

# Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»  
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»  
Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество»

*А.Г.Чучалин*<sup>1</sup>, *С.Н.Авдеев*<sup>2,3</sup>, *З.Р.Айсанов*<sup>1</sup>, *О.П.Баранова*<sup>4</sup>, *С.Е.Борисов*<sup>5</sup>, *Н.А.Генне*<sup>2</sup>, *А.А.Визель*<sup>6</sup>,  
*И.Ю.Визель*<sup>6</sup> ✉, *А.А.Зайцев*<sup>7</sup>, *Н.Ю.Кравченко*<sup>8</sup>, *М.М.Илькович*<sup>4</sup>, *О.В.Ловачева*<sup>9</sup>, *А.Б.Малахов*<sup>2</sup>,  
*А.Г.Малаявин*<sup>10</sup>, *Д.В.Петров*<sup>11</sup>, *В.В.Романов*<sup>12</sup>, *И.В.Сивокозов*<sup>12</sup>, *М.В.Самсонова*<sup>3,13</sup>, *И.П.Соловьева*<sup>2</sup>,  
*И.Э.Степанян*<sup>12</sup>, *С.А.Терпигорев*<sup>14</sup>, *И.Е.Тюрин*<sup>15</sup>, *Л.Я.Французевич*<sup>1,16</sup>, *А.Л.Черняев*<sup>1,3,17</sup>, *Е.И.Шмелев*<sup>12</sup>,  
*Н.М.Шмелева*<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- <sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»: 107076, Россия, Москва, ул. Стромьинка, 10
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- <sup>8</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9
- <sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- <sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, 12
- <sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- <sup>13</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- <sup>14</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- <sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1
- <sup>16</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1
- <sup>17</sup> «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3

## Резюме

Саркоидоз является полиорганным гранулематозом неизвестной природы. При помощи современных методов диагностики это заболевание возможно выявить на ранних стадиях. Для установления диагноза на основании сопоставления лучевых, клинических, морфологических и функциональных данных при отсутствии специфических маркеров требуется комплексный подход. Варианты течения саркоидоза без поражения органов дыхания представляют значительные трудности. Во избежание раннего назначения гормонов и цитостатических препаратов и, наоборот, в целях своевременного реагирования на прогрессирование и угрожающие состояния крайне актуаль-

но понимание времени и средств начала лечения саркоидоза. **Методы.** Клинические рекомендации созданы на основании анализа данных последних исследований саркоидоза, опубликованных на русском и английском языках. Каждый тезис-рекомендация по проведению диагностических и лечебных мероприятий оценивается по шкалам оценки уровня достоверности доказательств (1–5) и убедительности рекомендаций (по категориям А, В, С). Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике, тактике терапии, справочные материалы по использованию рекомендуемых препаратов. Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, фтизиатры, ревматологи, дерматологи, специалисты лучевой диагностики, иммунологи, клинические фармакологи. **Заключение.** По данным представленных клинических рекомендаций освещаются современные сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и тактике ведения пациентов с саркоидозом. Одобрены решением Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (2022).

**Ключевые слова:** саркоидоз, диагностика, клинические проявления, лечение.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2022

Для цитирования: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигоров С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

## Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”

All-Russian Public Organization “Pediatric Respiratory Society”

*Alexander G. Chuchalin*<sup>1</sup>, *Sergey N. Avdeev*<sup>2,3</sup>, *Zaurbek R. Aisanov*<sup>1</sup>, *Olga P. Baranova*<sup>4</sup>, *Sergey E. Borisov*<sup>5</sup>, *Natal'ya A. Geppe*<sup>2</sup>, *Aleksandr A. Vizel*<sup>6</sup>, *Irina Yu. Vizel*<sup>6</sup> ✉, *Andrey A. Zaicev*<sup>7</sup>, *Natalya Y. Kravchenko*<sup>8</sup>, *Mikhail M. Ilkovich*<sup>4</sup>, *Ol'ga V. Lovacheva*<sup>9</sup>, *Aleksandr B. Malakhov*<sup>2</sup>, *Andrey G. Malyavin*<sup>10</sup>, *Dmitriy V. Petrov*<sup>11</sup>, *Vladimir V. Romanov*<sup>12</sup>, *Ilya V. Sivokozov*<sup>12</sup>, *Mariya V. Samsonova*<sup>3,13</sup>, *Irina P. Solovieva*<sup>2</sup>, *Igor' E. Stepanyan*<sup>12</sup>, *Stanislav A. Terpigorev*<sup>14</sup>, *Igor E. Tyurin*<sup>15</sup>, *Layne Ya. Frantsuzевич*<sup>1,16</sup>, *Andrey L. Chernyaev*<sup>1,3,17</sup>, *Evgeniy I. Shmelev*<sup>12</sup>, *Natalia M. Shmeleva*<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

<sup>5</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “Moscow City Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis, Moscow City Department of Healthcare: ul. Stromynka 10, Moscow, 107076, Russia

<sup>6</sup> Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

<sup>7</sup> Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospi'tal'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

<sup>8</sup> State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow City Department of Healthcare”: ul. Sharikopodshipnikovskaya 9, Moscow, 115088, Russia

<sup>9</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

<sup>10</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>11</sup> Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

<sup>12</sup> Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

<sup>13</sup> State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

<sup>14</sup> M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

<sup>15</sup> Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>16</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

<sup>17</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

## Abstract

Sarcoidosis is a multi-organ granulomatosis of unknown origin. Modern diagnostic methods allow detecting this disease at an early stage. The absence of specific markers requires a comprehensive approach to diagnosis based on comparison of radiation, clinical, morphological and functional data. The course of sarcoidosis without damage to the respiratory system presents significant difficulties. It is extremely important to understand the time and means of starting Sarcoidosis's treatment to avoid the early initiation of hormones and cytostatics and, on the other hand, to timely respond to progression and threatening conditions. **Methods.** Clinical recommendations are based on the analysis of Russian and English publications of the latest sarcoidosis research. The target audience of these clinical guidelines are therapists, general practitioners, pulmonologists, TB doctors, rheumatologists, dermatologists, radiation diagnosticians, immunologists, and clinical pharmacologists. Each thesis-recommendation for diagnosis and treatment is evaluated on an 1 to 5 scale of levels of evidence and an A, B, C scale of the grades of recommendations. The clinical guidelines also contain comments and explanations for the theses-recommendations, diagnostic algorithms, treatment strategies, reference materials on the use of recommended drugs. **Conclusion.** Current information on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and management strategies for patients with sarcoidosis are covered in the presented clinical guidelines. Approved by the decision of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (2022).

**Key words:** sarcoidosis, diagnosis, clinical manifestations, treatment.

**Conflict of interests.** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding.** All members of the Working Group confirmed the lack of financial support, which should be reported.

© Chuchalin A.G. et al., 2022

For citation: Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Zaicev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tyurin I.E., Frantsuzovich L.Ya., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833

## Термины и определения

**Гранулема** — очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка.

**Гранулема саркоидная** (*granuloma sarcoideum*) — возникающая в лимфатических узлах (ЛУ) и внутренних органах при саркоидозе; состоит из эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гигантских многоядерных клеток Пирогова—Лангханса и инородных тел.

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

**Синдром Хеерфордта—Вальденстрема** — вариант острого течения саркоидоза, проявляющийся увеитом, паротитом, лихорадкой и в ряде случаев сопровождается параличом лицевого нерва (паралич Белла).

**Саркоидная реакция** — образование в различных органах и тканях локализованных групп эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул саркоидного типа в ответ на экзогенные факторы различного происхождения (например, импланты, татуировки) при применении интерферонов (IFN), а также перифокально (при злокачественных опухолях, паразитарных заболеваниях). Отличается от саркоидоза наличием только локальных изменений при отсутствии поражения других органов и систем.

**Легочная артериальная гипертензия** — клинический синдром, характеризуемый повышением среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца.

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Саркоидоз** — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся обра-

зованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1, 2].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Факторы риска и потенциальные этиологические факторы.** Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействие факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм [2]. По результатам исследования геномных ассоциаций выявлены наследственные факторы, оказывающие влияние на вероятность развития саркоидоза и многообразие его клинических проявлений. Генами-кандидатами однонуклеотидного полиморфизма *восприимчивости к саркоидозу* в генах, связанных с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL)-1A, IL-12B, IL-18, BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, интерферон (IFN)- $\gamma$ , XAF1, SLC11A2 или фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Повышенный риск развития саркоидоза связан с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (*ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA* и *ZNF415*).

С клиническими проявлениями саркоидоза связаны аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лефгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — с тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене *NOD2* — с развитием саркоидоза в детском возрасте [3]. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза [4].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относятся присутствие ряда бак-



терий — микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулеза [5], пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*) [6], возбудителя болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*) [7]. По данным системного обзора литературы и метаанализа подтверждена потенциальная роль именно этих возбудителей как триггеров саркоидоза, тогда как данные о роли микоплазм, риккетсий и вирусов оказались неубедительными [8].

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

По данным многочисленных наблюдений показано, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и др.).

### 1.2.1. Патогенез

**Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул.** В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты, Т-хелперы-1 (Th1), Th17, Т-регуляторные (Treg) клетки и В-клетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы [11]. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Treg. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия IFN- $\gamma$  в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и TNF- $\alpha$ . Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4 Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4 служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген / триггер исчез [12]. Снижение активности саркоидоза обычно сочетается с редукцией выраженности альвеолита. В типичных случаях формируются компактные неказеифицирующие эпителиоидноклеточные гранулемы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [13]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании саркоидоза на животных [14]. В патогенезе

иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционных факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определенную роль может играть оксидативный стресс [15]. Роль оксидативного стресса показана также и при кардиосаркоидозе [16]. Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$  (кальцитриол), что приводит к гиперкальциемии (2–10 % пациентов) или гиперкальциурии (6–30 % пациентов) и, как следствие, — мочекаменной болезни и почечной недостаточности [2, 17].

### 1.2.2. Нарушение функции органов и систем

Механизмы патогенеза нарушений функции легких при саркоидозе различны. Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол либо их сдавления увеличенными ЛУ [18, 19]. Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием легочного фиброза и «сотового легкого». Достоверная связь установлена между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом) [19, 20]. Локализация гранул в миокарде, реже — в пери-, эпи-, эндокарде, межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти [1]. При локализации гранул в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге наблюдаются неврологические нарушения широкого спектра — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента [21].

**Легочная гипертензия (ЛГ).** Патогенез ЛГ при саркоидозе связан с гранулематозной инфильтрацией легочных сосудов, в т. ч. капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным веществам и компрессии легочной артерии увеличенными ЛУ средостения. В терминальной стадии саркоидоза ЛГ связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях [22].

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве (2012) соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2,8 (средний возраст мужчин — 42 года; женщин — 53 года). Распространенность саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями 8,2–1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы. Среди мужчин наибольший показатель распространенности составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского

населения [23]. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространенность саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге изменялись от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения соответственно. Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66 %). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0 % пациентов [24]. В Омске в 2003–2011 гг. наблюдались пациенты с саркоидозом ( $n = 295$ ), все диагнозы у которых были верифицированы, распространенность составила 24,6 на 100 тыс. населения, соотношение женщин и мужчин составляло 1,95. При этом заболевание I стадии по данным рентгенографии диагностировано у 10,6 % пациентов, II – у 75,3 %, III – у 9,3 %, IV – у 4,8 %. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловая эритема, артралгии, лихорадка) отмечен в 11 (3,73 %) случаях [25]. В Республике Татарстан (2014) распространенность саркоидоза составляла 51,35 на 100 тыс., а заболеваемость – 2,72 на 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 % [26]. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1‰, а военнослужащих по контракту – 3,5‰. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники – 81,4 % [27]. В США (2013) заболеваемость и распространенность саркоидоза была значительно выше среди представителей негроидной расы (17,8 и 141,4 на 100 тыс. соответственно), чем среди европеоидов (8,1 и 49,8 на 100 тыс. соответственно), испанцев (4,3 и 21,7 на 100 тыс. соответственно) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9 на 100 тыс. соответственно). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше при самой высокой распространенности саркоидоза среди женщин негроидной расы (178,5 на 100 тыс. населения). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими, медиана – 18 663 доллар США в год. Однако самые высокие ежегодные расходы (на 5 % пациентов) составили 93 201 доллар США в год [28]. Распространенность саркоидоза высока в скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, в Швеции – 20 на 100 тыс. По данным мультицентрового исследования (1992–1994), в Бельгии и фламандских странах распространенность саркоидоза составляет 27 % среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания [29]. В Японии заболеваемость саркоидозом невысока – 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 – для мужчин и 1,28 – для женщин). У мужчин пик заболеваемости отмечается в возрасте 20–34 лет, у женщин второй пик заболеваемости наблюдается в возрасте 50–60 лет – выше, чем среди молодых. В отличие от других стран, выявлена более высокая распространенность саркоидоза сердца – 23 % [30].

