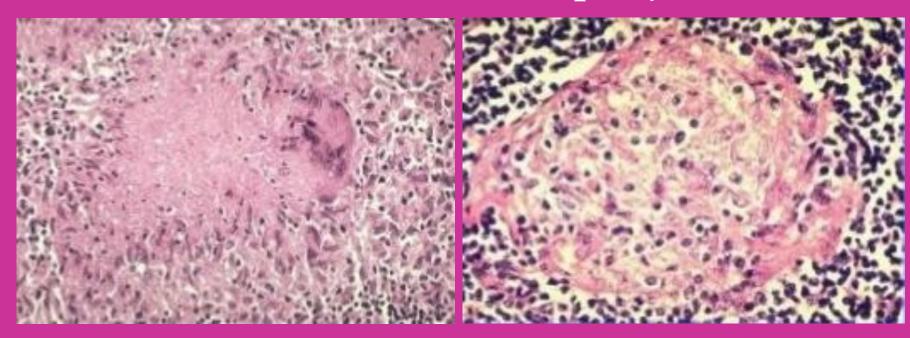
#### Е.А. Торкатюк

## САРКОИДОЗ

### САРКОИДО3

• это мультисистемное хроническое доброкачественное заболевание, неясной этиологии, с преимущественно волнообразным течением, характеризующееся развитием в органах и тканях продуктивного воспаления с формированием эпителиоидноклеточных гранулем без казеоза и исходом в рассасывание или фиброз

# Морфологическая основа — эпителиоидноклеточная гранулема



Казеифицирующаяся гранулема ТУБЕРКУЛЕЗ Неказеифицирующаяся гранулема САРКОИДОЗ

### Морфологическая картина саркоидоза

Основной морфологической единицей саркоидоза является штампованная гранулема.

Гранулемы в центральной части состоят из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса;

периферические отделы гранулемы образуют преимущественно лимфоциты, макрофаги, фибробласты и плазматические клетки, а также коллагеновые волокна.

#### 3 стадии реализации процесса:

- Макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация альвеолит, (предгранулематозная стадия)
- Эпителиоидно-клеточные, неказеозные гранулемы, которые генерализуясь в ретикуло-гистиоцитарной системе особенно часто поражают легкие, лимфатические узлы, печень, селезенку - гранулематоз,
- В центре эпителиоидно-клеточных гранулем может отмечаться фибриноидный некроз, они или полностью разрушаются, или превращаются в гиалинизированную фиброзную ткань - интерстициальный фиброз.

Гранулемы характеризуются отсутствием казеозного некроза, отсутствием тенденции к слиянию и возможностью полного обратного развития.

- До 1916г. исследования саркоидоза проводили дерматологи. Первое упоминание о саркоидозе, как заболевании кожи (папиллярный псориаз) был описан в 1869 г. J.Hutchinson. В 1889г француз E.Besnier описал ознобленную волчанку и отметил вовлечение в процесс лимфатических узлов.
- В 1892 г. М.Тenneson дал первую морфологическую характеристику саркоидоза: множественные эпителиоидные и отдельные гигантские клетки.
- В 1899 г норвежец Цезарь Бек опубликовал сообщение о «Множественном доброкачественном саркоидозе кожи», что и стало решающим в создании термина саркоидоз («sark» и «oid» «подобно мясу»).

- Только в 1916г шведский дерматолог J. Shaumann описал двустороннюю лимфоаденопатию корней легких, которую сегодня считают одним из значимых признаков саркоидоза. В 1939г особое значение приобрела гиперкальциемия.
- В 1941г норвежский дерматолог Ансгар Квейм установил, что внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, вызывает образование папулы. Луис Зильцбах описал аналогичный феномен при введении суспензии селезенки (проба Квайма Зильцбаха)

- В 1946г Свен Лефгрен опубликовал один из острых, драматических варинтов течения саркоидоза: узловатая эритема, двусторонняя лимфоаденопатия, лихорадка и полиартрит (синдром Лефгрена). В том же году мировое научное сообщество приняло научный термин «саркоидоз», а в 1951г впервые при этом заболевании начали применять глюкокортикоиды.
- В 1958г учение о внутригрудном саркоидозе пополнилось новыми знаниями: Карл Вурм ввел 3 рентгенологические стадии.
- В 1975г Либерман предложил использовать активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в качестве маркера активности процесса.

