

УДК 616.24+613.95

О.Л. Цимбаліста

## Позалегеневі прояви саркоїдозу у дітей (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):119-124; doi 10.15574/PP.2017.72.119

Актуальність проблеми зумовлена зростанням поширеності і захворюваності на саркоїдоз та його «омолодженням». У лекції висвітлено сучасні погляди на фактори ризику, патогенетичні механізми розвитку, морфологію саркоїдозу, клінічні, інструментальні та лабораторні критерії діагностики позалегеневих форм саркоїдозу в дітей і принципи лікування.

**Ключові слова:** саркоїдоз, неказеозна гранульома, клініка позалегеневих проявів, терапія.

### Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis in children (lecture)

O.L. Tsybalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The problem is relevant due to the substantial increase in the prevalence and incidence of sarcoidosis and its «juvenation». The lecture highlights the modern views on risk factors, pathogenetic mechanisms of the development and morphology of sarcoidosis as well as clinical, instrumental and laboratory criteria for diagnosing extrapulmonary sarcoidosis in children and the principles of its treatment.

**Key words:** sarcoidosis, noncaseating granuloma, extrapulmonary clinical manifestations, therapy.

### Внелечные проявления саркоидоза у детей (лекция)

О.Л. Цимбаліста

ГВУУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Актуальность проблемы обусловлена (определяется) увеличением распространенности и заболеваемости саркоидозом и его «омоложением». В лекции представлены современные взгляды на факторы риска, патогенетические механизмы развития, морфология саркоидоза, клинические, инструментальные, лабораторные критерии диагностики внелечных форм саркоидоза у детей и принципы лечения.

**Ключевые слова:** саркоидоз, неказеозная гранулема, клиника внелечных проявлений, терапия.

У дитячому віці серед інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) особливе місце посідає саркоїдоз: зустрічається доволі рідко, характеризується великим клінічним поліморфізмом серед дітей різних вікових груп у результаті поліорганності уражень, відсутності патогномічних симптомів, складністю діагностики, тяжким перебігом, особливо екстраторакальних форм [1, 3].

Саркоїдоз (D 86.0 – D 86.9) – системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології та характеризується порушенням функцій клітинної ланки імунітету, утворенням епітеліоїдно-клітинних неказеозних гранульом [7, 13, 26]. Клініка саркоїдозу відрізняється в людей різної етнічної приналежності. Серед європейців переважає ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, початі – очей, шкіри, рідко – верхніх дихальних шляхів, нирок, плеври, органів черевної порожнини і статевих органів. В афроамериканців переважають позалегеневі форми захворювання з тяжким перебігом, в Японії – з переважним ураженням серця і очей.

Саркоїдоз поширений в усьому світі: в Європі, переважно в країнах із помірним і холодним кліматом, але значно частіше в афроамериканців і жителів Південної Азії. В останні

10–15 років захворюваність на саркоїдоз зростає в усіх країнах серед людей усіх вікових груп, у т.ч. серед дітей і підлітків [4, 6, 7, 31, 33].

**Етіологія** саркоїдозу залишається невідомою. В даний час більшість дослідників дотримується поглядів про поліетіологічність захворювання. Існує гіпотеза про генетичну схильність у розвитку і перебігу саркоїдозу, так як певні фенотипи головного комплексу гістосумісності асоціюються з клінічними проявами, перебігом, прогнозом [13, 23].

У даний час виділяємо три групи тригерів, які можуть призвести до реалізації різнонаправлених порушень в імунній системі і утворення гранульом: бактерії, гриби і паразити; метаболіти рослин і тварин (пилки, спори, білки); сполуки металів. Потенційними тригерами розвитку саркоїдозу вважають *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, а також віруси (CMV, EBV, *Herpes virus*, аденовіруси) [1, 6, 13].

**Патогенез.** Саркоїдоз розвивається унаслідок порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції.

– У хворих на саркоїдоз переважає Т-клітинна лімфопенія за рахунок Th, яка супроводжується активацією і проліферацією CD4+ Th1 та мононуклеарних фагоцитів і призводить до формування неказеозних гранульом.

— Розвивається пригнічення реакцій гіперчутливості уповільненого типу і системних імунних реакцій.

— Еволюція саркоїдозної гранульоми до розсмоктування або фіброзування залежить від переваги Th1 або Th2 Т-клітинної відповіді.