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

Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5 (4,6–16,1) % с наибольшей частотой среди

французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [32]. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составила 3,1 % [33].

#### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

##### D50–D89 Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

D86: Саркоидоз.  
 D86.0: Саркоидоз легких.  
 D86.1: Саркоидоз лимфатических узлов.  
 D86.2: Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.  
 D86.3: Саркоидоз кожи.  
 D86.8: Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций.

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

Саркоидозные:

- атртропатия + (M14.8\*);
- миокардит + (I41.8\*);
- миозит + (M63.3\*).

D86.9: Саркоидоз неуточненный.

В представленном проекте Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-го пересмотра (МКБ-11) саркоидоз относится к классу «Нарушения иммунной системы / Определенные нарушения, связанные с иммунной системой»:

4B20.0: Саркоидоз легких.  
 4B20.1: Саркоидоз лимфатических узлов.  
 4B20.2: Саркоидоз пищеварительной системы.  
 4B20.3: Нейросаркоидоз.  
 4B20.4: Окулярный саркоидоз.  
 4B20.5: Кожный саркоидоз.  
 4B20.Y: Другой уточненный саркоидоз.  
 4B20.Z: Саркоидоз неуточненный.

#### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация, рентгенологическая картина при разных стадиях заболевания или состояния, а также частота встречаемости приведены в табл. 1.

##### 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, Хеерфорда–Вальденстрема и др.);
- с изначально хроническим течением;

Таблица 1  
Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования

Table 1  
Classification of intrathoracic sarcoidosis based on imaging data

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости, %
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки	5
I	Увеличение ВГЛУ; паренхима легких не изменена	45
II	Увеличение ВГЛУ; патологические изменения паренхимы легких	30
III	Патология легочной паренхимы без увеличения ВГЛУ	15
IV	Выраженный фиброз легких как ведущий рентгенологический синдром	5

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

- рецидив;
- саркоидоз у детей в возрасте моложе 5 лет;
- саркоидоз, рефрактерный к лечению системными глюкокортикостероидами (сГКС).

**Обострение** – это реактивация процесса в течение 1 года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса.

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

#### Диагноз устанавливается следующим образом:

1. Локализация (перечисляются органы и системы, поражение которых диагностировано в процессе обследования). При легочной локализации указывается лучевая стадия (0–IV).

2. Активность:

- 0-я степень (неактивный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
- 1-я степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны синдром Лефгрена или синдром Хеерфорда–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.)) [34].

#### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения – острого или хронического. Наиболее выражены и динамичны жалобы пациентов с *синдромом Лефгрена* (лихорадка, узловатая эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней легких) и увеопаротидной лихорадкой – *синдромом Хеерфорда–Вальденстрема* (увеличение околоушных слюнных желез, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)).

**Слабость, утомляемость.** Частота составляет 30–80 % в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов [1, 2, 35]. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки усталости (см. Приложение Г2 *Fatigue Assessment Scale – FAS*).

**Одышка** может быть легочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она инспираторная и является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода ( $DL_{CO}$ ). Объективная оценка степени выраженности одышки проводится с помощью шкалы выраженности одышки (см. Приложение Г1 *modified Medical Research Council – mMRC*).

**Боль и дискомфорт** в грудной клетке не всегда четко объясняются характером и объемом изменений, выявляемых даже по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР). Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вдохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

**Кашель** при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных ЛУ (ВГЛУ), что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в легких и относительно редко – следствием поражения плевры.

**Лихорадка** характерна для острого течения синдрома Лефгрена или синдрома Хеерфорда–Вальденстрема, но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе составляет 20–60 %.

**Суставной синдром** выражен при синдроме Лефгрена, но может быть самостоятельным синдромом. Проявляется отеком и болевым синдромом в голеностопных суставах, пальцах рук и ног, реже – в других суставах, в т. ч. позвоночнике. Различается острый суставной синдром, который может проходить без последствий, и (реже) – хронический, приводящий к деформации суставов.



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

Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца. При этом требуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) и холтеровский мониторинг, а также имидж-диагностика для поиска гранул (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ)).

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

### 1.6.1. Клинические проявления саркоидоза внелегочной локализации

Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой 10–56 % (в России — 10–15 %).

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

Саркоидоз кожи встречается с частотой 10–30 %. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* (ознобленная волчанка), рубцовый саркоидоз. Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т. п.). Этой локализации саркоидоза следует уделять особое внимание (как и поражению периферических ЛУ), поскольку в этом случае биопсия позволяет избежать более травматичных процедур. *Lupus pernio* проявляется индуративными бляшками

с изменением цвета на носу, щеках, губах и ушах, часто сосуществует одновременно с кистами костей и легочным фиброзом. Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя ангиолюпоид Брока–Потрие; подкожные саркоиды Дарье–Русси, пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, мелкоузелковую и крупноузелковую формы, редко — псориазоподобные и язвенные формы, ихтиоз, алопецию, гипер- и гипопигментированные пятна, поражение ногтей. Как правило, хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются.

Различаются следующие формы саркоидоза кожи:

- клинически типичные (кожный саркоид Бека);
- аннулярные, индуративные бляшки (*granuloma annulare*).

Гистологическая картина саркоидоза кожи характеризуется наличием четко очерченных эпителиоидноклеточных гранул, без воспалительной реакции вокруг и казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса и типа инородных тел; неизменным или атрофичным эпидермисом. Эти признаки используются при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулезной волчанки.

*Ознобленная волчанка (lupus pernio)* — хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щек, ушных раковин и пальцев, реже — лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьезные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением легких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Пораженные участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время [1, 37, 38].

*Поражение органа зрения при саркоидозе* относится к наиболее опасным; при этом требуются внимание врачей и лечение, поскольку оно может привести к значительному снижению и потере зрения. Встречается при саркоидозе примерно в 5–25 % случаев, из них 70–75 % приходится на передний увеит, 25–30 % — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Увеит является составляющей синдрома Хеерфорда–Валденстрема. Поражение саркоидозом зрительного нерва встречается нечасто, но является показанием для длительного лечения сГКС. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения легких [1, 39].

*Саркоидоз периферических ЛУ*, доступных пальпации, встречается в 10–25 % случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные ЛУ, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые. ЛУ плотнотканной консистенции, не размягчаются и не образуют свищей. При гистологическом исследовании удаленного ЛУ и обнаружении в нем эпителиоидноклеточных гранул требуется сопоставление с клинической картиной и поражением других органов для дифференциальной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции [36, 40].

**Поражение селезенки при саркоидозе** (10–40 %) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1–5 % случаев) – увеличение селезенки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и / или тромбоцитов). Спленомегалия выявляется при УЗИ, МРТ- и КТВР-исследованиях, при этом проводится дифференциальная диагностика с неопластическими и инфекционными заболеваниями. В селезенке могут быть также очаги или фокусы. Поражение селезенки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом. Высокоинформативна игольная биопсия селезенки под контролем КТ или УЗИ, но процедура может быть опасной, если поражение расположено близко к воротам или локализовано на периферии. Умеренная спленомегалия не отягощает течения саркоидоза, тогда как массивная является угрожающим состоянием; при выраженных системных проявлениях проводится спленэктомия [1, 2, 41].

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

**Поражение почек** при саркоидозе встречается у 5–30 % пациентов – от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулем и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10 % пациентов с саркоидозом [1, 42].

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

**Поражение суставов** (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лефгрена и достигает 88 % при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии.

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

**Саркоидоз костей** (1–39 %) чаще проявляется бессимптомным кистозидным остеоитом малых костей рук

и ног. Литические поражения редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями. Только биопсия кости позволяет уверенно говорить о наличии эпителиоидноклеточного гранулематоза. Поражение костей пальцев проявляется костными кистами терминальных фаланг и дистрофией ногтей, является признаком хронического саркоидоза. Сцинтиграфическая картина сходна с таковой при множественных метастазах в кости при злокачественных опухолях.

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

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

**Саркоидоз мышц** проявляется образованием узлов, гранулематозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждается при биопсии мышц [1, 43].

**Саркоидоз оториноларингологических органов и ротовой полости** составляет < 1 % случаев саркоидоза. Чаще всего это случайные находки. **Синоназальный саркоидоз** проявляется неспецифическими симптомами – заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния. Эндоскопически выявляется картина хронического риносинусита с узлами на перегородке и / или в носовых раковинах, с образованием корок, могут обнаруживаться мелкие саркоидозные узелки, чаще – на носовой перегородке и верхней носовой раковине. При диагностике требуется гистологическая верификация.

**Саркоидоз миндалин** может проявляться бессимптомно протекающим одно- или двусторонним увеличением небных миндалин, в ткани которых после тонзиллэктомии выявлялись неказеифицирующиеся гранулемы.

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

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

**Саркоидоз полости рта и языка** встречается нечасто и проявляется опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, десен. Орофарингеальный саркоидоз может быть причиной ночного обструктивного апноэ как единственного проявления заболевания [1, 44].

**Саркоидоз сердца (кардиосаркоидоз)** (2–18 %) является одним из жизнеугрожающих проявлений саркоидоза, он характеризуется определенной авто-



номностью, не совпадая с фазами процесса в легких и ВГЛУ. По клиническим проявлениям выделяются 3 основных синдрома:

- болевой (кардиалгический);
- аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости);
- синдром недостаточности кровообращения.

Различаются фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1–2 лет) и медленно прогрессирующие (хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза. Диагноз кардиосаркоидоз должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности – биопсии.

*Лабораторных маркеров*, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует.

*Частота выявления ЭКГ-патологии* достоверно зависит от характера гранулематозного поражения сердца и развития постсаркоидозного склероза: 42 % – при микроскопическом типе и 77 % – при обширной гранулематозной инфильтрации. Для уточнения диагноза проводится *сцинтиграфия миокарда* с перфузионными радиофармацевтическими препаратами, МРТ сердца с отсроченным контрастированием диэтилпентаацетатом гадолиния, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [1, 45, 46].

*Нейросаркоидоз* встречается в 5–10 % случаев. Выделяются следующие клинические проявления нейросаркоидоза:

- поражение черепных нервов;
- поражение оболочек головного мозга;
- нарушения функции гипоталамуса;
- поражения ткани головного мозга;
- поражения ткани спинного мозга;
- судорожный синдром;
- периферическая нейропатия;
- миопатия.

В гранулематозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании. Характерны жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже – острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко – интенсивное головокружение, как правило, в вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе; постоянную дневную сонливость; нарушения функции анализаторов (вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного), описаны эпиплептические припадки. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. В диагностике ведущее значение имеют КТВР и МРТ-исследования. Нейропатия мелких волокон наряду с неспецифической симптоматикой подтверждается количественным тестом на температурную чувствительность [1, 47, 48]. При исключении всех других причин поражения нервной системы выделяются следующие типы нейросаркоидоза:

- возможный (клиническая картина и результаты обследования нервной системы предполагают ней-

росаркоидоз, но нет гистологического подтверждения);

- вероятный (когда при соответствующих нейросаркоидозу проявлениях и результатах обследования имеется гистологическое подтверждение системного саркоидоза);
- определенный (при наличии соответствующих нейросаркоидозу клинических симптомов и результатов исследования, включая морфологическую картину поражения нервной системы саркоидозом) [49].

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

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

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

*Саркоидоз и беременность. Саркоидоз нельзя рассматривать как состояние, при котором часто и серьезно нарушается детородная функция женщины.* В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

*Саркоидоз мочеполовых органов у мужчин* крайне редок.

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

*Саркоидоз предстательной железы* не имеет специфических признаков и создает трудности в дифференциальной диагностике с раком предстательной железы, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем простатического специфического антигена [1, 50].