### МКБ-10

D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

- D86 Саркоидоз
- D86.0 Саркоидоз лёгких
- D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
- D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов
- D86.3 Саркоидоз кожи
- D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций
- Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1\*)
- Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2\*)
- Саркоидная (ый):
- артропатия +(M14.8\*)
- миокардит +(I41.8\*)
- **миозит** +(M63.3\*)
- D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

### Эпидемиология саркоидоза

Table 1 Variations in Sarcoidosis Incidence, Presentation, and Genetic Associations across Ethnic Groups

Ethnic Group	Incidence per 100,000	Peak Decade of Incidence	Percent Increased Risk in Females	Typical Clinical Presentation and Course	Recent Reported Genetic Associations
European Americans	3–10	4th-5th	10-20	Stage I, acute course	BTNL2, <sup>10</sup> HLA-DRB1 <sup>4</sup>
African Americans	35–80	3rd-4th	30	Stage I-II, extrathoracic involvement	HLA-DRB1, <sup>4</sup> HLA-DQB1, <sup>7</sup> IGKV <sup>11</sup>
Northern Europeans	15–20	3rd	30	Stage I, acute course	HSP70-hom, <sup>12</sup> BTNL2, <sup>8</sup> NRAMP1, <sup>13</sup> TAP2 <sup>14</sup>
Southern Europeans	1-5	4th-5th	33	Löfgren's syndrome	NOD2, <sup>15</sup> CR1 <sup>16</sup>
Japanese	1-2	3rd	10–20	Ocular involvement, responsive to therapy	IL-18, <sup>17</sup> IFNA 17, <sup>18</sup> VEGF, <sup>19</sup> CCR2 <sup>9</sup>





### Этиология саркоидоза

- <u>Гипотезы, связанные с инфекционными</u> факторами:
- Микобактерии (классические и фильтрующиеся формы)
- Chlamydophila pneumoniae
- Borrelia burgdorferi
- Propionibacterium acnes
- Вирусы (вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус JC)

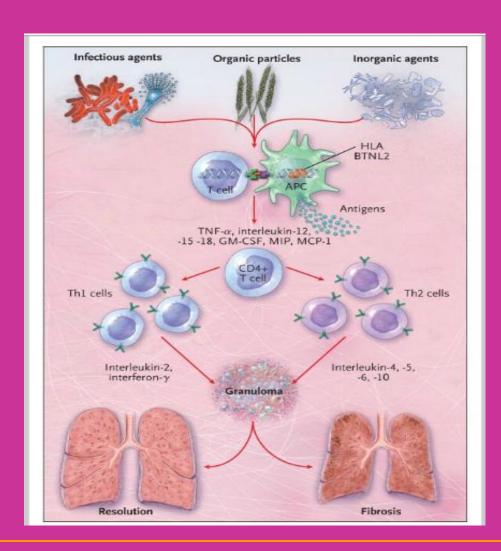
### Этиология саркоидоза

- Гипотезы, связанные с окружающей средой:
- Металлическая пыль (алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов (лантаноидов), титана и циркония)
- Органическая пыль, с/х пыль, плесень
- Работа на пожарах и военная служба, связанные с контактом со смешанной пылью и дымом
- Порошок тонера
- Фактор курения

### Этиология саркоидоза

- Гипотезы, связанные с наследственностью:
- локусы хромосом, ответственные за лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA)
- полиморфизм генов фактора некроза опухоли – TNF–альфа
- полиморфизм гена антиотензинпревращающего фермента (АПФ)
- полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR)

### Патогенез саркоидоза



Т-клетки, макрофаги



Хематтрактанты, факторы роста



Клеточная пролиферация, образование гранулемы



# Клинико-рентгенологические формы саркоидоза (Хоменко А.Г., Швайгер О., 1982)

Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов;

Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких;

Саркоидоз легких;

Саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением других органов;

Генерализованный саркоидоз с поражением многих органов.

