

МНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТА

Саркоидоз: реалии текущего момента

А. А. ВИЗЕЛЬ

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616-006.3.04

В настоящее время сложилась ситуация, когда больные саркоидозом стали «не нужны никому». В нашей стране в течение четверти века саркоидоз изучали фтизиатры, и ключевые работы по этой нозологии принадлежат А. С. Рабену (1964), А. Е. Рабухину (1975), А. Г. Хоменко (1982), Л. В. Озеровой (1982), С. Е. Борисову (1995), В. Л. Добину (1995), Б. И. Даурову (2004). Саркоидозом и другими интерстициальными процессами занимались терапевты, а затем пульмонологи, образовавшие самостоятельную специальность лишь в 80-е годы XX столетия. Работы М. М. Ильковича (1984), Е. И. Шмелева (2003), Е. А. Коган (2007) и других внесли свое видение этого заболевания. До 2003 года в России существовала VIII группа диспансерного учета в противотуберкулезных учреждениях, и заболевшие саркоидозом постоянно находились под контролем фтизиатра. В этом были как плюсы, так и минусы. Высокое качество лучевой, бактериологической и лабораторной диагностики, четкость организации, отсутствие очереди, обеспечение лекарственными средствами, связь врачей с кафедрами фтизиатрии и фтизиопульмонологии, с центральными институтами туберкулеза обеспечивали стройную систему оказания помощи этим больным. Однако пребывание больных с неинфекционной, иммунной патологией, требующей применения системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, в непосредственной близости к больным туберкулезом — такая практика была невозможна ни в одной стране с юридической защитой пациента. Высокая организованность больных саркоидозом во фтизиатрических учреждениях сопровождалась широким применением, наряду с системными стероидами, изониазида с профилактической целью, что, вероятно, и спасало пациентов от фтизиатрической опасности. При диссеминации такая тактика отчасти предупреждала острое прогрессирование диссеминированного туберкулеза, если по ошибке выставлялся диагноз саркоидоза III стадии. Однако вполне очевидно, что применение как преднизолона, так и изониазида не всегда проходило для больного бесследно. И это тоже вызывало серьезные вопросы, особенно, когда такой подход применяли к саркоидозу на стадии I, или при развитии синдрома Лёфгрена у молодого пациента.

В 1999 году появился исторический документ, «стейтмент» по саркоидозу, в котором был обобщен мировой опыт лечения этой болезни, и был констатирован тот факт, что не менее половины больных саркоидозом могут излечиваться

спонтанно. С тех пор и в России стало меняться отношение к этому заболеванию, акценты сместились в сторону более интенсивного обследования, проведения РКТ высокого разрешения, трансбронхиальной и видеоторакоскопической (ВТС) биопсии. До 2006 года в Республике Татарстан существовала уникальная ситуация, высоко оцененная «саркоидологами» США, Нидерландов, Италии. Пациенты, после быстрого исключения туберкулеза в противотуберкулезном диспансере (амбулаторно 3-4 дня), в течение 3-х дней в многопрофильном современном центре (МКДЦ МЗ РТ) проходили детальное клиническое, лабораторное, функциональное, лучевое, ультрасонографическое обследование, включая мониторинг по Холтеру, а в необходимых случаях и МРТ головного и спинного мозга. Примерно треть пациентов соглашалась продолжить инвазивную диагностику и им в условиях торакального отделения онкологического диспансера проводили ВТС-биопсию легких или лимфатических узлов. Таким образом, в течение 12-14 дней выставлялся точный диагноз с гистологической верификацией. В ходе этой работы были диагностированы больные с гистиоцитозом-Х, фиброзирующими альвеолитами, лимфогранулематозом. Однако эта работа в 2006 году была завершена в связи с закрытием диагностического отделения МКДЦ, логическая цепочка распалась. Из соображений милосердия (так можно предполагать) больных саркоидозом продолжают принимать во многих противотуберкулезных учреждениях, хотя не должны делать этого и не должны получать на это бюджетное финансирование (когда-то и пневмонию очень успешно лечили в диагностических отделениях ПТД). Остальные больные находятся под наблюдением участкового терапевта или врача общей практики. Временами они консультируются у фтизиатров или пульмонологов и вновь возвращаются к доктору по месту жительства. Хорошо ли это, и как в этой ситуации быть врачу переднего края практической медицины? Попробуем ответить на эти вопросы.