### 1.6.2. Поражение органов системы пищеварения

*Саркоидоз слюнных желез* (6 %) проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желез, встречается в составе синдрома Хеерфордта–Валь-

денстрема. Следует дифференцировать с изменениями при хроническом сиалоадените, туберкулезе, болезни кошачьей царапины, актиномикозе и синдроме Шегрена.

*Саркоидоз пищевода* — крайне редкая локализация. Развиваются тракционные дивертикулы при гранулематозном воспалении ЛУ средостения, описана вторичная ахалазия вследствие саркоидоза пищевода.

*Саркоидоз желудка* протекает как гранулематозный гастрит, может быть причиной образования язвы и желудочного кровотечения, образований, сходных с полипами при гастроскопии. Показана гистологическая верификация.

*Саркоидоз кишечника* — как тонкого, так и толстого — представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтвержденных гистологическими исследованиями биоптатов. Может сочетаться с ограниченной и массивной абдоминальной лимфаденопатией.

*Саркоидоз печени* относится к частой (66–80 % случаев) локализации болезни, часто протекающей бессимптомно. По данным рентгеновской КТ органов брюшной полости выявляются множественные очаговые изменения пониженной плотности в печени и селезенке. Саркоидоз печени только в 1 % случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии.

*Поджелудочная железа* поражается редко, изменения могут напоминать рак. У  $2/3$  пациентов с саркоидозом поджелудочной железы отмечается боль в животе. Одним из первых признаков может быть хронически повышенный уровень липазы. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет [1, 51].

### 1.6.3. Саркоидоз у детей и подростков

У детей и подростков старше 4 лет в большинстве случаев проявления саркоидоза не отличаются от таковых у взрослых, с преобладанием внутригрудных изменений, чаще это подростки 13 лет и старше. Выделяется т. н. саркоидоз с ранним началом заболевания (у детей в возрасте 4 лет и моложе, у которых внутригрудные поражения крайне редки), доминирует триада «артрит — увеит — поражения кожи» [52]. Это разделение является ключевым в диагностике и дифференциальной диагностике саркоидоза двух возрастных групп [53].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

*Критерии установления диагноза.* Диагноз саркоидоз устанавливается в следующих случаях:

- на основании жалоб и анамнестических данных пациента;
- по результатам функциональных методов обследования;
- при исключении других заболеваний;
- по данным биопсии [1].

### 2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы зависят от варианта течения болезни и локализации процесса. Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

### 2.2. Физикальное обследование

При осмотре обращается внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические ЛУ (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже — локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье–Русси (иногда — довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20 % пациентов с саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезенки. Явные клинические признаки дыхательной (ДН) и легочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии [1, 36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

**Общий (клинический) анализ крови** рекомендуется проводить всем пациентам с саркоидозом. При острых вариантах течения саркоидоза выявляется повышение скорости оседания эритроцитов, волнообразные изменения или умеренное повышение которой 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. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение показателя соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (индекс Кребса).

**Тромбоцитопения** при саркоидозе встречается при поражении печени, селезенки и костного мозга, требуется дифференциальная диагностика с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Оценка функции почек** рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике и 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 [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Рекомендуется** проводить исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови детям и взрослым при первичной диагностике и в динамике с целью оценки активности заболевания.

Норма для активности АПФ в возрасте 6–18 лет – 29–112 ед., в возрасте старше 18 лет – 20–70 ед. При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ > 150 % верхней границы нормы. Высокую активность АПФ в сыворотке крови следует трактовать как маркер активности саркоидоза, но не в качестве значимого дифференциально-диагностического критерия. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используется [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с острым саркоидозом для оценки активности заболевания.

С-реактивный белок – белок острой фазы воспаления малорепрезентативен как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза (в норме < 5 мг / л). Умеренное повышение характерно для синдрома Лефгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. **Рекомендуется** при остром течении саркоидоза [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется исследование уровней общего и ионизированного кальция в крови и оценка уровня кальция в моче при выявлении и динамическом наблюдении. Гиперкальциемия (5 %) при саркоидозе рассматривается как проявление активного саркоидоза. Гиперкальциурия (25 %) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Исследование уровней иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в крови. IgA, -M, -G – особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Определение **рекомендуется** при первичном обследовании для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулем [54, 55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном** рекомендована всем пациентам как обязательная при первичной диагностике саркоидоза с целью уточнения диагноза.

Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (проба Манту) при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере у 80–85 % пациентов, не получавших сГКС. При лечении сГКС у пациентов с саркоидозом, ранее инфицированных туберкулезом, проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула  $\geq$  5 мм) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной диффе-

ренциальной диагностики и исключения туберкулеза. Значимость внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении\*\*) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев ее результат бывает отрицательным [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Исследование уровня IFN- $\gamma$  на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест) **рекомендуется** детям и взрослым как альтернатива кожным тестам с туберкулином и при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат [56–58].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

**Методы визуализации.** *Флюорография легких и прицельная рентгенография органов грудной клетки* **рекомендуется** всем пациентам с целью первичной диагностики внутригрудного саркоидоза, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения.

Над рентгенограмме пациента с внутригрудным саркоидозом обнаруживаются более или менее симметричное увеличение ЛУ корней легких и средостения и / или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием пациента и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина – одностороннее увеличение ВГЛУ или ЛУ верхнего средостения, односторонняя диссеминация, фокусы, инфильтраты, полости, буллы [1, 2, 5, 37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Спиральная КТ легких* **рекомендуется** всем пациентам с целью первичной диагностики и динамического наблюдения при внутригрудном саркоидозе [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

МРТ сердца и магистральных сосудов и / или головного мозга **рекомендуются** пациентам с подозрением на саркоидоз сердца и центральной нервной системы с целью уточнения диагноза [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания в специализированных центрах **рекомендуется** скинтиграфия легких перфузионную с галлия ( $^{67}\text{Ga}$ ) цитратом, которая важна для характеристики вовлечения микроциркуляции легких и функции ЛУ как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого [58–62].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Для уточнения локализации процесса и дифференциальной диагностики с лимфопролифератив-

Здесь и далее: \*\* – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».



ными и опухолевыми заболеваниями при отсутствии противопоказаний как к самой процедуре, так и к радиофармпрепарату всем пациентам (детям и взрослым) **рекомендуется** выполнение ПЭТ *всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами* [1, 63, 64]. ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) – выявить локализацию повышенной метаболической активности, т. е. топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии [1, 63, 64].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

*Чреспищеводная эндосонография средостения и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов* **рекомендуются** при первичном обследовании как метод визуализации разных групп ЛУ средостения, определения их размеров, особенностей строения [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Соответствующие методы инструментальной диагностики* рекомендованы пациентам с подозрением на генерализованный или внелегочный саркоидоз с целью диагностики заболевания – УЗИ печени, селезенки, почек, поджелудочной железы (комплексное), по показаниям – МРТ головного мозга, сердца и магистральных сосудов, кости, мягких тканей; эхокардиография, рентгенография пораженной конечности [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### 2.4.1. Функциональная диагностика

Всем пациентам при первичной диагностике и в динамике для оценки степени поражения легких **рекомендуется исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков** (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %). Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 мес. в активную фазу процесса и ежегодно – при последующем наблюдении.

Измерение DL<sub>CO</sub> **рекомендуется** только в условиях пульмонологических или диагностических центров. DL<sub>CO</sub> (%<sub>долж.</sub>) является одним из наиболее информативных показателей при определении тактики ведения пациентов с саркоидозом и его динамическом наблюдении. Он важен при назначении лечения и для оценки эффективности проводимой терапии.

*Нарушения газообмена при саркоидозе* оцениваются на основании насыщения крови кислородом (сатурация) посредством пульсоксиметрии в покое и при выполнении 6-минутного шагового теста; указанные исследования **рекомендуются** проводить на всех этапах выявления и наблюдения за пациентом. Исследование кислотно-основного состояния и газов крови **рекомендуется** в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Эргоспирометрию* в специализированных учреждениях и центрах **рекомендуется** проводить всем пациентам для оценки толерантности к физической нагрузке.

При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной емкости (VO<sub>2max</sub>) легких на 20–30 %. Это отмечено у пациентов как с нормальной, так и с нарушенной функцией внешнего дыхания, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из центральной нервной системы [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Регистрация показателей ЭКГ **рекомендуется** в качестве обязательного компонента первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

## 2.5. Иные диагностические исследования

### 2.5.1. Инвазивные методы диагностики

*Инвазивная диагностика бронхоскопическими методами* **рекомендуется** всем пациентам на этапе первичной диагностики и при динамическом наблюдении с целью верификации диагноза [65–68].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Хирургические диагностические операции* **рекомендуются** всем пациентам (дети и взрослые) при невозможности малоинвазивной диагностики для верификации диагноза, принимать решение **рекомендуется** лечащему врачу во взаимодействии с врачом-эндоскопистом и врачом-хирургом [20, 65–71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

*Инвазивная диагностика саркоидоза внелегочной локализации* (биопсия периферического ЛУ, кожи, опухоли, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и других органов в соответствии с поражением) **рекомендуется** пациентам с саркоидозом для получения материала пораженного органа. Выбор метода получения материала **рекомендуется** проводить лечащим врачом совместно с врачом-хирургом [20, 65–74].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

### 2.5.2. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза **рекомендуется** на этапе первичной диагностики, и определяется локализацией процесса, которая может быть связана с любым органом и системой человеческого организма, в связи с этим саркоидоз считается «великим имитатором» [75, 76]. В большинстве случаев саркоидоз имеет внутригрудные проявления.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии**

**Дифференциально-диагностический ряд (рекомендуется для саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения):**

- туберкулез;
- нетуберкулезный микобактериоз;
- бруцеллез;
- токсоплазмоз;
- гранулематозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi);
- болезнь кошачьей царапины;
- саркоидная реакция регионарных ЛУ при карциноме;
- лимфогранулематоз;
- неходжкинская лимфома;
- острый лимфобластный лейкоз;
- *GLUS-синдром (Granulomatous lesions of unknown significance);*
- *IgG4-ассоциированное заболевание.*

**Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения:**

- туберкулез;
- атипичный микобактериоз;
- криптококкоз;
- аспергиллез;
- диссеминации опухолевой природы;
- гистоплазмоз;
- кокцидиодомикоз;
- бластомикоз;
- *Pneumocystis carinii;*
- *Mycoplasma spp.;*
- гиперчувствительный пневмонит;
- пневмокониозы — бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий;
- лекарственные реакции;
- лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз X);
- аспирация инородных материалов;
- гранулематозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулемы редки);
- хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония;
- некротизирующая саркоидная гранулема [76].

У детей с рано возникшим саркоидозом (моложе 5 лет) **рекомендуется** дифференциальная диагностика с увеитами, паротитами, артритами и поражениями кожи различной этиологии [77, 78].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1. Лекарственная терапия

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов

и улучшение качества жизни пациентов. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях **рекомендуется** сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной ГКС-, цитостатической или биологической (таргетной) терапии.

Для начала активной терапии саркоидоза **рекомендованы** 3 причины:

- угроза развития недостаточности органов и систем;
- угроза жизни;
- потеря качества жизни [79–83].

Все существующие схемы являются рекомендательными, в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение [1]. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоз, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания **рекомендуется** активное наблюдение [82, 83].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза, представлены в табл. 2.

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам (детям и взрослым) с саркоидозом I лучевой стадии **рекомендуется** активное наблюдение [1, 2, 36, 79, 84].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений **рекомендуется** применение #альфа-токоферола ацетата 200 мкг 2 раза в сутки  $\geq$  6 мес. Риск нежелательных явлений — низкий [1, 85, 86].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений в качестве альтернативы **рекомендуется** #альфа-токоферола ацетат 200 мкг 2 раза в сутки  $\geq$  6 мес. [1, 85], #альфа-токоферола ацетат 200–400 мкг 2 раза в сутки и / или #пентоксифиллин\*\* в суточной дозе 400–2 000 мкг (в зависимости от переносимости)  $\geq$  6 мес. [86–92]. Риск нежелательных реакций на #пентоксифиллин\*\* — средний [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Глюкокортикостероиды системного действия.** В качестве препаратов первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio* **рекомендуется** прием сГКС. Риск нежелательных явлений — высокий [1, 67, 82, 93].