### Рентгенологическая классификация саркоидоза

(Комитета Европейского респираторного общества и Всемирной организации с саркоидоза и других гранулематозных заболеваний, 1999)

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота
Стадия 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки	5%
Стадия I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; изменений в лёгочной ткани нет (рис.А)	50%
Стадия II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; изменения лёгочной ткани (рис. В)	30%
Стадия III	Изменения легочной ткани без увеличения внутригрудных лимфатических узлов (рис. С)	15%
Стадия IV	Необратимый фиброз легких	20%



# Фазы развития и характер течения саркоидоза

- Активная фаза.
- Фаза регрессии.
- Фаза стабилизации.
- По характеру течения:
  - спонтанная регрессия,
  - □ благоприятное,
  - рецидивирующее,
  - прогрессирующее.

# Клинические проявления саркоидоза органов дыхания

- Формы болезни:
  - острая и
  - первично-хроническая (80-90%).

Острые формы

Синдром Лефгрена

(лимфаденопатия средостения, повышение температуры тела, узловатая эритема, артралгии и увеличение COЭ).

Синдром Хеерфордта-Вальденстрема (лимфаденопатия средостения, лихорадка, паротит, передний увеит и парез лицевого нерва).

Тип течения	Тяжесть течения	Клинические проявления		
	Легкое	Узловатая эритема, передний увеит,		
Острый		макуло-папулёзные изменения кожи		
	Средней тяжести	Одышка при ЖЕЛ>60% от должной		
		Гиперкальциемия		
		Паралич Белла		
	Тяжелое	Гиперкальциемия в сочетании с почечной		
		недостаточностью		
		Рестриктивные нарушения при ЖЕЛ<60% должной		
		Гиперспленизм		
	Легкое	Поражения кожи (не лица)		
Хронический	Средней тяжести	Кистозные изменения костей рук		
		Lupus pernio		
	Тяжелое	Хроническое лёгочное сердце		
		Саркоидная кардиомиопатия		
		Неврологические проявления (без паралича Белла)		
		Рефрактерная к лечению миокардиопатия		
	тяжелого	Дыхательная недостаточность		
		Неврологические нарушения, рефрактерные к		
		лечению кортикостероидами		

# Частота поражения различных органов и систем при саркоидозе

лимфоузлы средостения	95-98%
легкие	> 90%
печень	50-80%
селезенка	40-80%
глаза	20-50%
периферические лимфоузлы	30%
кожа	25%
нервная система	10%
сердце	5%

# Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом

- Анамнез (воздействие факторов внешней среды и профессии, симптмы)
- Физикальное обследование
- Рентгенография органов грудной клетки
- Исследование функции дыхания
- Клинический анализ крови
- Содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов, креатинина, азота, мочевины
- Общий анализ мочи
- ЭКГ
- Обследование офтальмолога
- Туберкулиновые кожные пробы

