

Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Саркоидоз – болезнь неизвестной природы, характеризующаяся образованием в пораженных органах неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранулем. Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов может затруднять диагностику. Причина саркоидоза остается неизвестной, причем различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину и это может способствовать формированию различных вариантов течения болезни.

Последние достижения в иммунологии и молекулярной биологии продвинули наше понимание патогенеза саркоидоза, улучшили возможности его диагностики и лечения. Актуальным является такое определение: саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-лимфоцитов в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α).

Международная классификация болезней (МКБ) 9-го пересмотра относил саркоидоз к “Другим инфекционным и паразитарным болезням” (коды 130–136). В последней классификации, МКБ-10, саркоидоз исключен из инфекционной патологии и отнесен к разделу D50–D89 класса III “Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм” со следующими кодами:

- 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):
 - артропатия + (M14.8)
 - миокардит + (I41.8)
 - миозит + (M63.3)
- D86.9 Саркоидоз неуточненный

Перенесение саркоидоза из инфекционной патологии в иммунологическую привело к логичному следствию – наблюдение за этими больными в России перешло от фтизиатров к терапевтам, врачам общей практики и пульмонологам. С точки зрения безопасности пациентов, прогноза заболевания (исключение инфекционного триггера) и поиска полиорганного процесса такой переход вполне обоснован. Следующей задачей является образование врачей первичного звена в этой области, и такой шаг в России был сделан: раздел по саркоидозу с 2006 г. включен в учебник “Внутренние болезни” для студентов медицинских вузов. В добавление к этому мы считаем важным в течение ряда лет выделять не менее 4–6 ч на изучение этого заболевания в рамках последиplomной подготовки терапевтов и врачей общей практики.

Существующая **классификация саркоидоза** основана на изменениях при рентгенографии органов грудной клетки и предусматривает 5 стадий:

0 – нет патологических изменений;

I – лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов, паренхима легких не изменена;

II – внутригрудная лимфаденопатия и патологические изменения паренхимы легких;

III – патология легочной паренхимы без внутригрудной лимфаденопатии;

IV – необратимый фиброз легких.

Именно эта классификация применяется в большинстве зарубежных исследований в течение последних 10 лет и включена в международное соглашение. Данная классификация удобна для пульмонологов, однако она не отражает многих особенностей заболевания, характеризующегося полиорганным поражением. Так, больной с III стадией заболевания может быть бессимптомным и прожить много лет, а больной со стадией 0 – умереть от внезапной остановки сердца в отсутствие поражения легких. Следовательно, важной задачей является создание клинической классификации саркоидоза.

Вопрос о ведении больных саркоидозом в России, их учете и реабилитации остается открытым. В соответствии с Федеральным законом “О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации” от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ, Постановлением Правительства РФ от 25 декабря 2001 г. № 892 и соответствующими приказами Минздрава РФ (№ 109 и № 312 от 2003 г.) в Российской Федерации была упразднена VIII группа диспансерного учета больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях. В г. Москве в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 223 от 05.05.2004 г. “О совершенствовании противотуберкулез-

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета.

Александр Андреевич Визель – профессор.

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

ных мероприятий в городе Москве” больные саркоидозом, наблюдавшиеся в противотуберкулезных диспансерах по VIII группе диспансерного учета, были переданы в поликлиники по месту регистрации пациентов. В г. Санкт-Петербурге в 2004 г. был организован Городской центр саркоидоза на базе многопрофильной городской больницы № 2, организованы дифференциально-диагностические комиссии в составе ведущих специалистов (пульмонологов, фтизиатров, рентгенологов, онкологов). В Московской области приказом № 614 от 10.10.2008 г. местом лечения детей, больных саркоидозом, определены пульмонологические отделения. Выведение больных саркоидозом за пределы противотуберкулезных учреждений оказалось целесообразным и с точки зрения современных перспектив терапии химерическими моноклональными антителами, которые опасны при наличии инфицирования туберкулезом и хронической туберкулезной инфекции (в частности, появился инфликсимаб-ассоциированный туберкулез).