Назначение взрослым преднизолона\*\* (или эквивалентной дозы другого сГКС) **рекомендуется** утром

Здесь и далее: # — лекарственное средство применяется не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

**Таблица 2**  
**Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза**

**Table 2**  
**Pharmacological classes of drugs used in the treatment of sarcoidosis**

Фармакологический класс	Препараты
	Преднизолон** Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн**
	#Хлорохин #Гидроксихлорохин** #Микофенолата мофетил** #Лефлуномид** #Циклофосфамид**
Ингибиторы TNF-α	#Пентоксифиллин** #Инflixимаб** #Адалимуаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома)	Индометацин Диклофенак** Ибупрофен** Нимесулид Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин E)

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; \*\* – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»; # – лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

Note: \*\*, medicines included in the list "Vital and Essential Medicines"; #, these drugs are used off-label, therefore, the dosing regimens used in clinical studies are indicated in the relevant theses-recommendations.

*per os* в начальной дозе 15–40 мг в сутки в течение 4 нед. Доза снижается 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 [79, 81].

У *детей* лечение состоит из перорального приема преднизолон\*\*, первоначально 1–2 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 4–8 нед. при стартовой терапии, после чего дозу преднизолон\*\* следует постепенно снижать в течение 2–3 мес. (по 2,5–5 мг с интервалами 3–5 дней) до соответствующей поддерживающей дозы, т. е. самой низкой дозы, при которой осуществляется контроль над активностью заболевания (обычно 0,3–0,6 мг на 1 кг массы тела в сутки), которая часто составляет 10–15 мг в сутки [94, 95].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

### Комментарии

У пациентов, получавших сГКС и закончивших их прием, чаще развиваются обострения (30–80 %), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных пациентов при применении сГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что при применении сГКС улучшается отдаленный прогноз жизни пациентов с саркоидозом. Следует помнить, что возможна рефрактерность к сГКС [81, 82, 93]. Применение сГКС может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности [96–98]. Если развивается индуцированный сГКС остеопороз, **рекомендуется** применять бифосфонаты с целью лечения остеопороза и профилактики переломов [78, 96, 99].

### Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС).

При лечении саркоидоза иГКС **не рекомендуются** в качестве основной терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только легочным заболеванием; иГКС или их сочетание с бронхолитическим препаратом (лекарственные препараты из групп R03AK, адrenomергические средства в комбинации с ГКС или другими препаратами, кроме антихолинергических средств и R03AL (адrenomергические средства) в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с ГКС по кодам анатомо-терапевтической-химической классификации, **рекомендуются** только при доказанном по результатам исследований неспровоцированных дыхательных объемов и потоков бронхообструктивном синдроме и выраженном кашлевом синдроме [1, 80], а также при саркоидозе гортани [100].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### #Метотрексат\*\*

До начала лечения #метотрексатом\*\* (МТТ\*\*) **рекомендуется** исследование крови (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови, уровня креатинина в крови, общий (клинический) анализ крови развернутый [75]), а также исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ)  $1/2$  и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) и В (*Hepatitis B virus*), внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении, по возможности – исследование уровня IFN-γ на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (тест *QuantiFERON* на наличие микобактериальной инфекции) [101].

В ходе лечения каждые 1–3 мес. повторяются общий (клинический) анализ крови, оценка уровня



аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы [102].

Применение МТТ\*\* сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в легких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан [78, 82, 101–105].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Структурный антагонист дигидрофолатредуктазы – МТТ\*\* **рекомендуется** (детям и взрослым) как лечение второй линии при рефрактерности к сГКС, побочных реакциях, вызванных сГКС, в качестве средства снижения дозы сГКС [77], а также как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с сГКС при верифицированном саркоидозе. **Рекомендован** прием внутрь в дозе 10–15 мг 1 раз в неделю [102, 105–107].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

Взрослым при нейро- и кардиосаркоидозе рекомендован прием МТТ\*\* до 25 мг в неделю [108–111].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

Одновременно с приемом МТТ\*\* **рекомендуется** прием внутрь #фолиевой кислоты\*\* в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее чем через 24 ч после приема МТТ\*\*). Длительность терапии ≥ 6 мес. [102].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Азатиоприн\*\*

#Азатиоприн\*\* **рекомендован** для пациентов не моложе 3 лет в качестве препарата второй линии в дозе 100–200 мг в сутки в течение ≥ 6 мес. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкомии [78, 82, 112–116].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Лефлуномид\*\*

#Лефлуномид\*\* **рекомендован** лицам 18 лет и старше как препарат второй линии в дозе 10–20 мг в сутки. Эффект наступает не ранее 3 мес. от начала приема. Препарат тератогенен. Общий (клинический) анализ крови – развернутый, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1–3 мес. лечения #лефлуномидом\*\* [78, 82, 117, 118–122].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Микофенолата мофетил\*\*

#Микофенолата мофетил\*\* **рекомендуется** назначать лицам 12 лет и старше (площадь тела – 1,25 м<sup>2</sup>) начиная с 500 мг 2 раза в день (затем доза увеличива-

ется до 750–1 000 мг 2 раза в день) [82, 123–126], как препарат второй линии при саркоидозе легких, а при саркоидозе кожи – в виде монотерапии и в сочетании с сГКС [124]. #Микофенолата мофетил\*\* у каждого 5-го пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе – развернутый общий (клинический) анализ крови должен проводиться регулярно [82, 123, 127].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Циклофосфамид\*\*

#Циклофосфамид\*\* **рекомендован** как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам в дозе 500–1 000 мг внутривенно каждые 3–4 нед. [128, 129]. Среди всех иммунодепрессантов при саркоидозе прием #циклофосфамида\*\* наиболее часто сопровождается развитием инфекционных осложнений.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Хлорохин и #гидроксихлорохин\*\*

#Хлорохин и #гидроксихлорохин\*\* **рекомендуются** при саркоидозе кожи, глаз и гиперкальциемии, а также при хронических, рефрактерных к сГКС случаях. Лечение #хлорохином начинается с 750 мг в сутки в течение 6 мес., затем доза снижается до 250 мг в сутки [82, 130, 131]. Терапия #гидроксихлорохином\*\* у детей с 6 лет и старше начинается с дозы 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки [132]. Курс лечения составляет 6–12 мес. При подкожном саркоидозе #гидроксихлорохин\*\* **рекомендован** как вариант начальной терапии [92], а при саркоидозе орбиты – в сочетании с сГКС [133]. #Хлорохин более токсичен, чем #гидроксихлорохин\*\*. При легочном саркоидозе в качестве стартовой терапии **не рекомендуются** ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия) [128].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Пентоксифиллин\*\*

**Рекомендуется** взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене сГКС. Достоверно снижаются уровни TNF-α и С-реактивного белка [125]. **Рекомендуется** в сочетании с #витамином Е в виде монотерапии в дозе 400–2 000 мг в сутки [88–90, 97, 124, 126, 134–137]. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушения сна носят нетяжелый, иногда переходящий характер, чаще развиваются в 1-й месяц его применения.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.** Рекомендуются 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 (см. табл. 2). Длительность приема обычно определяется симптомами [1, 2, 36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### #Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)

Рекомендуется взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем [91, 92, 138, 139]. Эмпирически подобранная доза #альфа-токоферола ацетата 200–400 мг в сутки является эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования [1, 85, 90–92].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Ингибиторы TNF- $\alpha$ #** для широкого клинического применения **не рекомендуются**. Ингибиторы TNF- $\alpha$  (**#инфликсимаб\*\* и #адалимуаб\*\***) рассматриваются как препараты третьей линии при легочном саркоидозе. **Рекомендуется** назначать только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшая доказательная база имеется у #инфликсимаба\*\* в виде внутривенной инфузии, которая проводится взрослым и детям с 3 или 5 мг / кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделях, после которых пациенты получают инфузию каждые 4, 6 или 8 нед. [140, 141]. #Адалимуаб\*\* **рекомендован** взрослым и детям в дозе 40 мг в неделю [140–142]. Другие ингибиторы TNF- $\alpha$  имеют недостаточную доказательную базу [143, 144]. Могут быть причиной развития саркоидной реакции [145, 146].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Антифибротическая терапия** **рекомендуется** взрослым (детям прием противопоказан) только при прогрессировании изменений у пациентов с саркоидозом IV лучевой стадии в течение последних 6 мес., сходных с таковыми при идиопатическом легочном фиброзе (наличие «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов, формирования участков цирроза, снижение ФЖЕЛ и DL<sub>CO</sub>). Стабильные ограниченные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, **не являются показанием** для антифибротической терапии. По данным клинического исследования доказан эффект нинтеданиба\*\* [147, 148]. Препарат назначается 2 раза в день по 150 мг под контролем уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

## 3.2. Эфферентные методы терапии

**Плазмаферез** **рекомендуется** при хроническом, рефрактерном к сГКС саркоидозе. При этом улучшается микроциркуляция, деблокируются клеточные рецепторы и стабилизируются клеточные мембраны, при этом повышается чувствительность клеток-мишеней к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500–1000 мл плазмы за 1 сеанс с замещением изотоническим раствором натрия хлорида\*\* 1 : 1. Цикл состоит из 3–4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами [1, 149–151].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Рекомендуется экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови** (иммунофармакотерапия) – метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствующий достижению ремиссии у пациентов на более тяжелой категории. На 1 курс проводится  $\geq 2$  процедур с 10-дневным перерывом между ними [1, 150, 152].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

## 3.3. Трансплантация

**Рекомендуется** трансплантация легких при терминальных стадиях саркоидоза легких (стадия IV, легочный фиброз) [153–155]. Трансплантация сердца показана при кардиосаркоидозе с поражением миокарда и / или рефрактерными нарушениями ритма [156].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

## 3.4. Другие методы лечения

### 3.4.1. Дыхательная недостаточность и легочная гипертензия

При ДН **рекомендуется**:

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. Бронхолитическая терапия **рекомендуется** при доказанном спирометрически саркоидозе, осложненном бронхообструктивным синдромом [157, 158].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. При саркоидозе, осложненном ДН, наличии ограничительных нарушениях вентиляции и десаaturации **рекомендуется** низкопоточная оксигенация (табл. 3) [157, 158].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- дифференцированный подход к лечению на основании данных спирометрии и пульсоксиметрии. При саркоидозе, осложненном тяжелой ДН, **рекомендуется** неинвазивная вентиляция легких [157, 158].

Таблица 3  
Показания к длительной оксигенотерапии  
Table 3  
Indications for long-term oxygen therapy

Показания	PaO <sub>2</sub> мм рт. ст.	SaO <sub>2</sub> , %	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55–59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht > 55 %)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне O <sub>2</sub>

Примечание: PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в крови; SaO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови кислородом; Ht – гематокрит.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

При ЛГ рекомендуется:

- при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое легкое») – оксигенотерапия до достижения SpO<sub>2</sub> > 9 % при дыхании через кислородный концентратор (см. табл. 3);
- при саркоидозе, осложненном ЛГ, не связанной с гипоксемией, – назначение таких препаратов, как илопрост, бозентан\*\* и силденафил (с осторожностью – при доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатии) [159–161] в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной ЛГ.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом

Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом представлен на рисунке.

#### 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

Утвержденной и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не существует. Пациентам, перенесшим саркоидоз, рекомендуются следующие компоненты реабилитации:

- лечебный режим;
- диетотерапия;
- физическая реабилитация (активная и пассивная);
- респираторная физиотерапия;
- психодиагностика и психокоррекция;
- профилактика и коррекция сопутствующей патологии;
- обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни).

**Рекомендуется** сохранение максимально возможной физической активности [162–164].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

#### 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Меры по профилактике саркоидоза неизвестны, поскольку неизвестна этиология заболевания. Профилактика развития осложнений и последствий саркоидоза состоит в его раннем выявлении и рациональном лечении.

Режим диспансерного наблюдения за пациентом с саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений. Порядок диспансеризации предложен авторами данных рекомендаций.

Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса **рекомендовано** наблюдение каждые 3 мес., при стабилизации процесса во 2-й год – каждые 6 мес., в последующие годы – 1 раз в год.