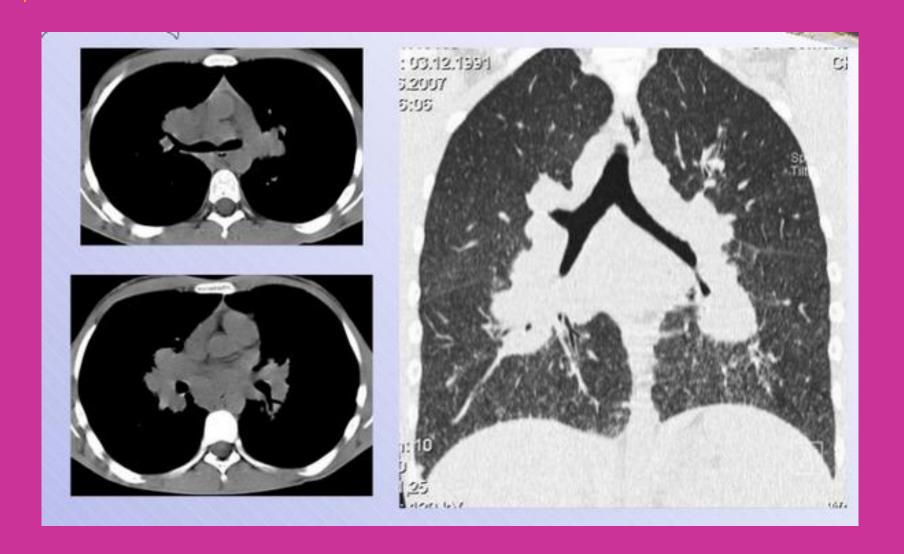
#### Жалобы

- Слабость
- Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и необъяснимыми симптомами при саркоидозе
- Кашель обычно сухой
- Пихорадка характерна для острого течения (синдром Лефгрена), а так же для синдрома Хеерфордта-Вальденстрема, или увеопаратидной лихорадки, когда у больного наряду с лихорадкой отмечается увеличение околоушных ЛУ, передний увеит и паралич лицевого нерва.
- Суставной синдром
- Снижение остроты зрения
- Неприятные ощущения со стороны сердца
- Неврологические жалобы

## Лучевая семиотика саркоидоза органов дыхания (I стадия)

- Двухстороннее увеличение бронхопульмональных, трахеобронхиальных и паратрахеальных лимфоузлов.
- Узлы часто крупные (4-6 см в диаметре) или средней величины (2-4 см), реже мелкие.
- Контуры у них четкие, структура однородная

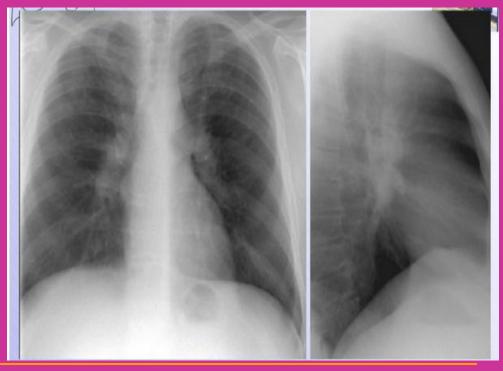


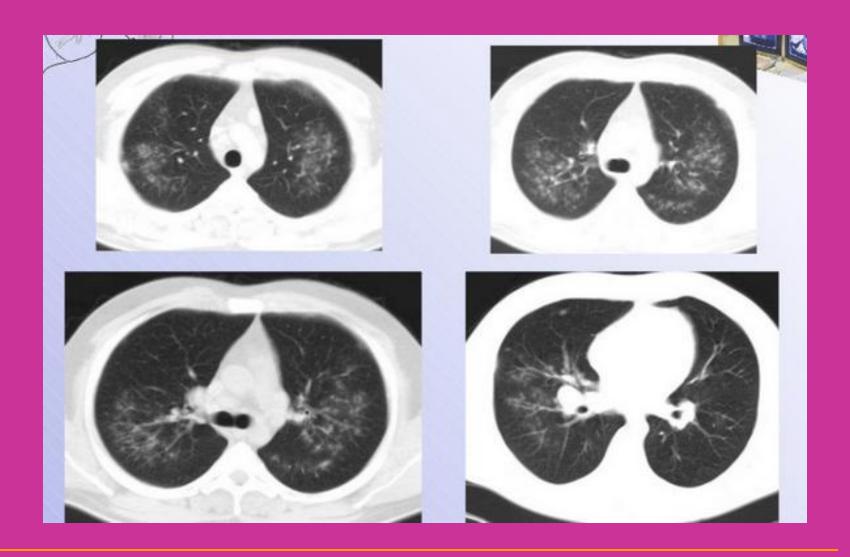


# Аучевая семиотика саркоидоза органов дыхания (II стадия)

- Лимфоузлы средостения изменены так же. Иногда выявляется их обызвествление.
- Появляются сетчатость и деформация легочного рисунка преимущественно в прикорневых и нижнемедильных отделах,
- мелкие до 2,5-5 мм в диаметре

