

## УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА ПРИ СИНДРОМЕ ЛЕФГРЕНА

Ю.А. Карпова, Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Н.М. Савушкина, С.И. Глухова, С.Г. Раденска-Лоповок

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

**Цель исследования** — изучение клинико-лабораторных и рентгенологических особенностей ранней стадии саркоидоза на когорте больных, направленных в ревматологический центр.

**Материалы и методы.** В исследование включены 125 пациентов (104 женщины и 21 мужчина, средний возраст  $42 \pm 12$  лет) с клиническими и рентгенологическими признаками синдрома Лефгрена. Все больные были направлены в ревматологический центр с диагнозом узловой эритемы (УЭ). Медиана длительности заболевания составила 1 (0,5–2,0) мес. Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование и лабораторно-инструментальное исследование биохимических и иммунологических показателей, рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также (15 случаев) патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области узла.

**Результаты.** В 97 % случаев УЭ располагалась на голенях, преимущественно по передней поверхности, в 35 % — на бедрах, в 25 % — на верхних конечностях и в 3 % — на туловище. У 50 % пациентов имел место симметричный характер высыпаний. У 48 % больных узлы сливались в конгломерат. Факт поражения более 50 % поверхности голеней (68 %) имел прямую ассоциацию с количеством узлов ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,60$ ) и уровнем С-реактивного белка ( $p = 0,006$ ;  $r = 0,38$ ). Прослежена прямая взаимосвязь количества узлов с длительностью УЭ ( $p = 0,04$ ;  $r = 0,20$ ), тенденцией их к слиянию ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,39$ ). Признаки поражения суставов выявлены у 106 (85 %) больных. Предикторами формирования КТ-феномена «матового стекла» были мужской пол (отношение шансов (ОШ) 6,5; доверительный интервал (ДИ) 1,2–35,0;  $p = 0,026$ ) и наличие конгломератов узлов (ОШ 4,8; ДИ 1,4–16,1;  $p = 0,01$ ). В течение 1 года наблюдения у 90 % больных УЭ не рецидивировала, а суставной синдром практически полностью регрессировал.

**Заключение.** Пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей, в том числе ревматологов, для определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

**Ключевые слова:** саркоидоз, синдром Лефгрена, узловая эритема, поражение суставов, гранулематозное воспаление, панникулит, компьютерная томография, внутригрудная лимфаденопатия, феномен «матового стекла», диагностика, фармакотерапия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-22-28

## ERYTHEMA NODOSUM IN LÖFGREN'S SYNDROME

Yu.A. Karpova, B.S. Belov, O.N. Egorova, N.M. Savushkina, S.I. Glukhova, S.G. Radenska-Lopovok

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashrskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

**Objective:** to study the clinical, laboratory, and radiographic characteristics of early-stage sarcoidosis in a cohort of patients referred to a rheumatology center.

**Materials and methods.** The investigation enrolled 125 patients (104 women and 21 men; mean age  $42 \pm 12$  years) with the clinical and X-ray signs of Löfgren's syndrome. All the patients were referred to a rheumatology center with diagnosed erythema nodosum (EN). The median disease duration was 1 (0.5–2.0) month. All the patients underwent comprehensive clinical examination and laboratory and instrumental studies of biochemical and immunological parameters, chest X-ray or computed tomography (CT), as well as postmortem examinations of skin and subcutaneous fat biopsy specimens were done in 15 cases.

