8(5): 18–26.
23. Jamilloux Y., Bonnefoy M., Valeyre D. et al. Elderly-onset sarcoidosis: prevalence, clinical course, and treatment. *Drugs Aging*. 2013; 30(12): 969–978. doi: 10.1007/s40266-013-0125-5.
24. Саркоидоз: монография / под ред. А.А. Визеля. М.: Атмосфера, 2010.
25. Masoud S., Mihan P., Named M. et al. The presence of mycobacterial antigens in sarcoidosis associated granulomas. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017; 34: 236–241.
26. Fang C., Huang H., Xu Z. Immunological evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0154716. doi: 10.1371/journal.pone.0154716.
27. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения. *Пробл. туб.* 1996; 6: 64–68.
28. Baker M.C., Vágó E., Tamang S. et al. Sarcoidosis rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults: a natural experiment using Danish registers. *Semin Arthritis Rheum*. 2023; 60: 152205. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152205.
29. Beijer E., Seldenrijk K., Meek B. et al. Detection of *Cutibacterium acnes* in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00930–2020.
30. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Роль факторов окружающей среды и профессии в формировании и течении саркоидоза. *Практ. пульмонология*. 2022; 1: 24–31.
31. Izbicki G., Chavko R., Banauch G.I. et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007; 131(5): 1414–1423. doi: 10.1378/chest.06-2114.
32. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Анализ влияния возможных факторов окружающей среды и профессии на течение заболевания у пациентов с саркоидозом. *Практ. пульмонология*. 2022; 2: 25–32.
33. Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М. и др. Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания. *Тер. архив*. 2021; 93(3): 260–264. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200637.
34. Morar R., Duarte R., Wadee A.A., Feldman C. HLA class I and class II antigens in sarcoidosis. *S. Afr. Med. J.* 2022; 112(12): 904–910. doi: 10.7196/SAMJ.2022.v112i12.16586.
35. Lahtela E., Wolin A., Pietinalho A. et al. Disease marker combination enhances patient characterization in the Finnish sarcoidosis patients. *Respir. Med.* 2017; 132: 92–94. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.014.
36. Sari G., Kurt E., Saydam F. et al. Association between I/D polymorphism in the ACE gene and sarcoidosis in Turkish patients. *Cytotechnology*. 2015; 67(6): 1067–1072. doi: 10.1007/s10616-014-9747-7.
37. Балионис О.И., Никитин А.В., Аверьянов А.В. Генетические предикторы течения саркоидоза легких в российской популяции. *Вестн. совр. клин. мед.* 2022; 15(4): 18–25. doi: 10.20969/VSKM.2022.
38. Dehara M., Sachs M.C., Grunewald J. et al. Modifiable lifestyle risk factors for sarcoidosis: a nested case-control study. *ERJ Open Res*. 2023; 9(2): 00492–2022. doi: 10.1183/23120541.00492-2022.
39. Крюков Е.В., Антипушина А.А., Зайцев А.А. Саркоидоз – актуальная проблема различных силовых ведомств. *Вест. Рос. военно-мед. акад.* 2016; 4(56): 224–227.
40. Xu C., Nery P.B., Wiefels C. et al. Negative association of smoking history with clinically manifest cardiac sarcoidosis: a case-control study. *CJC Open*. 2022; 4(9): 756–762. doi: 10.1016/j.cjco.2022.06.001.
41. Srinivasan M., Thangaraj S.R., Arzoun H. et al. The association of lung cancer and sarcoidosis: A systematic review. *Cureus*. 2022; 14(1): e21169. doi: 10.7759/cureus.21169.
42. Nienhuis W, Grutters J. Potential therapeutic targets to prevent organ damage in chronic pulmonary sarcoidosis. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2022; 26(1): 41–55. doi: 10.1080/14728222.2022.2022123.