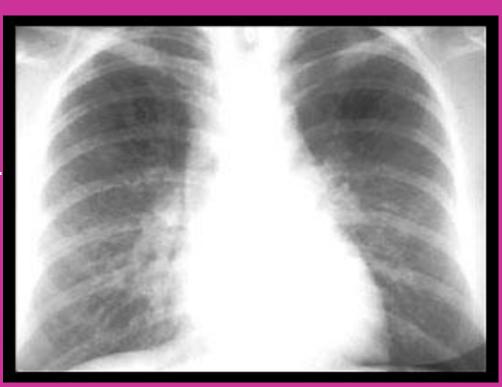
множественные симметричные очаги, которые располагаются вначале в средних прикорневых отделах. По мере прогрессирования болезни количество очагов увеличивается, распространяясь на средние и нижние отделы.





# Аучевая семиотика саркоидоза органов дыхания (III стадия)

- Значительно превалируют легочные изменения очагово-интерстиициального характера.
- Корни в пределах нормы.



# Аучевая семиотика саркоидоза органов дыхания (IY стадия)

- развивается диффузный пневмосклероз, участки цирроза, выраженная эмфизема легких, неравномерное уплотнение плевры.
- Корни уплотнены , склерозированы, с нечеткими границами.



## Интерпретация результатов лабораторных исследований

- Общий клинический анализ крови может быть в пределах нормальных показателей.
   Неспецифическим и в то же время важным является повышение СОЭ
- Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезенки и костного мозга
- АПФ цинк-металлопептидаза, которая превращает ангиотензин I в сильный вазоконстриктор ангиотензин II
- уровень кальция в крови и моче
- Проба Квейма-Зильцбаха
- Туберкулиновая проба