— Поліклональна гіпергаммаглобулінемія, зростання рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові (20–80%) у результаті неспецифічної активації В-лімфоцитів активованими Th.

— У хворих підвищений вміст лізоциму у сироватці крові (30–60%) і зростає паралельно з активністю ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

— Стан хронічного запалення характеризує плазмова хітотріозідаза, яка є одним із маркерів тяжкості гранулематозного запалення і ризику фіброзу легень [13, 24, 27].

Для саркоїдозної гранульоми характерні: відсутність неспецифічної ексудативної реакції; наявність периферичної мононуклеарної зони з лімфоцитів і лімфобластів; відсутність у центрі казеозного розпаду; ранній розвиток кільцевидного склерозу з гіалінозом у зоні бластних клітин. У 15–20% випадків біоптати від хворих на саркоїдоз містять гранульоми невизначеної етіології (granulomatous lesions of unknown significance, GLUS-синдром) [1, 8, 9, 13].

*Клініка.* В останні 10–15 років спостерігається не тільки зростання саркоїдозу, але й його «омолодження», перевага тяжких його форм. Саркоїдоз зустрічається в дітей усіх вікових груп, належить до рідкісних ІЗЛ без патогномічних симптомів. Безсимптомний перебіг у дітей і підлітків зустрічається рідко (12–15%) і значною мірою рівень захворюваності залежить від профілактичного обстеження. Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномічних симптомів. Важливо відмітити, що в дітей до 10 років (особливо дошкільного віку) частіше спостерігаються екстраторакальні прояви саркоїдозу, у т.ч. генералізовані [7, 13].

*Особливості перебігу саркоїдозу в дітей дошкільного віку*

— *Генералізована форма, крім ураження коренів та паренхіми легень (перший рік життя).*

— *1–2 роки:* хронічна вузлова еритема; саркоїдоз нирок (нефрокальциноз із гіперкальціємією, гіперкальційурією, гостра ниркова недостатність); анорексія; м'язова гіпотонія і слабкість; гіпотрофія м'язів; припухлість дрібних і великих суглобів рук і ніг; генералізована лім-

фаденопатія; гепатомегалія; гарячка; прискорене ШОЕ.

— *2–4 роки:* безказеозна гранульома шкіри; висипи на шкірі; артрит; увеїт, сліпота; затримка росту; ураження міокарду; гостра ниркова недостатність; гіпертензивна енцефалопатія; підшкірні вузли; гепатолієнальний синдром; протеїнурія.

— *5–11 років:* тривала гарячка (>2 тижні) неясного генезу; втрата маси тіла, підвищена втома; болі в ногах; анемія; підвищена ШОЕ; високий вміст IgG, відсутність антиядерних антитіл, ревматоїдного фактора в сироватці крові; від'ємні проби на туберкулін; аденопатія коренів легень [3, 7].

Одним із варіантів саркоїдозу з раннім початком (переважно на першому році життя) є синдром Блау, який відносять до автозапальних захворювань, і основним механізмом розвитку є недостатність системи вродженого імунітету [16, 17, 21]. Для клінічної маніфестації синдрому Блау притаманними є висипи на шкірі, гранулематозний артрит, увеїт. Першим виявом захворювання є еритиматозні макуло-, мікропапульозні висипи, покриті дрібними лусками, які розташовуються на тулубі і кінцівках та тривало зберігаються. Надалі висипи набирають жовтого кольору з лущенням, а після їх зникнення залишається пігментація.

Суглобовий синдром спостерігається в переважній більшості (до 96%) хворих, має поліартикулярний характер, розвивається у 2–4 роки. Характерним є ураження великих (променево-зап'ястних, колінних, гомілково-ступневих) і малих суглобів (проксимальних міжфалангових суглобів пальців кисти). Ураження суглобів іншої локалізації, у т.ч. суглобів хребта при синдромі Блау не описано. Для артриту при синдромі Блау притаманним є виражений ексудативний компонент, ураження периартикулярних тканини (ексудативний тендосиновіт) із нагромадженням запального ексудату в сухожильних сумках та їх збільшення, з локалізацією на розгинальних поверхнях променево-зап'ястних суглобів, у ділянках «гусячої лапки», сухожилля згиначів великого гомілкового і малого гомілкового м'язів на латеральній і медіальній поверхнях гомілково-ступневого суглобу. При цьому відсутні больовий синдром, обмеження рухів у суглобах та деструктивні зміни в кістках. При тривалості захворювання понад 10 років майже в половини хворих дітей розвиваються згинальні контрактури у проксимальних міжфалангових суглобах. При цьому

функція суглобів у різних пацієнтів є неоднорознозначною: майже з однаковою частотою (по 30%) функція збережена, частково порушена і порушення середнього та важкого ступеня.

