



## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ

УДК 616.24:616.5-006.3.04

Казанский государственный медицинский университет

# Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза

**Визель Ирина Юрьевна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-917-28739123, tatpulmo@mail.ru

В лекции представлены современные данные о саркоидозе — гранулематозном воспалительном заболевании, проявляющемся поражением различных органов и систем, вариабельным течением и поражением относительно молодых людей во всем мире. В 85-95% у больных выявляют изменения на рентгенограммах органов грудной клетки. Клинические проявления этого заболевания многообразны, у 2/3 больных развивается спонтанная ремиссия, до 30% пациентов имеют хронические формы болезни, приводящие к прогрессирующему снижению функции легких (иногда угрожающему жизни) или внелегочным проявлениям.

**Ключевые слова:** саркоидоз, гранулематоз, диагностика, лечение.

I.Y. VIZEL, A.A. VIZEL

Kazan State Medical University

# Sarcoidosis: current understanding of multiple organs granulomatosis

The lecture presents current data on sarcoidosis — granulomatous inflammatory disease, manifested lesions of various organs and systems, the variability of the course and losing respect of young people around the world. In 85-95% of patients to detect changes in x-ray of the chest. Clinical manifestations of this disease are diverse, to 2/3 patients develop spontaneous remission, and 30% of patients have chronic disease, leading to a progressive reduction in lung function (sometimes life-threatening) or extrapulmonary manifestations.

**Keywords:** sarcoidosis, granulomatosis, diagnosis and treatment.

**Цель данной лекции** — дать основные представления о саркоидозе для врачей, которые могут встретиться с этим заболеванием в своей повседневной работе.

Саркоидоз — относительно доброкачественный эпителиоидноклеточный гранулематоз неизвестной природы, способный поражать практически все органы и системы человека. Чаще всего выявляют поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких, кожи, глаз и суставов. Этиология саркоидоза остается неизвестной, но многообразие проявлений этого заболевания, широта вариантов течения — от тяжелого острого до хронического бессимптомного — допускают предположение о том, что саркоидоз имеет не только различные причины возникновения, но и генетическую предрасположенность как к возникновению заболевания, так и к типу течения. Последние достижения в иммунологии, молекулярной биологии и генетике продвинули наше понимание патогенеза саркоидоза и улуч-

шили возможности диагностики и лечения этого загадочного состояния.

Саркоидоз характеризуется образованием неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул (с гигантскими многоядерными клетками Пирогова — Лангханса), мульти-системным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-альфа). Существенную роль в патогенезе заболевания играют Т-хелперы — клетки, ответственные за представление антигенов. При анализе жидкости бронхо-альвеолярного лаважа отношение Т-клеток Т4/Т8 >3,8 считается патогномоничным для саркоидоза. Саркоидоз нельзя считать иммунодефицитным состоянием. Иногда высказывается такое мнение на основании относительной лимфопении в периферической крови, ввиду чего назначают иммуностимулирующую и иммунозаместитель-



ную терапию. Врач, ведущий больного саркоидозом, должен ясно понимать цель своих действий. Если основой лечения саркоидоза остаются системные глюкокортикостероиды и цитостатики, то насколько правомочна стимуляция иммунных реакций, которые лежат в основе заболевания?

За последнее десятилетие изменилась классификация саркоидоза. Если МКБ 9 относил это заболевание к «Другим инфекционным и паразитарным болезням» (коды 130-136), и кодировала под номером 136 — саркоидоз, то последняя международная классификация МКБ-10 исключила саркоидоз из инфекционной патологии и рассматривает его в разделе D50-D89 КЛАСС III, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

#### МКБ-10:

**D50-D89 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): атрофия +(M14.8*)                              |                                                           |
| миокардит +(I41.8*)                                             |                                                           |
| миозит +(M63.3*)                                                |                                                           |
| D86.9                                                           | Саркоидоз неуточненный                                    |

Переход саркоидоза из инфекционной патологии в иммунологическую привел к смене места наблюдения этих больных в России — они перешли от фтизиатров к терапевтам, педиатрам, врачам общей практики и пульмонологам. С точки зрения защиты больных от инфекций (особенно получающих системные глюкокортикостероиды и цитостатики), прогноза заболевания (исключение инфекционного триггера) и поиска полиорганного процесса такой переход представляется логичным.

