

Клиническая симптоматика поражения суставов при синдроме Лефгрена

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Романова К.Г.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования – изучение поражения суставов и лабораторно-инструментальных особенностей при синдроме Лефгрена (СЛ) у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование продолжительностью 5 лет включено 142 пациента обоего пола (31 мужчина и 111 женщин, средний возраст 39,3±11,1 года) с узловой эритемой (УЭ), сопровождавшейся полиартралгиями или артритом. Всем пациентам проводили комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ суставов и компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение. В 96% случаев выявлена распространенная УЭ, которая коррелировала с уровнем СРБ ($p=0,006$; $r=0,38$). У 124 (87%) пациентов наблюдались признаки поражения суставов с преимущественно периартикулярными изменениями в области голеностопных суставов. Отмечена взаимосвязь длительности суставного синдрома с длительностью воспалительных изменений подкожной клетчатки и количеством узлов ($p=0,02$; $r=0,45$). Уровень СРБ имел значимую прямую корреляцию с количеством узлов ($p=0,008$; $r=0,29$) и выраженностью суставного синдрома ($p=0,003$; $r=0,29$). Повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента выявлен у 97 (78%) пациентов. Поражение суставов значимо чаще сочеталось с I рентгенологической стадией саркоидоза (Ср; $p=0,03$). В группе со II стадией Ср преобладали мужчины ($p=0,04$) и в 4,8 раза чаще встречалось слияние подкожных узлов в конгломераты ($p=0,002$).

Заключение. Поражение суставов может быть одним из первых признаков СЛ, что требует координации действий врачей различных специальностей с целью своевременной диагностики, оценки активности и выбора адекватного терапевтического подхода.

Ключевые слова: поражение суставов; узловая эритема; саркоидоз; синдром Лефгрена.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Романова КГ. Клиническая симптоматика поражения суставов при синдроме Лефгрена. Современная ревматология. 2020;14(2):35–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-35-40

Clinical symptoms of joint damage in Löfgren's syndrome

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Romanova K.G.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to investigate joint damage and laboratory and instrumental features in Löfgren's syndrome (LS) in patients referred to the Rheumatology Center.

Patients and methods. The five-year investigation enrolled 142 patients of both sexes (31 men and 111 women; mean age, 39.3±11.1 years) with erythema nodosum (EN) accompanied by polyarthralgias or arthritis. All the patients underwent comprehensive clinical, laboratory and instrumental examinations, including joint ultrasound and chest computed tomography.

Results and discussion. Disseminated EN that was correlated with the level of CRP was detected in 96% of cases ($p=0.006$; $r=0.38$). The signs of joint damage with predominantly periarticular changes in the ankle joints were observed in 124 (87%) patients. There was a relationship of the duration of the articular syndrome to that of inflammatory changes in subcutaneous tissue and to the number of nodules ($p=0.02$; $r=0.45$). The level of CRP had a significant direct correlation with the number of nodules ($p=0.008$; $r=0.29$) and the severity of the articular syndrome ($p=0.003$; $r=0.29$). Elevated levels of angiotensin-converting enzyme were found in 97 (78%) patients. Joint damage was significantly more frequently combined with X-ray Stage I sarcoidosis (Sr) ($p=0.03$). The Stage II Sr showed a male preponderance ($p=0.04$) and a 4.8-fold increase in the merging of subcutaneous nodes into conglomerates ($p=0.002$).

Conclusion. Joint damage may be one of the first signs of LS, which requires that physicians of various specialties should coordinate their actions to timely diagnose, assess activity, and choose an adequate therapeutic approach.

Keywords: joint damage; erythema nodosum; sarcoidosis; Löfgren's syndrome.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Romanova KG. Clinical symptoms of joint damage in Löfgren's syndrome. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal; 2020;14(2):35–40. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-35-40