**Results.** EN was located on the lower leg mostly on its anterior surface (97 %), hip (35 %), upper limbs (25 %), and trunk (3 %). There was a symmetric pattern of eruptions in 50 % of the patients. Nodules fused into a conglomerate in 48 %. More than 50 % injury of the shin surface (68 %) was directly related to the number of nodules ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.60$ ) and the level of C-reactive protein ( $p = 0.006$ ;  $r = 0.38$ ). There was a direct relationship of the number of nodules to the duration of EN ( $p = 0.04$ ;  $r = 0.20$ ) and their trend of fusion ( $p < 0.001$ ;  $r = 0.39$ ). The signs of joint injury were found in 106 (85 %) patients. The predictors of the CT frosted glass phenomenon were male sex (odds ratio (OR) 6.5; confidence interval (CI) 1.2–35.0;  $p = 0.026$ ) and the presence of nodular conglomerates (OR 4.8; CI 1.4–16.1;  $p = 0.01$ ). EN did not recur and articular syndrome virtually completely regressed in 90% of the patients during one-year follow-up.

**Conclusion.** Patients with acute sarcoidosis require that physicians of different specialties, including rheumatologists, should coordinate their actions to determine the volume of further examination and to use adequate treatment.

**Key words:** sarcoidosis, Löfgren's syndrome, erythema nodosum, joint injury, granulomatous inflammation, panniculitis, computed tomography, intrathoracic lymphadenopathy, frosted glass phenomenon, diagnosis, pharmacotherapy

### Введение

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся (без некроза) гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику. Различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что возникновение саркоидоза имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения (фенотипам) болезни [1].

Саркоидоз — широко распространенное заболевание. В России показатели распространенности саркоидоза варьируют и составляют, по данным различных публикаций, от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения, что обусловлено степенью выявляемости данного заболевания [1]. Имеются географические и расовые различия в клинической картине болезни. В странах северной Европы саркоидоз чаще проявляется синдромом Леффрена (СЛ), который характеризуется узловой эритемой (УЭ), лихорадкой, поражением голеностопных суставов и двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов, среди пациентов негроидной расы чаще встречается поражение кожи по типу «ознобленной волчанки» (“lupus pernio”) и хронический увеит, у японцев — увеит и поражение сердца [1, 2].

В связи с разнообразием клинических проявлений саркоидоз прослыл «великим имитатором» (“great mimicker”). Подобный полиморфизм является причиной первичного обращения пациентов к врачам разных специальностей: терапевту, дерматологу, ревматологу, хирургу, окулисту, онкологу и т.д. К ревматологу обращаются преимущественно больные на ранних стадиях саркоидоза, страдающие УЭ в сочетании с суставным синдромом, что при наличии внутригрудной лимфаденопатии на рентгенограммах чаще соответствует СЛ. В последние годы получила широкое распространение компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, которая, несомненно, является более информативным исследованием по сравнению с обзорной рентгенографией.

Исходя из вышеизложенного, представляет несомненный интерес изучение клинико-лабораторных и рентгенологических особенностей ранней стадии саркоидоза на когорте больных, направленных в ревматологический центр.

### Материалы и методы

В исследование включены 125 пациентов с клиническими и рентгенологическими признаками СЛ. Все больные были направлены в НИИР им. В.А. Насо-

новой с диагнозом УЭ. Средний возраст пациентов составил  $42 \pm 12$  (18–69) лет, соотношение мужчин и женщин 1:5 (21 и 104). Медиана длительности заболевания составила 1 (0,5–2,0) мес.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. У всех участников получено информированное согласие.

Клиническое обследование пациентов включало тщательное изучение анамнеза и детальное исследование органов и систем. Для описания кожного поражения мы оценивали распространенность, локализацию, количество пораженных участков. Интенсивность пальпаторной боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Лабораторное и инструментальное исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимические (содержание трансаминаз, билирубина, общего белка, кальция, глюкозы), иммунологические (С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин О, антинуклеарный фактор), серологические (антитела к *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, маркеры гепатитов В и С) показатели, пробу Манту, диаскин-тест и КТ органов грудной клетки. У 15 пациентов с атипичными кожными изменениями было проведено патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области узла.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Применяли методы описательной статистики. Сравнение независимых групп по одному признаку проводили по критерию Манна–Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью метода Спирмена.

