

## В. К. Гаврисяк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, Л. М. Процик, Е. М. Рекалова АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАННЯ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

### АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ САРКОИДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

В. К. Гаврисяк, Г. Л. Гуменюк, Е. О. Меренкова,  
Л. М. Процик, О. М. Рекалова

Резюме

Автори алгоритму — члени мультидисциплінарної робочої групи, сформованої у відповідності з наказом МОЗ України № 303 от 15.04.2013 для розробки Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Протокол розроблений на основі Адаптованої, заснованої на доказах, клінічної настанови «Саркоїдоз», прототипом якої був консенсусний документ Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу і інших гранулематозних уражень (WASOG) "Statement on Sarcoidosis (1999)". Алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання є фрагментом проекту протоколу, розміщеного на сайті МОЗ України: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140422\\_1.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html)

**Ключові слова:** саркоїдоз органів дихання, алгоритм діагностики.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 2, С. 63–68.

Гаврисяк Владимир Константинович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующий клинико-функциональным отделением  
Д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, [gavrysyuk@inbox.ru](mailto:gavrysyuk@inbox.ru)

### ALGORITHM FOR DIAGNOSING OF PULMONARY SARCOIDOSIS

V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, E. A. Merenkova,  
L. M. Protsyk, E. M. Rekalova

Abstract

The authors of the algorithm are the members of multidisciplinary board, created according to Ministry of health of Ukraine Order # 303, dated 15 Apr 2013, to develop a unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care for sarcoidosis patients. Current protocol was composed based on adopted evidence-based clinical recommendations "Sarcoidosis", which used as prototype an American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) consensus document "Statement on Sarcoidosis" (1999). An algorithm for diagnosing of sarcoidosis is a fragment of protocol project, published online at MOH of Ukraine website: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140422\\_1.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html)

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, diagnosing algorithm.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2: 63–68.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology  
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department  
Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044270-35-59, [gavrysyuk@inbox.ru](mailto:gavrysyuk@inbox.ru)

Автори алгоритма — члени мультидисциплінарної робочої групи, сформованої згідно з наказом МЗ України № 303 от 15.04.2013 для розробки Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Алгоритм являється фрагментом проекту протоколу, розміщеного на сайті МЗ України: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140422\\_1.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html)

### I. ДІАГНОСТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ УЧРЕЖДЕНИЙ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ

**Первый уровень** — первичная медицинская помощь оказывается участковыми терапевтами и семейными врачами в центрах первичной медицинской помощи (поликлиники, амбулатории).

**Диагностическая задача** — формирование подозрения на саркоидоз с последующим направлением больного в учреждение второго и третьего уровня.

**Второй уровень** — специализированная медицинская помощь оказывается:

- в стационарных условиях — пульмонологическое отделение (палата) многопрофильных больниц;
- в амбулаторных условиях — пульмонологический кабинет поликлиник.

**Диагностическая задача** — установление предварительного диагноза саркоидоза с направлением больного в учреждение третьего уровня для верификации диагноза и дальнейшего лечения.

**Третий уровень** — высокоспециализированная медицинская помощь в пульмонологических отделениях областных клинических больниц. Главным (референс) центром высокоспециализированной помощи является Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев.

**Диагностическая задача** — верификация диагноза саркоидоза органов дыхания с выбором тактики лечения.

В головном центре медицинская помощь оказывается больным, у которых диагноз саркоидоза не верифицирован в связи с атипичной семиотикой и недостатком высокотехнологичных методов диагностики.