*Увеїт* спостерігається в переважній більшості хворих дітей і тривало перебігає без клінічних проявів, характеризується двобічним гранулематозним іридоциклітом і заднім увеїтом. У міру прогресування захворювання розвивається тяжкий панувейт із мультифокальним хоріоїдитом. Окрім цього, має місце вузликовий периферичний кератит із преципітатами в лімбі, фокальні синехії, вузлики в райдужній оболонці, а також часто уражується скловидне тіло. Активний увеїт зберігається доволі довго (понад 15 років). При цьому в більшості (до 75%) пацієнтів порушень зору немає, у 10% випадків – порушення середнього ступеня, хоча майже в третини пацієнтів розвивається лентовидна дегенерація рогівки, глаукома, катаракта, атрофія зорового нерва, набряк макули, відшарування сітківки. Тільки у 15–16% випадків серед хворих розвивається сліпота.

Для синдрому Блау притаманними є інші симптоми і синдроми, які значною мірою визначають тяжкість захворювання. Найчастіше спостерігається гарячка, вузлова еритема, надалі приєднується ураження великих судин (аортит), може розвинути хвороба Такаюсу. Також при синдромі Блау спостерігається сіалоаденіт, лімфаденопатія, транзиторна нейтропенія. Вісцерити при синдромі Блау найбільшою мірою визначають тяжкість його перебігу: гранулематозний гломерулонефрит, гепатит, ІЗЛ із легеневою гіпертензією, артеріальна гіпертензія, перикардит, тромбоемболія легеневої артерії, спленомегалія, хронічна ниркова недостатність. Серед уражень периферичної нервової системи переважає неврит лицевого нерва; ураження ЦНС для синдрому Блау не є характерним. Описані випадки судомного синдрому.

*Лабораторні критерії активності* запалення є малозміненими. Критерієм запалення при синдромі Блау є білок *кальгранулін С*, який визначається тільки в гранулоцитах. Підвищення вмісту ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) спостерігається рідко (15%).

*Лікування синдрому* Блау проводять за протоколом лікування саркоїдозу. Препаратом вибору є глюкокортикостероїди (ГКС): преднізолон 1–2 мг/кг м.т. впродовж 4 тижнів, надалі дозу поступово знижують до 10–15 мг/д.д.

впродовж 2–3 місяців. У цілому терапія ГКС триває 6 місяців до повного вилікування або значного поліпшення. При резистентності до ГКС використовують метотрексат. Результати терапії синдрому Блау циклофосфаном, азатиоприном, хлорбутилом, циклоспорином А є суперечливими. Використовують також інгібітори TNF- $\alpha$ , IL-1 [1, 8, 16, 17].

У дітей пре- і пубертатного віку переважають інтраторакальні форми саркоїдозу, які можуть поєднуватися з ураженням інших органів і систем, або останній є самостійною клінічною формою захворювання [1, 3, 13].

*Ураження слизової оболонки ротової порожнини, горла* (5%), дихальних шляхів верхніх (слизової носа – 20%) і нижніх зустрічається надзвичайно рідко. Щільні вузлики з гіперемійованою периферією або блідо-жовті бляшки можуть появлятися на язиці, м'якому і твердому піднебінні, мигдаликах. Наявність гранульом на надгортаннику, голосових зв'язках приводить до дисфонії. Класично гінгівіт проявляється множинними гранульомами на слизовій рота і ясен і нерідко в стадії виразок. Ураження гортані, трахеї і бронхів при саркоїдозі має місце переважно в дорослих пацієнтів [22, 25, 28, 34].

*Із периферійних лімфатичних вузлів* саркоїдозні зміни спостерігаються у поверхневих шийних (частіше задні, ніж передні), надключичних, рідше – в підкрильцевих, ліктьових, пахових. Рідко є ураження лімфатичних вузлів ретроперитонеального простору, брижейки. При цьому лімфатичні вузли не спаяні між собою і навколишніми тканинами, мають чіткі межі, не болючі при пальпації. На відміну від туберкульозу, лімфатичні вузли не схильні до розпаду і утворення норичь [29, 32].

