

ЛЕКЦИИ

УДК 616-002.585

САРКОИДОЗ

А.С. Борзенко

Кафедра фтизиатрии ВолГМУ

В обзоре приводятся данные об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении саркоидоза легких. Особое внимание уделяется вопросам дифференциальной диагностики и современным схемам лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, легкие, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

SARCOIDOSIS

A.S. Borzenko

Abstract. The survey presents evidence of etiopathogeny, clinical presentations, diagnostics and treatment of pulmonary sarcoidosis. Special attention is paid to issues of differential diagnostics and modern treatment protocols.

Key words: sarcoidosis, lungs, etiology, pathogeny, clinical presentations, diagnostics, treatment.

Саркоидоз, болезнь Бенье–Бека–Шаумана, системное заболевание с относительно благоприятным течением, относится к группе грануломатозов. Изучение саркоидоза как кожного заболевания началось со второй половины XIX и начала XX вв. дерматологами различных европейских стран: Гатчинсоном (Англия), впервые предложившим термин "саркоидоз", Беком (Норвегия), Бенье (Франция), Шауманом (Швеция).

С целью признания приоритета вышеуказанных ученых с 1934 г. заболевание стало называться болезнью Бенье–Бека–Шаумана. В настоящее время применяется термин "саркоидоз".

При изучении саркоидоза всеми исследователями отмечается системность, то есть поражение практически всех органов и систем: поражение внутригрудных лимфатических узлов наблюдается у всех больных, легких – у 70–80 %, печени и селезенки – у 60–70 %, кожи – у 30–40 %, мышц – у 20–30 %, сердца – у 10–20 % и т. д.

Саркоидная гранулема при морфологическом исследовании биоптатов представляется изолированным "штампованным" образованием, состоящим из эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса, часто с гистиоцитарными и макрофагальными включениями и расположенными вокруг плазматическими клетками, коллагеновыми волокнами и фибробластами. Такое строение приводит, как правило, к раннему раз-

витию фиброза. На его фоне часто сохраняются гранулемы, однако в последующем они также фиброзируются или рассасываются.

В легких гранулемы обнаруживаются в интерстициальной ткани, часто располагаясь субплеврально. По своему строению саркоидная гранулема напоминает таковую при туберкулезе, кроме одного отличия: в саркоидной гранулеме отсутствует казеозный некроз. При длительном развитии саркоидной гранулемы некроз также возникает, но он носит фибриноидный характер.

Этиология саркоидоза

Существует предположение, исходящее от Шаумана, что саркоидоз и туберкулез имеют общую этиологическую основу.

Современному подкреплению такой позиции послужило обнаружение в крови и при бронхоальвеолярном лаваже больных саркоидозом ультрамелких форм микобактерий туберкулеза, которые при введении их лабораторным животным вызывают изменения, подобные эпителиоидно-клеточным гранулемам при саркоидозе.

В настоящее время не утихает дискуссия по поводу "близости" саркоидоза и туберкулеза. Появилось даже гипотетическое заключение: саркоидоз – это туберкулез будущего, и там, где туберкулез уходит, его место занимает саркоидоз. Весьма интересная точка зрения о взаимодействии различных инфекционных агентов, воз-

действия на них современных лекарственных препаратов и реактивности организма.

Дискутируется еще одна этиологическая проблема – о возможной близости болезни Крона и саркоидоза, заболеваний, близких по морфологическому субстрату. Клинические наблюдения позволяют предполагать, что ассоциация этих двух болезней не является случайной.

Однако между туберкулезом и саркоидозом есть существенные различия:

- отсутствие в саркоидных гранулемах казеозного некроза, определяющего морфологические признаки туберкулеза;
- отсутствие туберкулиновой чувствительности;
- отсутствие положительного эффекта от противотуберкулезной терапии;
- отсутствие доказательств контагиозности саркоидоза.

Преобладающей является точка зрения, что одним этиологическим фактором в настоящее время невозможно объяснить причину развития саркоидоза. Это может быть сочетание генетических, экологических, инфекционных и иммунологических причин (Access Research Group, 1999).