Выявление при лучевом обследовании. Двустороннее увеличение лимфатических узлов корня легких и/или диссеминированный процесс в легких являются наиболее частым скалиогическим признаком саркоидоза при его выявлении во время профилактического рентгенологического обследования. В этом случае пациента направляют в ПТД по месту жительства, где исключают туберкулез. Необходимым минимумом является рентгенография в двух проекциях, рентгеномография (лучше РКТ высокого разрешения), анализ крови с лейкоцитарной формулой, бактериоскопия мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нельсону, посев мокроты на элективные среды (Левенштейна-Йенсена или более современные). Достоверным считаются результаты трех бактериологических исследований. Проводится внутрикожная

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ —
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог МЗ РТ



рис. 1

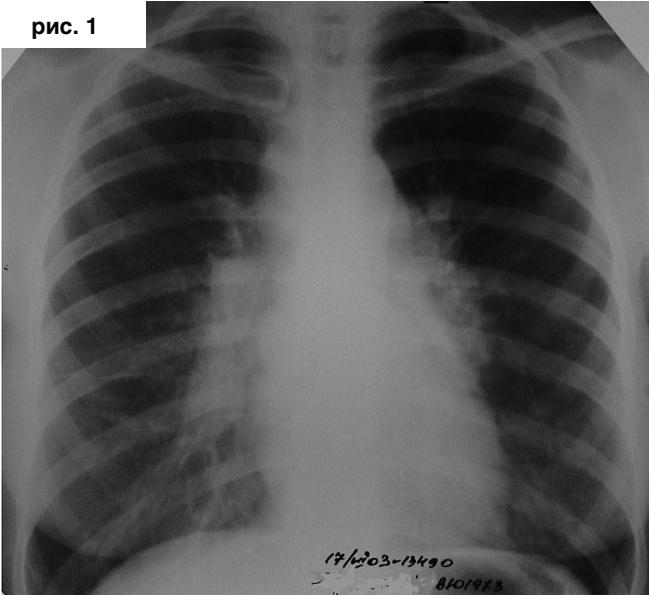


рис. 2

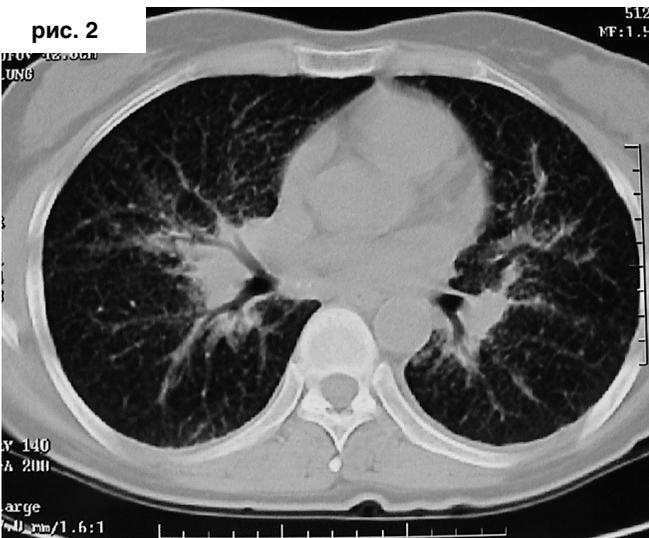
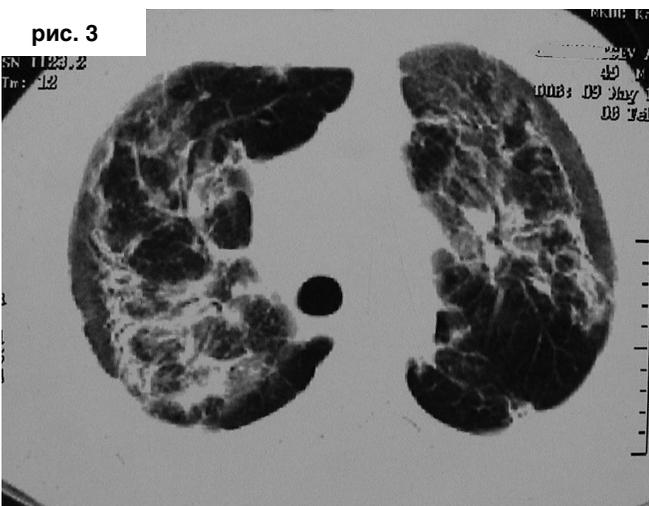


