

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Саркоидоз»

Выполнила:

Ординатор 1 года

Обучения, Шадрина К.И.

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Эпидемиология
5. Классификация
6. Эпидемиология
7. Диагностика
8. Дифференциальная диагностика
9. Лечение
10. Реабилитация
11. Профилактика
12. Список литературы

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа). [1]

Этиология

С клиническими проявлениями саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лёфгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — с тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 — с развитием саркоидоза в детском возрасте [2].

К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза, пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*), возбудителя Лаймской болезни *Borrelia burgdorferi*, а также вируса герпеса типа 8. [3]

Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза [4]

Патогенез

Основными звеньями патогенеза являются

1. Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём при участии NOD-подобных и Toll-подобных рецепторов, а также дендритных клеток макрофагов, Т-хелперов 1 и 17 типов, регуляторных Т (Treg) клеток и В-клеток адаптивной иммунной системы.
2. Нарушение функции органов и систем в зависимости от локализации гранулём
3. Лёгочная гипертензия, связанная с гранулёматозной инфильтрацией лёгочных сосудов, повышенной чувствительностью к вазоактивным препаратам и компрессией лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения.

Эпидемиология

Распространенность саркоидоза в различных областях России варьирует от 5,8 до 47 случаев на 100 тысяч населения. [5]

Классификация [1]

Классификация внутригрудного саркоидоза, основана на данных лучевого обследования

Таблица 1. Классификация внутригрудного саркоидоза.

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	50%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром.	20%

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

1. По локализации

- a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений
- b. С преобладанием внелёгочных поражений
- c. Генерализованный

2. По особенностям течения

- a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
- b. С изначально хроническим течением.
- c. Рецидив.
- d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.
- e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами.

Построение диагноза проводится следующим образом:

1. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.

2. Активность

3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.

4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.)

Диагностика [1]

Жалобы и анамнез

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или хронического.

Наиболее частыми жалобами при хроническом течении саркоидоза являются

- общая слабость и утомляемость;
- одышка, чаще инспираторная (является признаком рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности легких), различного происхождения (лёгочного, центрального, метаболического и сердечного);
- боль и дискомфорт в грудной клетке от чувства тяжести и невозможности вдохнуть полной грудью до выраженных болей в костях и мышцах, которые не всегда соответствуют изменениям, выявленным на КТ;
- сухой кашель, обусловленный увеличением внутригрудных лимфатических узлов либо интерстициальным поражением легких;
- длительный субфебрилитет;
- суставной синдром с поражением голеностопных суставов и суставов пальцев рук и ног с возможным исходом в стойкую деформацию;
- снижение остроты зрения;
- дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия;
- неврологические жалобы.

Отдельно следует рассмотреть варианты острого течения заболевания: синдромы Лефгрена и Хеерфордта-Вальденстрема.

Синдром Лефгрена проявляется лихорадкой с подъемами температуры тела до фебрильных значений, узловатой эритемой, артритом с преимущественным поражением голеностопных суставов, который может проходить без последствий, и двусторонней лимфаденопатией корней лёгких.

Синдром Хеерфордта-Вальденстрема включает в себя увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич Белла.

При физикальном обследовании возможно выявление изменений кожи в области старых рубцов и татуировок. При пальпации – выявление увеличенных подвижных безболезненных лимфатических узлов, чаще над- и подключичных, шейных и паховых, а также подкожных уплотнений (саркоиды Дарье-Русси). При перкуссии и аускультации грудной клетки изменения встречаются лишь у 20% больных саркоидозом, а явные клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания при развитии выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии.

Инструментальная диагностика

Методы визуализации

Обзорная рентгенография в двух проекциях необходима для диагностики внутригрудного саркоидоза и оценки эффективности лечения. На рентгенограмме выявляются симметричное двустороннее увеличение корней лёгких и двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между удовлетворительным самочувствием пациента и объемом изменений.