Изучаются три этиологических фактора: инфекционные агенты, белковые продукты растительного и животного происхождения и некоторые металлы; но развивающееся заболевание имеет иммунную природу (по типу первичного иммунного ответа на названные этиологические факторы).

Результаты эпидемиологических исследований не исключают инфекционную природу саркоидоза, поскольку отмечена сезонная "кластеризация" и возможность передачи саркоидоза при трансплантации. Инфекционный агент существует и находится в нижних отделах респираторного тракта и, по-видимому, представляет собой длительно персистирующий антиген, запускающий Th1-тип иммунного ответа.

Поскольку гранулемы при саркоидозе содержат большое число лимфоцитов, их еще называют иммунными в отличие от гранулем, образующихся в ответ на чужеродные неорганические агенты.

Д.Н. Маянский называл саркоидные гранулемы "аварийными органами иммунитета", так как в них происходят иммунные реакции, способствующие связыванию и выведению неустановленных антигенов.

При саркоидозе легких в развитии заболевания можно выделить три последовательных этапа:

1. Лимфоидно-макрофагальная инфильтрация легких, васкулит, альвеолит.
2. Гранулематозный этап с возникновением типичных саркоидных и эпителиоидно-клеточных гранулем. Альвеолит сопровождается не только увеличением количества лимфоцитов и макро-

фагов в стенках альвеол, но и увеличением активных клеточных элементов, в первую очередь моноцитов. Наблюдается также выраженное преобладание Т-лимфоцитов при низком содержании В-лимфоцитов. Характерно также резкое увеличение Т-хелперов по отношению к Т-супрессорам. Увеличение количества Т-лимфоцитов регулируется интерлейкином-1, выделяемым макрофагами, что, в свою очередь, приводит к увеличению интерлейкина-2, выделяемого Т-лимфоцитами.

Интерлейкин-2 активирует В-лимфоциты с последующей закономерной гиперглобулинемией и увеличением IgG, IgM.

Альвеолярные макрофаги также выделяют большое количество гуморальных факторов, участвующих в активации клеток, формирующих саркоидную гранулему.

3. Развитие диффузного интерстициального фиброза легких. Характерным для этого этапа является разрушение эластических волокон и, как следствие, уменьшение кровотока из-за облитерации кровеносных капилляров. В дальнейшем образуются кисты, иногда довольно крупных размеров (саркоидные каверны). Чаще выявляются множественные кисты меньших размеров вследствие растяжения альвеол и респираторных бронхиол. Развитие стеноза бронхов вызывает явление бронхиальной непроходимости в его классических вариантах (гиповентиляция, обтурационная эмфизема, ателектаз).

Классификация саркоидоза

Существует большое количество классификаций саркоидоза разных авторов.

Однако наиболее полной классификацией саркоидоза с учетом его локализации, клинических аспектов проявления является классификация А.Г. Хоменко (1980) (см. табл.).

МКБ-10 дает следующую классификацию:

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*).

Множественный паралич черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*).

Саркоидная (ый):

атртропатия +(M14.8*)

миокардит +(I41.8*)

миозит +(M63.3*).

D86.9 Саркоидоз не уточненный.

Отдельно описывают экстраоракальные

проявления саркоидоза (поражение глаз, кожи, костей и т. д.).

Классификация А.Г. Хоменко

Клинико-рентгенологические формы	Фаза развития заболевания	Характер течения заболевания	Осложнения	Остаточные изменения
Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов	Активная	Абортивное	Стеноз бронха	Пневмосклероз
Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких	Регрессии – склонность процесса к рассасыванию	Замедленное	Гипопневматоз	Эмфизема
Саркоидоз легких	Стабильности – склонность процесса к фиброзированию	Прогрессирующее	Дыхательная, сердечная недостаточность	Фиброз корней легких с кальцинацией или без внутригрудных лимфоузлов
Саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением других органов	–	Хроническое без клинических признаков	–	Адгезивный плеврит
Генерализованный саркоидоз с поражением многих органов	–	–	–	–

Данную классификацию предлагается дополнить рентгенологическими критериями.