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

В случае прогрессирующего течения **рекомендуется** наблюдение каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем (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, 165, 166].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### 6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- плановая госпитализация пациентов с саркоидозом показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для инвазивной диагностики, для подбора начальной терапии;
- экстренная госпитализация показана пациентам с прогрессирующим саркоидозом и развитием осложнений (ДН, нарушения ритма сердца) для



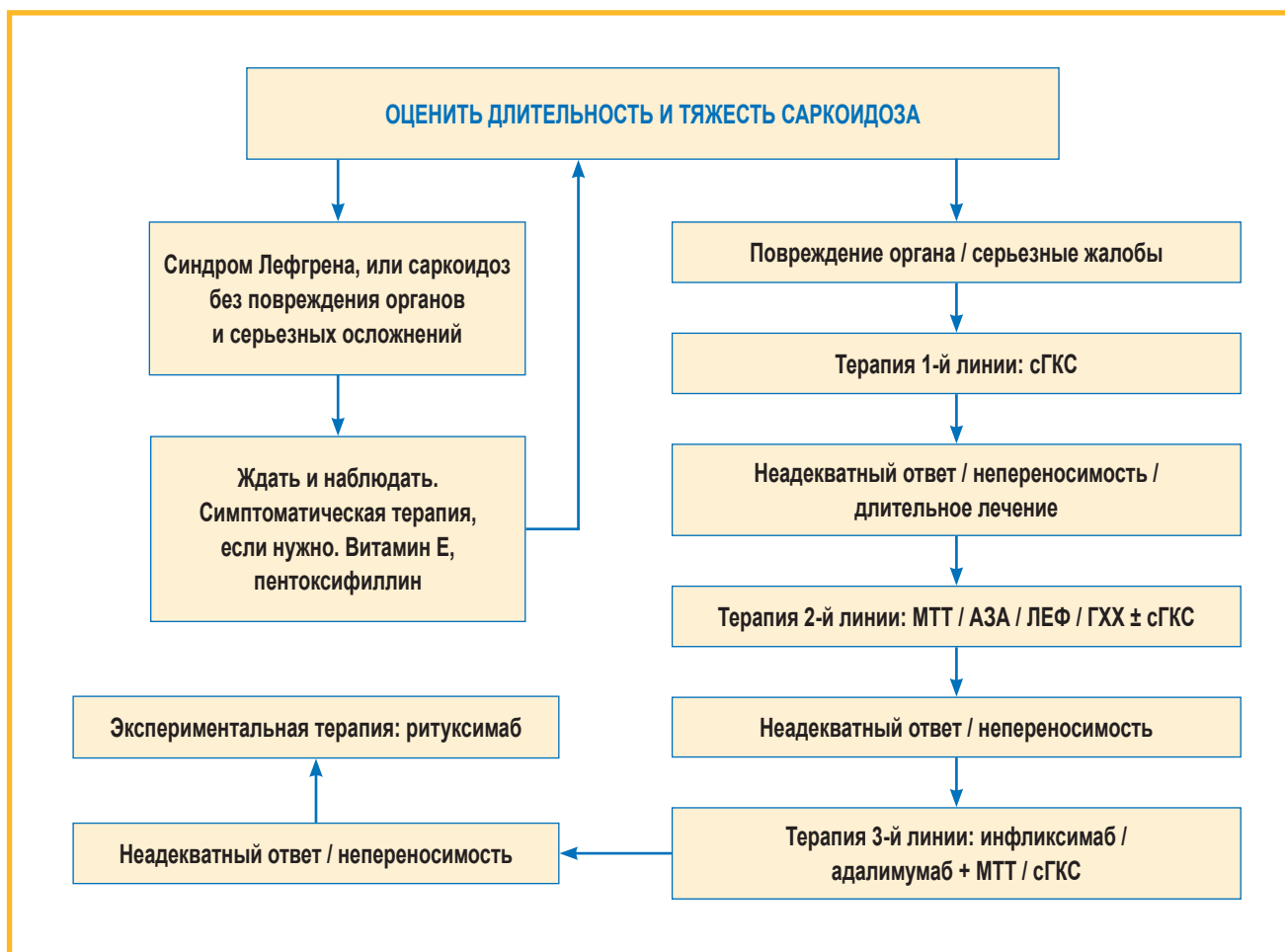


Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с саркоидозом

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; МТТ – #метотрексат\*\*; АЗА – #азатиоприн\*\*; ЛЕФ – #лефлуномид\*\*; ГХХ – #гидроксихлорохин\*\*; \*\* – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»; # – лекарственные средства применяются не в соответствии с инструкцией к препаратам, поэтому далее в соответствующих тезисах-рекомендациях указаны режимы дозирования, использовавшиеся в клинических исследованиях.

Figure. Algorithm for the treatment of patients with sarcoidosis

Note: \*\*, medicines included in the list “Vital and Essential Medicines”; #, drugs are not used in accordance with the instructions for the drugs, therefore, further in the relevant theses-recommendations, the dosing regimens used in clinical trials are indicated.

оказания неотложной помощи и проведения интенсивной терапии.

В большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов с саркоидозом проводится в амбулаторных условиях [1].

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- завершение диагностического процесса и установка диагноза;
- завершение подбора начальной терапии;

- компенсация острого состояния и осложнений саркоидоза, который были причиной госпитализации [1].

## 7. Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 4.

**Таблица 4**  
**Критерии оценки качества медицинской помощи**  
**Table 4**  
**Criteria for assessing the quality of medical care**

№ п / п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен общий физикальный осмотр	Да / Нет
2	Выполнена пульсоксиметрия	Да / Нет
3	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	Да / Нет
4	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	Да / Нет

Начало. Продолжение табл. 4 см. на стр. 824

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 823

5	Выполнены общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови и исследование уровня кальция в моче, исследование уровня креатинина в крови	Да / Нет
6	Выполнено УЗИ селезенки и печени с указанием их размеров	Да / Нет
7	Выполнена КТ органов грудной клетки	Да / Нет
8	Проведена иммунодиагностика (внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном)	Да / Нет
9	Проведена регистрация ЭКГ	Да / Нет
10	Определена тактика ведения пациента (активное наблюдение или лечение)	Да / Нет
	Достигнуты улучшение или стабилизация состояния пациента	Да / Нет

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение А1 Методология разработки клинических рекомендаций

#### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врач общей практики (семейный врач);
- врач-пульмонолог;
- врач-терапевт;
- врач-терапевт участковый;
- врач-фтизиатр.

Уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций оценивались при помощи соответствующих шкал (табл. 1S–3S).

#### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений / замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

*Таблица 1S  
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)*

*Table 1S  
Scale for assessing levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)*

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

*Таблица 2S  
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

*Table 2S  
Scale for assessing levels of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitation interventions)*

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 3S

*Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

Table 3S

*Scale for assessing the grades of recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)*

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и / или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## Приложение A2

**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>

**Медицинская правовая база ведения пациентов с саркоидозом и экспертиза трудоспособности**

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.01 № 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25.12.01 № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.03, Приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.03 «О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России от 22.11.95 № 324 и от 02.02.98 № 33» в Российской Федерации – упразднена VIII группа диспансерного учета пациентов с саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях.

Ведение пациентов с саркоидозом в настоящее время проводится терапевтами, врачами общей практики / участковыми педиатрами при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей в соответствии с преобладающими локализациями болезни.

**Примерные критерии оценки состояния трудоспособности пациентов с саркоидозом**

При определении III группы инвалидности используются следующие критерии:

- умеренные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания в виде пневмосклероза и фиброза;

- ДН I и II степени, если в работе этих пациентов по основной профессии имеются противопоказанные факторы, а рекомендуемое трудоустройство сопровождается значительным снижением квалификации и уменьшением объема производственной деятельности;
- ограничение возможности трудового устройства лиц низкой квалификации.

**При определении II группы инвалидности используются следующие критерии:**

- значительные клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания;
- формирование легочного сердца;
- ДН II степени;
- генерализация саркоидоза с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, плохо поддающаяся эффективному лечению;
- потеря профессии и квалификации в результате длительного течения заболевания.

**При определении I группы инвалидности используются следующие критерии:**

- значительные необратимые клинико-рентгенологические изменения в органах дыхания (IV стадия заболевания с выраженными морфологическими и значительными функциональными изменениями в органах дыхания);
- легочное сердце в фазе декомпенсации;
- ДН и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- генерализованный процесс с вовлечением сердца, глаз, нервной системы, почек, не поддающийся эффективному лечению;
- хроническое или прогрессирующее рецидивирующее течение саркоидоза с зависимостью от ГКС.

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

## Саркоидоз и воинский учет

Согласно Постановлению Правительства РФ от 04.07.13 № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» (статья расписания болез-



ней 51), граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, а также военнослужащие, проходящие военную службу по призыву в случае установления диагноза саркоидоз III–IV стадии, а также в случае генерализованной формы саркоидоза (категория годности Д) являются не годными к военной службе. В случае саркоидоза I и II стадии, подтвержденного результатами гистологического исследования (при отказе пациента от диагностической пункции диагноз устанавливается по совокупности клинических и лабораторных данных), у лиц, призываемых на военную службу, военнослужащих по призыву (категория годности В) являются ограниченно годными к военной службе (призыву не подлежат).

### Методология проведения спирометрии

(см. Методические рекомендации Российского респираторного общества по проведению спирометрии)

### Список сокращений

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
 ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы  
 ДН – дыхательная недостаточность  
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 КТ – компьютерная томография  
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения  
 ЛГ – легочная гипертензия  
 ЛУ – лимфатические узлы  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 МТТ – метотрексат  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ПЭТ – позитронная эмиссионная томография  
 РКИ – рандомизированные клинические исследования  
 сГКС – системные глюкокортикостероиды  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ЭКГ – электрокардиография  
 DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода  
 FAS (*Fatigue Assessment Scale*) – шкала оценки усталости  
 IFN – интерферон  
 Ig – иммуноглобулин  
 IL – интерлейкин  
 mMRC (*modified Medical Research Council*) – шкала выраженности одышки  
 TNF (*Tumor necrosis factor*) – фактор некроза опухоли

### Литература / References

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010. / Vigel' A.A., ed. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
2. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
3. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert Rev. Proteomics.* 2018; 15 (10): 829–835. DOI: 10.1080/14789450.2018.1528148.
4. Besnard V., Calender A., Bouvry D. et al. G<sub>90</sub>S8R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 44. DOI: 10.1186/s12931-018-0748-5.
5. Хоменко А.Г., Швайгер О., ред. Саркоидоз. М.: Медицина; 1982. / Khomenko A.G., Shvayger O., eds. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
6. Zhao M.M., Du S.S., Li Q.H. et al. High throughput 16SrRNA gene sequencing reveals the correlation between Propionibacterium acnes and sarcoidosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12931-017-0515-z.
7. van Dee L., Stehouwer M., van Bommel T. Systemic sarcoidosis associated with exposure to *Borrelia burgdorferi* in a 21-year-old man. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2018; 5 (10): 000942. DOI: 10.12890/2018\_000942.
8. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents? a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 165. DOI: 10.1186/s12890-016-0332.
9. García Ródenas M.D.M., Gayá García-Manso I., García Sevilla R. Sarcoidosis associated with Interferon beta treatment. *Med. Clin. (Barc).* 2019; 153 (5): e21–22. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.021.
10. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогенеза. *Практическая пульмонология. 2017; (1): 46–50.* Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_46.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf) / Vigel' A.A., Vigel' I.Yu. [Sarcoidosis and interferons: pathogenesis and iatrogenesis]. *Prakticheskaya pul'monologiya. 2017; (1): 46–50.* Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_1\\_2017\\_46.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_46.pdf) (in Russian).
11. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 2018; 13 (3): 325–331. DOI: 10.1007/s11739-017-1778-6.
12. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865ci.
13. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest.* 2018; 153 (6): 1432–1442. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
14. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis. *Cell Tissue Res.* 2017; 367 (3): 651–661. DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
15. Dubaniewicz A. [“Danger theory” as a common mechanism of sarcoidosis induction by infectious and non-infectious factors – a role of environmental factors and autoimmunity]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2018; 44 (261): 97–100. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/324130127\\_Danger\\_theory\\_as\\_a\\_common\\_mechanism\\_of\\_sarcoidosis\\_induction\\_by\\_infectious\\_and\\_non-infectious\\_factors\\_-\\_a\\_role\\_of\\_genetics\\_factors](https://www.researchgate.net/publication/324130127_Danger_theory_as_a_common_mechanism_of_sarcoidosis_induction_by_infectious_and_non-infectious_factors_-_a_role_of_genetics_factors)
16. Jouni H., Chareonthaitawee P. Unraveling inflammation and oxidative stress in cardiac sarcoidosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017; 10 (12): e007287. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007287.
17. Ruža I., Lucāne Z. Serum and urinary calcium level in Latvian patients with sarcoidosis. *Reumatologia.* 2018; 56 (6): 377–381. DOI: 10.5114/reum.2018.80715.
18. Suzuki T., Tsushima K., Kawata N. et al. Estimation using the impulse oscillation system in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (2): 144–150. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/280876634\\_Estimation\\_Using\\_The\\_Impulse\\_Oscillation\\_System\\_In\\_Patients\\_With\\_Pulmonary\\_Sarcoidosis](https://www.researchgate.net/publication/280876634_Estimation_Using_The_Impulse_Oscillation_System_In_Patients_With_Pulmonary_Sarcoidosis)
19. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы: пособие для врачей. М.; 1998. / Evfim'evskiy V.P., Borisov S.E., Bogorodskaya E.M. [Respiratory disorders in granulomatosis and common lesions of a different nature: a guide for physicians]. Moscow; 1998 (in Russian).
20. Van Schalkwyk E.M., Bezuidenhout J., Wyser C.P. et al. Comparison of bronchoalveolar lavage, open lung biopsy and lung function in sarcoidosis. *Eur. Resp. J.* 1997; 10 (Suppl. 25): 206s. Available at: <https://eurekamag.com/research/030/633/030633831.php>