С 1999 года международным медицинским сообществом принята обновленная классификация, основанная на внутригрудных рентгенологических изменениях [1]. Она предусматривает 5 стадий (от 0 до IV):

| Стадия     | Рентгенологическая картина                                                                  | Частота |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| СТАДИЯ 0   | Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки                                      | 5%      |
| СТАДИЯ I   | Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена              | 50%     |
| СТАДИЯ II  | Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы легких | 30%     |
| СТАДИЯ III | Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов           | 15%     |
| СТАДИЯ IV  | Необратимый фиброз легких                                                                   | 20%     |

Данная классификация отражает только торакальные проявления саркоидоза, однако требует дополнений в построении диагноза при полиорганном поражении. Пациент с III стадией заболевания может быть бессимптомным и жить много лет, а больной со стадией 0 — умереть от внезапной остановки сердца или поражения центральной нервной системы без поражения легких.

В последние годы вопросы гранулематозов нашли свое отражение в обновленных образовательных программах, раздел «Саркоидоз» с 2006 года включен в учебники «Внутренние болезни» для студентов медицинских вузов, в 2010 году вышла национальная монография «Саркоидоз», подготовленная экспертами Российского респираторного общества [2].

Пути выявления саркоидоза также претерпели значительные изменения. До 2003 года в России саркоидоз чаще всего выявляли во время флюорографии, больные пребывали в противотуберкулезных учреждениях и получали как системные глюкокортикостероиды, так и противотуберкулезные препараты (с превентивной целью). Рентгенологическая диагностика саркоидоза остается одной из наиболее информативных, но перевод этих пациентов в многопрофильные лечебные учреждения расширил возможности обследования. На основании обобщения литературных данных, опыта пульмонологов Москвы, Санкт-Петербурга, Карелии, Самары и других регионов, а также опыта кафедры фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета и Межрегионального клинико-диагностического центра Минздрава Татарстана, был предложен следующий алгоритм, представленный в учебном пособии для врачей и рекомендованный Российским респираторным обществом [3].

#### 1. Объем обследования при первичной диагностике саркоидоза:

общий клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, анализы крови на функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), уровень сахара, Са<sup>++</sup>, активности АПФ; прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) с окраской мазка по Цилю — Нельсону на кислотоустойчивые микобактерии (далее — КУМ) не менее 3 раз, при возможности — бронхоальвеолярный лаваж с подсчетом клеток (расчет CD4/CD8); спирометрия с бронхолитиком, УЗИ печени, селезенки, почек, ЭКГ; консультация офтальмолога (с определением остроты зрения и осмотром глазного дна) — по месту жительства пациента, а также оценка диффузионной способности легких (многопрофильное ЛПУ или диагностический центр).

**2. Объем исследований, проводимых при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза (в специализированном противотуберкулезном учреждении):** проба Манту с 2 ТЕ, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) на КУМ не менее 3 раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3 образцов). По решению консилиума или ЦВКК РКПД больному могут быть проведены дополнительные исследования: РКТ, бронхоскопия с взятием образцов на КУМ, повторные анализы крови (общий клинический, Са<sup>++</sup> крови, активность АПФ и другие).

**3. Рекомендуемый объем исследования больного при динамическом наблюдении по месту жительства:** общий клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (при необходимости рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения), спирометрия, оценка диффузионной



способности легких, функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), УЗИ печени, селезенки, почек, ЭКГ; офтальмологическое обследование (глазное дно). Частота обследований и их объем определяются лечащим врачом в зависимости от активности саркоидоза (1, 3, 6 или 12 месяцев).

#### 4. Показания для направления пациента с саркоидозом для неотложной госпитализации:

##### а) пульмонологические (терапевтические) отделения

— тяжелое течение саркоидоза и/или полиорганное поражение с развитием недостаточности органов систем (дыхательной, сердечной, почечной недостаточности 2-й степени и более), сочетание легочного 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);

##### б) кардиологические отделения

— тяжелые аритмии и блокады у больных саркоидозом

##### в) неврологические отделения

— тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы в головном мозге, паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия и другие)

##### г) торакальные хирургические отделения

— необходимость проведения инвазивной диагностики (видеоторакоскопическая биопсия, трансбронхиальная открытая биопсия легкого или ВГЛУ, других органов); бронхоскопия с биопсией;

— развитие спонтанного пневмоторакса на фоне «сотового» легкого (срочная госпитализация);

##### д) хирургические отделения неторакального профиля

— необходимость биопсии печени, кожи, периферического лимфатического узла;

##### е) офтальмологические отделения

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

#### Порядок наблюдения больного саркоидозом

##### 1. С впервые выявленным активным саркоидозом:

— при положительной динамике, инволюции процесса, положительном ответе на проводимую терапию, состоянии без динамических изменений и при наличии недостаточности органов и систем не более 1 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 месяца.

##### 2. С рецидивами и прогрессирующим течением заболевания:

— при рецидиве с положительным ответом на лечение (в течение не менее 3 месяцев) посещение врача 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет, далее 1 раз в год;

— при прогрессирующем течении заболевания: посещение врача не реже 1 раза в 3 месяца.

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

В соответствии с Международным соглашением по саркоидозу 1999 года больных с однажды выявленным саркоидозом рекомендуется наблюдать пожизненно.

В большинстве случаев лучевая картина саркоидоза весьма типична. «Золотым стандартом» в постановке диагноза «саркоидоз» является сочетание характерных клинических

признаков с выявлением в биоптате неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул. «Золотым стандартом» ведения этих больных является активное лечение только в тех случаях, когда болезнь приводит к развитию недостаточности органов, прогрессирует, проявляется одновременным поражением нескольких систем (особенное — нервной и сердечно-сосудистой).

При саркоидозе поражаются все органы и системы. Поражения нервной системы встречаются в 5-10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов, оболочек головного мозга, ткани головного мозга, ткани спинного мозга, нарушения функции гипоталамуса, судорожный синдром, периферическая нейропатия, миопатия. Поражение органа зрения при саркоидозе относят к опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Глаза бывают поражены при саркоидозе, по данным разных исследований, в 15-36% случаев, 75% из них имеют передний увеит, 25-35% — задний увеит. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Поражение глаз требует активной терапии, местной и системной. Нелеченные поражения глаз могут приводить к слепоте.

Саркоидоз сердца является одним из жизнеугрожающих вариантов заболевания, который встречается у 2-18% больных саркоидозом. Поражение сердца обуславливает до 50% летальных исходов среди больных саркоидозом. Течение саркоидоза сердца может не совпадать с фазами процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Поражение опорно-двигательного аппарата при саркоидозе встречается часто, прежде всего в виде суставного синдрома, тогда как нарушения со стороны костей и мышц диагностируют значительно реже. Поражение почек при саркоидозе встречается у 10-30% пациентов. Спектр клинических признаков, обусловленных вовлечением почек при саркоидозе, достаточно широк — от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности. Частота поражения селезенки при саркоидозе широко варьирует в пределах от 1 до 40% в различных популяциях больных. Саркоидоз кожи встречается с частотой 10-30% у больных с системным саркоидозом, что придает высокую значимость тщательному осмотру кожных покровов больного саркоидозом. Поражение кожи может быть первым замеченным проявлением заболевания. Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio, рубцовый саркоидоз. К редким проявлениям относят лихеноидные, псориазоподобные, язвы, ангиолюпоид, ихтиоз, алопецию, гипопигментированные пятна, поражение ногтей и подкожный саркоидоз.