Стадия 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

Стадия I. Внутригрудная лимфоаденопатия. Паренхима легких не изменена.

Стадия II. Лимфоаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.

Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфоаденопатии.

Стадия IV. Необратимый фиброз легких.

Рассматривая в целом классификацию саркоидоза МКБ-10 со всеми дополнениями, можно заключить, что она является довольно громоздкой и не совсем соответствует требованиям клиники.

Более логичной и соответствующей требованиям сегодняшнего дня является классификация А.Г. Хоменко.

Эпидемиология

Саркоидозом заболевают преимущественно лица молодого и среднего возрастов. Наибольшее количество случаев приходится на возраст 30–40 лет. Около 70 % заболевших – женщины.

Заболеваемость саркоидозом в России, по данным различных авторов, составляет 3,0–3,5 случаев на 100 тыс. населения[1].

Заболеваемость саркоидозом в различных частях света и странах весьма вариабельна: от 1,3 случаев в Японии (наиболее достоверные данные по юго-восточной Азии) до 150–180 на 100 тыс. населения у белокожих жителей Северной Европы.

Клиника

Саркоидоз поражает практически все органы и системы и поэтому характеризуется большим

разнообразием клинических проявлений. В основе последних лежит как интоксикационный и бронхолегочноплевральный синдромы, так и симптомы, связанные с экстраторакальными проявлениями саркоидоза.

А.А. Визель приводит схему экстраторакальных проявлений саркоидоза:

Лимфатическая система (20–45 %). Увеличение лимфатических узлов разной локализации, увеличение селезенки, редко в сочетании с анемией, лимфоцитопенией, тромбоцитопенией.

Сердце (5-7 %). Гранулематозное поражение миокарда и проводящей системы. Разной степени блокады и нарушения ритма. Синдром внезапной смерти.

Печень (50–80 %). До 80 % поражений бессимптомны (гранулемы в биоптате). Изменения холестатические, воспалительно-некротические и сосудистые.

Кожа (25–30 %). Узловатая эритема как доброкачественное проявление. "Ознобленная волчанка" (*lupus pernio*) – поражение лица при хронических прогрессирующих формах. Узловые и диффузно-инфильтративные поражения кожи.

Глаза (11–83 %). Острый передний увеит или хронический увеит. Нарушение проходимости слезных протоков.

Нервная система (7–10 %). Изолированный паралич лицевого нерва (Белла) как доброкачественный вариант. Склонность к поражению основания мозга, вовлечение черепных нервов, поражения гипоталамуса и гипофиза. Объемные образования, периферическая нейропатия и нервно-мышечные расстройства.

Опорно-двигательная система. Артралгии и артриты локтевых и коленных суставов (30–35 %), мелких суставов рук и ног. Поражения суставов могут быть острыми и преходящими либо хрониче-

ческими и постоянными. Деформации крайне редки. Хроническая миопатия возникает чаще у женщин и может быть единственным проявлением заболевания.

Желудочно-кишечный тракт (0,5–1 %). Наиболее часто поражается желудок (гранулематозный гастрит, язва), редко – пищевод, аппендикс, прямая кишка и поджелудочная железа.

Гематологическая патология (10–40 %). Анемия встречается у 4–20 % больных саркоидозом. Гемолитическая анемия редка, преобладают не тяжелые формы. При отсутствии спленомегалии лейкопения может отражать вовлечение в процесс костного мозга, хотя основной причиной лейкопении считают перераспределение Т-клеток периферической крови в место поражения.

Околоушные железы (5–6 %). Входит в синдром Хеервордта (Heerfordt). Менее чем у 6 % больных встречается односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез. Примерно в 40 % случаев паротит разрешается спонтанно.