### Результаты

На момент осмотра жалобы на кожные высыпания и боли в суставах предъявляли 100 и 85 % пациентов соответственно. Жалобы на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боли в горле предъявляли 55 % больных, при этом частота жалоб значимо нарастала при длительности болезни более 3 мес ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,20$ ). Повышение температуры тела до субфебрильных значений отмечено у 50 % пациентов.

В подавляющем большинстве (96 %) случаев УЭ располагалась на голенях по передней поверхности, чуть реже — на медиальной, латеральной и задней поверхностях (табл. 1, рис. 1). В 35 % случаев УЭ локализовалась на бедрах, в 25 % — на верхних конечностях и в 3 % — на туловище. В 50 % случаев имел место симметричный характер высыпаний. Размер узлов варьировал от 1 до 10 см. Среднее количество узлов составило  $15 \pm 12$ . У 46 % больных узлы сливались в конгломерат. При определении интенсивности боли по ВАШ показатель составил  $45 \pm 28$  мм.

Примечательно, что факт поражения более 50 % поверхности голеней, наблюдавшийся у 68 % боль-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с СЛ

Показатель	Все пациенты, n = 125	Пациенты с прикорневой лимфаденопатией, n = 71	Пациенты с феноменом «матового стекла», n = 52
Возраст, лет, М ± σ	42 ± 12	43 ± 13	41 ± 12
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	21/102 (17/83)	8/64 (11/88)	13/39 (25/75)
Длительность болезни, мес, Me (25; 75):	1,0 (0,5; 2,0)	1,1 (0,5; 2,0)	1,0 (0,6; 2,5)
до 1 мес	39	35	45
1–3 мес	41	46	36
более 3 мес	20	19	19
Температура тела > 37,4 °С	50	48	55
Диаметр узла, см, М ± σ	6,0 ± 4,0	5,8 ± 3,9	6,2 ± 4,3
Количество узлов, М ± σ:	15 ± 13	14 ± 13	16 ± 12
меньше 5	19	22	12
5–10	17	17	17
больше 10	64	60	70
Конгломераты узлов	46	36	64
Распространенность узлов			
Голени	96	96	95
Бедра	35	34	36
Руки	25	21	28
Туловище	3	1	8
Локализация узлов на голени			
Передняя поверхность	97	97	93
Задняя поверхность	60	60	69
Медиальная поверхность	70	70	69
Латеральная поверхность	76	76	93
Поражение суставов			
Поражение в целом	85	83	89
Голеностопные суставы:	83	83	83
боль при движении	13	16	11
безболезненный отек мягких тканей	9	7	9
артрит	78	77	80
Коленные суставы	50	45	55
Тазобедренные суставы	4	1	8
Плечевые суставы	11	9	13
Локтевые суставы	14	16	11
Лучезапястные суставы	18	17	21
Суставы кисти/стопы	3	3	3

Примечание. Здесь и в табл. 2: представлена частота в процентах (если не указано иначе).

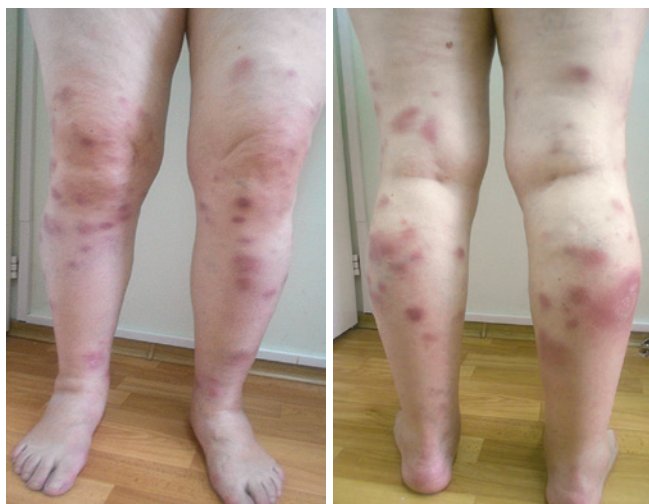


Рис. 1. УЭ у больной СЛ (наблюдение авторов)