43. Zhang H., Costabel U., Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front Immunol.* 2021; 12: 788502. doi: 10.3389/fimmu.2021.788502.
44. Зинченко Ю.С., Старшинова А.А., Малкова А.М. и др. Особенности ведения больных саркоидозом с аутоиммунным характером воспаления. *Рос. журн. перс. мед.* 2022; 2(1): 93–103. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-93-103.
45. Kudryavtsev I., Zinchenko Y., Starshinova A. et al. Circulating regulatory t cell subsets in patients with sarcoidosis. *Diagnostics.* 2023; 13: 1378. doi: 10.3390/diagnostics13081378.
46. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 898–909.
47. Sève P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells.* 2021; 10(4): 766. doi: 10.3390/cells10040766.
48. Kahlmann V., Moor C.C., van Helmond S.J. et al. Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11(3): 265–272. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00387-3.
49. Møller J., Hilberg O., Bendstrup E. Fatigue in patients with sarcoidosis in Denmark. *Lung.* 2023; 201(1): 103–110. doi: 10.1007/s00408-023-00602-0.
50. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C. et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(8): e26–e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
51. Quijano-Campos J.C., Sekhri N., Thillai M., Sanders J. Health-related quality of life in cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Eur. Heart J. Open.* 2023; 3(2): oead009. doi: 10.1093/ehjopen/oead009.
52. Kamenova A., Sathyamoorthy T., Bain G. et al. Bilateral mediastinal lymphadenopathy with cough and shortness of breath. *Breathe (Sheff).* 2022; 18(4): 220218. doi: 10.1183/20734735.0218-2022.
53. Mpika G.S.M., Koumeka P.P., Amro L. Multisystemic sarcoidosis revealed by a Heerfordt syndrome: case report. *Pan. Afr. Med. J.* 2022; 42:159. doi: 10.11604/pamj.2022.42.159.34073.
54. Flores R., Caridade S. Löfgren Syndrome: clinical presentation, clinical course, and literature review. *Cureus.* 2023; 15(1): e33651. doi: 10.7759/cureus.33651.
55. Nwebube C.O., Bou G.A., Castilho A.J., Hutto S.K. Facial nerve palsy in neurosarcoidosis: clinical course, neuroinflammatory accompaniments, ancillary investigations, and response to treatment. *J. Neurol.* 2022; 269(10): 5328–5336. doi: 10.1007/s00415-022-11189-6.
56. Zhang H., Huang X., Zhou Y., Zhan Y. Subcutaneous sarcoidosis with a rare presentation of multiple nodules in lungs. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2023; 66(1): 211–213. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_877_21.
57. Régis C., Benali K., Rouzet F. FDG PET/CT Imaging of Sarcoidosis. *Semin. Nucl. Med.* 2023; 53(2): 258–272. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.08.004.
58. Сивокочов И.В., Ловачева О.В., Шмелев Е.И. Современные возможности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Доктор.Ру.* 2012; 8(76): 24–27.
59. Groen-Hakan F., Eurelings L., Rothova A. et al. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with a first episode of uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103(9): 1296–1300.
60. Papanikolaou I., Shigemitsu H., Afthinos A. Immune status in sarcoidosis: one size does not fit all. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020; 90(3). doi: 10.4081/monaldi.2020.1306.
61. Khassawneh B., Zhu C., Barkes B. et al.; GRADS investigators. Autoantibody profile in sarcoidosis, analysis from the GRADS sarcoidosis cohort. *PLoS One.* 2022; 17(10): e0274381. doi: 10.1371/journal.pone.0274381.
62. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и др. Возможности иммунологических методов дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. *Журн. инфектол.* 2015; 7(2): 98–104.
63. Starshinova A., Dovgalyk I., Malkova A. et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int. J. Mycobacteriol.* 2020; 9(4): 335–346. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_131_20.
64. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология.* 2017; 27(2): 250–261. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261.
65. Визель А.А., Калвер Д.А., Визель И.Ю. и др. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование. *Туберкулез и болезни легких.* 2020; 98(10): 33–40. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40.
66. Vizel A., Vizel I. Combination of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of sarcoidosis: retrospective analysis. *Europ. Resp. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): OA1770.
67. Judson M.A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest.* 1999; 115(4): 1158–1165. doi: 10.1378/chest.115.4.1158.
68. Rahaghi F.F., Baughman R.P., Saketkoo L.A. et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(155): 190146. doi: 10.1183/16000617.0146-2019.
69. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(6): 2004079. doi: 10.1183/13993003.04079-2020.
70. Mirsaedi M., Baughman R.P., Sahoo D., Tarau E. Results from a phase 4, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of repository corticotropin injection for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Pulm. Ther.* 2023; 19: 1–17. doi: 10.1007/s41030-023-00222-2.
71. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations

for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 545–561.

72. Kahlmann V., Janssen Bonás M., Moor C.C. et al.; Collaborating investigators. Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20(1): 271. doi: 10.1186/s12890-020-01290-9.

73. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Пульмонология.* 2020; 30(2): 213–218. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218.

74. El Jammal T., Jamilloux Y., Gerfaud-Valentin M. et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther. Clin.*

Risk. Manag. 2020; 16: 323–345. doi: 10.2147/TCRM.S192922.

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465, Author ID: 195447, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор Российской академии естествознания; доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (SPIN: 6000-3813, Author ID: 246946, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)