*Ураження печінки* при саркоїдозі спостерігається у 50–100% випадків. Гепатомегалія є відносно рідко (20–30%). Функція печінки при цьому не порушена, хоча саркоїдозні гранульоми можуть приводити до внутрішньопечінкового холестазу і цирозу печінки [9, 27, 29, 32].

*Саркоїдозне ураження селезінки* (50–80%) рідко приводить до її збільшення і проявляється лейкопенією, тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, м.б. і панцитопенія. Спленомегалія спостерігається у 5–10% випадків серед хворих [1, 19, 24, 32].

*Ураження шкіри* при саркоїдозі є (25%) частіше маніфестує вузловою еритемою. Вузлова еритема – рожево-червоні, жовті плями, папули, вузли, розміром 2–3 см злегка припід-

няті над шкірою, можуть появлятися у різних місцях тіла, хоч найчастіше вони локалізуються на гомілках, стегнах, розгинальних поверхнях передпліч. Окремі вузлики можуть зливатися, утворюючи набряк. Зворотна еволюція вузликів настає через 3–4 тижні.

— У частини хворих діагностують телеенгіктазії на шкірі голови, шиї, верхніх кінцівок, тулуба (саркоїд Бека).

— Еритематозні плями, які зливаються і набирають фіолетового кольору (вовчак Бенъє—Теннісона).

— Поодинокі м'які пляшки на шкірі обличчя, які через кілька місяців самостійно зникають (ангіолопоїд Брока—Потріє).

— Рідко зустрічаються поодинокі або множинні підшкірні вузли до 3 см (саркоїд Дар'ї—Руссі).

Усі варіанти ураження шкіри призводять до дистрофії і атрофії дерми, алопеції, порушень пігментації та подальшого рубцювання. Зазначені варіанти саркоїдозного ураження шкіри зустрічаються переважно в людей зрілого віку [2, 9, 14, 20, 35].

*Ураження очей* (20–25%) переважно спостерігається в дівчаток: передній і задній увеїт, запалення судинної оболонки може привести до помутніння рогівки, розвитку катаракти, глаукоми, що завжди веде до зниження зору [1, 12, 15, 23].

*Саркоїдозний процес у міокарді* в дітей зустрічається дуже рідко: порушення провідності до повної атріовентрикулярної блокади; серед порушень ритму частіше зустрічається синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистоля, дуже рідко спостерігаються фатальні аритмії, які можуть бути причиною раптової серцевої смерті. Дифузний саркоїдозний гранулематоз може призвести до утворення аневризми серця, дилатації камер із розвитком недостатності кровообігу. Локалізація гранулом у сосочкових м'язах може призвести до недостатності клапанів. В останні роки все частіше в перикарді виявляють невелику кількість випоту. Клініка саркоїдозного ураження серця проявляється болями за грудиною, серцебиттям, перебоями, розвитком недостатності кровообігу, рефрактерної до лікування. На ЕКГ виявляється порушення ритму і провідності. Високо інформативним для діагностики саркоїдозного процесу в міокарді є ультразвукове дослідження [1, 5, 10, 16, 26].

*Ураження нирок* при саркоїдозі є як результат кальційурії — нефрокальциноз, нефролі-

тіаз, розвиток гострої і хронічної ниркової недостатності [1, 11, 16, 30, 36].

*Ураження шлунково-кишкового тракту* зустрічається дуже рідко (1%), переважно в дорослих пацієнтів і клінічно є подібним до хвороби Крона, туберкульозу, грибкових уражень, пухлин шлунка і підшлункової залози [1, 9, 29, 32].

*Зміни в кістках* при саркоїдозі є рідко (в процес втягуються кістки черепа, хребців, довгих трубчастих кісток (кистоподібні просвітлення) без клінічних проявів. Найчастіше зміни в кістках при саркоїдозі локалізуються в епіфізах дрібних кісток китиць або стоп без клінічної маніфестації. Рентгенологічно вони проявляються у вигляді множинних або поодиноких округлих просвітлень [1, 9, 13, 32].

*Суглоби* втягуються в патологічний процес у 25–50% випадків: артралгії, асептичні артрити великих суглобів мають мігруючий характер. Деформація суглобів при цьому не розвивається [1, 19, 36].