рис. 3



проба Манту с 2ТЕ очищенного туберкулина PPD-Л, которая часто оказывается отрицательной. Характерная рентгенограмма больной с внутригрудной лимфаденопатией приведена на рисунке 1. Рисунок 2 отражает РКТ больной саркоидозом II стадии, когда вовлечена и легочная ткань. На рисунке 3 — РКТ при терминальной стадии саркоидоза, когда легкие уже разрушены.

Выявление при обращении с жалобами. Наиболее характерным и драматичным является обращение с синдромом Лефгрена (лихорадка, боль и опухание суставов, узловая эритема и двусторонняя лимфаденопатия корней легких). Больные бывают очень обеспокоены своим состоянием и быстро обращаются за медицинской помощью. Нередко первым предположительным диагнозом оказывается рожистое воспаление, и пациенту назначают интенсивное антибактериальное лечение. Желательно при появлении узловой эритемы до начала терапии делать прямую обзорную рентгенограмму (или хотя бы флюорограмму). Выявление расширенных корней легких в этом случае является ключом к диагнозу. Несмотря на высокую достоверность саркоидоза в этом случае, целесообразно проконсультировать больного у фтизиатра и провести бактериологическое обследование на кислотоупорные палочки и пробу Манту.

Другой характерной жалобой может быть нарастающая одышка инспираторного характера. В этом случае проводится рентгенография (при выявлении диссеминации и/или лимфаденопатии целесообразна РКТ высокого разрешения), общий анализ крови для исключения локальной легочной патологии, воспалительного процесса. Информативна запись спирограммы и проведение пробы с бронхолитиком. Как правило, нарастают рестриктивные нарушения, хотя на ранних стадиях встречается изолированное снижение МОС75. Проба с бронхолитиком при саркоидозе отрицательная. При возможности оценивают диффузионную способность легких (МКДЦ, РКБ МЗ РТ).

Многие больные саркоидозом предъявляют жалобы на чувство усталости без причин, которое может возникнуть уже с начала рабочего дня. При детализации жалоб необходимо расспросить пациента о состоянии его суставов, о состоянии зрения (нет ли затуманивания, ограничения полей зрения), о состоянии сердца (нет ли сердцебиений без причин, ощущения перебоев). В редких случаях жалобы могут носить неврологический характер — чувствительные или двигательные нарушения (поражения центральной нервной системы), снижение порога чувствительности (периферическая нейропатия). Не менее важно спросить у больного о наличии кожных рубцов на месте повреждений или операций и осмотреть эти участки тела. Нередко кожные проявления саркоидоза начинаются именно в области старой рубцовой ткани.

Верификация диагноза. Золотым стандартом подтверждения диагноза саркоидоз является биопсия пораженной ткани (кожи, лимфатического узла, легкого, печени и т. д.) при наличии клинических и лучевых проявлений заболевания. Элементы узловой эритемы биопсии не подлежат, поскольку это неспецифическое воспаление всех слоев кожи без гранулематозной реакции. Сама по себе неказеифицирующая эпителиоидноклеточная гранулема (с клетками Пирогова-Ланганса) не может служить абсолютным критерием диагноза саркоидоз. Такая реакция неспецифична и может отражать лишь реакцию иммунитета (например, в окружающих опухоль тканях). Гистологическое заключение лишь подтверждает клинический диагноз. Материал из легких получают при трансбронхиальной или видеоторакоскопической биопсии.