Рисунок 1. Рентгенография органов грудной клетки при I стадии саркоидоза



Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки при 2 стадии саркоидоза



Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки при 3 стадии саркоидоза



Рисунок 4. Рентгенография органов грудной клетки при 4 стадии саркоидоза



Компьютерная томография – наиболее точный метод визуализации внутригрудного и внелёгочного саркоидоза. Характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной

инфильтрации и склероза; при длительном течении возможно появление кальцинатов. Сдавление бронха происходит редко.

В легких выявляются диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междолевых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках. Изменения преобладают в средних отделах легких, прикорневой области, сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов. Симптом «матового стекла» встречается редко. При хроническом рецидивирующем течении появляются полиморфные очаговые изменения, зоны консолидации. Вокруг верхнедолевых бронхов формируются мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. На поздних стадиях происходит фиброзная трансформация лёгочной ткани с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, сотового лёгкого, тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких.

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоносцинтиграфию с MMA-Tc-99m и позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом Ga-67 , которые важны для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах лёгкого.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить локализацию повышенной метаболической активности для проведения биопсии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) эндоскопическое чреспищеводное или чрестрахеобронхиальное — метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения.

Функциональные методы

Спирометрия с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ1 и их соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей. Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении.

Измерение *диффузионной способности лёгких* методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DL_{CO}) в процентах от должных значений – наиболее

информативный показатель при определении тактики ведения больного саркоидозом и его динамическом наблюдении.

Нарушения газообмена при саркоидозе оценивают на основании насыщения крови кислородом (сатурацию, SaO₂) посредством пульсоксиметрии в покое и во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT), а также — при исследовании газов артериальной крови.

Нагрузочные кардиопульмональные тесты. Изменения газообмена при нагрузке может быть наиболее чувствительным методом, отражающим распространённость саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной ёмкости (VO₂max) на 20-30%. Это отмечено у больных как с нормальной, так с нарушенной ФВД, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из ЦНС.

Электрокардиография является обязательным компонентом первичного обследования, а при выявлении нарушений ритма проводится мониторинг по Холтеру.

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови при острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения глюкокортикостероидов. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (индекса Кребса). Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Оценка функции почек включает в себя общий анализ мочи, определение креатинина, азота мочевины крови, клубочковой фильтрации.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Высокую активность АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не как значимый дифференциально-диагностический критерий.

S-реактивный белок мало репрезентативен, как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза.

Уровень кальция в крови и моче. Гиперкальциемия (5%) – проявление активного саркоидоза. Гиперкальциурия (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция

Туберкулиновая проба. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе отрицательна по меньшей мере у 80-85% пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды (ГКС). При лечении системными ГКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в случае предполагаемого саркоидоза требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза. Значимость пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест, белок CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев её результат бывает отрицательным.

Тесты на высвобождение интерферона-гамма in vitro применяются для выявления туберкулезной инфекции и в настоящее время являются альтернативой классическому кожному тесту с туберкулином, при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат.

Инвазивные методы диагностики

Точный диагноз саркоидоза устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате.

Бронхоскопические методы

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ, или жидкостная биопсия) является минимально инвазивным методом биопсии, обладает высоким профилем безопасности. Проводится во время бронхоскопии с получением бронхоальвеолярного смыва (синоним - жидкость БАЛ) путем серии введений и последующих аспираций теплого изотонического раствора хлорида натрия через устья мелких бронхов, преимущественно средней доли правого легкого. Несмотря на то, что однозначная верификация диагноза саркоидоза на основании цитограммы жидкости БАЛ невозможна, методика позволяет получить целый ряд дополнительных сведений при проведении дифференциального диагноза между саркоидозом и другими гранулематозами, а также инфекционными заболеваниями. Определенное значение имеет также определение соотношения клеток CD4/CD8 в жидкости БАЛ, значение которого свыше 3,5 является характерным для саркоидоза.

Цитограмма жидкости БАЛ также может применяться для оценки активности заболевания и эффективности проводимого лечения: при активном процессе доля лимфоцитов достигает 80%, при стабилизации снижается до 20%.