Эндокринная система (< 10 %). Гиперкальциемия возникает у 2–10 % больных саркоидозом, гиперкальциурия встречается примерно в 3 раза чаще (следствие нарушения регуляции выработки 1,25-(ОН)₂-D₃ кальцитриола – активированными макрофагами и клетками гранулемы). Вследствие поражения гипофиза и гипоталамуса может развиваться несахарный диабет. Редко встречаются гипо- и гипертиреозидизм, гипотермия, угнетение функции коры надпочечников и вовлечение передней доли гипофиза.

Мочевыводящая система (20–30 %). Нераспознанная постоянная гиперкальциемия и гиперкальциурия могут привести к нефрокальцинозу, камням в почках и почечной недостаточности. В редких случаях развивается гранулематозный процесс непосредственно в почках, интерстициальный нефрит.

Женская половая сфера (<1 %). Саркоидоз молочной железы в виде одно- или двусторонних локальных образований, требующих биопсии. Поражения матки, дисменоррея, метроррагии. Редко – поражения фаллопиевых труб.

Мужская половая сфера (<1 %). Поражения семенника (¹/₃ случаев необоснованного удаления яичка). Гранулематозное поражение предстательной железы, придатка яичка, семенного канатика.

Клиническая картина внутригрудного саркоидоза определяется степенью анатомических и функциональных нарушений. Схематически – это различные по длительности процессы от изолированного увеличения паратрахеальных, трахеобронхальных, бифуркационных лимфоузлов до сочетанных поражений с двусторонней диссеминацией преимущественно в средних и нижних отделах легких с пневмофиброзом различной степени выраженности в сочетании с крупными сливными фокусами.

Определяющая черта клиники саркоидоза –

несоответствие общего удовлетворительного состояния и выраженных поражений внутригрудных лимфатических узлов с распространенным поражением легочной ткани.

При прогрессировании легочного процесса возникают нарушения бронхиальной проходимости обычно рестриктивного типа, но при сдавлении просвета бронхов увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами возникают вентиляционные нарушения обструктивного типа с развитием клинической симптоматики по схеме Джексона (гиповентиляция, обтурационная эмфизема, ателектаз).

Выделяют две основные клинические формы саркоидоза: острая (подострая) и хроническая. Острая форма известна в двух вариантах, причем любой из них не является признаком плохого прогноза. Спонтанная ремиссия при острых формах наблюдается в течение года в 60–80 %.

1. Синдром Лефгрена: повышение температуры тела до фебрильных цифр, двусторонняя лимфоаденопатия, полиартралгия, узловатая эритема. Синдром Лефгрена встречается и в виде неполного симптомокомплекса.

2. Синдром Хейерфордта: лихорадка, поражение околоушных и других слюнных желез, обуславливающих сухость во рту в сочетании с воспалением глаз, передним увеитом и иридоциклитом. Иногда к симптомокомплексу присоединяется паралич лицевого нерва (паралич Белла).

Хроническая форма саркоидоза начинается незаметно. Выявляется по большей части при флюорографическом обследовании с последующим направлением к фтизиатру на основании увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Фтизиатром обычно и проводится дифференциальная диагностика и осуществляется верификация диагноза. К ним же направляются больные из онкодиспансеров и общелечебной сети, несмотря на передачу картотеки на больных саркоидозом из фтизиатрических учреждений в поликлиники по месту жительства. Передача осуществлена на основании полиорганности поражений при саркоидозе с труднопрогнозируемым течением заболевания, применением глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов и с целью исключения контактов с больными туберкулезом. Таким образом, ведение больных саркоидозом врачами первичного звена пока чисто декларативно и имеет свои положительные и отрицательные стороны.

Течение хронической формы саркоидоза – малосимптомное с проявлением интоксикационного синдрома – общей слабости, недомогания, потливости, болей в мышцах и суставах.

При развитии заболевания в дальнейшем присоединяется бронхолегочноплевральный синдром: сухой непродуктивный кашель, боли при дыхании, одышка при физической нагрузке.