### Внелёгочные локализации саркоидоза

### **ERYTHEMA NODOSUM**



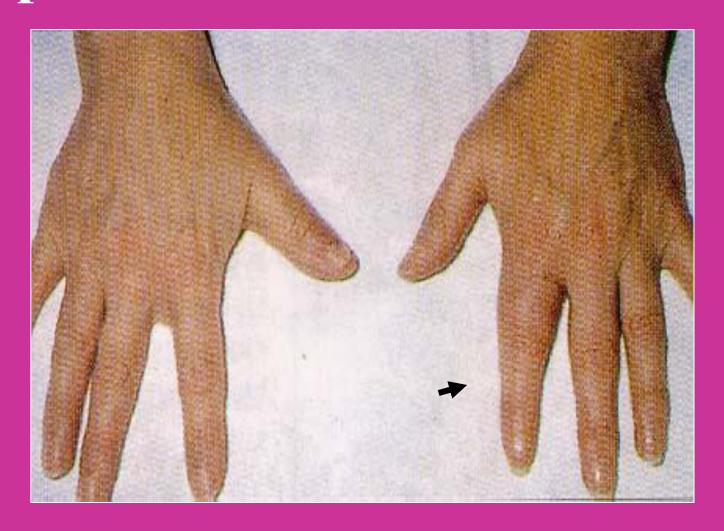
### **LUPUS PERNIO**



### Псориазо-подобные изменения

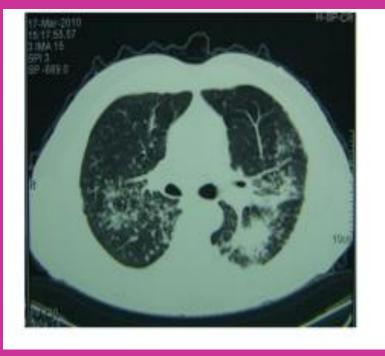


## Саркоидозный дактилит



## Саркоидоз кожи (область татуировки), внутригрудных лимфатических узлов и лёгких у больного 48 лет.





Гистологически верифицирован при биопсии кожи

Наблюдение А.А. Визеля

### Порядок наблюдения больного саркоидозом

#### С впервые выявленным активным саркоидозом:

- При положительной динамике, инволюции процесса, положительном ответе на проводимое лечение, состояние без динамики и при наличии недостаточности органов или систем не более I степени: первый год посещение врача каждые 3 мес, второй каждые 6 мес, далее 1 раз в год
- При рефрактерности к лечению: посещение врача не реже 1 раза в 3 мес.

#### С рецидивами и прогрессирующим течении заболевания:

- При рецидиве с положительным ответом на лечение (в течение не менее 3 мес): посещение врача 1 раз в 3 мес в течение 2 лет, далее 1 раз в год
- При прогрессирующем течении: посещение врача не реже 1 раза в 3 мес

#### С неактивным саркоидозом:

Посещение врача 1 раз в год

## Показания для направления пациента с саркоидозом для неотложной госпитализации (1)

#### пульмонологические (терапевтические) отделения

- тяжѐлое течение саркоидоза и/или полиорганное поражение с развитием недостаточности органов и систем (дыхательной, сердечной, почечной недостаточности 2 ст.и более), сочетание лѐгочного саркоидоза с поражением ЦНС, развитием блокад и аритмий сердца и поражением органа зрения;
- необходимость проведения терапии высокими дозами системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, эфферентных методов терапии (плазмаферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов и другие);

#### кардиологические отделения

тяжелые аритмии и блокады у больных саркоидозом

#### неврологические отделения

тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы головном мозгу, очаговый менингоэнцефалит, паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия и другие)

## Показания для направления пациента с саркоидозом для неотложной госпитализации (2)

### торакальные хирургические отделения

- необходимость проведения инвазивной диагностики (видеоторакоскопическая биопсия, трансбронхиальная и открытая биопсия лѐгкого или ВГЛУ, других органов); бронхоскопия с биопсией; медиастиноскопия и др.
- развитие спонтанного пневмоторакса на фоне «сотового» легкого (срочная госпитализация);

### хирургические отделения не торакального профиля

 необходимость биопсии печени, кожи, периферического лимфатического узла;

### офтальмологические отделения

 тяжелые формы поражения органа зрения с угрозой слепоты (увеиты, иридоциклиты).

## Показания к назначению медикаментозного лечения при саркоидозе.

Пораженные органы	Лечение требуется немедленно	Требуется лечение	Лечение может потребоваться, если есть симптомы
Легкие	Дыхательная недостаточность	Легочный фиброз	Одышка
Глаза	Быстрое снижение зрения	Увеит	
Гиперкальциемия	>13 мг%	10 – 12 мг%	Камни в почках
Сердце	Застойная СН		
Нервная система	Припадки, обмороки, объемные образования	Невропатии	Паралич Белла
Кожа		Lupus pernio	Другие изменения кожи
Печень		Портальная гипертензия	Симптоматическая гепатоспленомегалия
Ухо, нос, глотка, гортань	Обструкция голосовых связок		Синусит

### Схема медикаментозного лечения саркоидоза

Лекарственные препараты	Путь введения и кратность приема	Дозировка	Длите льнос ть курса, нед
ГКС	Per os ежедневно	Нач.доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 нед	36 - 40
ГКС	Per os через день	Нач.доза 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6-8 нед	36 - 40
ГКС, делагил	Per os ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно 0,5 – 0,75 мг/кг/сут постоянно	32 - 36
ГКС, α - токоферол	Per os ежедневно	0,5-0,75 мг/кг/сут постоянно $0,3-0,5$ мг/кг/сут постоянно	32 - 36
Делагил, α- токоферол	Per os ежедневно	0,5-0,75 мг/кг/сут постоянно $0,3-0,5$ мг/кг/сут постоянно	32 - 40
Индаметацин, α- токоферол	Per os ежедневно	0,075 — 0,1 мг/кг/сут постоянно 0,3 — 0,5 мг/кг/сут постоянно	32 - 40
α-токоферол	Per os ежедневно	0,4 – 0,5 мг/кг/сут постоянно	32 - 40