Трансбронхиальная (чрезбронхиальная) щипцовая биопсия лёгкого (ТББЛ (ЧБЛ)) – эндоскопическая биопсия ткани легкого, выполняемая через рабочий канал гибкого бронхоскопа специальными щипцами под рентгенологическим контролем или без такового. Эффективность биопсии резко снижается при длительном течении заболевания, наличии в анамнезе курсов кортикостероидной терапии, а также при выраженных явлениях перибронхиального фиброза.

Классическая тонкоигольная пункция (кТИП, международное сокращение сТВНА) - проводится при гибкой/ригидной бронхоскопии с помощью специальных гибких или ригидных игл. Как правило выполняется только при значительном (более 2 см) увеличении ВГЛУ определенных групп, место пункции через стенку бронха и глубина проникновения определяются заранее по данным компьютерной томографии.

Эндоскопическая тонкоигольная пункция лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии - осуществляется через рабочий канал эхогастроскопа/эхобронхоскопа специальными иглами, навигация и контроль выполнения биопсии проходят под контролем ультразвука.

Эндобронхиальная биопсия слизистой бронхиального дерева (ЭББ) – в ходе биопсии осуществляется забор слизистой бронха на цитоморфологическое исследование с помощью гибких эндоскопических щипцов

Щеточковая (браш) биопсия слизистой бронхиального дерева - скарификация и снятие слоя слизистой бронхов специальной щеткой во время бронхоскопии. Применяется только при наличии характерных для саркоидоза изменений слизистой, и может быть рекомендована при невозможности выполнения ЭББ по тем или иным причинам.

Ограничением всех бронхобиопсий является получение сравнительно небольшого количества диагностического материала, морфологическая трактовка которого при дифференциальной диагностике гранулематозного воспаления может быть затруднена. Для преодоления данного ограничения при биопсии легкого в последнее десятилетие все шире применяется методика эндоскопической трансбронхиальной криобиопсии.

Трансбронхиальная криобиопсия лёгкого (ТБКЛ) – эндоскопическая биопсия ткани легкого, выполняемая через рабочий канал гибкого бронхоскопа специальным криозондом под контролем рентгеноскопии или радиальной эндобронхиальной ультрасонографии. За

счет охлаждения легочной ткани вокруг кризонда обеспечивается получение биоптатов размером до 8 мм с крайне высоким качеством гистологического материала, практически лишенных артефактов. В настоящее время метод не рекомендован для рутинной практики, и может эффективно применяться в специализированных центрах респираторной эндоскопии с доступом к ригидной бронхоскопии и высокочастотной вентиляции.

Хирургические диагностические операции.

Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ — позволяет получить биопсию легочной паренхимы через грудную стенку с последующим цитологическим и гистологическим исследованием. Показаниями для проведения данного метода являются периферически расположенные очаговые изменения в лёгких.

Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов — «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за травматичности, щадящий вариант рекомендуется — миниторакотомия, также позволяющая забрать фрагменты легкого и лимфатические узлы любой группы. Показаниями для такого вида оперативного вмешательства является невозможность на дооперационном этапе классифицировать процесс в ткани лёгких, лимфатических узлах средостения, как доброкачественный.

Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия:
Видеоторакоскопические операции, при которых совмещённый с видеокамерой торакоскоп и инструменты вводят в плевральную полость через торакопорты,

Медиастиноскопия. Процедура малотравматична, высоко информативна при наличии доступных для осмотра увеличенных групп лимфатических узлов, существенно ниже по себестоимости торакотомии и видеоторакоскопии, имеет доказанную эффективность для установления стадии рака легкого.