ных, имел прямую ассоциацию с количеством узлов ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,60$ ) и уровнем СРБ ( $p = 0,006$ ;  $r = 0,38$ ). Прослежена прямая взаимосвязь количества узлов с длительностью УЭ ( $p = 0,04$ ;  $r = 0,20$ ), тенденцией их к сливанию ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,39$ ), более частой локализацией на левой голени ( $p = 0,01$ ;  $r = 0,56$ ). При этом больные со сливными узлами значимо чаще обращались к врачу в течение первого месяца болезни (59 и 24 % соответственно;  $p < 0,01$ ).

Особенности суставного статуса отражены в табл. 1. Признаки поражения суставов выявлены у 106 (85 %) больных, в то время как патология голеностопных суставов была представлена артритом, периартикулярными изменениями и артралгиями, поражение остальных суставов проявлялось преимущественно в виде болей при движении. Отечность нижних конечностей отмечали в 75 % случаев. У 8 % больных поражение суставов имело асимметричный характер. У 35 (28 %) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ. Средний период от появления суставных проявлений до возникновения УЭ составил  $12 \pm 9$  дней. Выявлена значимая прямая корреляция длительности суставного синдрома до появления узлов и количества

последних ( $p = 0,02$ ;  $r = 0,45$ ). В 10 % случаев поражение суставов возникало после развития УЭ, в среднем через  $12 \pm 7$  дней.

При лабораторном обследовании медиана скорости оседания эритроцитов составила 20 (14–31) мм/ч, СРБ – 10 (6–21) мг/л. Примечательно, что увеличение СРБ имело значимую прямую корреляцию с количеством узлов ( $p = 0,008$ ;  $r = 0,29$ ) и чаще регистрировалось у больных со сливным характером высыпаний ( $p = 0,004$ ;  $r = 0,27$ ). При нарастании длительности УЭ перед обращением в НИИР им. В.А. Насоновой показатели СРБ постепенно снижались ( $p = 0,0008$ ;  $r = 0,35$ ). Стоит отметить, что при наличии сливных узлов уровень моноцитов периферической крови оказывался выше ( $p = 0,029$ ;  $r = 0,26$ ). В единичных случаях отмечали повышение содержания трансаминаз. Уровень простого и ионизированного кальция был в пределах нормы. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. Результаты пробы Манту и диаскин-теста во всех случаях были отрицательными.

По данным КТ органов грудной клетки лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (что соответствует I рентгенологической стадии саркоидоза) имела место у всех пациентов (рис. 2), при этом в 42 % случаев определяли поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия) (рис. 3). Для дальнейшего анализа больные были разделены на 2 группы в соответствии с рентгенологической стадией саркоидоза (см. табл. 1). Различий по возрасту и характеру жалоб между анализируемыми группами пациентов не выявлено. Однако прослежены гендерные различия: в группе со II стадией саркоидоза преобладали мужчины ( $p = 0,04$ ;  $r = 0,18$ ). В сравниваемых группах не было отмечено статистически значимой разницы в размерах узлов. В то же время склонность к сливанию узлов в характерные конгломераты преобладала во II группе (различия были статистически значимы;  $p = 0,0008$ ;  $r = 0,30$ ).

