

# 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, кровеносных 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 экстраторакальные

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)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 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 (<sup>1</sup>/<sub>3</sub> 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-

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 ангиотензин-превращающего 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 клинко-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 клинко-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 клинко-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 клинко-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 клинко-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 узловой 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.