Хирургические диагностические операции выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATS резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из-за малого числа доступных групп ВГЛУ).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика внутригрудной лимфаденопатии включает

- Туберкулёз

- Нетуберкулёзный микобактериоз
- Бруцеллёз
- Токсоплазмоз
- Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)
- Болезнь кошачьей царапины
- Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме
- Лимфогранулематоз
- Неходжкинская лимфома
- GLUS–синдром (Granulomatous lesions of unknown significance)

Дифференциальная диагностика синдрома легочной диссеминации проводится со следующими патологическими состояниями:

- Туберкулёз
- Атипичный микобактериоз
- Криптококкоз
- Аспергиллёз
- Гистоплазмоз
- Кокцидиодомикоз
- Бластомикоз
- Pneumocystis carinii
- Mycoplasma spp.
- Гиперчувствительный пневмонит
- Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий
- Лекарственные реакции
- Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз X)

- Аспирация инородных материалов
- Гранулематозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки)
- Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония
- Некротизирующая саркоидная гранулёма

Лечение

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии. Существует две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное наблюдение.

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуются активный образ жизни (насколько позволяет заболевание), физическая активность, избегать гиперинсоляции (не загорать), физиопроцедур с электромагнитными полями, грязелечения, приема интерферонов, индукторов интерферогенеза и иных стимуляторов иммунитета (в том числе, биологически активных добавок). Ограничение молочных продуктов и другой пищи с высоким содержанием кальция рекомендуется только больным с гиперкальциемией и/или гиперкальцийурией.

Медикаментозное лечение

Бессимптомным больным с первой лучевой стадией саркоидоза лечение не показано. Альтернативной является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев. Риск нежелательных явлений низкий.

Лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при отсутствии или лёгких нарушениях функции дыхания и стабильном состоянии. Альтернативой является применение альфа-токоферола 200 мкг 2 раза в сутки и/или

пентоксифиллин в суточной дозе 300-1200 мкг не менее 6 месяцев. Риск нежелательных реакций на пентоксифиллин средний.

Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии lupus pernio. Риск нежелательных явлений высокий.

Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают ежедневно утром per os в начальной дозе 25-30 мг в сутки на 4 недели, затем дозу снижают по 5 мг в месяц ступенчато до поддерживающей в 10 мг для контроля над симптомами и прогрессированием болезни и продолжают 12-24 месяца. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект ГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию.

У больных, получавших ГКС и закончивших их приём, чаще развиваются обострения (30-80%), чем у не получавших гормональную терапию. У бессимптомных больных при применении ГКС развивающиеся нежелательные явления могут в большей степени нарушать качество жизни пациента, чем проявления саркоидоза. Нет убедительных данных, доказывающих, что применение ГКС улучшает отдалённый прогноз жизни больных саркоидозом. Следует помнить, что возможна рефрактерность к ГКС.

Пульс терапия ГКС проводится в исключительных случаях (прогрессирование при полиорганном поражении, рефрактерность к обычным дозам ГКС и/или другим препаратам) в дозе преднизолона 15 мг/кг массы тела внутривенно (800-1000-1200 мг на введение) – всего трехкратно ежедневно или через день.

Применение системных ГКС сопровождается серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности.

При развитии индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Ингаляционные ГКС в лечении саркоидоза не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии, поскольку саркоидоз является системным, а не только лёгочным

заболеванием. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиков применяют только при доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.

Ингаляционные ГКС назначают пациентам с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью. Сочетание ингаляционных ГКС и бронхолитиками применяют только при доказанном спирограммой бронхообструктивном синдроме.

Метотрексат

Метотрексат (МТТ) — структурный антагонист дигидрофолатредуктазы.

Место МТТ при саркоидозе

- Лечение второй линии при рефрактерности к стероидам
- Лечение второй линии при побочных реакциях, вызванных стероидами
- Лечение второй линии как средство снижения дозы стероида
- Лечение первой линии как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия.

Приём внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в неделю. Во время лечения МТТ рекомендуют применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (как минимум через 24 часа после приёма МТТ). Длительность терапии от 6 месяцев и более. Применение МТТ сопровождается рисками развития гепатотоксичности, интерстициальных изменений в лёгких, лейкопении, инфекций. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан. Учитывая возможность токсического воздействия метотрексата на легочную ткань, целесообразно исследование DLco на фоне лечения.