*Ураження нервової системи* при саркоїдозі має місце дуже рідко (5%) і ще рідше (1%) є клінічні прояви. Останні маніфестують моно-, полінейропатіями, ураженнями спинного мозку, саркоїдозним менінгітом, який часто є нерозпізнаним. При саркоїдозному процесі в головному мозку уражується його основа, черепні нерви (зоровий, лицевий), гіпоталамус і гіпофіз. Казуїстично рідко (у людей зрілого віку) описано ураження гіпоталамуса і гіпофіза при саркоїдозі. При ураженні задньої долі гіпофіза і гіпоталамуса може розвиватись нецукровий діабет. Ураження головного мозку має місце на ранніх стадіях захворювання і добре піддається лікуванню. Периферична невропатія і нервово-м'язові розлади виникають пізніше і вказують на хронічний перебіг. Саркоїдозний процес передньої долі гіпофіза клінічно маніфестує гіпотиреоїдизмом, гіпогонадізмом, дефіцитом гормону росту. Окрім цього, клінічні прояви нейроендокринної дисфункції при гіпоталамо-гіпофізарному саркоїдозі можуть бути у вигляді порушення терморегуляції, безсоння, гіперпролактинемії, недостатності кори наднирників, порушення особистості [5, 7, 9, 17, 22].

*Ураження ендокринної системи.* Саркоїдозний процес у щитовидній залозі клінічно маніфестує гіпертиреоїдизмом із дифузним зобом, підвищенням температури тіла, рідше — гіпотиреозом. Казуїстично рідко є ураження кори наднирників із клінікою хвороби Аддісона. При сприятливому перебігу настає регресія

клініко-рентгенологічних проявів саркоїдозу [18, 30, 31].

*Діагностика саркоїдозу проводиться на основі аналізу:* скарг; анамнезу; клінічного дослідження хворого; рентгенографії, у т.ч. комп'ютерної томографії органів грудної клітки; ЕКГ; ультразвукового дослідження серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок, за показаннями — щитовидної залози; радіоізотопних методів дослідження; біопсії (саркоїдозна гранульома).

Лабораторні дослідження.

*Гемограма* (зміни не є патогномонічними): може бути лейкопенія, анемія.

*Біохімічні показники сироватки крові:* гіперкальціємія; вміст печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), азотових шлаків (креатинін, залишковий азот, сечовина) у сироватці крові є підвищеними у випадках ураження печінки і нирок; підвищений вміст креатинфосфокінази є проявом ураження м'язів, гостро-запальні тести і протеїнограма — в межах нормальних величин.

*Імунограма:* зменшення вмісту Т-лімфоцитів, Та-лімфоцитів, Т-хелперів (Th), підвищений вміст Т-супресорів, знижена активність натуральних кілерів, підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів, IgM. Рідко виявляються протилегеневі (22%), протиядерні (30%) антитіла у хворих. Знижена фагоцитарна активність нейтрофілів. Підвищений рівень лізоциму в крові, АПФ (60%). Специфічність останнього є досить високою (95%).

Біопсія є показаною при екстраторакальних ураженнях із локалізацією в периферійних лімфатичних вузлах, а також печінці, кістковому мозку, селезінці. Гістологічна верифікація саркоїдозу: наявність саркоїдозної гранульоми. Еволюція саркоїдозної гранульоми: розсмоктування, фіброз, зокрема паренхіми легень з формуванням «сотової» легені [8, 9, 13, 24].

*Огляд офтальмолога. Туберкулінодіагностика.*

Лікування. Базова терапія — глюкокортикостероїди (ГКС). При ураженні шкіри, центральної нервової системи і гіперкальціємії ефективними є хінолони.

Препарат з анти-TNF $\alpha$ -активністю — пентоксифілін у вигляді монотерапії і у поєднанні з ГКС всередину або внутрішньовенно в добовій дозі 25мг/кг м.т. д.д. Пентоксифілін також призначають у поєднанні з ГКС при недостатній ефективності останніх.

*Показання до терапії ГКС:* усі стадії саркоїдозу з екстраторакальними проявами — ура-

ження ЦНС, очей, серця, гіперкальціємія. Місцево використовують ГКС (мазі, креми) при саркоїдозі шкіри, місцево вводять при ураженні гортані, очей (краплі). Паралельно призначають препарати калію.