До 43% случаев поражения опорно-двигательной системы обусловлено ревматическими заболеваниями [1]. Нередко клиническая картина суставного синдрома оказывает неоценимую помощь в диагностике ряда других системных заболеваний. Одним из таких «великих имитаторов» (great mimicker) клинических проявлений является саркоидоз (Ср), или болезнь Бенье–Бека–Шауманна. Ср – это системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся активацией Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к образованию неказеифицирующихся (без некроза) гранулем в пораженных тканях [2–4]. Первое описание Ср, принадлежащее английскому хирургу–дерматологу J. Hutchinson, появилось в 1877 г. В 1889 г. во Франции E. Beunier предложил термин «lupus pernio». В это же время в Норвегии С. Вёск, изучая гистологические изменения кожи, назвал болезнь «множественным доброкачественным саркоидозом кожи». Следует отметить труды шведа Y. Saumanna – именно он в 1916 г. охарактеризовал двустороннюю лимфаденопатию корней легких. Его соотечественник S. Löfgren в 1946 г. описал синдром, включавший узловатую эритему (УЭ), двустороннюю лимфаденопатию и полиартрит. Ученый предположил вирусную этиологию болезни, указал на процессы нарушения обмена кальция и отрицал связь заболевания с туберкулезом. В 1934 г. в Страсбурге на съезде дерматологов было введено официальное понятие «болезнь Бенье–Бека–Шауманна», однако почти через 15 лет в Вашингтоне болезнь приобрела название, преимущественно используемое в настоящее время, – «саркоидоз».

В России распространенность Ср составляет, по данным разных авторов, от 22 до 52,35 на 100 тыс. взрослого населения, соотношение мужчин и женщин – 1:2,8, что зависит от уровня выявляемости данного заболевания [3]. За последние 20 лет доля верифицированных случаев Ср увеличилась с 29,2 до 58,2% [4]. Высокая распространенность Ср отмечается в скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, тогда как в Японии она составляет 1,01 на 100 тыс. (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин) [5, 6].

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями принято выделять клинико-патогенетические варианты, или фенотипы, болезни по локализации: классический с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений; генерализованный с преобладанием внегрудных поражений, а также по особенностям течения: острое начало (синдромы Лефгрена – СЛ, Хеерфорда–Вальденстрема и др.); изначально хроническое и рецидивирующее течение; Ср у детей в возрасте до 6 лет; Ср, рефрактерный к лечению глюкокортикоидами (ГК) [3, 7–10].

Частота вовлечения в воспалительный процесс суставов (голеностопных, коленных, локтевых) при остром течении Ср достигает 90% [2, 3, 10, 11]. Поражение суставов характеризуется периартикулярными изменениями, теносиновитом, дактилитом, поражением костей и миопатиями.

Как правило, к ревматологу обращаются пациенты преимущественно с ранними стадиями заболевания, у которых суставной синдром сочетается с УЭ, лихорадочной реакцией и внутригрудной лимфаденопатией, что соответствует острому варианту течения Ср – СЛ. В то же время полиморфизм клинической картины у этих больных нередко служит источником диагностических ошибок.

Цель исследования – изучение суставного синдрома, лабораторных и инструментальных данных при СЛ у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование продолжительностью 5 лет включено 142 пациента обоего пола (31 мужчина и 111 женщин, средний возраст $39,3 \pm 11,1$ года) с УЭ и поражением суставов. Медиана длительности заболевания – 1 [0,5; 2,0] мес. В исследование не включали пациентов с туберкулезом, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое обследование включало тщательное изучение анамнеза и детальное физикальное исследование. Для описания патологии кожи мы оценивали распространенность поражения, локализацию, количество вовлеченных участков. Интенсивность болезненности при пальпации определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Для характеристики воспалительных изменений суставов оценивали интенсивность боли по ВАШ, время, которое больной затрачивает, чтобы пройти 15 м, и результат статической пробы с удержанием груза массой 500 г на вытянутой руке. Лабораторное и инструментальное исследования включали: общий анализ крови и мочи, определение содержания трансаминаз, билирубина, общего белка, кальция, глюкозы, СРБ, антистрептолизина О, антинуклеарного фактора, лептина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также пробу Манту, Диаскинтест, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и УЗИ суставов. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли методы описательной статистики. Для сравнения независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью метода Спирмена и критерия χ^2 .

Результаты. На момент осмотра жалобы на кожные высыпания предъявляли 100% пациентов, на поражение суставов – 87%, на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле – 65%, на повышение температуры тела до субфебрильных цифр – 79%, при этом частота жалоб значимо нарастала при длительности болезни более 3 мес ($p < 0,05$; $r = 0,20$).