## II. ДІАГНОСТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И НЕОБХОДИМЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Таблица 1

Задача и пути решения	Необходимые действия
<b>Для учреждений первого уровня</b>	
<p><i>Подозрение на саркоидоз формируется:</i></p> <p>1) в случаях выявления при профилактическом рентгенологическом обследовании поражения паренхимы легких и/или прикорневой лимфаденопатии при отсутствии субъективных проявлений;</p> <p>2) на основании жалоб больных на повышение температуры тела, артралгии, поражения кожи на голенях, бедрах, предплечьях в виде эритематозных узелков (синдром Лефгрена), увеличение периферических лимфоузлов, слюнных желез, наличие папул, бляшек и узелков на коже, поражение глаз (увеит) в сочетании с респираторными симптомами (сухой кашель, одышка).</p>	<p><i>В отношении пациентов с рентгенологическими симптомами:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– направление в учреждения, которые оказывают вторичную и третичную медицинскую помощь.</li> </ul> <p><i>В отношении пациентов с клиническими проявлениями:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Опрос и физикальное обследование с целью выявления возможных респираторных симптомов и признаков экстрапульмональных поражений.</li> <li>– Рентгенография легких. При наличии рентгенологических проявлений — направление с подозрением на саркоидоз в учреждения вторичной и третичной медицинской помощи, при отсутствии рентгенологических симптомов — направление к дерматологу, офтальмологу, ревматологу и другим специалистам в зависимости от клинических симптомов.</li> </ul>
<b>Для учреждений второго уровня</b>	
<p><i>Основа предварительного диагноза саркоидоза:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выявление характерных рентгенологических признаков поражения паренхимы легких и/или прикорневой лимфаденопатии с наличием или отсутствием респираторных симптомов и экстрапульмональных поражений;</li> <li>– исключение подозрения, как минимум, на туберкулез, лимфогранулематоз и неходжкинскую лимфому.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Опрос и физикальное обследование с целью выявления возможных респираторных симптомов и признаков экстрапульмональных поражений.</li> <li>– Компьютерная томография органов грудной полости.</li> <li>– Клинический анализ крови.</li> <li>– Spiрография.</li> <li>– ЭКГ.</li> <li>– При наличии экстрапульмональных поражений — консультации соответствующих специалистов.</li> <li>– При наличии оснований для предварительного диагноза саркоидоза — направление в учреждение третичной медицинской помощи.</li> </ul>
<b>Для учреждений третьего уровня</b>	
<p><i>Основа верификация диагноза саркоидоза:</i></p> <p>исключение диссеминаций легких и лимфаденопатий другого происхождения, биопсия пораженных участков слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии, трансбронхиальная биопсия легкого по показаниям, в необходимых случаях — хирургическая биопсия легкого и медиастинальных лимфоузлов, биопсия пораженных периферических лимфоузлов и кожи.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Опрос и физикальное обследование больного в алгоритме исключения других возможных заболеваний (туберкулез, гиперсенситивный пневмонит, пневмокониозы, лекарственно-индуцированные поражения легких, бруцеллез и др.).</li> <li>– Компьютерная томография высокого разрешения.</li> <li>– Бронхоскопия с БАЛ, при необходимости с биопсией слизистой оболочки бронхов и трансбронхиальной биопсией легкого.</li> <li>– Функция внешнего дыхания с определением структуры общей емкости легких (бодиплетизмография) и диффузионной функции легких.</li> <li>– Хирургическая биопсия легкого в случаях, регламентированных протоколом.</li> <li>– ЭКГ и ЭхоКГ.</li> <li>– Определение уровня кальция в крови.</li> <li>– Клинический и биохимический анализы крови.</li> <li>– Проба Манту (при необходимости дифференциальной диагностики с туберкулезом).</li> </ul>

## III. ОПИСАНИЕ ЭТАПОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

## 3.1. ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ПОДОЗРЕНИЯ НА САРКОИДОЗ

Органы дыхания вовлекаются в патологический процесс при саркоидозе в 90–95 % случаев.

Таблица 2

## Клиническая семиотика саркоидоза органов дыхания

Острая форма	Первично-хроническая форма
<p>Повышение температуры тела (у 25 % больных).</p> <p>Артралгии (75 %).</p> <p>Узловатая эритема (65 %).</p> <p>Увеличение периферических лимфатических узлов (60 %).</p> <p>Боли в грудной клетке (50 %).</p> <p>Сухой кашель (40 %).</p> <p>Похудание (25 %).</p> <p>Синдром Лефгрена — симптомокомплекс, включающий лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и увеличение СОЭ.</p>	<p>У 40–50 % больных — бессимптомное течение.</p> <p>У больных с клиническими проявлениями начало болезни малозаметное и постепенное: общая слабость, повышенная утомляемость, потливость; может быть сухой кашель, дискомфорт за грудиной, по мере прогрессирования болезни может возникнуть одышка при умеренной физической нагрузке.</p>

**Саркоидоз кожи и глаз** — наиболее частые экстрапульмональные поражения (в среднем 30 % и 25 % соответственно).

Поражение кожи — неспецифическое (негранулематозное) и специфическое (гранулематозное). Неспецифическое (узловатая эритема): гиперергическая кожная реакция — эритематозные узелки, симметрично расположенные по передней поверхности ног и рук; самопроизвольно исчезают через 2–4 недели. Специфический гранулематозный саркоидоз кожи

ассоциируется с хроническим течением и более неблагоприятным прогнозом. Поражение кожи может быть в виде пятен, папул, бляшек и узлов.

Поражение глаз — в виде увеита (воспаление сосудистой оболочки глаза). Симптомы переднего увеита: ощущение «пелены» перед глазами, покраснение, тяжесть и боли в глазу, может быть светобоязнь, слезотечение. Для заднего увеита болевые ощущения и покраснение глаз не характерны, наблюдается постепенное ухудшение зрения.

### 3.2. ЭТАП УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА

**Классификация саркоидоза органов дыхания по данным рентгенографии органов грудной полости (ATS/ERS/WASOG, 1999)**

Таблица 5

Стадии	Характер изменений
0	Изменения на рентгенограммах отсутствуют.
I	Двусторонняя прикорневая лимфаденопатия (ДПЛ).
II	ДПЛ, изменения в легочной паренхиме.
III	Изменения в легочной паренхиме без ДПЛ.
IV	Фиброзные изменения в легочной ткани, включая формирование «сотового» легкого.

Таблица 4

**Ключевые дифференциально-диагностические признаки саркоидоза I стадии и лимфаденопатий при лимфогранулематозе, неходжкинских лимфомах, лимфоидной лейкемии и туберкулезном бронхоадените**

Саркоидоз I стадии	Лимфогранулематоз	Лимфобластные Т-клеточные лимфомы	Лимфоидная лейкемия	Туберкулезный бронхоаденит
Как правило, отсутствие клинических респираторных симптомов (одышка, кашель, боль в груди). Двустороннее симметричное поражение бронхопульмональных (реже паратрахеальных) лимфоузлов. <i>Рентгенологическая картина</i> полициклических контуров увеличенных теней корней, четко отграниченных от легочных полей (отсутствие признаков периаденита).	Волнообразный тип лихорадки, кожный зуд, увеличение лимфоузлов многих групп, лимфопения, анемия, компрессионный синдром (сдавление пищевода, трахеи, бронхов). Чаще двустороннее асимметричное поражение передних медиастинальных и паратрахеальных узлов, у 30 % больных — в сочетании с поражением бронхопульмональных лимфоузлов. <i>В рентгенологической картине</i> превалирует расширение тени средостения, в отличие от саркоидоза — более значительное увеличение бронхопульмональных узлов.	Быстрое прогрессирование, нарастающая одышка, упорный сухой кашель; быстрое вовлечение периферических узлов многих областей, признаки сдавления сосудов верхней полой вены. Чаще в переднем средостении с поражением медиастинальных и паратрахеальных узлов, образующих конгломераты. <i>Рентгенологически</i> — значительное расширение тени средостения в обе стороны, полициклические бугристые контуры с резкими очертаниями в начале заболевания, с переходом процесса на паренхиму границы тени становятся размытыми.	Быстрое прогрессирование, лихорадка, анемия, резко выраженный лимфоцитоз, кожные геморрагии, гепатоспленомегалия, часто генерализованная лимфаденопатия с увеличением узлов верхнего средостения и корней легкого, а также с инфильтрацией паренхимы. <i>Рентгенологически</i> оба корня опухолевидно увеличены с мелкопятнистыми милиарными тенями в легочных полях.	Как правило, у детей и подростков (саркоидоз в детском и подростковом возрасте встречается крайне редко). Чувствительность к туберкулину часто повышена (при саркоидозе снижена или анергия). Преимущественно одностороннее поражение, чаще бронхопульмональные узлы. <i>Рентгенологически</i> корни расширены, бугристы, полициклически, признаки перифокального воспаления.