21. Ungprasert P., Matteson E.L. Neurosarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017; 43 (4): 593–606. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.008.
22. Duong H., Bonham C.A. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2018; 25 (2): 52–60. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000252.
23. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария.* 2012; (4): 16–18. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy?ysclid=I-93wqbcyxo307456749> / Rusakov N.V., Mukhin N.A., Briko N.I. et al. Features of prevalence of sarcoidosis among the inhabitants of Moscow]. *Gigiena i sanitariya.* 2012; (4): 16–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rasprostraneniya-sarkoidoza-v-usloviyah-moskvy?ysclid=I93wqbcyxo307456749> (in Russian).
24. Баранова О.П., Рефицкая Н.В., Степаненко Т.А. и др. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания в Санкт-Петербурге (1998–2008). В кн.: Чучалин А.Г., ред. XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. М.: ДизайнПресс; 2009: 216–217. / Baranova O.P., Refitskaya N.V., Stepanenko T.A. et al. [Epidemiology of respiratory sarcoidosis in St. Petersburg (1998–2008)]. In: Chuchalin A.G., ed. [XIX National congress on respiratory diseases: collection of works]. Moscow: DesignPress; 2009: 216–217 (in Russian).
25. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (2): 42–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer> / Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Konenko A.Yu. et al. [Result of the introduction of “Order of medical care of sarcoidosis patients” in Omsk city]. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2013; 6 (2): 42–46. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vnedreniya-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-sarkoidozom-v-gorode-omske/viewer> (in Russian).
26. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (5): 18–26. Доступно на: [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2015/Issue\\_5/VSKM\\_2015\\_N\\_5\\_p18-26.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2015/Issue_5/VSKM_2015_N_5_p18-26.pdf) / Vigel' I.Ju., Vigel' A.A. [Characteristic of sarcoidosis register in the republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny.* 2015; 8 (5): 18–26. Available at: [http://vskmjournals.org/images/Files/Issues\\_Archive/2015/Issue\\_5/VSKM\\_2015\\_N\\_5\\_p18-26.pdf](http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2015/Issue_5/VSKM_2015_N_5_p18-26.pdf) (in Russian).
27. Крюков Е.В., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз – актуальная проблема различных силовых ведомств. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016; 56 (4): 224–227. / Kryukov E.V., Antipushina D.N., Zaitsev A.A. [Sarcoidosis is an actual problem of various law enforcement agencies]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2016; 56 (4): 224–227 (in Russian).
28. Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/annalsats.201511-760oc.
29. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
30. Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
31. Hoffman A.L., Milman N., Byg K.E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (1): 30–36. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00670.x.
32. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
33. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. *Русский медицинский журнал.* 2018; 10 (1): 16–20. Доступно на: [https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Sravnienie\\_vnovy\\_vyyavlennykh\\_bolnykh\\_sarkoidozom\\_molodogo\\_istarshhego\\_vozrasta/](https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnienie_vnovy_vyyavlennykh_bolnykh_sarkoidozom_molodogo_istarshhego_vozrasta/) / Vigel' I.Yu., Shmelev E.I., Vigel' A.A., Ganibaeva G.S. [Comparison of newly diagnosed patients with sarcoidosis of young and older age]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; 10 (1): 16–20. Available at: [https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Sravnienie\\_vnovy\\_vyyavlennykh\\_bolnykh\\_sarkoidozom\\_molodogo\\_istarshhego\\_vozrasta/](https://www.rusmedreview.com/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sravnienie_vnovy_vyyavlennykh_bolnykh_sarkoidozom_molodogo_istarshhego_vozrasta/) (in Russian).
34. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН.* 2012; (5): 30–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-i-problemy-ego-klassifikatsii/viewer> / Terpigorev S.A., El Zein B.A., Vereshchagina V.M., Paleev N.R. [Sarcoidosis and problems of its classification]. *Vestnik RAMN.* 2012; (5): 30–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-i-problemy-ego-klassifikatsii/viewer> (in Russian).
35. Bahmer T., Watz H., Develaska M. et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 2018; 95 (1): 18–26. DOI: 10.1159/000481827.
36. Илькович М.М., Баранова О.П. Саркоидоз органов дыхания. В кн.: Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 163–234. / Il'kovich M.M., Baranova O.P. [Sarcoidosis of the respiratory system]. In: Il'kovich M.M., ed. [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 163–234 (in Russian).
37. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М., Медицина; 1975. / Rabukhin A.E., Dobrokhotova M.N., Tonitrova N.S. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
38. Wanat K.A., Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (4): 685–702. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.010.
39. Matsou A., Tsaousis K.T. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 519–532. DOI: 10.2147/OPHTH.S128949.
40. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 10.1007/s12016-014-8450-y.
41. Madaule S., Lauque D., Sailler L. et al. [Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases]. *Rev. Med. Interne.* 2004; 25 (5): 348–356. DOI: 10.1016/j.revmed.2003.11.007 (in French).
42. Löffler C., Bergner R. [Sarcoidosis: renal manifestations]. *Z. Rheumatol.* 2017; 76 (5): 398–407. DOI: 10.1007/s00393-017-0301-9 (in German).
43. Bechman K., Christidis D., Walsh S. et al. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (5): 777–783. DOI: 10.1093/rheumatology/kex317.
44. Chapman M.N., Fujita A., Sung E.K. et al. Sarcoidosis in the head and neck: an illustrative review of clinical presentations and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 208 (1): 66–75. DOI: 10.2214/AJR.16.16058.
45. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Недоступ А.В., Паша С. Поражение сердца при саркоидозе: диагностика латентных и клинически проявляющихся форм. *Врач.* 2008; (10): 28–33. Доступно на: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_12924028\\_48123605.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12924028_48123605.pdf) / Ivanova D.A., Borisov S.E., Nedostup A.V., Pasha S. [Heart damage in sarcoidosis: diagnosis of latent and clinically manifested forms]. *Vrach.* 2008; (10): 28–33. Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_12924028\\_48123605.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12924028_48123605.pdf) (in Russian).
46. Dubrey S., Sharma R., Underwood R. et al. Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clin. Med. (Lond.).* 2016; 16 (1): 34–41. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-1-34.
47. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.: МЕДпресс-информ; 2009. / Suslina Z.A., Kistenev B.A., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. [Neurosarcoidosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2009 (in Russian).
48. Ibitoye R.T., Wilkins A., Scolding N.J. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J. Neurol.* 2017; 264 (5): 1023–1028. DOI: 10.1007/s00415-016-8336-4.
49. Stern B.J., Royal W. 3<sup>rd</sup>, Gelfand J.M. et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 2018; 75 (12): 1546–1553. DOI: 10.1001/jamaneuro.2018.2295.
50. Block N.L., Kava B.R. Genitourinary sarcoidosis: an essential review for the practicing clinician. *Indian J. Urol.* 2017; 33 (1): 6–12. DOI: 10.4103/0970-1591.195724.
51. Ghrenassia E., Mekinian A., Chapelon-Albric C. et al. Digestive-tract sarcoidosis: French nationwide case-control study of 25 cases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (29): e4279. DOI: 10.1097/md.0000000000004279.