При прогрессировании кашель становится продуктивным, усиливается и становится посто-

(19)

янной одышка. При дальнейшем прогрессировании клиническая картина саркоидоза определяется вентиляционными нарушениями. При объективном исследовании – диффузный цианоз вследствие уменьшения объема легких. Нарастают признаки постепенно формирующегося хронического легочного сердца. Из экстраторакальных проявлений хронического саркоидоза наиболее вероятно увеличение периферических лимфатических узлов, чаще шейных и подключичных. Как правило, они плотноэластической консистенции, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающей клетчаткой, без свищей. После некоторого периода артралгии могут появиться артриты, чаще лучезапястных и коленных суставов.

Летальность при саркоидозе, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 10 %.

После спонтанного излечения рецидивы, как правило, не возникают, но сохраняется достаточно высокая вероятность рецидивов при хроническом течении саркоидоза.

Внутригрудной саркоидоз необходимо дифференцировать с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, медиастинальной формой лимфогранулематоза, диссеминированным туберкулезом, карциноматозом, пневмокониозами и т. д.

Наиболее информативными для диагностики саркоидоза являются следующие клинико-рентгенологические данные, тесты:

1. Характерное для саркоидоза малосимптомное начало заболевания с постепенным нарастанием симптоматики (возможна также самопроизвольная инволюция) от интоксикационного синдрома к бронхолегочноплевральному синдрому, прогрессированию фиброза с постепенным развитием легочного сердца.

2. Определяемые при клиническом исследовании доступные экстраторакальные локализации саркоидоза.

3. Выявление синдромов Лефгрена и Хейерфорда при остром (подостром) течении процесса.

4. При хроническом течении – несоответствие удовлетворительного общего состояния больного объему поражения дыхательной системы.

5. Рентгенологически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов, чаще бронхопульмональных групп, двустороннее в подавляющем большинстве. Реже визуализируются симметричное и очень редко одностороннее поражения.

Рентгенологическое исследование при экстраторакальном саркоидозе выявляет изменения чаще в фалангах пальцев рук – округлые или овальные инкапсулированные остеопорозы до 1 см в диаметре с характерным склеротическим валиком.

6. Легкие поражаются как изолированно, так и в сочетании с процессом во внутригрудных лимфатических узлах. Поражение легких носит очаговый или диссеминированный характер. Они

обычно гомогенные, четко ограниченные, малой и средней интенсивности. Очаги располагаются в основном симметрично по всем легочным полям, но преимущественно в средних и нижних отделах. При далеко зашедших формах саркоидоза возникают сливные фокусы и деструкция легочной ткани. Это приводит к нарушению бронхиальной проходимости (гиповентиляция, обтурационная эмфизема, ателектаз). Довольно часто определяются выраженные плевральные реакции.

7. При бронхоскопическом обследовании определяются изменения вследствие увеличения внутригрудных лимфатических узлов – сужение и деформация просветов бронхов вследствие сдавления извне. При легочном саркоидозе регистрируются изменения бронхиального дерева, связанные с гранулематозными поражениями и неспецифическими воспалительными процессами, а также изменения обусловленные пневмофиброзом.

Бронхологическая диагностика саркоидоза, кроме бронхоскопии, включает различные способы биопсии: прямая биопсия слизистой бронхов, трансбронхиальная пункция лимфатических узлов, бронхоальвеолярный лаваж с последующим цитологическим исследованием.

8. Радионуклидная диагностика производится с использованием короткоживущего изотопа галлия, накапливающегося в активных очагах саркоидного поражения.

9. Торакоскопия и медиастиноскопия с получением биоптатов и последующим морфологическим их исследованием.

10. Электрокардиография (ЭКГ) при наличии жалоб со стороны сердца (боли, сердцебиение, перебои). При выявлении нарушения ритма или проводимости – мониторинг ЭКГ по Холтеру.

11. УЗИ сердца, печени, почек, селезенки, органов малого таза, щитовидной железы.

12. Офтальмологическое исследование (выявление увеита).

13. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Запись "кривой поток" – объем форсированного выдоха. При выявлении обструкции на любом уровне – проба с бронхолитиком.