Однако на федеральном уровне место дальнейшего наблюдения больных саркоидозом определено не было. Более того, есть необходимость в согласовании между собой действующих документов. Если в отмеченных выше документах саркоидоз исключен из сферы деятельности фтизиатров, то в приказе Минздрава РФ № 124 от 17.03.2004 г. “О совершенствовании организации санаторно-курортной помощи больным в туберкулезных санаториях” указаны три санатория, которые наряду с больными туберкулезом и лицами, контактировавшими с больными открытыми формами туберкулеза, принимают и больных саркоидозом (60 мест на Россию). Отсутствие федерального приказа о наблюдении больных саркоидозом в общей лечебной сети, как больных любым другим соматическим заболеванием, порождает проблемы с медицинским страхованием. Ряд компаний при оформлении полиса добровольного медицинского страхования приравнивает саркоидоз к туберкулезу и исключает его из перечня страховых событий, при которых помощь оказывают общетерапевтические и многопрофильные учреждения.

С приходом понимания саркоидоза как мультисистемной патологии Th1-клеточного иммунитета возникает необходимость в разработке нового **алгоритма диагностики саркоидоза и наблюдения пациентов**. На основании обобщения данных литературы, опыта пульмонологов Москвы, Санкт-Петербурга, Самары и других регионов, а также опыта кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета и Межрегионального клинико-диагностического центра Минздрава Татарстана мы предлагаем следующий алгоритм.

1. Объем обследования при первичной диагностике саркоидоза: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, аминотрансферазы, глюкоза, кальций, активность ангиотензинпревращающего фермента), рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) с окраской по Цилю–Нильсену на кислото-

устойчивые микобактерии (КУМ) не менее трех раз, при возможности – бронхоальвеолярный лаваж с подсчетом клеток (расчет отношения $CD4^+/CD8^+$ -лимфоцитов), спирометрия и проба с бронхолитиком, ультразвуковое исследование печени, селезенки и почек, ЭКГ, консультация офтальмолога (с определением остроты зрения и осмотром глазного дна), оценка диффузионной способности легких (в многопрофильном медицинском учреждении или диагностическом центре).

2. Объем обследования при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза (в специализированном противотуберкулезном учреждении): проба Манту, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты) на КУМ не менее трех раз, посев мокроты на КУМ (не менее трех образцов). По решению консилиума или врачебной комиссии могут быть проведены дополнительные исследования: КТ, бронхоскопия с взятием образцов на КУМ, повторные анализы крови.

3. Объем обследования при динамическом наблюдении по месту жительства: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, обзорная рентгенография органов грудной клетки (при необходимости КТ), спирометрия, оценка диффузионной способности легких, функциональные пробы печени, ультразвуковое исследование печени, селезенки, почек, ЭКГ, осмотр глазного дна. Частота обследований (через 1, 3, 6 или 12 мес) и их объем определяются лечащим врачом в зависимости от активности саркоидоза.

4. Показания для неотложной госпитализации пациента с саркоидозом:

- в пульмонологические (терапевтические) отделения – тяжелое течение саркоидоза и/или полиорганное поражение с развитием недостаточности (дыхательной, сердечной, почечной II степени и более), сочетание саркоидоза легких с поражением центральной нервной системы, органа зрения или сердца (с развитием блокад и аритмий); необходимость применения высоких доз системных глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков, эфферентных методов терапии (плазмаферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов и др.);
- в кардиологические отделения – тяжелые аритмии и блокады;
- в неврологические отделения – тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы в головном мозге, паралич лицевого нерва, периферическая невропатия и др.);
- в торакальные хирургические отделения – необходимость проведения инвазивной диагностики (трансбронхиальная биопсия, видеоторакоскопическая биопсия, открытая биопсия легкого или внутригрудных лимфатических узлов, других органов); развитие спонтанного пневмоторакса на фоне “сотового” легкого;
- в хирургические отделения другого профиля – необходимость биопсии кожи, периферического лимфатического узла, печени;
- в офтальмологические отделения – тяжелые поражения органа зрения с угрозой слепоты (uveиты, иридоциклиты).