52. Sahu P., Sharma S., Sharma N. et al. Unusual clinical presentations in early-onset childhood sarcoidosis: a correlation or coincidence? *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (8): WD01–03. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27841.10389.
53. Fretzayas A., Moustaki M., Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. *World J. Pediatr.* 2011; 7 (2): 103–110. DOI: 10.1007/s12519-011-0261-0.
54. Николаев А.В. Сравнительная оценка показателей неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулезом и саркоидозом легких. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2019; 115 (3): 36–41. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).36-41 / Nikolaev A.V. [Comparative assessment of indicators of nonspecific, cellular and humoral immunity in patients with tuberculosis and pulmonary sarcoidosis]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2019; 115 (3): 36–41. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.3(115).36-41 (in Russian).
55. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (1): 30–36. DOI: 10.1080/08035250310007213.
56. Kempisty A., Biafas-Chromiec B., Borkowska D., Kuś J. Interferon gamma release assays based on M. tuberculosis-specific antigens in sarcoidosis patients. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2015; 83 (2): 126–134. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0020.
57. Gupta D., Kumar S., Aggarwal A.N. et al. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold in Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011; 28 (2): 95–101. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/51834535\\_Interferon\\_gamma\\_release\\_assay\\_QuantiFERON-TB\\_Gold\\_In\\_Tube\\_in\\_patients\\_of\\_sarcoidosis\\_from\\_a\\_population\\_with\\_high\\_prevalence\\_of\\_tuberculosis\\_infection](https://www.researchgate.net/publication/51834535_Interferon_gamma_release_assay_QuantiFERON-TB_Gold_In_Tube_in_patients_of_sarcoidosis_from_a_population_with_high_prevalence_of_tuberculosis_infection)
58. Nosal A., Schleissner L.A., Mishkin F.S., Lieberman J. Angiotensin-I-converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90 (3): 328–331. DOI: 10.7326/0003-4819-90-3-328.
59. Baughman R.P., Shipley R., Eisentrout C.E. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung.* 1987; 165 (6): 371–377. DOI: 10.1007/bf02714452.
60. Abe S., Munakata M., Nishimura M. et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1984; 85 (5): 650–655. DOI: 10.1378/chest.85.5.650.
61. Okayama K., Kurata C., Tawarahara K. et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest.* 1995; 107 (2): 330–334. DOI: 10.1378/chest.107.2.330.
62. Bekerman C., Szidon J. P., Pinsky S. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of sarcoidosis. *Semin. Roentgenol.* 1985; 20 (4): 400–409. DOI: 10.1016/0037-198x(85)90047-1.
63. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999; 94 (2): 429–433. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/12077850\\_Whole-body\\_positron\\_emission\\_tomography\\_using\\_18F-fluorodeoxyglucose\\_compared\\_to\\_standard\\_procedures\\_for\\_staging\\_patients\\_with\\_Hodgkin\\_s\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/12077850_Whole-body_positron_emission_tomography_using_18F-fluorodeoxyglucose_compared_to_standard_procedures_for_staging_patients_with_Hodgkin_s_disease)
64. Ozer O., Eskazan A.E., Ar M.C. et al. Sarcoidosis mimicking lymphoma on positron emission tomography-computed tomography in two patients treated for lymphoma: two case reports. *J. Med. Case Rep.* 2009; 3: 7306. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7306.
65. Dziedzic D.A., Peryt A., Orlowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (1): 58–63. DOI: 10.1111/crj.12304.
66. Millward K., Fiddler C.A., Thillai M. Update on sarcoidosis guidelines. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (5): 484–489. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000807.
67. Demir O.F., Onal O. Is mediastinoscopy an effective diagnostic method in mediastinal area evaluation in pediatric patients? *Asian. J. Surg.* 2020; 43 (6): 690–695. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.09.012.
68. Yoon H.Y., Kim H.M., Kim Y.J., Song J.W. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 158. DOI: 10.1186/s12931-018-0871-3.
69. Verleden S.E., Vanstapel A., De Sadeleer L. et al. Distinct airway involvement in subtypes of end-stage fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2021; 160 (2): 562–571. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.003.
70. Khan T., Selvakumar D., Trivedi S. et al. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology.* 2017; 49 (7): 750–756. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.08.004.
71. Zhang C., Chan K.M., Schmidt L.A., Myers J.L. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2016; 149 (2): 499–507. DOI: 10.1378/chest.15-0615.
72. Buxbaum J., Papademetriou M., Klipfel N. et al. Biliary sarcoidosis: early diagnosis minimizes the need for surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (5): 556–559. DOI: 10.1164/ajrccm.187.5.556.
73. Siavelis H.A., Herrmann M.E., Aranha G.V. et al. Sarcoidosis and the pancreas. *Surgery.* 1999; 125 (4): 456–461. DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70014-0.
74. Manchanda A., Patel S., Jiang J.J., Babu A.R. Thyroid: an unusual hideout for sarcoidosis. *Endocr. Pract.* 2013; 19 (2): e40–43. DOI: 10.4158/EP12131.CR.
75. James D.G., Jones Williams W., eds. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Philadelphia: Saunders; 1985: 163–166. DOI: 10.1002/PPUL.1950010513.
76. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. *Русский медицинский журнал.* 2001; (21): 919–922. Доступно на: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Differencialnaya\\_diagnostika\\_disseminirovannyh\\_zabolevaniy\\_legkih\\_neopuholevoy\\_prirody/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/) / Shmelev E.I. [Differential diagnosis of disseminated diseases of the lungs of a non-tumor nature]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; (21): 918–922. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelynykh\\_putey/Differencialnaya\\_diagnostika\\_disseminirovannyh\\_zabolevaniy\\_legkih\\_neopuholevoy\\_prirody/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/) (in Russian).
77. El Sayed F., Torbey G., Youssef H., Chababi M. Childhood sarcoidosis: diagnostic issues. *Dermatol. Online J.* 2013; 19 (10): 20037. DOI: 10.5070/D31910020037.
78. Deverrière G., Flamans-Klein A., Firmin D. et al. [Early onset pediatric sarcoidosis, diagnostic problems]. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (7): 707–710. DOI: 10.1016/j.arcped.2012.04.024.
79. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63: v1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.
80. Baughman R., Drent M., Judson M. et al. Sarcoidosis treatment guidelines. Available at: <https://stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/2013/03/FSR-Physicians-Protocol1.pdf>
81. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A. et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions. *J. Bone Miner Res.* 2018; 33 (10): 1881–1888. DOI: 10.1002/jbmr.3523.
82. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018; 11 (7): 677–687. DOI: 10.1080/17512433.2018.1486706.
83. Baughman R.P., Nunes H., Swiss N.J. et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1424–1438. DOI: 10.1183/09031936.00060612.
84. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am. Fam. Physician.* 2016; 93 (10): 840–850. DOI: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0515/p840.html>
85. 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. / Vazel' A. A., Kalver D. A., Vazel' I. Ju. et al. [Assessment of the effect of alpha-tocopherol on the course of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a comparative study]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih.* 2020; 98 (10): 33–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-33-40 (in Russian).
86. Костина З.И. О результатах лечения саркоидоза легких. *Проблемы туберкулеза.* 1977; (8): 44–50. / Kostina Z.I. [Results of treatment of sarcoidosis of the lungs]. *Problemy tuberkuleza.* 1977; (8): 44–50 (in Russian).
87. Diallo B.D., Diot B., Flament T. et al. [The pentoxifylline, a corticosteroid sparing in the treatment of sarcoidosis: a case report]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2018; 74 (1): 48–51. DOI: 10.1016/j.pneumo.2017.08.014.



88. Refiskaya N.V., Stepanenko T.A., Jablonskiy P.K., Baranova O.P. The use of tumor necrosis factor alpha inhibitor pentoxifylline in the treatment of patients with I and II stages of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (Suppl. 50): E3134. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=8337>
89. Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. и др. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферолом ацетатом при внутригрудном саркоидозе. *Пульмонология.* 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28. / Vizel A.A., Vizel E.A., Nasretdinova G.R. et al. [Effectiveness of low-dose pentoxifylline combined with tocopherol acetate in intrathoracic sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 2005; (1): 24–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-1-24-28 (in Russian).
90. Crommelin H.A., Vorseleers A.D., van Moorsel C.H. et al. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014; 6 (10): 1127–1143. DOI: 10.2217/imt.14.65.
91. О совершенствовании санаторно-курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом. Приказ Минздравмедпрома РФ № 291 от 19.07.96. Доступно на: <https://tkrfkod.ru/zakonodatelstvo/prikaz-minzdravmedproma-rf-ot-19071996-n-291/> [About improvement of the sanatorium-resort and rehabilitation help to patients with tuberculosis]. Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation No.291 (July 19, 1996). Available at: <https://tkrfkod.ru/zakonodatelstvo/prikaz-minzdravmedproma-rf-ot-19071996-n-291/> (in Russian).
92. Визель А.А., Гурьлева М.Э. Саркоидоз у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского.* 2004; 83 (2): 62–66. Доступно на: [https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/263/2004\\_2\\_1177.pdf](https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/263/2004_2_1177.pdf) / Vizel' A.A., Guryleva M.Ye. [Sarcoidosis in children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2004; 83 (2): 62–66. Available at: [https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/263/2004\\_2\\_1177.pdf](https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/263/2004_2_1177.pdf) (in Russian).
93. Paramothayan N., Lasserson T., Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (2): CD001114. DOI: 10.1002/14651858.cd001114.pub2.
94. ГРЛС. Преднизолон: регистрационное удостоверение. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t=/) / [State Register of Medicines. Prednisolone]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t=) (in Russian).
95. Milman N., Hoffmann A. L., Byg K. E. Sarcoidosis in children. Epidemiology in Danes, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. *Acta Paediatr.* 1998; 87 (8): 871–878. DOI: 10.1080/080352598750013662.
96. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int.* 2019; 30 (6): 1145–1156. DOI: 10.1007/s00198-019-04906-x.
97. Scherholz M.L., Schlesinger N., Androulakis I.P. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2019. 151–152; 245–261. DOI: 10.1016/j.addr.2019.02.004.
98. Dinsen S., Baslund B., Klose M. et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (8): 714–720. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.014.
99. Coker R. K. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs.* 2007; 67 (8): 1139–1147. DOI: 10.2165/00003495-200767080-00004.
100. Herlow L.B., Rasmussen N. [Laryngeal sarcoidosis in 13 year-old teenager]. *Ugeskr. Laeger.* 2010; 172 (45): 3116–3117. Available at: [https://ugeskriftet.dk/files/scientific\\_article\\_files/2014-04/artikel\\_8769.pdf](https://ugeskriftet.dk/files/scientific_article_files/2014-04/artikel_8769.pdf) (in Danish).
101. ГРЛС. Метотрексат: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t=) / [State Register of Medicines. Methotrexate]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43da4be2-b2bc-4eaa-8031-ae6250bf870&t=) (in Russian).
102. 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. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3283642a7a.
103. Гаврисюк В., Меренкова Е., Гумениук Г. и др. Эффективность и безопасность монотерапии метотрексатом у пациентов с саркоидозом легких. *Georgian Med. News.* 2018; (283): 34–38. Доступно на: [https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283\\_N10\\_October\\_2018.pdf](https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf) / Gavrysyuk V., Merenkova E., Gumeniuk G. et al. [Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Georgian Med. News.* 2018; (283): 34–38. Available at: [https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283\\_N10\\_October\\_2018.pdf](https://geomednews.com/s/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V283_N10_October_2018.pdf)? (in Russian).
104. Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17 (1): 60–66. Available at: <https://read.qxmd.com/read/10746262/methotrexate-is-steroid-sparing-in-acute-sarcoidosis-results-of-a-double-blind-randomized-trial>
105. Визель А.А., Визель И.Ю. Применение метотрексата при саркоидозе (по данным контролируемого проспективного исследования). *Клиническая медицина.* 2015; 93 (1): 41–46. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontrolirovannogo-prospektivnogo-issledovaniya/viewer> / Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. [The use of methotrexate in sarcoidosis (according to a controlled prospective study)]. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (1): 41–46. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-metotreksata-pri-sarkoidoze-po-dannym-kontrolirovannogo-prospektivnogo-issledovaniya/viewer> (in Russian).
106. Gedalia A., Molina J.F., Ellis G.S. Jr. et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J. Pediatr.* 1997; 130 (1): 25–29. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70306-8.
107. Gedalia A., Khan T.A., Shetty A.K. et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35 (7): 1879–1884. DOI: 10.1007/s10067-015-2870-9.
108. Birnie D., Beanlands R.S.B., Nery P. et al. Cardiac sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT). *Am. Heart J.* 2020; 220: 246–252. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.003.
109. Ning N., Guo H.H., Iagaru A. et al. Serial cardiac FDG-PET for the diagnosis and therapeutic guidance of patients with cardiac sarcoidosis. *J. Card. Fail.* 2019; 25 (4): 307–311. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.02.018.
110. Soriano F. G., Caramelli P., Nitrini R., Rocha A.S. Neurosarcoidosis: therapeutic success with methotrexate. *Postgrad. Med. J.* 1990; 66 (772): 142–143. DOI: 10.1136/pgmj.66.772.142.
111. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 335 (1): 26–33. DOI: 10.1097/maj.0b013e31815d8276.
112. Vorseleers A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (5): 479–487. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000078.
113. Ballul T., Borie R., Crestani B. et al. Treatment of cardiac sarcoidosis: a comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs. *Int. J. Cardiol.* 2019; 276: 208–211. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.131.
114. Lewis S.J., Ainslie G.M., Bateman E.D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 87–92. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-of-azathioprine-as-second-line-treatment-Lewis-Ainslie/8f6fe3938be432c3d49af53d4d8f-cacac308453>
115. Beegle S.H., Barba K., Gobunsuy R., Judson M.A. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 325–328. DOI: 10.2147/dddt.s31064.
116. ГРЛС. Азатиоприн: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t=) / [State Register of Medicines. Azathioprine]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=186056b6-254d-44c1-a1c8-aac7f595a198&t=) (in Russian).
117. 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.
118. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 43–48. DOI: 10.1007/s11083-004-5178-y.
119. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2013;