14. Морфологическая диагностика. Основа морфологических проявлений саркоидоза – наличие четко очерченной эпителиоидно-клеточной гранулемы без казеозного некроза с многоядерными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса и расположенными по периферии гистиоцитами и лимфоцитами.

15. Лабораторная диагностика. В периферической крови лейкопения, лимфопения, увеличение скорости оседания эритроцитов, гипергаммоглобулинемия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, повышение концентрации ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови.

16. Иммунологическая диагностика.

Туберкулинодиагностика – снижение туберкулиновой чувствительности вплоть до анэргии.

Проба Квейна – введение пастеризованной

суспензии селезенки, пораженной саркоидозом с последующей биопсией возникшей папулы (в связи с отсутствием стандартного антигена практически не применяется).

Увеличение соотношения CD4+/CD8+ в лаважной жидкости.

Лечение саркоидоза

Современное лечение саркоидоза разработано Центром по диагностике и лечению саркоидоза при НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова и утверждено на секции № 12 Ученого совета Минздрава РФ.

Методика позволяет добиться положительной клинико-рентгенологической динамики не менее чем у 90 % больных саркоидозом (С.Е. Борисов и соавторы, 2003).

Режимы медикаментозного лечения саркоидоза

Режимы монотерапии глюкокортикоидами.

Монотерапия глюкокортикоидами (ГК) является высокоэффективным методом лечения саркоидоза, но требует тщательного учета не только распространенности и активности саркоидозного процесса, но и риска развития ухудшающих состояние больного нежелательных эффектов лечения и обострения фоновых заболеваний. Вследствие этого необходимо отказаться от практики применения ГК без предварительного детального обследования больных и без возможности обеспечить наблюдение за больными в ходе лечения.

Режим I. Монотерапия с ежедневным приемом препаратов с начальной дозы 0,5 мг на 1 кг массы тела больного в пересчете на преднизолон (суточная доза 40–25 мг) с разделением дозы на две части (в 9 ч – $\frac{2}{3}$ и в 17 ч – $\frac{1}{3}$ суточной дозы, что позволяет приблизиться к естественным колебаниям секреции ГК) и приемом препаратов непосредственно после или во время приема пищи. Снижение суточной дозы осуществляется в стандартном случае по 5 мг в 4 нед. в течение первых 12 нед. лечения, затем доза снижается по 5 мг в течение 6–8 нед.; при массивных изменениях в легочной ткани, наличии участков гиповентиляции, поражении слизистой бронхиального дерева, поражениях кожи, глаз, центральной нервной системы темпы снижения дозы могут быть замедлены. Длительность курса составляет, как правило, 8–9 месяцев.

Монотерапия с ежедневным приемом ГК в дозе 0,25–0,15 мг на 1 кг массы тела больного (начальная доза при этом составляет 20–15 мг/сут.) не может быть рекомендована, поскольку не обеспечивает достаточного клинико-рентгенологического эффекта, но практически не отличается по частоте выраженных нежелательных эффектов и обострений фоновых заболеваний от ежедневного приема ГК в больших начальных дозах.

Режим II. Монотерапия с интермиттирующим приемом (через день) препаратов в тех же дозах и при таком же делении суточной дозы, как

и при ежедневном приеме ГК. Снижение осуществляется по 5 мг в течение 6–8 нед. при стандартной продолжительности курса 9 месяцев. Увеличение длительности курса, замедление темпов снижения дозы ГК осуществляется в тех же случаях, что и при лечении по схеме режима I.

Метилпреднизолон и триамцинолон имеют производные, обладающие депо-эффектом (Метипред-40, Депо-медрол, Кеналог-40 и др.). Первоначально эти препараты предназначались для внутрисуставного введения, но возможность поддерживать длительную высокую концентрацию ГК в крови (введение 1 раз в неделю 2 мл препарата по эффективности равно ежедневному приему 15–20 мг преднизолона) и избежать раздражающего действия ГК на слизистую желудка привлекает внимание к такому пути введения препаратов.