*Імунодепресанти і цитостатики* (метотрексат, азатіоприн) належать до препаратів другої лінії, і призначають їх при резистентності до ГКС або за наявності протипоказань і розвитку тяжких небажаних реакцій при їх використанні. Препаратом вибору при цьому є метотрексат, який використовують у вигляді монотерапії або у поєднанні з ГКС, рідше — азатіоприн. Метотрексат є ефективним при рефрактерному до ГКС саркоїдозі. Курс лікування триває від 1–6 місяців до 2 років. Одночасно з метотрексатом призначають фолієву кислоту по 1 мг/добу.

*Препаратом третьої лінії є лефлуномід (арава) — цитостатичний препарат із групи антиметаболітів, який через інгібіцію дегідроротат дегідрогенази пригнічує синтез піраїдину, необхідного для метаболізму ДНК. Лікування триває шість місяців.*

*Моноклональні антитіла до TNF- $\alpha$*  (інфліксимаб, адалімумаб) призначають за відсутності ефекту від ГКС і цитостатиків. Інфліксимаб є ефективним при саркоїдозі шкіри, нейросаркоїдозі, зумовлює терапевтичний ефект упродовж кількох тижнів. Враховуючи високу ефективність інфліксимабу при лікуванні саркоїдозу, він може відноситись до препаратів другої лінії або в окремих випадках призначатись разом з ГКС на початку лікування. Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювань. Адалімумаб при лікуванні саркоїдозу має переваги в тому, що рідше викликає алергічні реакції, але вимагає більш тривалого часу лікування для досягнення максимального ефекту, ніж інфліксимаб. Етанерцепт не є ефективним при лікуванні саркоїдозу.

Нестероїдні протизапальні препарати використовують за наявності суглобового синдрому, ураженні м'язів.

*Лікування супутніх захворювань і ускладнень.* Профілактика і лікування остеопорозу: препарати кальцію, вітамін Д, кальцитонін, біфосфонати під контролем вмісту кальцію в крові і сечі [8, 13].

## Висновки

Враховуючи полісистемність ураження при екстраторакальних формах саркоїдозу, відсутність патогномонічних клінічних симптомів, діагностика їх є складною, базується насампе-

ред на різноманітних інструментальних, морфологічних дослідженнях. Лікування екстраторакальних форм є складним і не завжди ефек-