- 30 (3): 167–176. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/258957656\\_Leflunomide-induced\\_interstitial\\_lung\\_disease\\_a\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/258957656_Leflunomide-induced_interstitial_lung_disease_a_systematic_review)
120. Bohelay G., Bouaziz J.D., Nunes H. et al. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (5): e111–113. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
  121. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1145–1150. DOI: 10.1183/09031936.00195010.
  122. ГРЛС. Арресто: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t=/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t=/) [State Register of Medicines. Arresto]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46c1c8dd-d-0c2e-48b0-bf3e-be5a206a1238&t=) (in Russian).
  123. Hamzeh N., Voelker A., Forssen A. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (11): 1663–1669. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.013.
  124. Мухин Н.А., ред. Саркоидоз: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009. / Muhin N.A., ed. [Sarcoidosis: clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russian).
  125. Kikuchi N., Nunoda S., Serizawa N. et al. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. *J. Cardiol. Cases.* 2016; 13 (4): 125–128. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.12.008.
  126. ГРЛС. Фломирен: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t=/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t=/) [State Register of Medicines. Flomiren]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fd35729-ab22-4b2c-a80d-41619164b8b2&t=) (in Russian).
  127. Moudgil A., Przygodzki R. M., Kher K. K. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21 (2): 281–285. DOI: 10.1007/s00467-005-2086-3.
  128. Judson M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 335 (1): 26–33. DOI: 10.1097/maj.0b013e31815d8276.
  129. ГРЛС. Эндоксан: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t=/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t/) [State Register of Medicines. Endoxan]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8c311d-6bae-4a30-b1d2-f4e74e5f3644&t=) (in Russian).
  130. Rabinowitz M.P., Murchison A.P. Orbital sarcoidosis treated with hydroxychloroquine. *Orbit.* 2011; 30 (1): 13–15. DOI: 10.3109/01676830.2010.524268.
  131. Kiedrowicz M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Maleszka R. [Antimalarial drugs in contemporary dermatologic therapy]. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2011; 57 (1): 38–44. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/224975968\\_Antimalarial\\_drugs\\_in\\_contemporary\\_dermatologic\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/224975968_Antimalarial_drugs_in_contemporary_dermatologic_therapy)
  132. ГРЛС. Плаквенил: регистрационное удостоверение. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t=/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t=/) [State Register of Medicines. Plaquenil]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92eff6a5-c78c-4d28-910b-cdc78986307&t=) (in Russian).
  133. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 192–197. DOI: 10.1164/ajrccm.160.1.9809024.
  134. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K., Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1665–1669. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154873.
  135. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26 (2): 121–131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946799/>
  136. Popova E.N., Bolevich S.B., Fomin V.V. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite). *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (Suppl. 50): 2491. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=7643>
  137. Бородина Г.Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; (8): 15–20. Доступно на: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_20658497\\_99153726.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658497_99153726.pdf) / Borodina G.L. [Anticytokine therapy with pentoxifylline as monotherapy and in combination with glucocorticosteroids in respiratory sarcoidosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013; (8): 15–20. Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_20658497\\_99153726.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20658497_99153726.pdf) (in Russian).
  138. Костина З.И., Браженко Н.А., Насорина Р.Н. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания. *Проблемы туберкулеза.* 1995; (3): 34–37. / Kostina Z.I., Brazhenko N.A., Nasorina R.N. [Long-term results of observation of treated patients with respiratory sarcoidosis]. *Problemy tuberkuleza.* 1995; (3): 34–37 (in Russian).
  139. Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С. и др. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология.* 1996; (2): 50–54. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3430/2817> / Zubovich G.L., Abramovskaya A.K., Kamyshnikov V.S. et al. [Homeostatic indices in pulmonary sarcoidosis]. *Pul'monologiya.* 1996; (2): 50–54. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3430/2817> (in Russian).
  140. Drent M., Cremers J.P., Jansen T.L., Baughman R.P. Practical eminence and experiencebased recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31 (2): 91–107. Available at: [https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/2014\\_Drent\\_et\\_al\\_Sarcoidosis\\_anti-TNF.pdf](https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/2014_Drent_et_al_Sarcoidosis_anti-TNF.pdf)
  141. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (4): 612–618. DOI: 10.1002/acr.20404.
  142. Orandi A.B., Eutsler E., Ferguson C. et al. Sarcoidosis presenting as granulomatous myositis in a 16-year-old adolescent. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14 (1): 59. DOI: 10.1186/s12969-016-0121-5.
  143. Judson M.A., Baughman R.P., Costabel U. et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1296–1307. DOI: 10.1183/09031936.00000914.
  144. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S. et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003; 124 (1): 177–185. DOI: 10.1378/chest.124.1.177.
  145. Majjad A., Bezza A., Biyi A. et al. Pulmonary sarcoidosis following etanercept treatment for ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Case Rep. Rheumatol.* 2018; 2018: 9867248. DOI: 10.1155/2018/9867248.
  146. Kim T.K., Kang S.H., Moon H.S. et al. Pulmonary sarcoidosis that developed during the treatment of a patient with Crohn disease by using infliximab. *Ann. Coloproctol.* 2017; 33 (2): 74–77. DOI: 10.3393/ac.2017.33.2.74.
  147. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф®. Дата утверждения МЗ РФ 10.07.20. Доступно на: [https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef\\_pil\\_10-07-2020.pdf](https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef_pil_10-07-2020.pdf) / [Instructions for the medical preparation Vargatef. Approval date of the Ministry Health of the Russian Federation July 10, 2020]. Available at: [https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef\\_pil\\_10-07-2020.pdf](https://www.boehringer-ingelheim.ru/sites/ru/files/files/vargatef_pil_10-07-2020.pdf) (in Russian).
  148. Flaherty K.R., Wells A. U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
  149. Шмельёв Е.И. Саркоидоз. *Пульмонология и аллергология.* 2004; 13 (2): 3–10. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2004\\_03.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2004_03.pdf) / Shmelev E.I. [Sarcoidosis]. *Pul'monologiya i allergologiya.* 2004; 13 (2): 3–10. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_2\\_2004\\_03.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2004_03.pdf) (in Russian).
  150. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом. *Проблемы туберкулеза.* 2001; (3): 45–49. / Romanov V.V. Extracorporeal methods in the treatment of patients with sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza.* 2001; (3): 45–49 (in Russian).
  151. Баранова О.П., Бакланова О.Э., Войнов В.А., Карчевский К.С. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных



- саркоидозом легких. В кн.: Чучалин А.Г., ред. XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. М.: ДизайнПресс, 2009: 215. / Baranova O.E., Voynov V.A., Karchevsky K.S. [The use of plasmapheresis in the complex treatment of patients with pulmonary sarcoidosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [XIX National Congress on respiratory diseases: collection of works]. Moscow: DesignPress, 2009: 215 (in Russian).
152. Смелая Т.В., Сивцевич Н.Н., Жолобов И.М. Экстракорпоральная фармакотерапия при лечении пациентов с различной нозологией. *Медицинский вестник МВД*. 2017; 91 (6): 44–50. / Smelaya T.V., Sivtseva N.N., Zholobov I.M. [Extracorporeal pharmacotherapy for treatment of patients with various nosologies]. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2017; 91 (6): 44–50 (in Russian).
  153. Taimeh Z., Hertz M.I., Shumway S., Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. *Thorax*. 2016; 71 (4): 378–379. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2015-207497.
  154. Salamo O., Roghaee S., Schweitzer M.D. et al. White donor, younger donor and double lung transplant are associated with better survival in sarcoidosis patients. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 6968. DOI: 10.1038/s41598-018-25144-x.
  155. Meyer K.C. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019; 36 (2): 92–107. DOI: 10.36141/svdlid.v36i2.7163.
  156. Rosenthal D.G., Anderson M.E., Petek B.J. et al. Invasive hemodynamics and rejection rates in patients with cardiac sarcoidosis after heart transplantation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34 (8): 978–982. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.03.021.
  157. Sawahata M., Shijubo N., Johkoh T. et al. Progression of central-peripheral band and traction bronchiectasis clusters leading to chronic respiratory failure in a patient with fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Intern. Med.* 2021; 60 (1): 111–116. DOI: 10.2169/internalmedicine.4862-20.
  158. Faverio P., De Giacomi F., Sardella L. et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 1–13. DOI: 10.1186/s12890-018-0643-3.
  159. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735. / Avdeev S.N. [Pulmonary hypertension in sarcoidosis]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735 (in Russian).
  160. Parikh K.S., Dahhan T., Nicholl L. et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 4061. DOI: 10.1038/s41598-019-40030-w.
  161. Corte T.J., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology*. 2011; 16 (1): 69–77. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01872.x.
  162. Бородина Г.Л. Разработка программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка ее эффективности. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5 (1): 11–20. Доступно на: [http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2012/Issue\\_1/VSKM\\_2012\\_N\\_1\\_p11-20.pdf](http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2012/Issue_1/VSKM_2012_N_1_p11-20.pdf) / Borodina G.L. [Developing of medical rehabilitation program and evolution of its efficiency in pulmonary sarcoidosis patients]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2012; 5 (1): 11–20. Available at: [http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2012/Issue\\_1/VSKM\\_2012\\_N\\_1\\_p11-20.pdf](http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2012/Issue_1/VSKM_2012_N_1_p11-20.pdf) (in Russian).
  163. Niedozytko P. [Rehabilitation of patients with sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2018; 44 (261): 150–151. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/324129986\\_Rehabilitation\\_of\\_patients\\_with\\_sarcoidosis](https://www.researchgate.net/publication/324129986_Rehabilitation_of_patients_with_sarcoidosis)
  164. Черников А.Ю. Об эффективности медицинской реабилитации больных саркоидозом в общей лечебной сети. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008; (4): 36–39. / Chernikov A.Yu. [On the effectiveness of medical rehabilitation of patients with sarcoidosis in the general medical network]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2008; (4): 36–39 (in Russian).
  165. Черников А.Ю., Дауров Б.И. Эффективность диспансеризации больных саркоидозом в условиях общей лечебной сети. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 84 (8): 3–5. / Chernikov A.Yu., Daurov B.I. [Efficiency of clinical examination of patients with sarcoidosis in a general medical network]. *Problemy tuberkuloza i bolezney lyogkih*. 2007; 84 (8): 3–5 (in Russian).
  166. Гармаш Ю.Ю. Основные принципы наблюдения за больными саркоидозом. *Российский медицинский журнал*. 2009; (1): 22–23. / Garmash Yu.Yu. [Monitoring of patients with sarcoidosis: basic principles]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; (1): 22–23 (in Russian).

#### Информация об авторах / Authors Information

**Чучалин Александр Григорьевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: [pulmomoskva@mail.ru](mailto:pulmomoskva@mail.ru) (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

**Alexander G. Chuchalin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: [pulmomoskva@mail.ru](mailto:pulmomoskva@mail.ru) (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute,

Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: [aisanov@mail.ru](mailto:aisanov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Баранова Ольга Петровна** — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: [dr\\_baranova@mail.ru](mailto:dr_baranova@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

**Olga P. Baranova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 499-68-40; e-mail: [dr\\_baranova@mail.ru](mailto:dr_baranova@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-5442>)

**Борисов Сергей Евгеньевич** — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохра-



нения города Москвы»; тел.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

**Sergey E. Borisov**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “Moscow City Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (903) 777-06-56; e-mail: sebarsik@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7423-5433>)

**Геппе Наталья Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

**Natal'ya A. Geppe**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vazel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (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 естественных наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vazel'**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Зайцев Андрей Алексеевич** — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Andrey A. Zaicev**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

**Кравченко Наталья Юрьевна** — врач-пульмонолог, заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-иммунологии и пульмонологии Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

**Natalya Y. Kravchenko**, Pulmonologist, Head of the Organizational and Methodological Department for Allergy-Immunology and Pulmonology, State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow City Department of Healthcare”; tel.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

**Илькович Михаил Михайлович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последилового образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Mikhail M. Il'kovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of pulmonology Department of Postgraduate School, Director of Interstitial and Orphan Lung Diseases Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of

Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru (SPIN-код: 6239-7007, Author ID: 665454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Ловачева Ольга Викторовна** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-84-22; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

**Ol'ga V. Lovacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Combined Infections, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (495) 681-84-22; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>)

**Малахов Александр Борисович** — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Aleksandr B. Malakhov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatric Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Маливин Андрей Георгиевич** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

**Andrey G. Malyavin**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

**Петров Дмитрий Владимирович** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitriy@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

**Dmitriy V. Petrov**, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitriy@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5815-5895>)

**Романов Владимир Викторович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом фтизиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

**Vladimir V. Romanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (916) 169-84-60; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0690-3345>)

**Сивкозов Илья Владимирович** — к. м. н., заведующий отделением эндоскопии Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

**Ilya V. Sivokozov**, Candidate of Medicine, Head of Department of endoscopy, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (915) 132-27-89; e-mail: grand63@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

**Самсонова Мария Викторовна** — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр

имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Mariya V. Samsonova**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Соловьева Ирина Павловна** — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией патологической анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

**Irina P. Solovieva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 268-25-26; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-6796>)

**Степанян Игорь Эмильевич** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения, советник директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

**Igor' E. Stepanyan**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (SPIN-code: 8854-5951; Author ID: 443264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

**Терпигорев Станислав Анатольевич** — д. м. н., профессор, руководитель отделения профессиональной патологии и врачебно-трудовой экспертизы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-code: 9404-3122)

**Stanislav A. Terpigorev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Occupational Diseases and Medical Expertise, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 681-03-71; e-mail: smith42@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-code: 9404-3122)

**Тюрин Игорь Евгеньевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Igor' E. Tyurin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Французевич Лайне Яновна** — ассистент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, стажер-исследователь отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

**Layne Ya. Frantsuzevich**, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation, Intern Researcher, Department of Internal Medicine, Medical Research and Education Center, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

**Черняев Андрей Львович** — д. м. н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

**Шмелев Евгений Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Шмелева Наталья Михайловна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

**Natalia M. Shmeleva**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Differential Diagnosis of pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru