

# Азбука саркоидоза. Беседа четвертая. Саркоидоз: что и как мы лечим

**А.А. Визель, И.Ю. Визель**

Саркоидоз – эпителиоидно-клеточный гранулематоз, этиология которого остается неизвестной, что не позволяет определить направление этиотропной терапии. Обсуждаются современные подходы к лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** саркоидоз, лечение.

В этой четвертой статье о саркоидозе мы не будем столь определенны, как в трех предыдущих. Данная статья адресована тем врачам, которые в своей практике занимаются лечением саркоидоза и, следовательно, знакомы с существующими подходами к терапии этого гранулематоза из изданных в России монографий и международных публикаций о состоянии проблемы саркоидоза в мире [1–4].

Сложившаяся точка зрения на лечение саркоидоза может быть сведена к одному абзацу, но комментарии к этому абзацу могут составить новую монографию. Вновь выявленный саркоидоз, не приводящий к снижению функции органа, без очевидного прогрессирования на момент выявления требует только наблюдения в первые 3–6 мес. Морфологическая верификация желательна во всех случаях. Если вновь выявленный саркоидоз сопровождается снижением функции органа и/или вызывает полиорганное поражение со снижением функционирования хотя бы одного из пораженных органов, то лечение, как правило, начинают с назначения пероральных системных глюкокортикостероидов (СГКС) в дозе 20–30 мг/сут. Если в первые 2–3 мес получен положительный эффект, то лечение продолжают до 9–12 мес с постепенным снижением дозы препарата. Если в течение 2–3 мес эффекта нет, а болезнь прогрессирует, то применяют альтернативные методы – назначение метотрексата (MT), азатиоприна, эфферентные методы (они могут использоваться изначально на фоне приема СГКС). К альтернативным методам относят также применение пентоксифиллина, хлорохина и гидроксихлорохина и ряда других препаратов. Во многих странах самостоятельно или на фоне приема других препаратов назначают витамин Е внутрь как антиоксидант.

При описании современных методов фармакотерапии заболеваний принято апеллировать к мнению главного регулирующего органа США – Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США – FDA (Food and Drug Administration). Но в ситуации с саркоидозом этот прием бесполезен – FDA до сих пор не одобрило для саркоидоза ни один из методов медикаментозного лечения. Несмотря на то что на сегодняшний день достаточно точно описана морфология саркоидоза и каскады взаимодействующих цитокинов на всех

этапах болезни, при разных ее локализациях, так и не установлена причина возникновения саркоидоза, и мы должны понимать, что лечение направлено лишь на следствие болезни и никаких существенных, основанных на доказанной эффективности и хороших отдаленных результатах прорывов в лечении саркоидоза нет со времен консенсуса ATS (American Thoracic Society)/ERS (European Respiratory Society)/WASOG (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) [4, 5]. В России такой фактор, как пребывание больных саркоидозом во фтизиатрических клиниках, наложил на подходы к терапии саркоидоза отпечаток императивности, без которой не обойтись при лечении туберкулеза, но которая небезопасна и нелогична при лечении заболевания, причины которого мы не знаем. С одной стороны, для практического врача первичного звена здравоохранения (поликлиника, кабинет врача общей практики) нужны простые и доступные схемы лечения, среди которых наиболее отточеными представляются схемы, предложенные и неоднократно опубликованные С.Е. Борисовым и соавт. [6], но с другой стороны, недопустимо применение этих схем по аналогии с действиями при более понятных заболеваниях, как то: есть пневмония – нужен антибиотик, есть хроническая обструктивная болезнь легких – нужен бронхолитик. Если при хронической обструктивной болезни легких и пневмонии чем раньше будет начато лечение, тем более вероятен хороший результат, то при саркоидозе такой доказательной базы нет, и даже наоборот, у больных, рано и интенсивно леченных СГКС, по одним данным, нет отличий в состоянии от нелеченных спустя 2 года наблюдения, а по другим – чаще отмечается рецидивирующее течение заболевания [7, 8]. В одной из существующих публикаций по лечению саркоидоза, объединенном руководстве по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний легких торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии, приводятся следующие уровни доказательности [9]:

1) поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с I стадией саркоидоза лечение не показано (уровень доказательности B);

2) поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным саркоидозом II и III стадии при слабых нарушениях функции легких и стабильном состоянии (уровень доказательности D);

3) пероральные СГКС являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, требующих лечения (уровень доказательности B);

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета.

**Александр Андреевич Визель** – профессор, зав. кафедрой.

**Ирина Юрьевна Визель** – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

4) преднизолон (или другой СГКС в эквивалентной дозе) назначают в дозе 0,5 мг/кг/сут на 4 нед, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6–24 мес (уровень доказательности D);

5) для уменьшения индуцированного глюкокортикостероидами остеопороза следует применять бифосфонаты (уровень доказательности D);

6) ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии (уровень доказательности B). Их можно применять у отдельных подгрупп пациентов с выраженным кашлем (уровень доказательности D);

7) другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать как альтернативное лечение, когда СГКС не контролируют течение заболевания или развиваются тяжелые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является МТ;

8) при терминальных стадиях саркоидоза следует рассматривать пересадку легких (уровень доказательности D).

Логика принятия решения о начале лечения представлена в недавно опубликованной работе группы ученых из США. Они предлагают в первую очередь ориентироваться на симптомы. Если симптомов нет или они минимальные, то лечение не рекомендуется. Если симптомы легкие или средней выраженности, то необходимы поиск альтернативных саркоидозу причин и их исключение, подтверждение наличия активного саркоидного воспаления, затем наблюдение за процессом в течение 3–6 мес и только потом – лечение. При тяжелой симптоматике авторы рекомендуют ту же тактику, но без периода ожидания [10]. Важным для практики моментом является тот факт, что даже у больного с тяжелой одышкой и доказанной дыхательной недостаточностью при отсутствии активного гранулематозного воспаления нет причин для применения СГКС (признаемся, что в таких ситуациях мы встречаемся с длительным неэффективным гормональным лечением, а то и с пульс-терапией). Авторы публикации отметили, что в указанных случаях чаще всего имеет место необратимый фиброз, при котором СГКС неэффективны [10].

Для прикладного использования полезной может быть публикация, вышедшая в свет в том же году, что и консенсус ATS/ERS/WASOG (1999 г.) [11]. В ней применение СГКС при саркоидозе разделено на 6 этапов:

1) начальная доза 20–40 мг/сут в эквиваленте преднизолона – 2–6 нед;

2) период снижения до поддерживающей дозы – 1–6 мес;

3) поддерживающая доза 0,05–0,10 мг/кг/сут в эквиваленте преднизолона – до 3–9 мес от начала терапии;

4) отмена гормональной терапии – 1–3 мес;

5) мониторинг возможного обострения и рецидива;

6) лечение обострения или рецидива: такое же, как на 1-м этапе, но настоятельно рекомендуется дополнение терапии препаратами, позволяющими снизить дозу СГКС.

Несмотря на то что большинство положений, касающихся фармакотерапии саркоидоза легких, не доказаны в клинических исследованиях, продолжают попытки прийти к общей точке зрения. Группа американских ученых, используя дельфийский метод (работа группы независимых экспертов с повторными оценками результатов), пришла к следующему консенсусу в отношении лечения легочного саркоидоза: СГКС являются первыми препаратами выбора; начальная терапия ИГКС не рекомендуется; МТ явля-

ется предпочтительным препаратом второй линии; 40 мг преднизолона – это максимальная суточная доза, назначаемая при остром течении саркоидоза легких; достаточное снижение суточной дозы – до 10 мг преднизолона при хроническом саркоидозе. Эксперты не смогли прийти к общему мнению в отношении начальной дозы СГКС для лечения острого саркоидоза легких, а также по поводу показаний и сроков лечения легочного саркоидоза II стадии легкого течения [12].

Среди согласительных рекомендаций последнего времени можно отметить многонациональные рекомендации WASOG по применению МТ при саркоидозе [13], в обсуждении которых он-лайн участвовали авторы данной статьи. Эксперты пришли к соглашению о том, что МТ – препарат второй линии в случаях рефрактерности к СГКС, развития побочных эффектов СГКС, препарат, позволяющий снизить дозу СГКС. Возможно применение МТ и в виде монотерапии первого ряда или в сочетании с СГКС. Эксперты подчеркнули, что в качестве препарата первой линии МТ следует рассматривать при нейросаркоидозе. Препарат назначают внутрь начиная со стартовой дозы 2,5–15,0 мг 1 раз в неделю. При нейро- и кардиосаркоидозе, поражении глаз рекомендуется доза 15–25 мг/нед. Эффективность более высоких доз при саркоидозе не доказана. При реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, развитии мукозита рекомендуется разовую недельную дозу разделить на две с интервалом в 12 ч. При плохой переносимости и неадекватном ответе на МТ возможно подкожное введение. Этот препарат абсолютно противопоказан за 3 мес до планируемой беременности (как женщинам, так и мужчинам), а также женщинам во время беременности и грудного вскармливания. При лечении МТ необходим регулярный контроль функционального состояния печени, уровня лейкоцитов и креатинина. Для улучшения переносимости препарата рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно. Эта позиция поддерживается и в других современных обзорах [10].

При саркоидозе также могут применяться, оставаясь off label (т.е. без показаний в инструкции по применению препарата), такие препараты, как азатиоприн 50–200 мг/сут, лефлуномид 10–20 мг/сут, гидроксихлорохин 200–400 мг/сут, хлорохин 250–750 мг/сут, микофенолат 1000–1500 мг 2 раза в день, циклоспорин 500 мг/м<sup>2</sup>, инфликсимаб 3–5 мг/кг/нед по схеме или амалидумаб 40 мг подкожно каждые 1–2 нед [5, 10]. В отечественных схемах лечения часто присутствует витамин Е как антиоксидант [6]. Продолжаются исследования по изучению применения пентоксифиллина как препарата, влияющего на фактор некроза опухоли  $\alpha$  [14, 15]. Мы в своей практике чаще всего применяем пентоксифиллин в дозе 0,2 г 3 раза в день после еды одновременно с 200 мг витамина Е утром и вечером у вновь выявленных больных саркоидозом легких различных стадий с малой выраженностью симптомов.

В России в комплексном лечении саркоидоза применяются такие эфферентные методы, как плазмаферез, лимфоцитозерез и экстракорпоральная модификация лимфоцитов, что позволяет не только снизить глюкокортикостероидную нагрузку на больных, но и добиться уменьшения частоты рецидивов [16, 17].

Для понимания процессов, происходящих в организме при саркоидозе, целесообразно ознакомиться с работами американского иммунолога Т. Маршалла, который предпринимает попытки оптимизировать лечение этого гранулематоза с точки зрения взаимодействия иммунных клеток с внутриклеточными патогенами и другими микроорганизмами, которые не вызывают собственно инфекции, но модифицируют иммунный ответ [18]. Исследователь изучал

возможности применения антибактериальной терапии при саркоидозе, но в настоящий момент отказался от этого подхода. С его последними теориями можно ознакомиться в видеоролике его лекции, представленной в 2013 г. в Казанском государственном медицинском университете ([http://www.youtube.com/watch?v=\\_DMGwdt0PgY](http://www.youtube.com/watch?v=_DMGwdt0PgY)).

Таким образом, современное понимание лечения саркоидоза строится на том, что мы в той или иной степени можем повлиять на образование гранулем в организме, предотвратить развитие фиброза, но пока не существует ни обоснованных доказательной медициной международных стандартов лечения саркоидоза, ни способов его профилактики. Поэтому очень важно в каждом клиническом случае тщательно анализировать показания к терапии, чтобы возможные нежелательные явления от применения таких препаратов, как СГКС и цитостатики, не стали более значимыми, чем сама болезнь. Вместе с тем нельзя забывать, что отсрочка в лечении при поражении сердца, глаз, центральной нервной системы, при быстром прогрессировании внутригрудного процесса чревата потерей трудоспособности пациента, а в редких случаях – и летальным исходом. Саркоидоз – это та болезнь, при которой с особой силой звучит девиз врача: “Primum non nocere!” (“Прежде всего не навреди!”).

### Список литературы

1. Рабухин А.Е. и др. Саркоидоз. М., 1975.
2. Саркоидоз / Под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера. СССР–ВНР. М., 1982.
3. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. М., 2010.
4. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 2. P. 736.
5. Baughman R.P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183. № 5. P. 573.
6. Борисов С.Е. и др. // Пробл. туб. 2003. № 6. С. 51.
7. Paramothayan N.S., Jones P.W. // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 2. CD001114.
8. Визель А.А. и др. // Пробл. туб. 2006. № 4. С. 19.
9. Bradley B. et al.; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society // Thorax. 2008. V. 63. Suppl. 5. P. v1.
10. Beegle S.H. et al. // Drug Des. Devel. Ther. 2013. V. 7. P. 325.
11. Judson M.A. // Chest. 1999. V. 115. № 4. P. 1158.
12. Schutt A.C. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. № 5. P. 717.
13. Cremers J.P. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013. V. 19. № 5. P. 545.
14. Baughman R.P., Iannuzzi M. // BioDrugs. 2003. V. 17. № 6. P. 425.
15. Vize A.A. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 669s.
16. Романов В.В. // Пробл. туб. 2001. № 3. С. 45.
17. Баранова О.П. и др. // Сб. трудов XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009. С. 215.
18. Marshall T.G., Marshall F.E. // Autoimmun. Rev. 2004. V. 3. № 4. P. 295.



**Продолжается подписка  
на научно-практический журнал**

**“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”**

**Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.**

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.**

**Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51**