Для выявления возможных предикторов формирования феномена «матового стекла», определяемых

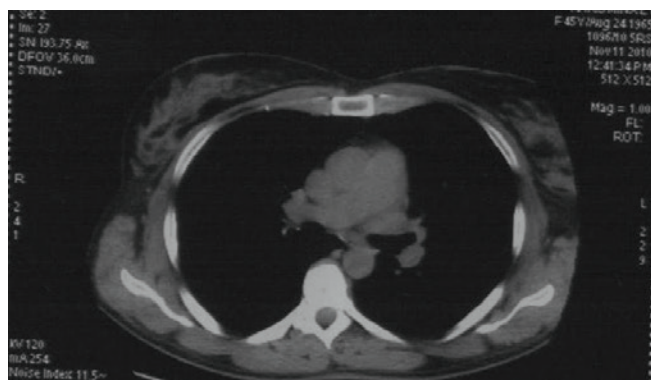


Рис. 2. КТ больной с СЛ. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов

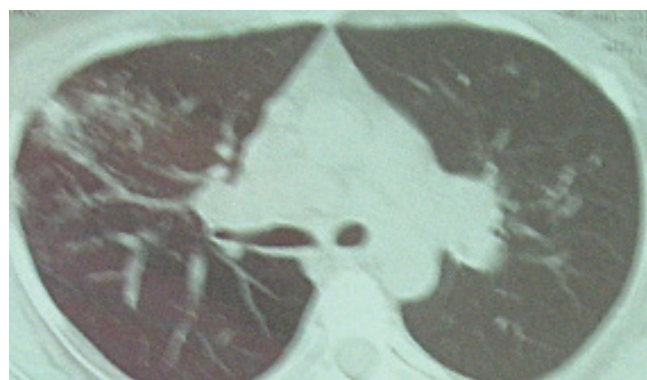


Рис. 3. КТ больной с СЛ. Феномен «матового стекла»



на ранней стадии саркоидоза, нами был выполнен многомерный статистический анализ с использованием модели логистической регрессии. В модель были отобраны следующие показатели: пол, длительность заболевания в месяцах, боль по ВАШ, сливной характер узлов, повышение температуры тела выше  $37,4^{\circ}\text{C}$  и характер течения болезни. Предикторами формирования феномена «матового стекла», а по сути прогрессирования саркоидоза, согласно полученной модели, были мужской пол (отношение шансов (ОШ) 6,5; доверительный интервал (ДИ) 1,2–35,0;  $p = 0,026$ ) и наличие конгломератов узлов (ОШ 4,8; ДИ 1,4–16,1;  $p = 0,01$ ). Чувствительность модели составила 58 %, специфичность – 76 %.

По данным патоморфологического исследования узлов во всех 15 случаях выявляли признаки воспаления жировой ткани в виде инфильтратов клетчатки, состоящих из лимфоцитов (80 %) и/или макрофагов, липофагов и пенистых клеток (47 %). У 53 % пациентов были выявлены признаки поражения соединительнотканых септ. Таким образом, у всех больных имели место морфологические признаки панникулита. Разнообразие изменений, вероятно, объясняется выполнением биопсии на разных стадиях созревания узла. Типичных саркоидных гранулем, а также других характерных для саркоидоза поражений кожи не выявлено ни в одном случае.

У 50 (40 %) больных зарегистрированы сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречались: варикозная болезнь вен нижних конечностей ( $n = 22$ ), хронический тонзиллит ( $n = 6$ ) и артериальная гипертензия ( $n = 6$ ), а также эндометриоз ( $n = 5$ ).

Перед обращением в НИИР им. В.А. Насоновой 49 % больных получали лечение антибиотиками (АБ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК), в том числе в дозе  $> 15$  мг/сут. В 71 % случаев монотерапия АБ оказалась неэффективной. Назначение только НПВП в 82 % случаев также было безуспешным. Сочетание АБ и НПВП было неэффективно у 60 % пациентов,

равно как и применение коротких курсов ГК, после отмены которых в 50 % случаев возникало обострение УЭ. После установления диагноза всем пациентам проводили терапию в зависимости от стадии саркоидоза и выраженности симптоматики (табл. 2). Средняя доза ГК составляла  $7 \pm 5$  мг/сут и была рекомендована для применения в течение 1 мес с постепенным снижением дозы до полной отмены.

В течение 1 года наблюдения у 90 % больных УЭ не рецидивировала. Различий по частоте рецидивов в зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза выявлено не было. Повторное возникновение УЭ отмечали в 4 % случаев при низкой приверженности лечению и в 6 % – при неэффективности проводимой терапии (метилпреднизолон, гидроксихлорохин). Не зарегистрировано ни одного случая рецидива УЭ на фоне регулярного лечения циклофосфаном или метотрексатом.

Суставной синдром в течение 1 года наблюдения практически полностью регрессировал. У 5 (4 %) больных сохранялись артралгии в области голеностопных суставов, при этом рецидивов УЭ не отмечено.

У 64 больных проведено контрольное визуализационное исследование – КТ или обзорная рентгенография органов грудной клетки. Положительная динамика со стороны легких наблюдалась у 52 (81 %) пациентов. Из них в 18 случаях констатировано излечение, т.е. полное обратное развитие изменений. Эти пациенты статистически значимо чаще принимали ГК ( $p = 0,002$ ;  $r = 0,37$ ), циклофосфан или метотрексат ( $p = 0,03$ ;  $r = 0,28$ ) и реже – гидроксихлорохин ( $p < 0,05$ ;  $r = 0,25$ ). У 34 больных (включая 5 пациентов с сохранявшимися артралгиями) отмечено улучшение, однако имели место остаточные явления в виде небольших участков изменений по типу «матового стекла» или прикорневой лимфаденопатии. В этой подгруппе статистически значимо чаще регистрировали рецидивы УЭ ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,40$ ), которые имели отрицательную корреляцию с уровнем СРБ ( $p = 0,003$ ;  $r = -0,31$ ). В 2 случаях отмечали уве-

Таблица 2. Лечение больных с СЛ

Препарат	Все пациенты, $n = 125$	Пациенты с прикорневой лимфаденопатией, $n = 71$	Пациенты с феноменом «матового стекла», $n = 52$
Витамин Е	100	100	100
Мексидол	100	100	100
НПВП	54	57	51
ГК	50	43	60
Гидроксихлорохин	60	62	48
Циклофосфан	15	11	21
Метотрексат	5	1	13

личение площади поражения легочной ткани и выраженности прикорневой лимфаденопатии — оба пациента имели II стадию саркоидоза и получали НПВП, мексидол, витамин Е, ГК (в дозе 4–6 мг/сут) и гидроксихлорохин. У 10 больных с I и II стадиями саркоидоза, которым назначали ГК, гидроксихлорохин или комбинацию ГК + гидроксихлорохин, динамика отсутствовала.

Примечательно, что средний возраст пациентов с позитивными изменениями со стороны легких был статистически значимо ниже в подгруппе больных, у которых динамика была отрицательной или отсутствовала ( $40 \pm 12$  и  $50 \pm 8$  лет соответственно;  $p = 0,008$ ;  $r = 0,33$ ).

### Обсуждение

Пациенты с УЭ, сопровождающейся суставным синдромом, вынуждены обращаться к врачам различных специальностей, в том числе и к ревматологу. Следовательно, ревматолог должен быть знаком как с основными причинами УЭ, так и с особенностями ее течения при различных нозологических формах, включая одну из наиболее частых — саркоидоз.

Средний возраст пациентов в нашем наблюдении составил  $42 \pm 12$  лет, большинство из них были женщины, что совпадает с данными других исследователей [3, 4].

УЭ у наших больных носила полиморфный характер, но в половине случаев представляла собой множественные узлы, которые образовывали обширный конгломерат, захватывающий всю поверхность голени. По нашим данным, длительность УЭ, количество узлов и их размер имели статистически значимую взаимосвязь с уровнем воспалительной активности процесса. Сливной характер узлов и мужской пол статистически значимо чаще ассоциировались со II стадией саркоидоза. Н.Ю. Визель и А.А. Визель в своем исследовании также отмечали ассоциацию между мужским полом и II стадией саркоидоза [4]. По данным выполненного нами многомерного статистического анализа с использованием модели логистической регрессии, вероятность развития II стадии саркоидоза (следовательно, прогрессирования заболевания) при наличии сливного характера УЭ увеличивается в 4,8 раза, у лиц мужского пола — в 6,5 раза, что указывает на необходимость более тщательного обследования данной группы больных.

Особое внимание уделяли суставному статусу больных. Нами отмечено, что помимо голеностопных в половине случаев в процесс вовлекались другие суставы. По данным других авторов, поражение суставов не имело такого распространенного характера [5, 6]. Данный факт, вероятно, можно объяснить особенностями выборки больных, направленных в НИИР им. В.А. Насоновой, и более пристальным изучением суставного статуса пациента. В нашем исследовании

был представлен только острый вариант течения саркоидного артрита, который имеет благоприятный прогноз. Необходимо также отметить, что порой сложно дифференцировать острый саркоидный артрит от поражения суставов иного генеза, особенно когда суставной синдром является первым признаком саркоидоза. Последнее имело место в нашем исследовании у 25 % больных, при этом поражение суставов развивалось за 1,5–3,0 нед до появления УЭ.

Необходимо отметить, что полная клиническая тетрада, характерная для СЛ, встречается не всегда. Так, в нашем исследовании повышение температуры тела отмечали только в половине случаев, поражение суставов — в 83 %, что не противоречит данным литературы. Норвежские исследователи наблюдали группу из 17 больных с острым саркоидозом. Поражение голеностопных суставов и двусторонняя прикорневая лимфаденопатия имели место во всех случаях, в то время как УЭ зарегистрирована только у 59 % пациентов [7]. Другие авторы также отмечают возможность отсутствия УЭ или артралгий при наличии двусторонней прикорневой лимфаденопатии [8, 9]. В связи с этим предложено ввести термин «неполный СЛ», что в ряде случаев соответствует клинической картине заболевания. Следует отметить, что сочетание двусторонней прикорневой лимфаденопатии с УЭ встречается при туберкулезе, лимфогранулематозе, кокцидиомикозе, неходжкинской лимфоме, что в ряде случаев может потребовать дополнительного обследования больного.

В нашем исследовании продемонстрировано, что классические клинические проявления СЛ не всегда соответствуют только I стадии саркоидоза. У 42 % больных при инструментальном исследовании было выявлено поражение легочной ткани, что является признаком II стадии саркоидоза. Аналогичные данные представлены и другими авторами [5]. Очевидно, что достаточно частое выявление изменений легочной ткани связано с более широким применением КТ органов грудной клетки. В середине прошлого века, когда S. Lofgren описал симптомокомплекс, впоследствии получивший его имя, технических возможностей для более детальной визуализации поражения легочной ткани не было. Вовлечение в патологический процесс легочной ткани требует более интенсивного лечения, так как с повышением стадии саркоидоза увеличивается риск рецидивов и дальнейшего прогрессирования заболевания. В то же время высокая частота ремиссий и благоприятный прогноз при СЛ указывают на то, что наличие I или II стадии саркоидоза, возможно, не являетсяотягчающим фактором. Вероятно, на течение саркоидоза существенное влияние оказывают адекватность и интенсивность проводимой противовоспалительной терапии.

В идеале диагноз саркоидоза устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются

выявлением неказеифицированных (без некроза) эпителиоидноклеточных гранул в биоптате легочной ткани и/или лимфатического узла и/или слизистой оболочке бронхов [1]. В то же время, по мнению ряда авторов, типичный симптомокомплекс при СЛ, синдроме Хеерфорда (сочетание лихорадки с увеличением околушных лимфатических узлов, увеитом и параличом лицевого нерва), а также асимптомная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, выявленная при рентгенографии, дают возможность поставить диагноз острой стадии саркоидоза только на основании клинических данных и биопсия в этих случаях не требуется. Показано, что наличие всех 4 составляющих СЛ имеет специфичность 95 % для диагноза саркоидоза острого течения [10–12]. Более того, признаки гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не являются специфичными для саркоидоза и могут наблюдаться при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокониозы и т.д.).

Известно, что у больных саркоидозом морфологическое исследование биоптата из области УЭ малоинформативно в плане верификации основного заболевания, что согласуется с результатами нашего исследования. С другой стороны, наряду с септальным панникулитом (типичный признак для УЭ) нами выявлены признаки воспаления жировой ткани у всех пациентов. Полученные результаты могут свидетельствовать о преобладании смешанной формы панникулита у больных саркоидозом, в отличие от классической УЭ, однако эти данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Изучение эффективности и переносимости тех или иных схем лечения саркоидоза не являлось целью

настоящего исследования, тем более что в 25 % случаев пациенты уже получали терапию, назначенную до обращения в НИИР им. В.А. Насоновой. После дополнительного обследования и установления (или подтверждения) диагноза СЛ назначали лечение с учетом неэффективности предшествующей терапии и выраженности воспалительного процесса, применяя препараты, представленные в Федеральных клинических рекомендациях [1]. Полный регресс внутригрудных изменений отмечали чаще у больных СЛ, получавших ГК (средняя суточная доза  $7 \pm 5$  мг), циклофосфан или метотрексат. Примечательно, что наличие СЛ и эффективность начального курса невысоких доз ГК относят к благоприятным прогностическим факторам при саркоидозе [1].

### Заключение

Таким образом, в острой стадии саркоидоза не всегда наблюдается развернутый СЛ. В ряде случаев суставной синдром предшествует появлению других признаков СЛ. Клинические проявления УЭ имеют значимую взаимосвязь с воспалительной активностью процесса. Сливной характер узлов и мужской пол следует рассматривать в качестве факторов риска развития II стадии саркоидоза у больных СЛ.

С учетом вышеизложенного пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей. Задача ревматолога — вовремя заподозрить острую форму саркоидоза на основании клинической картины заболевания в целях определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баранова О.Л. и др. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации). 2014. Доступно по ссылке: [www.pulmonology.ru/publications/guide.php](http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php). [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baranova O.L. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Federal consensus clinical guidelines). 2014. Available at: [www.pulmonology.ru/publications/guide.php](http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php). (In Russ.)].
2. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7(5):196–205.
3. Dönmez S., Kısacık B., Pamuk O.N. et al. Are clinical features in Löfgren's syndrome-related erythema nodosum different from idiopathic erythema nodosum? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29(2):128–31.
4. Визель Н.Ю., Визель А.А. Характеристика больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины* 2015;8(5):18–26. [Vizel' N.Yu., Vizel' A.A. Profile of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Journal of Modern Clinical Medicine* 2015;8(5):18–26. (In Russ.)].
5. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A. et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107(3):240–5.
6. Лебедева М.В., Попова Е.Н., Шовская Т.Н. Саркоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. *Фарматека* 2011;(18):45–7. [Lebedeva M.V., Popova E.N., Shovskaya T.N. Sarcoid arthritis: problems of diagnosis and treatment. *Farmateka = Pharmateka* 2011;(18):45–7. (In Russ.)].
7. Glennäs A., Kvien T.K., Melby K. et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34(1):45–50.
8. Ungprasert P., Carmona E.M., Utz J.P. et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* 2016;91(2):183–8.
9. Tejera Segura B., Holgado S., Mateo L. et al. Löfgren syndrome: a study of 80 cases. *Med Clin (Barc)* 2014;143(4):166–9.
10. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(3):461–76.
11. Judson M.A. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep* 2014;6:89.
12. Govender P., Berman J.S. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36(4):585–602.