Порядок наблюдения больного саркоидозом

1. С впервые выявленным активным саркоидозом:

- при положительной динамике, инволюции процесса, положительном ответе на проводимую терапию, состоянии без динамики и при наличии недостаточности органов и систем не более I степени – в первый год посещение врача каждые 3 мес, во второй – каждые 6 мес, далее 1 раз в год;
- при рефрактерности к лечению: посещение врача не реже 1 раза в 3 мес.

2. С рецидивами и прогрессирующим течением 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 заболевания: посещение врача не реже 1 раза в 3 мес.



Рис. 1. Рентгенограмма легких в прямой проекции у пациента с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов (I стадия).



Рис. 2. КТ больной саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких (II стадия).

3. С неактивным саркоидозом: посещение врача 1 раз в год.

В соответствии с международным соглашением по саркоидозу больных с однажды выявленным саркоидозом рекомендуется наблюдать пожизненно.

В типичных случаях **лучевая картина саркоидоза** весьма характерна, на рис. 1–4 отражены стадии саркоидоза с I по IV. Кожные проявления саркоидоза представлены на рис. 5 и 6.

Лечение саркоидоза в настоящее время всё чаще становится объектом рандомизированных контролируемых исследований. Результатом метаанализа стало **совместное руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний легких** торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии, где указаны уровни доказательности рекомендаций:

- поскольку частота спонтанных ремиссий высока, лечение не показано больным I стадией саркоидоза без клинических проявлений (уровень доказательности B);
- лечение не показано больным саркоидозом II–III стадии без клинических проявлений, при легких нарушениях функции внешнего дыхания и стабильном состоянии (уровень доказательности D);
- пероральные ГКС являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологических и функциональных исследований, при выраженных легочных или внелегочных проявлениях, требующих лечения (уровень доказательности B);
- назначают преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут (или эквивалентную дозу другого ГКС) на 4 нед, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6–24 мес (уровень доказательности D);
- для уменьшения индуцированного ГКС остеопороза следует применять бифосфонаты (уровень доказательности D);
- ингаляционные ГКС не показаны ни для начальной, ни для поддерживающей терапии (уровень доказательности B); их можно применять у отдельных пациентов с выраженным кашлем (уровень доказательности D);
- другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в терапии саркоидоза, но их следует рассматривать в качестве альтернативы, если ГКС не контролируют течение заболевания или развиваются тяжелые реакции непереносимости; препаратом выбора среди этих средств в настоящее время является метотрексат (уровень доказательности C);
- при терминальных стадиях саркоидоза следует рассматривать возможность трансплантации легких (уровень доказательности D).

В последнее десятилетие показана эффективность препаратов, снижающих уровень ФНО- α , – **метотрексата и пентоксифиллина**. Анализ проведенных исследований позволяет рекомендовать лечение пентоксифиллином на начальном этапе легочного саркоидоза с признаками прогрессирования (уровень доказательности D). Данных об