Отдельные аспекты ведения больных саркоидозом требуют специальных комментариев. Поскольку 2/3 больных саркоидозом составляют женщины детородного периода, то важен вопрос беременности при саркоидозе. Противопоказанием к беременности при саркоидозе являются прогрессирующая недостаточность одной или нескольких органов и систем, жизненная емкость легких менее 1 литра и лечение препаратами, обладающими тератогенной активностью. Саркоидоз внутригрудных узлов и/или легких на стадиях I-III не является абсолютным противопоказанием к материнству, при сохранной функции легких, нормальной сатурации, отсутствии признаков прогрессирования беременность протекает благоприятно. Такие изменения в организме будущей матери, как рост уровня кортизола и некоторое снижение Т-клеточного иммунитета, способствуют стабилизации течения саркоидоза. В некоторых случаях обострение отмечается на 3-4-м месяце после родо-

разрешения, скорее всего, вследствие нормализации уровня кортизола и клеточного иммунитета.

Саркоидоз может по-разному проявлять себя в разные периоды детского возраста. Большинство педиатров разделяют 2 типа проявлений — в возрасте до 4-5 лет и более старшем возрасте. Саркоидоз в раннем возрасте чаще всего проявляется триадой поражения — кожи, глаз и суставов без поражения легких, его часто не диагностируют ввиду сходства с ювенильным артритом. Саркоидоз подтверждают выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул при биопсии кожи, конъюнктивы и синовиальных оболочек. У детей, как и взрослых, может быть проведена проба Квейма — Зильцбаха. Для детей старше 5 лет и подростков характерна клиническая картина, идентичная взрослым.

Лечение саркоидоза в настоящее время все чаще становится объектом контролируемых рандомизированных исследований. Результат метаанализа — объединенное руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний легких Торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии [4], в котором указаны уровни доказательности.

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 легких нарушениях функции легких 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 внелегочных проявлениях, требующих лечения [B].

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].

5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].

6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. 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 ГКС не контролируют течение заболевания или развиваются тяжелые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [C].

8. При терминальных стадиях саркоидоза следует иметь в виду пересадку легких [D].

В последнее десятилетие показана эффективность препаратов, снижающих уровень TNF-альфа, — метотрексата и пентоксифиллина. Анализ проведенных исследований по-

зволяет рекомендовать (уровень доказательности D) лечение пентоксифиллином на начальном этапе легочного саркоидоза с признаками прогрессирования. Данных об эффективности этого препарата при других локализациях саркоидоза нам не встретилось.

Лечение больных саркоидозом в большинстве случаев проводят в амбулаторных условиях врачом общей практики или терапевтом (педиатром) после консультации со специалистом. Госпитализация необходима на этапе первичной инвазивной диагностики (биопсии) либо при тяжелом течении с формированием недостаточности тех или иных органов и систем, для проведения эфферентных методов лечения. Практиковавшуюся ранее госпитализацию на несколько недель для проведения курса лечения системными стероидами или цитостатиками больным в удовлетворительном клиническом состоянии трудно признать целесообразной как с клинической, так и экономической точки зрения. В России при саркоидозе нередко применяют плазмаферез, лимфоцитозерез, экстракорпоральную модификацию лимфоцитов, которые были отработаны и изучены профессором Е.И. Шмелевым и его учениками [5]. Цель последнего метода — создание в малом объеме (300-450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов кортикостероидами. Кроме этого, данная методика позволяет в процессе проведения операции удалять из кровяного русла до 1 л плазмы. Возмещение жидкости осуществляется физиологическим раствором или реополиглюкином. Курс лечения состоит из 3 процедур с интервалом 7 дней.

Таким образом, саркоидоз на сегодня является заболеванием, учение о котором быстро развивается, и можно ожидать в ближайшие годы новых соглашений по диагностике и лечению этого гранулематозного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Amer. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736-755.
2. Саркоидоз: Монография / под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.). — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.
3. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / под ред. А.Г. Чучалина, научные редакторы: А.А. Визель, Н.Б. Амиров. — Казань, 2010. — 58 с.
4. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // Thorax 2008; 63; v1-v58.
5. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Атмосфера: Пульмонология и аллергология, 2004. — № 2 (13). — С. 3-10.

# WWW.MFVT.RU

## МЕДИЦИНА, ПРОВЕРЕННАЯ НА ПРАКТИКЕ