### 3.2. ЭТАП УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА

#### 3.3.1. Рентгенологическая семиотика саркоидоза

Лимфаденопатия характеризуется симметричным увеличением лимфатических узлов корней легких, а также паратрахеальных справа. Также может определяться увеличение лимфатических узлов из аортопульмональной группы. Одностороннее увеличение лимфатических узлов корня легкого выявляется менее чем в 5 % случаев.

Наиболее характерными рентгенологическими признаками поражения паренхимы легких при саркоидозе являются ретикулярные, ретикуло-узелковые или очаговые тени. Реже встречаются тени сливного характера, множественные, хорошо сформированные узлы. Участки «матового стекла» наблюдаются редко. В терминальной стадии могут отмечаться широкие септальные линейные тени с изменением архитектуры, ретракцией, признаков «сотового легкого».

Таблиця 5

**Дифференціально-діагностический ряд саркоїдоза і лимфаденопатій другого походження**

- Туберкульоз
- Атипічний мікобактеріоз
- Лімфогранулематоз
- Неходжкінські лімфомы
- Лімфоїдна лейкемія
- Токсоплазмоз
- Гранулематозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі)
- Хвороба кошачьих царапин
- Саркоїдна реакція регіонарних лімфоузлів при карциномі
- GLUS-синдром (granulomatous lesions of unknown significance –гранулематозні пошкодження неясної природи)

Таблиця 6

**Дифференціально-діагностический ряд саркоїдоза і диссемінацій другого походження**

- Туберкульоз
- Атипічний мікобактеріоз
- Гіперсенситивний пневмоніт
- Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легких
- Лікарствено-індуційовані диссемінації легких
- Пневмоцистна пневмонія (Pneumocystis carinii)
- Пневмокоінози, викликані берилієм (бериліоз), алюмінієм (алюмініоз) і др.
- Ідіопатическа лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія
- Гістоплазмоз
- Криптококкоз
- Кокцидіоідомікоз
- Бластомікоз

Особенности паренхиматозного поражения при саркоидозе на КТ зависят от стадии болезни и от того, в какой мере заболевание является хроническим. Узелки размером от 2 мм до 1 см — наиболее частый признак поражения паренхимы. Эти узелки являются совокупностью гранул с или без перибронхиального фиброза. Они обычно хорошо сформированы, имеют неровные края и обычно расположены вдоль больших и малых бронховаскулярных пучков, в меньшей мере субплеврально, в междольковых перегородках и центрилобулярно. Паттерн «матового стекла» наблюдается редко.

**3.3.2. Показания для проведения бронхоскопии**

На первом визите больного на этапе верификации диагноза — наличие оснований, по данным клинического обследования и КТВР, для проведения дифференциальной диагностики с лимфаденопатией и/или легочной диссеминацией другого происхождения.

На втором визите (через 3 мес) — прогрессирование или отсутствие признаков регрессии патологических изменений в паренхиме легких и лимфатических узлах.

Бронхоскопия дает возможность:

- оценить наличие характерных для саркоидоза изменений на слизистой оболочке бронхов (выявляются в 30–70 % случаев в виде небольших уплотнений с близлежащими участками расширенных сосудов;
- оценить состав бронхоальвеолярного содержимого (увеличение содержания лимфоцитов при острой форме

болезни может достигать 35–40 %; повышение соотношения CD4+/CD8+ клеток  $\geq 3,5$  (у здоровых — 2:1);

- провести биопсию слизистой оболочки бронхов с последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием (саркоидные гранулемы располагаются чаще всего субэпителиально);
- провести трансбронхиальную биопсию паренхимы легкого с гистологическим исследованием ткани;
- при отсутствии противопоказаний и соответствующей квалификации бронхолога провести трансбронхиальную биопсию лимфоузлов.

**3.3.3. Биопсия**

Гистологическое подтверждение диагноза может быть необязательным у бессимптомных больных, имеющих симметричную лимфаденопатию корней легких. У пациентов с классическим синдромом Лефгрена биопсию также не следует проводить. В проведении биопсии узловой эритемы нет необходимости, поскольку ее гистопатология демонстрирует неспецифическое воспаление и васкулит, а не гранулемы.

Экстрапульмональные поражения с локализацией в коже и периферических лимфатических узлах требуют безусловно проведения биопсии.

Трансбронхиальная или хирургическая биопсия легкого или медиастинальных лимфатических узлов при подозрении на саркоидоз органов дыхания должна проводиться в следующих случаях:

- 1) наличие веских оснований, по данным КТВР на первом визите, для проведения дифференциальной диагностики с лимфопролиферативными заболеваниями (асимметричное увеличение медиастинальных лимфатических узлов, признаки сдавления верхней полой вены, смещения пищевода, трахеи, бронхов и др.);
- 2) прогрессирование или отсутствие признаков регрессии патологических изменений в легких после 6 месяцев терапии глюкокортикоидами.

**3.3.4. Гистологическая верификация диагноза саркоидоза****Саркоидная гранулема**

*Морфология и компоненты.* Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеифицированная эпителиоидноклеточная гранулема. Эпителиоидноклеточная гранулема состоит из высокодифференцированных мононуклеарных (одноядерных) фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения, такие как астероидные тельца и тельца Шаумана. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4+ лимфоцитов, тогда как CD8+ лимфоциты представлены в периферической зоне. Саркоидная гранулема может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинизацией.

*Локализация и распределение.* Лимфатические узлы (особенно внутригрудные), легкие, печень, селезенка являются типичными местами локализации саркоидных гранул, которые имеют сходную природу в любом из этих органов. В легких примерно 75 % гранул тесно прилежат или находятся внутри соединительной ткани вокруг бронхиол, либо субплеврально или в перилобулярных пространствах (лимфанги-

тическое распределение). Вовлечение сосудов наблюдается более, чем у половины больных при открытой биопсии легких или аутопсии.

*Изменение гранулем во времени.* Саркоидные гранулемы либо рассасываются, либо претерпевают фиброзные изменения. Конечная стадия саркоидоза сопровождается фиброзом паренхимы и «сотовым легким». Факторы, влияющие на развитие фиброза, пока не вполне понятны.

**Диагностика саркоидоза легких**

Морфологический диагноз саркоидоза легких основан на трех главных признаках: присутствии хорошо сформированной гранулемы и ободка из лимфоцитов и фибробластов по наружному ей краю; перилимфатическое интерстициальное распределение гранулем (именно это делает трансbronхиальную биопсию чувствительным диагностическим методом) и исключение других причин образования гранулем.

**3.3.5. Биомаркеры активности саркоидоза**

- *Увеличение содержания кальция в крови и моче* – вследствие повышения уровня сывороточного 1,25-дегидроксивитамина D<sub>3</sub> — кальцитриола — биологически активной формы витамина D<sub>3</sub>, который избыточно продуцируется макрофагами в гранулемах; вследствие повышенной экспрессии мРНК гена 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1α-hydroxylase с угнетени-

ем секреции гормона паращитовидных желез, снижением почечной реабсорбции кальция, повышением кишечной абсорбции кальция, а также резорбции кости остеокластами.

- *Увеличение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в крови*

АПФ — гликопротеид, который является одним из ключевых регуляторов баланса между факторами вазоконстрикции и вазодилатации и реализует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (вазоконстриктор), с другой стороны — инактивирует брадикинин — один из стимуляторов выделения эндотелием NO (эндотелиального фактора релаксации). У больных саркоидозом избыточно продуцируется в гранулемах эпителиоидными и гигантскими клетками макрофагальной линии.

Его активность увеличивается приблизительно у 60 % больных, на что влияют: стадия и активность болезни (общее количество гранулем), наличие обострения, внелегочных проявлений заболевания.

Используется для диагностики и прогноза течения заболевания. Чувствительность теста при саркоидозе — 77 % (41–100 %), специфичность — 93 % (83–99 %).

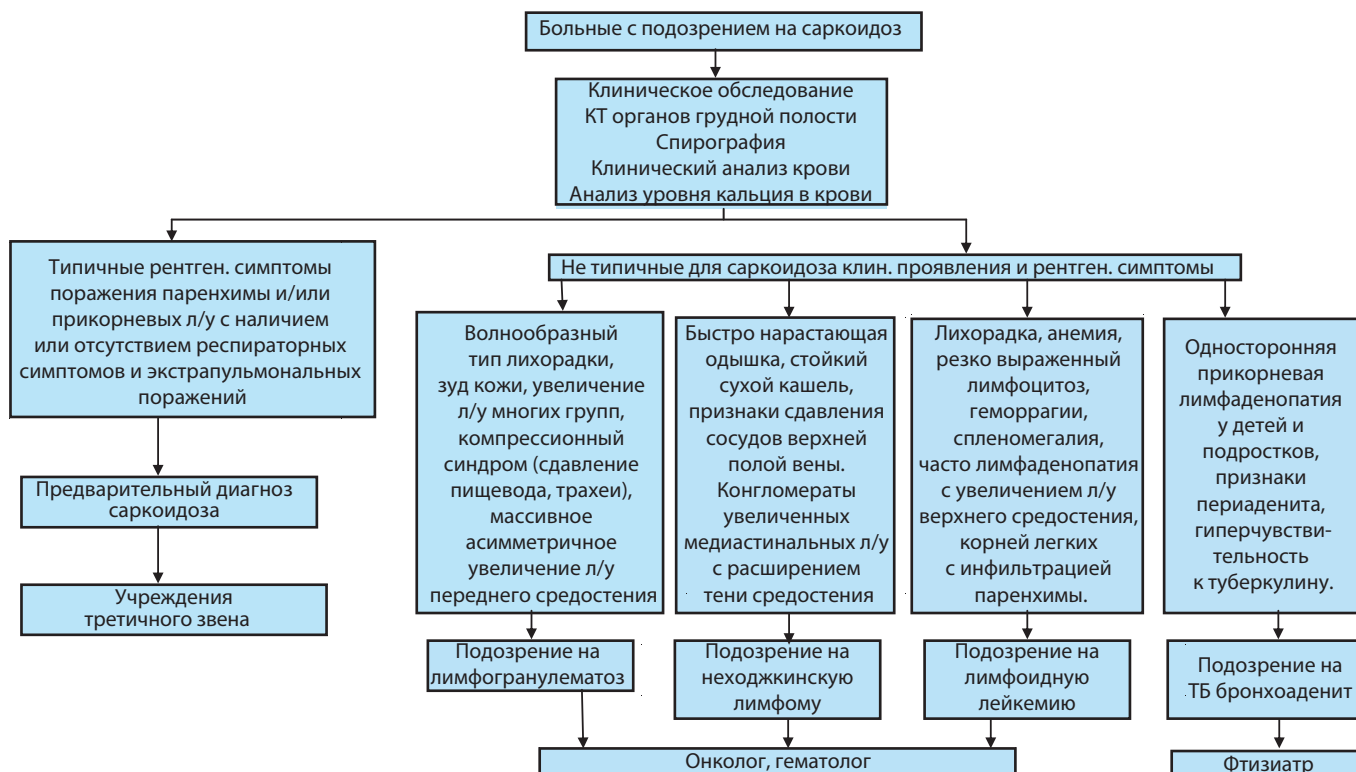
- *Увеличение соотношения CD4+/CD8+ клеток ≥ 3,5* (у здоровых — 2:1) в бронхоальвеолярном смыве (чувствительность — 53 %, специфичность — 94 %, а при более высоком коэффициенте достигает 100 %).

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (СХЕМА)**





**Вторичное звено – пульмонологическое отделение (палата)  
многопрофильных больниц, кабинет пульмонолога поликлиник**



**Третичное звено – пульмонологические отделения  
областных клинических больниц,  
головной (референс) центр – Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины**