Азатиоприн

Применяется в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки. Для достижения клинического эффекта лечение проводится не менее 6 месяцев. Препарат более токсичен, чем МТТ, но при непереносимости МТТ и противопоказаниях к его применению азатиоприн является альтернативой. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии.

Лефлуноמיד

Препарат второй линии, с меньшей токсичностью, чем МТТ и азатиоприн, но с более слабой доказательной базой. Применяется в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. При приёме лефлуномида возникали жалобы со стороны

желудочно-кишечного тракта, встречались изменения в печёночных ферментах, лейкопения, нейропатия и выпадение волос, редко — интерстициальные изменения в лёгких. Обладает тератогенностью.

Микофенолата мофетил

Доказательства эффективности микофенолата ограничены сериями случаев. Назначают начиная с 500 мг два раза в день и затем увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день. Микофенолат у каждого пятого больного может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций. Пока пациент находится на стабильной дозе — полный клинический анализ крови должен проводиться регулярно.

Пентоксифиллин

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 с активностью ингибитора ФНО-альфа применяется при саркоидозе более 20 лет. In vitro он подавлял секрецию аниона супероксида и ФНО-альфа альвеолярными макрофагами. В клинике саркоидоза показан его стероидзамещающий и самостоятельный эффект при монотерапии в дозе 1200-2000 мг в сутки. В контролируемых наблюдательных исследованиях показано, что пентоксифиллин был эффективен в дозе 600 мг в сутки к 6-му месяцу наблюдения, в том числе в отношении лёгочной гипертензии. Пентоксифиллин может быть назначен при саркоидозе в дозе 600-1200 мг в сутки как в виде стартовой, так и стероидзамещающей терапии. Нежелательные явления в виде расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, слабости, головной боли, нарушении сна носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, развиваются в первый месяц его применения.

Альфа-токоферол (витамин E)

Предпосылками к применению альфа-токоферола при саркоидозе являются увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Уровни продуктов перекисного окисления липидов повышены в 2-3 раза. Применение ГКС ухудшает эти процессы. Это обуславливает необходимость своевременной патогенетической терапии. Эмпирически подобранная доза витамина E 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО)

ФНО-α играет ключевую роль в сохранении гранулематозного воспаления при саркоидозе. Ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб и адалимумаб) в настоящее время

считаются препаратами третьей линии при легочном саркоидозе. Наибольшую доказательную базу имеет инфликсимаб в виде внутривенной инфузии, которую начинают с 3-5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, после которых пациенты получают инфузию каждые 4-8 недель. Большинство экспертов рекомендуют интервал дозирования от 4 до 6 недель

Адалимумаб рекомендован в дозе 40 мг в неделю.

Эфферентные методы

Наиболее часто применяемым экстракорпоральным методом является *плазмаферез*. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмаферезов происходит улучшение микроциркуляции, деблокирование клеточных рецепторов и стабилизация клеточных мембран, что приводит к повышению чувствительности «клеток-мишеней» к воздействию фармакологических средств. Операция заключается в удалении из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с замещением изотоническим раствором хлорида натрия 1:1. Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами.

Экстракорпоральная модификации лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия) - метод, позволяющий целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза саркоидоза, способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории больных. На курс проводится не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними.

Трансплантация лёгких

Проводится при терминальных стадиях внутригрудного саркоидоза, при медиане выживания 69,7 месяцев, пересадка обоих лёгких, наличие более молодого белого донора давали лучшую выживаемость.

Реабилитация

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации больных саркоидозом не разработано. Отдельные проведённые исследования включают следующие компоненты: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), респираторную физиотерапию, психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности.

Профилактика

Профилактика не разработана.

Литература

1. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 416 с
2. Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert. Rev. Proteomics*. 2018; 15(10): 829-835
3. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm. Med*. 2016; 16(1): 165.
4. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения // *Практическая пульмонология*, 2017; 1: 46-50.
5. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Литтерра, 2017 — Т. 3 — 464 с. : ил. - ISBN 978-5-4235-0272-0. Стр. 51-61.