В подавляющем большинстве случаев (96%) УЭ располагалась на голенях, чаще по передней поверхности, чуть реже на медиальной, латеральной и задней поверхностях (рис. 1, а, б). В 35% случаев УЭ локализовалась также на бедрах, в 25% – на верхних конечностях и в 3% – на туловище. У 50% пациентов имел место симметричный характер высыпаний. Размер узлов варьировался от 2 до 12 см. Среднее количество узлов составило 15 ± 12 . У 46% больных узлы сливались в конгломерат (см. рис. 1, а, б). Интенсивность болезненности уплотнения по ВАШ составляла в среднем 45 ± 28 мм. У 72% больных отмечалось поражение более 65% поверхности голеней. При этом распространенность поражения коррелировала 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 ($p = 0,04$; $r = 0,20$) и тенденцией их к слиянию ($p < 0,001$).



Рис. 1. Диффузная распространенная УЭ на нижних конечностях (серые стрелки) и периартикулярный отек коленных и голеностопных суставов (черные стрелки) при СЛ (наблюдение авторов)

Fig. 1. Diffuse EN on the lower extremities (grey arrows) and periarticular edema in the knee and ankle joints (black arrows) in LS (the authors' own observation)

Признаки поражения суставов выявлены у 124 (87%) пациентов, преимущественно у женщин (84%). Длительность суставного синдрома у 44 (35%) пациентов была 1 мес и более, у 55 (44%) – от 1 до 3 мес, у 25 (20%) – свыше 3 мес. Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,6 [0,75; 2] мес. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% – периартикулярные изменения, в основном в области голеностопных суставов (см. рис. 1), и в 33% – энтезит. У 28% больных поражение суставов было асимметричным. У 41 пациента (33%) суставные симптомы предшествовали возникновению УЭ. В 17% случаев поражение суставов проявилось в среднем через 12±7 дней после развития УЭ. Выявлена значимая прямая корреляция продолжительности сус-

тавного синдрома с длительностью УЭ и количеством узлов ($p=0,02$; $r=0,45$). Оценка боли в суставах по ВАШ составила в среднем 59±21 мм. Ограничение движений в пораженных суставах отмечено у 98 больных, в том числе в голеностопных – у 88 (90%), в коленных – у 10 (10%). Время прохождения 15 м варьировалось от 90 с до 4 мин 37 с. У 5 (4%) пациентов отмечалась скованность, продолжавшаяся в среднем 13,95±4,59 мин, преимущественно в мелких суставах кистей без четкой связи со временем суток. В 17 (14%) случаях продолжительность статической пробы с удержанием в руке предмета массой 500 г колебалась от 0 до 23 с, что ассоциировалось с наличием боли в суставах верхних конечностей. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер. Сопутствующий остеоартрит определен у 30 (24%) больных, главным образом старше 45 лет.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ составила 24 [14; 42] мм/ч, уровень СРБ – 13 [6; 39] мг/л. Примечательно, что уровень СРБ имел значимую прямую корреляцию с количеством узлов ($p=0,008$; $r=0,29$) и его повышение чаще регистрировалось у больных со сливным характером высыпаний ($p=0,004$; $r=0,27$), а также с суставным синдромом ($p=0,003$; $r=0,29$). По мере увеличения длительности УЭ содержание СРБ постепенно снижалось ($p=0,0008$; $r=0,35$). В единичных случаях отмечалось повышение содержания трансаминаз. Уровень простого и ионизированного кальция был в пределах нормы. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. Результаты пробы Манту и Диаскинтеста во всех случаях были отрицательными. Повышенный уровень АПФ выявлен у 97 (78%) пациентов. Среднее содержание лептина мало отличалось от нормы. При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имели место периартикулярные изменения в области голеностопных суставов

По данным КТ органов грудной клетки лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (что соответствует I рентгенологической стадии Ср) обнаружена у всех пациентов, при этом в 42% случаев выявлено поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия).

Для дальнейшего анализа больные были разделены на две группы в соответствии с рентгенологической стадией Ср (рис. 2). Различий по возрасту и характеру жалоб между анализируемыми группами пациентов не выявлено. Однако в группе со II стадией Ср преобладали мужчины ($p=0,04$; $r=0,18$) и в 4,8 раза чаще встречалось слияние подкожных узлов в конгломераты ($p=0,002$; $r=0,39$). Поражение суставов, значимо чаще отмечалось при I рентгенологической стадии ($p=0,03$; см. рис. 2).