Дальнейшее ведение больного. Вести больного саркоидозом может терапевт, врач общей практики, педиатр, пульмонолог, иммунолог или гематолог. Последние специалисты ближе всего к классу, ответственному саркоидозу МКБ 10-го пересмотра: Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм:

D86 Саркоидоз.**D86.0 Саркоидоз легких.****D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.****D86.2 Саркоидоз легких****с саркоидозом лимфатических узлов.****D86.3 Саркоидоз кожи.****D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций.****Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*).****Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*).****Саркоидная (ый):**

— атртропатия +(M14.8*);

— миокардит +(I41.8*);

— миозит +(M63.3*).

D86.9 Саркоидоз неуточненный.

На плечи врача, ведущего больного саркоидозом, ложится тяжкое бремя решения, когда начать лечение. Если оно будет начато поздно, несвоевременно, то есть риск развития необратимых фиброзных и буллезных изменений легких, смерти от остановки сердца, возникновения слепоты и тяжелых неврологических нарушений. Как казуистика встречаются угрожающие жизни маточные кровотечения или бесплодие. В то же время применение преднизолона чревато подъемом артериального давления, повышением уровня сахара в крови, развитием глаукомы и катаракты, появлением стрий на коже, лунообразного лица и жирового горба в проекции седьмого шейного позвонка. Как системные стероиды, так и цитостатики увеличивают вероятность развития инфекций. Поскольку этиология саркоидоза не установлена и врач борется не с причиной, а со следствием, то ответственность за последствия лечения особенно высока. Позиция, которой придерживались долгое время фтизиатры, была такой. Всем больным с вероятным диагнозом саркоидоз назначали преднизолон и изониазид. Большинству больных преднизолон помогал, изменения в легких уменьшались, а изониазид был оправдан пребыванием в стенах ПТД в качестве химиопрофилактики. В случае ошибки в диагнозе, пропуске туберкулеза, вероятность скоротечного стероидного туберкулеза снижалась изониазидом. Сегодня, когда мировой опыт ведения больных саркоидозом свидетельствует о том, что у каждого второго возможна спонтанная ремиссия или отмечен эффект применения витамина Е, рекомендована выжидательная тактика (если нет быстрого прогрессирования внутригрудного процесса, нет поражения нервной системы, сердца, глаз и других угрожающих состояний). Контрольные снимки, запись спирограммы, клинический анализ крови и посещение врача показаны через 3 и 6 месяцев после выявления. Если пациент отметит, что состояние ухудшилось, то он должен немедленно обратиться к врачу (появление или усиление одышки, появление или усиление суставного синдрома, снижение зрения и т.п.). Если процесс не прогрессирует, нет вовлечения новых органов, состояние больного удовлетворительное, нет функциональных нарушений пораженного органа, то наблюдать больного можно достаточно долго. Чем больше возможности контролировать состояние больного, тем более оправдано «выжидательное» наблюдение. Если больной может показаться к врачу раз в год или реже, то более оправдано раннее начало активного лечения. К щадящим методам лечения можно отнести длительный регулярный прием витамина Е по 200 ЕД 2 раза в день, применение пентоксифиллина по 0,2 г после еды 3 раза в день. Как показывает практика, каждый третий пациент плохо переносит прием пентоксифиллина в таком режиме, больные

отмечают слабость, тошноту, снижение артериального давления в большом круге кровообращения, головокружение. Для противовоспалительного и противокашлевого эффекта в некоторых российских клиниках применяют длительные курсы лечения фенспиридом. Применение ингаляционных стероидов показало эффективность при выраженном кашлевом синдроме; маловероятно, что они могут замещать системные стероиды, поскольку саркоидоз не легочная, а полиорганная, системная болезнь.

Эффективность глюкокортикостероидов при саркоидозе имеет пока низкий уровень доказательности. На пять работ с доказанным положительным эффектом можно встретить три работы, не подтверждающие эффект. Через 2 года наблюдения между лечеными и не лечеными пропадает достоверная разница. Тем не менее, пока во всем мире в качестве стартовой терапии используют системные ГКС в дозе от 20 до 30 мг в сутки при легочном поражении и до 70 мг в сутки при внелегочных. В последние годы встречаются работы, рекомендующие пульс-терапию без последующего применения гормонов — 3 раза через день внутривенно вводят по 1000 мг преднизолона. Если выбран длительный вариант гормональной терапии, то ее общая продолжительность должна быть 7-9 месяцев; 3-4-месячные курсы дают высокую частоту рецидивирующего течения (выше, чем у совсем нелеченных). Во время применения ГКС продолжают применять и витамин Е. При отсутствии эффекта от гормонального лечения или наличии противопоказаний к таковому, разумной альтернативой может быть применение метотрексата по схемам, применяемым в ревматологии. То есть применяют его 1 раз в неделю в дозе порядка 15 мг в неделю под контролем функции печени и белой крови. В крупных медицинских центрах и НИИ применяют экстракорпоральную модификацию лимфоцитов с хорошим эффектом как минимум в течение года.