### Руководство к применению ГКС при саркоидозе органов дыхания

Состояние пациента	Лечение
Бессимптомное	Следить за состоянием больного, ЖЕЛ, рентгенологической картиной
Постоянно тяжелое/нарастание респираторных симптомов	Применение преднизолона per os (до 0,5 мг/кг) не менее 4 недель
Снижение ФВД в течение предшествующих 6 месяцев	Применение преднизолона per os (до 0,5 мг/кг) не менее 4 недель
Есть ответ на начатое лечение преднизолоном	Снижать дозу преднизолона на 2,5 мг/сут до 10-15 мг в день и продолжать лечение в дозе не более 15 мг/сут

### Руководство к применению ГКС при саркоидозе органов дыхания

Обострение при снижении Дополнить лечение дозы преднизолона иммуносупрессивными средствами Стабильное состояние в Снижать дозу преднизолона на 2,5 мг/сут течение нескольких до 5 мг/сут и продолжать месяцев на поддерживающей дозе далее снижение на 1 мг/сут Выраженная обструкция Дополнить терапию ИГКС дыхательных путей или тяжелые респираторные симптомы, не смотря на применение СГКС

Начальная терапия в соответствии с объемом поражения и клиническими проявлениями саркоидоза.

Орган	Клинические признаки	Лечение
Легкие	Одышка + ОФВ1<70% от должного и ФЖЕЛ<70% от должной. Кашель, свистящие хрипы	Преднизон 20 – 40 мг/сут ИГКС
Глаза	Переднийувеит. Задний увеит. Неврит зрительного нерва.	Местные ГКС. Преднизон 20-40 мг/сут Преднизон 20-40 мг/сут
Кожа	Lupus pernio  Бляшки, узлы  Узловатая эритема	Преднизон 20-40 мг/сут Гидроксихлорохин 400 мг/сут Талидомид 100-150 мг/сут Метотрексат 10-15 мг/нед Преднизон 20-40 мг/сут Гидроксихлорохин 400 мг/сут НПВП
ЦНС	Паралич черепных нервов Внутримозговое поражение	Преднизон 20-40 мг/сут Преднизон 20-40 мг/сут Азатиоприн 150 мг/сут Гидроксихлорохин 400 мг/сут

Сердце	Полная АВ-блокада Фибрилляция желудочков, тахикардия Снижение фракции изгнания ЛЖ (<35%)	Искусственный водитель ритма Автоматический имплантируемый дефибриллятор Автоматический имплантируемый имплантируемый дефибриллятор Преднизон 20-40 мг/сут
Печень	Холестатический гепатит с общими симптомами	Преднизон 20-40 мг/сут Урсодиол 15 мг/кг массы тела/сут
Суставы и мышцы	Артралгии Гранулематозный артрит Миозит и миопатии	НПВП Преднизон 20-40 мг/сут Преднизон 20-40 мг/сут
Гиперкаль циурия и гиперкальц иемия	Камни в почках, слабость	Преднизон 20-40 мг/сут Гидроксихлорохин 400 мг/сут

### Ингаляционные ГКС (ИГКС)

- ИГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем.
- Столь скромная роль ИГКС в лечение саркоидоза связана с тем, что это системный гранулематоз и процесс редко локализован только в стенке дыхательных путей. Сочетание ИГКС с СГКС оправданно при кашлевом синдроме и в некоторых случаях саркоидоза бронхов.

# Руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний лёгких Торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии (2008):

- 1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].
- 2. Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при слабо выраженных нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии [D].
- 3. Оральные кортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения [В].
- 4. Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6-24 месяцев [D].

# Руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний лёгких Торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии (2008)

- 5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].
- 6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [В]. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем [D].
- 7. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [С].
- 8. При терминальных стадиях саркоидоза следует иметь в виду пересадку лёгких [D].

## Всемирная Ассоциация саркоидоза и других гранулёматозных нарушений (WASOG)

www.wasog.org

### SARCOIDOSIS TREATMENT GUIDELINES

### INTRODUCTION

Sarcoidosis is a chronic inflammatory granulomatous disease that primarily affects the lungs, although multi-organ involvement is common. The etiology of sarcoidosis is not clear; however, genetic and environmental factors probably play a role in the development and expression of the disease.

Once thought to be rare, sarcoidosis affects people throughout the world. It can affect people of any age, race, or gender; however, the prevalence is highest among adults between the ages of 20 and 40 and in African Americans and people of European – particularly Scandinavian – descent.

Symptoms and severity can vary by race and gender, with African Americans being more severely affected than Caucasians. Extrapulmonary sarcoidosis is common in certain populations, for example: chronic uveitis in African Americans, painful skin lesions in Northern Europeans and cardiac and ocular involvement in Japanese.

#### Goals of Sarcoidosis Management

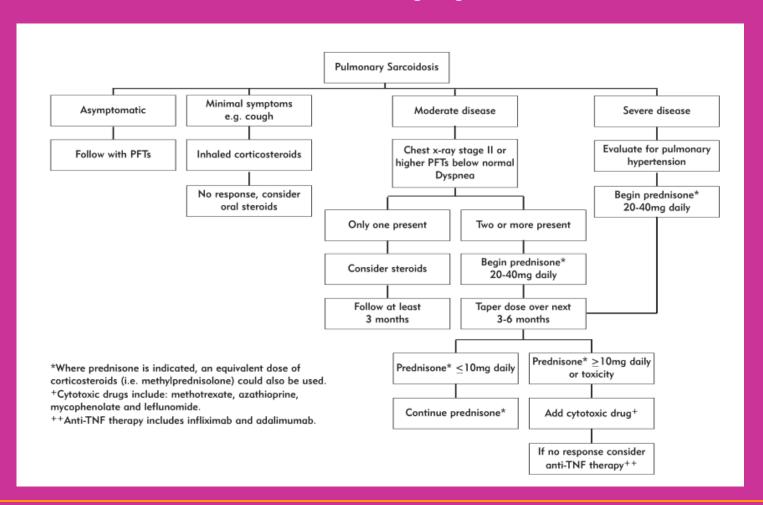
The goals of sarcoidosis management are to prevent or control organ damage, relieve symptoms and improve the patient's quality of life. An evaluation by a pulmonologist is strongly recommended. For patients with extrapulmonary involvement, a multidisciplinary approach may be required. A patient may need to see an ophthalmologist for ocular disease, a cardiologist for cardiac disease, a neurologist for neurological disease, a nephrologist for renal disease, and so forth.

#### Pharmacologic Treatment

While a significant percentage of sarcoidosis patients never need therapy, there are several groups which require treatment. In this monograph, we will discuss several of the commonly used drugs for sarcoidosis and their potential toxicities, and will provide algorithms for use of these drugs to treat the symptoms associated with specific organ involvement.

## Всемирная Ассоциация саркоидоза и других гранулёматозных нарушений (WASOG)

www.wasog.org



### ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА

- спонтанная регрессия (12-80%);
- регрессия на фоне лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- рецидив (15-68%)

Stage	Remission (%)	Asymptomatic at 5 y (%)	Chest Radiograph Clearing (%)	Mortality (%)
Stage I	60-90	95	54	0
Stage II	40-70	58	31	11
Stage III	10-20	25	10	18
Stage IV	0	N/A	0	N/A

## Благодарю за внимание