При саркоидозе назначается внутримышечное введение 2 мл 40 %-й суспензии 1 раз в неделю в течение 4 нед., а затем 1 раз в 2 нед. при общей длительности курса лечения 6 месяцев. Эффективность препаратов пролонгированного действия в отношении саркоидозного процесса практически идентична.

ГК обеспечивают клинико-рентгенологическое улучшение не менее чем у 85–90 % больных как при ежедневном, так и при интермиттирующем приеме препаратов. Заметный рентгенологический эффект лечения ГК наступает уже через 3–4 нед. лечения, но краткие курсы лечения ГК (до 6 мес.), несмотря на свою эффективность, нецелесообразны, так как после их прекращения часты обострения саркоидоза. По эффективности схемы с ежедневным и интермиттирующим приемом ГК с начальной дозы 0,5 мг/кг достаточно близки, однако темпы регрессии при интермиттирующем лечении замедлены. В связи с этим для достижения одинакового клинико-рентгенологического эффекта курс интермиттирующего лечения должен быть более продолжительным (иногда до 12 мес.). При проведении монотерапии ГК пребывание в стационаре даже при приеме максимальных доз необходимо не более чем у 15–20 % пациентов (с выраженными побочными эффектами, тяжелыми фоновыми заболеваниями). При приеме до 20–15 мг/сут. и меньше лечение практически всегда можно проводить в амбулаторных условиях.

Режимы терапии глюкокортикоидами в сочетании с иными препаратами.

Из схем лечения ГК в сочетании с иными препаратами наиболее распространены предусматривающие прием их малых (субкушинговских) доз в сочетании с далагиллом и витамином Е. Добавление этих препаратов к лечению ГК в средних и больших дозах (более 20 мг/сут.) малооправдано, поскольку при этом клинико-рентгенологическая эффективность лечения существенно не повышается.

Режим III. Ежедневный прием ГК в дозах по

(19)

рядка 0,1 мг/кг массы тела больного (5–7,5 мг/сут. – ½ таблетки 2–3 раза в сутки после еды) в сочетании с делагилом (0,25 мг 2–3 раза в сутки после еды) или плаквенилом (0,2 мг 2–3 раза в сутки после еды). Обеспечивает улучшение клинико-рентгенологической картины в целом не менее чем у 70 % и стабилизацию процесса у 20–25 % больных. Обострение фоновых заболеваний при приеме данного сочетания препаратов отмечены у 7 % больных. В значительной степени эффект лечения, особенно рентгенологический, зависит от продолжительности лечения: при длительности курса менее 3 мес. улучшение отмечено менее чем у 35 % больных, от 3 до 6 мес. – у 65 %, от 6 до 9 мес. – у 80 % и более 9 мес. – у 88 %. Таким образом, схема лечения с использованием малых доз ГК в сочетании с делагилом при усилении проведения курса длительностью не менее 6 мес. по эффективности вполне сравнима с монотерапией ГК (как при ежедневном, так и при интермиттирующем приеме).

Режим IV. Ежедневный прием ГК в дозе 0,1 мг/кг массы тела больного (5–7,5 мг/сут.) в сочетании с витамином Е (0,3–0,6 мг/сут. однократно утром) приводит к клинико-рентгенологическому улучшению у 55–60 % и стабилизации у 25–30 % больных. Меньшая эффективность лечения малыми дозами ГК в сочетании с витамином Е, чем в сочетании с делагилом, связана с гораздо худшими ее результатами у больных с наличием изменений в легочной ткани (прогрессирование в 4 раза чаще, а количество улучшений меньше на 20 %).

Применение ГК, в том числе и малых доз, в сочетании с индометацином или его аналогами не находит широкого распространения из-за быстро развивающихся у большинства больных явлений раздражения желудочно-кишечного тракта.

Режимы лечения саркоидоза без применения глюкокортикоидов.

Режим V. Ежедневный прием делагила (0,25 мг 2–3 раза в сутки после еды) в сочетании с витамином Е (0,3–0,6 мг/сут. *per os* однократно утром) обеспечивает рентгенологическое улучшение при продолжительности лечения более 6 месяцев у 60 %, а стабилизацию изменений – у 30 % больных.