тивним. Тому важливо ознайомити лікарів із клініко-інструментальними критеріями діагностики цього рідкісного захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палева. — Москва: Медицина, 2000. — С. 610—636; 656—667.
2. Бильченко О.С. Саркоидоз органов грудной клетки в сочетании с поражением кожи / О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Хисич // Экспериментальная и клиническая медицины. — 2015. — № 1. — С. 74—77.
3. Визель А.А. Саркоидоз у детей / А.А. Визель, М.Э. Гурилева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спиранского. — 2004. — № 2. — С. 67—70.
4. Визель А.А. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Пульмонология. — 2010. — № 6. — С. 104—108.
5. Генерализованный саркоидоз с поражением сердца / А. Недоступ, С. Овчаренко, М. Полтавская [и др.] // Врач. — 2005. — № 2. — С. 16—21.
6. Эксаренко О.В. Саркоидоз: этиология, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления / О.В. Эксаренко, С.И. Харлап, Т.Н. Сафонова // Вестник офтальмологии. — 2012. — Т. 128, № 3. — С. 42—48.
7. Єркович Н.О. Саркоїдоз як актуальна проблема сучасної медицини / огляд літератури. Опис випадку системного комбінованого саркоїдозу / Н.О. Єркович // Молодий вчений. — 2016. — № 9. — С. 131—136.
8. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі: наказ МОЗ України від 08.09.2014 р. № 634 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn\\_20140908\\_0634.html](http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn_20140908_0634.html). — Назва з екрана.
9. Пальцев М.А. Патология человека / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. — Москва: Медицина, 2009. — 361 с.
10. Поражение сердца при саркоидозе: клинические особенности и влияние стероидной терапии / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.В. Недоступ, С.П. Паша // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 2. — С. 22—28.
11. Почечная недостаточность вследствие интерстициального нефрита при саркоидозе / В.И. Васильев, С.Х. Седышев, С.Г. Раденская—Лоповок [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — Т. 81, № 12. — С. 67—70.
12. Разумова И.Ю. Особенности клинических проявлений поражения глаз, придаточного аппарата и орбиты при саркоидозе / И.Ю. Разумова, О.К. Воробьева, Т.Н. Сафонова // Вестник офтальмологии. — 2013. — Т. 129, № 2. — С. 35—40.
13. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшиной. — Киев: Здоровье, 2008. — 265 с.
14. Савоськина В.А. Саркоидоз кожи (болезнь Бенье—Бека—Шаумана) / В.А. Савоськина // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2014. — № 8. — С. 15—18.
15. Специфическое поражения органов зрения и орбитальных тканей при саркоидозе / С.И. Харлап, О.В. Эксаренко, Т.А. Щеголева, Э.А. Вашкулатова // Вестник офтальмологии. — 2012. — Т. 128, № 5. — С. 54—60.
16. Стадникова А.В. Саркоидоз: неотложные состояния / А.В. Стадникова, Л.В. Лебедь // Международный медицинский журнал. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 58—62.
17. Федоров Е.С. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом / Е.С. Федоров, Е.А. Каменец, С.Г. Раденская—Лоповок // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спиранского. — 20016. — Т. 96, № 3. — С. 86—95.
18. Цветкова О.А. Несахарный диабет, как проявление саркоидоза / О.А. Цветкова, А.И. Князев, О.Е. Буянова // Пульмонология. — 2008. — № 6. — С. 112—119.
19. Baughman R.P. Sarcoidosis / R.P. Baughman, E.E. Zower, R. du Bois // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1111—1118.
20. Chen J.H. Successful application of a novel dressing for the treatment of ulcerative cutaneous sarcoidosis / J.H. Chen, T.T. Wang, Z.Q. Lin // Clin. Med. J. — 2013. — Vol. 126, № 17. — P. 3400.
21. Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis / C. Tong, X. Zhang, J. Dong, Y. He // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 372—377.
22. Dessouky O.Y. Isolated. Sinonasal. Sarcoidosis with Intracranial Extension: Case Report / O.Y. Dessouky // Acta Otorhinolaryngologica Italica. — 2008. — № 28. — P. 306—308.
23. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis / K.M. Bui, J.M. Garcia-Conzalez, S.S. Patel [et al.] // J. Ophthalmic Inflamm. Infect. — 2014. — Vol. 18, № 4. — P. 111—113.
24. Jannuzzi M.C. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics / M.C. Jannuzzi, J.R. Fonfana // JAMA. — 2011. — Vol. 305. — P. 391—399.
25. Khachemoune A. Papules and Plaques on the Nose. Zupus Pernio / A. Khachemoune // American family Physician. — 2006. — № 73. — P. 778—785.
26. Lagana A. Cardiac sarcoidosis: pathology-focused review / A. Jagana // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — Vol. 134. — P. 1039—1046.
27. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications / J. Muller-Quernheim // EUR. Resp. J. — 2008. — Vol. 12. — P. 716—738.
28. Nasosinusal Sarcoidosis: 2 Cases. A Report of 2 Cases / K.R. Kort, F. Cherif, M. Mokni [et al.] // La Tunisie Med. — 2006. — № 84. — P. 48—51.
29. Nicolini A. Peritoneal sarcoidosis: an unusual presentation and a brief review of the literature / A. Nicolini, M. Gita, S. Lanata // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 2011. — Vol. 75, № 2. — P. 132—134.
30. Porter P. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis / P. Porter, H.L. Reynon, H.S. Randeva // OJM. — 2003. — Vol. 96, № 8. — P. 553—561.
31. Rossman M.D. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis) / M.D. Rossman, M.E. Kreider // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2007. — Vol. 4, № 5. — P. 453—456.
32. Sarcoidosis presenting an intraperitoneal mass / V. John, S. Rrown, D. Howard [et al.] // Case report in oncology. — 2010. — № 3. — P. 9—13.
33. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology / S. Dubrey, S. Shah, T. Hardman, R. Shanna // Postgrad Med. J. — 2014. — № 90. — P. 582—589.
34. Sinonasal Sarcoidosis. A Case Report / A. Mallis, N.S. Mastronikolis, D. Koumoundourou [et al.] // Europe an Review for Medical and Pharmaceutical Sciences. — 2010. — № 14. — P. 1097—1099.
35. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis / G. Bohelay, J.D. Bouaziz, H. Nunes [et al.] // Am. Acad. Dermatol. — 2014. — Vol. 70, № 5. — P. 111—113.
36. Systemic sarcoidosis associated to JgA Nephropathy // Case reports in Clinicae Medicine. — 2015. — № 4. — P. 284—288.

## Сведения об авторах:

**Цимбалюк Ольга Леонтьевна** — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.  
Статья поступила в редакцию 26.05.2017 г.