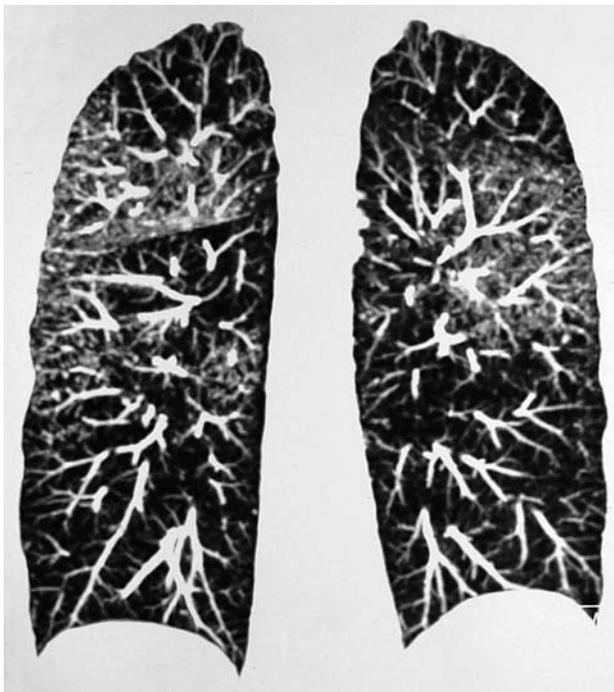


Рис. 3. Реконструктивная КТ больного саркоидозом легких, III стадия.

эффективности этого препарата при других локализациях саркоидоза нам не встретилось.

Лечение больных саркоидозом в большинстве случаев проводится в амбулаторных условиях врачом общей практики или терапевтом (педиатром) после консультации со специалистом. **Госпитализация** бывает необходима на этапе первичной инвазивной диагностики (биопсии) либо при тяжелом течении заболевания с формированием органной недостаточности для проведения эфферентных методов лечения. Практиковавшуюся ранее у больных в удовлетворительном состоянии госпитализацию длительностью несколько недель для проведения курса лечения системными ГКС или цитостатиками трудно признать целесообразной как с клинической, так и с экономической точки зрения. В России при саркоидозе нередко применяют плазмаферез, лимфоцитаферез, экстракорпоральную модификацию лимфоцитов. Цель последнего метода – создание в малом объеме (300–450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение ГКС рецепторов лимфоцитов.

Перспективы диагностики и терапии саркоидоза отражены на официальном сайте клинических контролируемых исследований (<http://clinicaltrials.gov>), где на начало марта 2010 г. было представлено 78 проектов по этому заболеванию. Среди диагностических следует отметить проект сравнения двух стратегий диагностики при предполагаемом саркоидозе I–II стадии. Эндоскопическая аспирация ультратонкой иглой и трансбронхиальная аспирация содержимого лимфатического узла средостения под ультразвуковым контролем будут сопоставлены с традиционной эндобронхиальной и трансбронхиальной биопсией (оба подхода – в сочетании с бронхоальвеолярным лава-

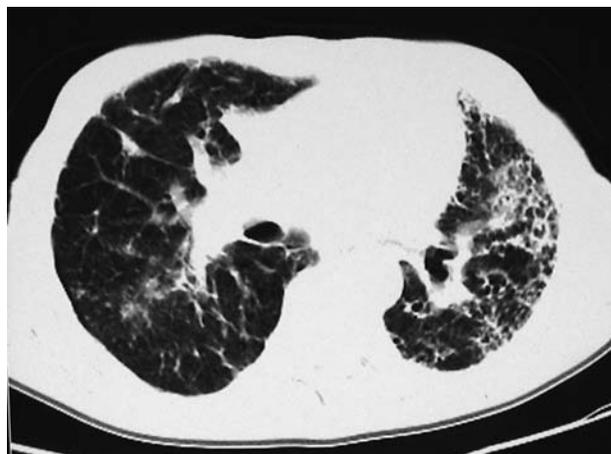


Рис. 4. КТ больной саркоидозом легких, IV стадия.



Рис. 5. Саркоидоз кожи лица.



Рис. 6. Саркоидоз кожи предплечья. Один из элементов удален для гистологического исследования.

жем). Конечным критерием исследования является надежность и безопасность выявления неказеифицирующихся гранулем. Недавно был завершен несравнительный проект по оценке эффективности и безопасности биопсии тонкой иглой при ультразвуковой визуализации этой процедуры в режиме реального времени.