Для выявления возможных предикторов формирования феномена «матового стекла», определяемых на ранней стадии Ср, выполнен многомерный статистический анализ с использованием модели логистической регрессии. В модель были отобраны

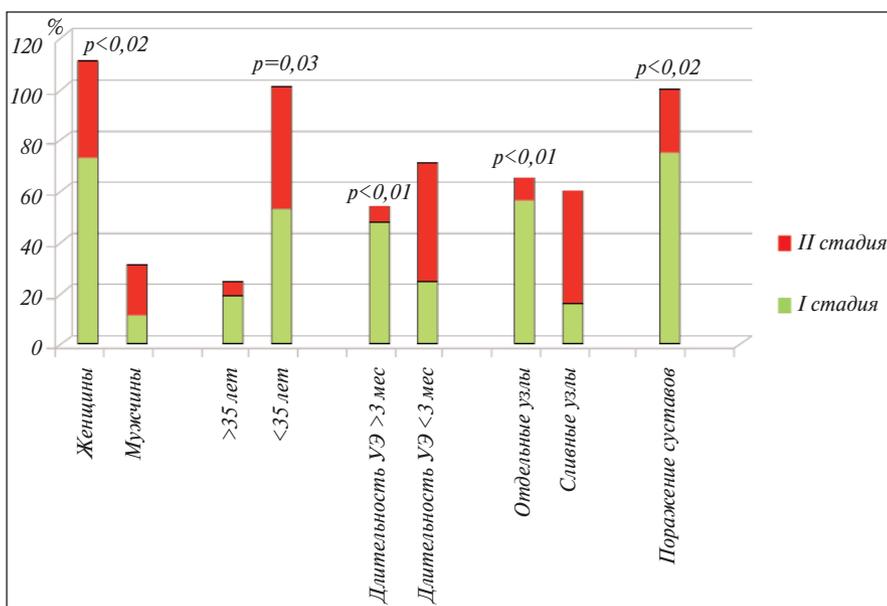


Рис. 2. Характеристика больных с разными рентгенологическими стадиями Ср
Fig. 2. Characteristics of patients with different radiological stages of Sj

следующие показатели: пол; длительность заболевания (в месяцах); боль по ВАШ; сливной характер узлов; повышение температуры тела более 37,4 °С и характер течения болезни. Предикторами формирования феномена «матового стекла», а по сути – прогрессирования Ср, согласно полученной модели, были мужской пол (отношение шансов, ОШ 6,5; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–35,0; $p=0,026$) и наличие конгломератов узлов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,4–16,1; $p=0,01$).

Перед обращением в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 51% больных получали лечение антибиотиками, 79% – нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и 50% – ГК, в том числе в дозе >15 мг/сут. В 71% случаев терапия антибиотиками и НПВП оказалась неэффективной, у 92% пациентов при снижении дозы и/или отмене ГК отмечался рецидив УЭ с суставным синдромом. После установления диагноза проводили терапию в зависимости от стадии Ср и выраженности симптомов. Все больные получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферола ацетат (400 мг/сут); 74% пациентов принимали НПВП (как правило, диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). В 63% случаев назначен гидроксихлорохин (600 мг/сут), в 37% – комбинированная терапия ГК с циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед). Положительная динамика со стороны легких наблюдалась у 123 (86%) пациентов, у 94 из них констатировано излечение, т. е. полное обратное развитие изменений. Суставной синдром в течение 1 года наблюдения практически полностью регрессировал в 96% случаев. У 5 (4%) больных сохранялись артралгии в области голеностопных суставов, при этом рецидивов УЭ не отмечено.

Обсуждение. Диагностика суставного синдрома при наличии характерной клинической картины УЭ обычно не представляет существенных затруднений для ревматолога. Такого рода поражение суставов характерно для Ср и встречается при всех его вариантах, но чаще при остром и хроническом течении заболевания [10, 11].

Ср распространен во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов [3, 4, 8, 9, 11]. Его наибольшая распространенность составила 9,0 на 100 тыс. мужчин на 3-м и 4-м десятилетиях жизни и 7,8 на 100 тыс. женщин [12, 13]. В нашем исследовании средний возраст пациентов достигал 39,3±11,1 года, большинство из них были женщины, но активность заболевания оказалась значимо выше у мужчин ($p<0,02$; см. рис 2). Согласно данным литературы, встречаемость артропатии при Ср колеблется от 15 до 38%, частота поражения суставов (преимущественно голеностопных) у больных с СЛ превышает 90% [2, 3, 13, 14]. Отмечено, что в половине случаев в процесс вовлекаются и другие суставы. Аналогичные результаты мы наблюдали в нашем исследовании. Однако, по данным других авторов, поражение суставов не имело такого распространенного характера [15, 16]. Данный факт, вероятно, можно объяснить особенностями выборки больных, направленных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и более пристальным изучением суставного статуса пациента. В нашем исследовании представлен только острый вариант течения саркоидного артрита, который имеет благоприятный прогноз. При этом интенсивность воспалительных изменений обычно умеренная, экс-

судативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость сустава, как правило, не наблюдается. Достаточно часто (у 75% больных) отмечалось вовлечение в процесс периартикулярных тканей. На чувство утренней скованности пациенты указывали редко.

Если суставной синдром является первым признаком Ср, его сложно дифференцировать от поражения суставов иного генеза. Данное обстоятельство отмечено и в нашей работе. У 34% больных поражение суставов развивалось за 1,5–3 нед до появления УЭ. Необходимо отметить, что полная клиническая тетрада, характерная для СЛ, встречается не всегда. Так, в нашем исследовании повышение температуры тела наблюдалось только в половине случаев, поражение суставов – в 87%, что не противоречит данным литературы. М. Rubio-Rivas и соавт. [13] проанализировали 691 пациента с Ср. У 309 (44,7%) из них диагностирован СЛ, который характеризовался лихорадкой и суставным синдромом с изолированными периартикулярными изменениями в области голеностопного сустава в 45 (14,6%) случаях. Норвежские исследователи наблюдали 17 больных острым Ср. Поражение голеностопных суставов и двусторонняя прикорневая лимфаденопатия имели место во всех случаях, в то время как УЭ зарегистрирована только у 59% пациентов [17]. Другие авторы также отмечают возможность отсутствия УЭ или артралгий при наличии двусторонней прикорневой лимфаденопатии [18, 19]. В связи с этим предложено ввести термин «неполный синдром Лефгрена», что в ряде случаев соответствует клинической картине заболевания. Следует отметить, что сочетание двусторонней прикорневой лимфаденопатии с УЭ встречается при туберкулезе, лимфогранулематозе, кокцидиомикозе, неходжкинской лимфоме. В ряде случаев для исключения этих заболеваний может потребоваться дополнительное обследование больного. В нашем исследовании продемонстрировано, что классические клинические проявления СЛ не всегда соответствуют только I стадии Ср. У 42% больных при инструментальном исследовании было выявлено поражение легочной ткани, что является признаком II стадии Ср. Аналогичные данные представлены и другими авторами [13, 20]. В частности, J. Mana и соавт. [20] у 186 больных с клиническими признаками СЛ диагностировали II и даже III стадию Ср в 16 и 3% случаев соответственно. Частое обнаружение изменений легочной ткани, очевидно, связано с более широким применением КТ органов грудной клетки.

Диагностически значимым маркером активности Ср является уровень сывороточного АПФ [3, 8], что было подтверждено в нашем исследовании. Другой показатель – лептин – был незначимо повышен у 21% больных, что, вероятно, обусловлено площадью поражения УЭ. Аналогичное исследование провели турецкие авторы, которые изучали воспалительные показатели крови, уровень сывороточного кальция, витамина D₃, АПФ, лептина и адипонектина у 44 пациентов. Активность Ср ассоциировалась с увеличением уровня АПФ в 54,5% случаев, СРБ в 52,3% и СОЭ в 50%. Уровень адипонектина в сыворотке крови был повышен при наличии артралгий и периартикулярных изменений в области голеностопных суставов ($p=0,007$ и $p=0,006$ соответственно). Не выявлено связи между уровнем лептина в сыворотке крови и особенностями заболевания [8].

В идеале диагноз Ср может быть подтвержден, когда клинико-рентгенологические данные дополняются выявлением неказеифицированных эпителиоидно-клеточных гра-

нулем в биоптате легочной ткани, и/или лимфатического узла, и/или слизистой оболочки бронхов [3, 11, 14]. В то же время, по мнению ряда авторов, типичный симптомокомплекс при СЛ, синдроме Хеерфорда–Вальденстрема (сочетание лихорадки с увеличением околушных лимфатических узлов, увеитом и параличом лицевого нерва), а также асимптомная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, выявленная при рентгенографии, дают возможность диагностировать острую стадию Ср или СЛ только на основании клинических данных, и биопсии в этих случаях не требуется. Показано, что наличие всех четырех составляющих СЛ имеет специфичность 95% для диагноза Ср острого течения [21, 22]. Более того, признаки гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не являются специфичными для Ср и могут наблюдаться при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокоцидозы и т. д.).

Полученные результаты подтверждают взаимосвязь мужского пола, молодого и среднего возраста, площади

поражения УЭ, суставного синдрома, длительности заболевания со стадией Ср, что имеет большое значение для прогнозирования течения и определения тактики терапии (см. рис. 2). М. Rubio-Rivas и соавт. [13], которые обследовали 309 пациентов с Ср, также относят к числу факторов риска развития СЛ длительность заболевания более 2 лет, средний возраст и II стадию болезни. Авторы подчеркивают, что СЛ – это хорошо дифференцированная форма Ср с характерными эпидемиологическими, клиническими, рентгенологическими и прогностическими особенностями.

Заключение. Таким образом, данные литературы и результаты собственных наблюдений свидетельствуют о большой практической значимости распознавания поражения суставов как проявления Ср. Течение суставного синдрома, УЭ и характер лабораторных данных при СЛ, как правило, соответствуют динамике внутригрудных изменений и могут служить индикатором эффективности терапии.

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

- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751-63. doi: 10.1002/acr.23177.
- Vieira MC, Tosta PG, Nicole FM, et al. Chronic inflammatory arthropathy preceding acute systemic manifestations of sarcoidosis: a possible overlap of idiopathic juvenile arthritis and sarcoidosis. *Case Rep Rheumatol*. 2019 Dec 7;2019:6483245. doi: 10.1155/2019/6483245. eCollection 2019.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР и др. Саркоидоз (Федеральные согласительные клинические рекомендации). Москва; 2019. С. 6-19. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. *Sarkoidoz (Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii)* [Sarcoidosis (Federal consensual clinical guidelines)]. Moscow; 2019. P. 6-19.].
- Визель ИЮ, Визель АА. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(5):18-26. [Vizel' IYu, Vizel' AA. Characteristics of the register of sarcoidosis patients in the Republic of Tatarstan. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2015;8(5):18-26. (In Russ.)].
- 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 May-Jun; 56(3):163-72.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):372-9. Epub 2007 Oct 24.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 1;183(5): 573-81. doi: 10.1164/rccm.201006-0865CI. Epub 2010 Oct 29.
- Kobak S, Semiz H, Akyildiz M, et al. Serum adipokine levels in patients with sarcoidosis. *Clin Rheumatol*. 2020. doi: 10.1007/s10067-020-04980-1
- Визель АА, Визель ИЮ. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем. *Практическая пульмонология*. 2018;(1):65-8. [Vizel' AA, Vizel' IYu. Sarcoidosis: what we know and what we can do. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(1):65-8. (In Russ.)].
- Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Oct;7(5):196-205. doi: 10.1177/1759720X15591310
- Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):499-504.
- Русаков НВ, Мухин НА, Брико НИ и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. *Гигиена и санитария*. 2012;(4):16-8. [Rusakov NV, Mukhin NA, Briko NI, et al. Features of distribution of sarcoidosis in Moscow. *Gigiena i sanitariya*. 2012;(4):16-8. (In Russ.)].
- Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct 11. pii: S1297-319X(19)30147-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.10.001
- Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015 Mar;76(3):154-8. doi: 10.12968/hmed.2015.76.3.154
- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):40-4. Epub 2006 Oct 5.
- Razdan PS, Buteau D, Pollock NW. A case of Löfgren's syndrome confused with decompression sickness. *Diving Hyperb Med*. 2019 Dec 20;49(4):306-10. doi: 10.28920/dhm49.4.306-310
- Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Jan;34(1):45-50.
- Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Feb;91(2):183-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024. Epub 2015 Dec 22.
- Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, et al. Löfgren syndrome: a study of 80 cases. *Med Clin (Barc)*. 2014 Aug 19;143(4):166-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.029. Epub 2014 May 22.
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5.
- Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep*. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89. eCollection 2014.
- Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4): 585-602. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003. Epub 2015

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.02.2020/10.03.2020/15.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005) и прикладного научного исследования «Иновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительных тканей» (0597-2020-0006). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation was conducted as part of the research «Comorbid infections in rheumatic diseases and the safety problems of antirheumatic therapy» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005) and the applied research «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases» (0597-2020-0006). There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Романова К.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0099-3036>