Терапией выбора может быть применение хлорохина или гидроксихлорохина — известных ранее как только противомалярийные средства.

В последние годы все больший интерес вызывают альтернативные методы лечения саркоидоза, которые стали обсуждаться на уровне европейских конгрессов. Тревор Маршалл (США) предлагает применять последовательно олмесартан (с противовоспалительной целью), миноциклин и азитромицин. Отмечен положительный эффект монотерапии азитромицином при его приеме 2-3 раза в неделю в течение 3-6 месяцев.

И в заключение несколько ответов на часто задаваемые вопросы. Где лучше всего лечить больного саркоидозом? Чаще и лучше всего вести таких больных амбулаторно. Госпитализация бывает необходима только в двух случаях: на этапе гистологической верификации при инвазивных вмешательствах и при тяжелом течении и прогрессировании, когда пациент требует пребывания в палатах интенсивной терапии. Если пациент получает гормоны или цитостатики, то следует обеспечить изоляцию от больных туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями. Можно ли больным саркоидозом иметь детей? Да, безусловно, на любой стадии, пока жизненная емкость легких более 1 литра (международное положение по интерстициальным заболеваниям). Опасность представляет терапия, которая может оказаться тератогенной. Желательно проконсультировать будущего родителя у искушенного в саркоидозе специалиста, который проинформирует пациента о возможном течении заболевания и прогнозе в данном конкретном случае.

Сложность ведения больных саркоидозом состоит в том, что не существует даже на международном уровне стандар-



тов или руководств (гайдлайнов) по лечению саркоидоза, и врач должен сам быть эрудирован в этой области, читать литературу (все последние федеральные руководства и клинические рекомендации по пульмонологии содержат раздел «Саркоидоз»). Лечащий саркоидоз врач должен во главу угла ставить безопасность больного. Необходимо свести к минимуму разные виды пробной терапии (повторные курсы антибиотиков и туберкулостатиков), обеспечить наиболее точную высокотехнологичную дифференциальную диагностику выявленного синдрома, вовремя начать лечение, если отсрочка его повлечет за собой необратимые нарушения состояния здоровья пациента, и не начинать агрессивной терапии, если это допускает клиническая ситуация. Можно рекомендовать интернет-ресурсы: www.sarcoidosis.by.ru. Новости российской респираторной медицины расположены на сайте www.pulmonology.ru. Если Вы знаете английский, то надежным источником знаний о саркоидозе и интерстициальных заболеваниях является сайт ERS — Европейского респираторного общества <http://dev.ersnet.org/>.образова-

тельная часть не бесплатна. Нужно зарегистрироваться в качестве ассоциированного члена ERS за 10 Евро в год (или 28 Евро за 3 года). Оплата на сайте электронной кредитной картой от «классик» и выше. Это позволит получить доступ к европейским респираторным журналам и монографиям, к лекциям в режиме «on-line», образовательным презентациям. Там же расположена и последняя европейская монография по саркоидозу. Бесплатным постоянно пополняемым англоязычным ресурсом является сайт <http://www.emedicine.com/>, где на момент написания данной статьи было 788 документов о саркоидозе. Поиск можно сделать и по такой ссылке: <http://search.medscape.com/all-search?queryText=Sarcoidosis>.

При использовании интернета в качестве источника научной информации используйте только профессиональные сайты. К сожалению, электронная паутина полна очень своеобразных точек зрения по любому медицинскому вопросу — от мнения домохозяйки до коммерческого предложения купить биологически активную добавку.