Режим VI. Ежедневный прием индометацина (0,025 мг 2–4 раза в сутки после еды) в сочетании с витамином Е (0,3–0,6 мг/сут. *per os* однократно утром) оказывает хороший эффект в отношении клинических симптомов (прежде всего, при узловатой эритеме, артралгиях, расстройствах общего состояния), но положительная рентгенологическая динамика отмечается только у 40 % больных, а более чем у 15 % имеет место прогрессирование процесса. Проведение курсов такого лечения длительностью более 6 месяцев затруднено вследствие плохой переносимости индометацина (или его аналогов) у большинства больных.

Режим VII. Монотерапия витамином Е

(0,3–0,6 мг/кг/сут. *per os* однократно утром) приводит к рентгенологическому улучшению в целом у 55 % и стабилизации у 25 %. Эффективность лечения возрастает по мере увеличения продолжительности курса лечения около 20 % случаев с рентгенологическим улучшением при длительности курса лечения 3–6 месяцев, 60 % – при длительности 6–9 месяцев и 75 % – 9 месяцев и более.

Прогноз при саркоидозе в подавляющем большинстве случаев благоприятный. При раннем (своевременном) выявлении излечение, как правило, наступает с рассасыванием очагов диссеминации и инволюцией увеличенных внутригрудных и периферических лимфатических узлов.

При поздней диагностике саркоидоза и неадекватном лечении возникает выраженный пневмофиброз диффузного характера со сливными фокусами, развитием вентиляционных нарушений. В этих случаях прогноз ухудшается. С прогрессированием дыхательной недостаточности, формированием хронического легочного сердца, явлений декомпенсации прогноз резко отягощен.

Профилактика саркоидоза в связи с неопределенной этиологией процесса не разработана.

Важнейшими мерами по предупреждению неблагоприятных исходов являются:

1. Организация массовых флюорографических осмотров населения.
2. Поскольку больные саркоидозом передаются в общелечебную сеть, ранняя (своевременная) диагностика заболевания зависит от квалификации и подготовки врачей первичного звена к работе с больными саркоидозом. На этом этапе целесообразным является консультативная помощь фтизиатрической службы.
3. На базе пульмонологической службы необходимо создание центра (кабинета) саркоидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания: пособ. для фтизиатров. – М., 2003.
2. Греймер М.С., Костина З.И. // Проблемы туберкулеза. – 1982. – № 4.
3. Диагностика, клиника и лечение саркоидоза: материалы научно-практической конференции. – М., 1995.
4. Дмитриева Л.И., Сигаев А.Т., Романов Л.Г. // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 2. – С.56–61.
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. – 272 с.
6. Озерова Л.В., Сафонова С.Г., Рыбакова Н.П. // Пульмонология. – 2000. – № 1.
7. Разбухин А.Е., Токитрова Н.С. Саркоидоз. – М., 1975.
8. Саркоидоз / Под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгер. – М., 1982.
9. Сесь Т.П. Иммунологические аспекты патогенеза саркоидоза легких. – СПб., 2000.
10. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. – М.: Медицина, 1989. – 179 с.
11. Burke W., Krogh A., Moloney P., et al. // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 1579–1583.
12. Guede K.J., Fitschen J., Ernst M., et al. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 434–435.
13. Katchr K., Eklund A., Grunewald J. // J. Intern med. – 2003. – Vol. 254. – P. 564–571.

14. *Minshall E.M., Tsicopolos A., Yasrael Z.* // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 2034–4960.

15. *Muller-Quernheim J.* // Eur. Resp. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 716–738.

16. *Prior C., Knight R.A., Hejord M., et al.* // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9. – P. 47–53.

17. *Rolf M.W., Standiford T.J., Kunkel S.L.* // Am. Rev. Resp. Dis. – 1993. – Vol. 148. – P. 1378–1384.

18. *Yamamoto M., Sharma O.P., Hosoda Y.* // The 1991 Descriptive Definition of Sarcoidosis. – 1992. – Vol. 9. – P. 33–34.