С нетерпением следует ждать публикации другого завершенного исследования, где у больных саркоидозом изучали изменение уровня антител после вакцинации против гриппа. На сегодняшний день нет точного ответа на вопрос, можно ли и нужно ли проводить вакцинацию этим пациентам (особенно если считать саркоидоз аномальным иммунным ответом на некий триггер, которым может быть и сама вакцина). Не менее интересен проект, завершенный в Институте сердца, легких и крови США, в котором у больных саркоидозом и здоровых людей изучался иммунный ответ клеток крови, индуцированный микобактериями и пропионовокислыми бактериями.

В настоящее время в США проводится исследование естественного течения саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких, а также влияния различных генов на прогноз и исход этих заболеваний. На изучение триггеров развития саркоидоза и интерстициального легочного фиброза было направлено недавно завершившееся исследование индивидуальной чувствительности к интерстициальным заболеваниям. На основании данных о содержании органических летучих соединений в выдыхаемом воздухе и маркеров воспаления в плазме предпринята попытка оценить вероятность возникновения этих болезней и отчасти – причины их развития. В Голландии проводится сбор образцов тканей и сыворотки крови у больных саркоидозом и другими интерстициальными заболеваниями легких для последующей оценки клинико-генетических параллелей.

Среди диагностических исследовательских проектов следует также отметить оценку информативности позитронно-эмиссионной томографии при кардиосаркоидозе. Работа проводится в Японии, где поражение сердца саркоидозом особенно распространено.

Фармакологические исследования при саркоидозе трудно оценить однозначно, некоторые из них были прекращены досрочно. Несмотря на то что международное медицинское сообщество признает высокую вероятность ремиссии при изоляции больного саркоидозом от основных триггеров, многие проекты посвящены довольно агрессивной терапии. Во Франции начинается рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование терапии саркоидозного увеита: предполагается проведение пульс-терапии преднизолоном и поддерживающее лечение высокими дозами системных ГКС в сочетании с метотрексатом или без него. При саркоидозе кожи изучается эффективность адалимумаба, а также талидомида.

Исследование абатацепта при рефрактерном к лечению саркоидозе недавно было прекращено по соображениям безопасности. Абатацепт представляет собой растворимый человеческий протеин, в котором экстрацеллю-

лярный домен цитотоксичного Т-лимфоцит-ассоциированного антигена соединен с модифицированным Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G₁. Абатацепт конкурентно связывается с ингибиторами активации Т-клеток (CD80 или CD86) и тем самым воздействует на патогенез аутоиммунного заболевания.

Было прервано 52-недельное изучение при саркоидозе ритуксимаба – эти моноклональные антитела специфически связываются с антигеном CD20 на поверхности злокачественных В-клеток, стимулируя иммунные механизмы для их уничтожения. В настоящее время препарат применяется для лечения неходжкинских лимфом, хронического лимфоцитарного лейкоза, а также в комбинации с метотрексатом при активном ревматоидном артрите у пациентов с непереносимостью или неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО- α .

Полностью проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (фаза III) инфликсимаба, селективно подавляющего аутоиммунные реакции за счет специфического связывания с ФНО- α .

В США завершено изучение пентоксифиллина (фаза II) у больных с гистологически верифицированным саркоидозом, получающих системные ГКС.

Завершена III фаза клинических исследований микофенолата мофетила. Этот иммуносупрессор нарушает синтез гуанозинового нуклеотида, ингибируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител. В исследовании были включены больные с вновь выявленным гистологически подтвержденным саркоидозом.

В Голландии завершено исследование пищевой добавки кверцетина, обладающей антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, у не получавших другого лечения больных саркоидозом.

Запланировано исследование (фаза IV) метилфенидата для терапии усталости у больных саркоидозом. Метилфенидат входит в список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен, а в США злоупотребление метилфенидатом стало серьезной проблемой. С учетом развития психической и физической зависимости от этого препарата возникает вопрос о целесообразности и этичности подобного проекта.

Таким образом, современные проекты по оптимизации терапии саркоидоза не лишены проблем – от риска развития туберкулеза при применении химерических антител до развития зависимости при использовании психотропных средств.

Рекомендуемая литература

- Внутренние болезни: учебник. В 2-х т. / Под ред. Н.А. Мухина и др. 2-е изд., испр. и доп. М., 2009. Т. 1. С. 375–528.
- Романов В.В. // Пробл. туб. 2001. № 3. С. 45.
- Baughman R.P. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2002. V. 8. № 5. P. 464.
- Hunninghake G.W. et al. // Am. J. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 736.
- Wells A.U. et al. on behalf of the British Thoracic Society // Thorax. 2008. V. 63. P. 1.



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания

с 16 по 19 ноября 2010 г.

Конгресс состоится в здании Российской академии государственной службы
при Президенте РФ по адресу: Москва, проспект Вернадского, 84

Традиционно ежегодные Национальные Конгрессы по болезням органов дыхания собирают ведущих российских и зарубежных специалистов в области респираторной медицины, фтизиатрии, интенсивной терапии и инфекционных болезней.

Мероприятия Конгресса представлены школами для врачей, лекциями, симпозиумами, круглыми столами, клиническими разборами и охватывают весь спектр проблем, связанных с заболеваниями органов дыхания.

В рамках Конгресса ежегодно проходят постерные сессии, конкурсы молодых ученых. Неотъемлемой частью Конгресса является выставка медицинского оборудования, лекарственных средств и информационно-издательских групп.

Зарегистрированные участники обеспечивают сертификатом, материалами школ для врачей, сборником тезисов и программой Конгресса, каталогом выставки.

XX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания является юбилейным и будет посвящен истории развития респираторной медицины России, включая ее становление на региональном уровне. Организационный комитет Конгресса надеется, что специалисты в области пульмонологии из различных регионов и областей России и стран СНГ представят результаты своих исследований, поделятся опытом и обсудят с коллегами интересные проблемы. Для расширения аудитории и реального вовлечения регионов во время Конгресса планируется проведение телеконференций с использованием современных информационных технологий. Для участия в работе Конгресса необходима предварительная регистрация.

Ждем вас на XX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания! Подробную информацию о Конгрессе вы можете найти на сайте www.pulmonology.ru.

Оргкомитет Конгресса

Прием тезисов осуществляется в электронной форме с 1 апреля по 31 июля 2010 года на сайте МОО «Российское респираторное общество» www.pulmonology.ru.

Для участия в Конкурсе молодых ученых следует отправить отдельную заявку по адресу pulmo2010@mail.ru, требования к заявке изложены на сайте www.pulmonology.ru.

Тезисы принимаются бесплатно. Тезисы, прошедшие рецензирование, будут включены в бумажную и электронную версии Сборника трудов Конгресса.

**ЗАЯВКИ
НА СПОНСОРСТВО,**
участие в научной программе
Конгресса, рекламно-
информационные услуги
направлять в Российское
респираторное общество
105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, д. 32.
Тел. 8 (495) 396-06-52,
8 (916) 118-32-19.
E-mail: pulmo2010@mail.ru,
www.pulmonology.ru

ДЛЯ УЧАСТИЯ В РАБОТЕ КОНГРЕССА
необходима предварительная регистрация.
**ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ
И ПРОЖИВАНИЯ**

во время Конгресса обращаться
к уполномоченному сервис-агенту
компании «Московский Деловой Центр»

Для регистрации:
e-mail: regis001@rambler.ru

Для проживания:
e-mail: hotel001@rambler.ru,
тел. 8 (499) 241-84-67.

Для иностранных участников:
тел. 8 (499) 241-84-67.

**ДЛЯ УЧАСТИЯ
В ВЫСТАВКЕ**
обращайтесь
в компанию ПрофГрупп
Москва,
Шмитовский пр., 3.
Тел. 8 (495) 605-34-46.
E-mail: expoprof@ru.ru

