

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-Я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

С. В. ХИДЧЕНКО

САРКОИДОЗ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616-002.182-085 (075.8)

ББК 54.1 я73

X42

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.01.2011 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Н. И. Артишевская; д-р мед. наук, проф. Э. А. Доценко

Хидченко, С. В.

X42 Саркоидоз в практике терапевта : учеб.-метод. пособие / С. В. Хидченко. – Минск : БГМУ, 2011. – 32 с.

ISBN 978-985-528-355-4.

Представлены сведения о саркоидозе, его распространенности, этиопатогенезе, гистоморфологии, многообразных клинических проявлениях, встречающихся в практике врача-терапевта. Приведены данные о современных клинико-лабораторных и инструментальных методах диагностики. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики саркоидоза, методы лечения и профилактики заболевания, тактика ведения пациентов.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного факультета и врачей-интернов.

УДК 616-002.182-085 (075.8)

ББК 54.1 я73

Учебное издание

Хидченко Светлана Викторовна

САРКОИДОЗ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. Ф. Сорока

Редактор А. В. Михалёнок

Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 27.01.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,7. Тираж 99 экз. Заказ 118.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-355-4

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2011

Список сокращений

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы
ГКС — глюкокортикостероиды
МОС — мгновенная объемная скорость
НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты
ОЕЛ — общая емкость легких
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
Р-графия ОГК — рентгенография органов грудной клетки
СМЖ — спинномозговая жидкость
СРБ — С-реактивный белок
DLco — диффузионная способность легких

Мотивационная характеристика темы

Саркоидоз не дает покоя ученым во многих странах мира. Он занимает особое место среди заболеваний внутренних органов по ряду причин: во-первых, это болезнь с неустановленным этиологическим фактором; во-вторых, нередко латентное начало, ведущее к поздней диагностике; в-третьих, возможно спонтанное выздоровление в большом проценте случаев; в-четвертых, высок процент врачебных ошибок (диагностических и лечебных); и наконец, двусмысленное положение этой нозологической формы, которая многие годы находилась в ведении фтизиатров, а в настоящее время передается пульмонологам и другим специалистам, многие из которых еще не приобрели достаточного опыта работы с этими больными.

Известно, что саркоидоз является мультисистемным расстройством неизвестной природы. Ни один орган не противостоит саркоидозу. В большинстве случаев он самоизлечивается, но может быть угрожающим и у некоторых становится хроническим. Легочные проблемы могут персистировать, но могут появляться разрушающие внелегочные осложнения. Лечение саркоидоза в тяжелых случаях необходимо, поскольку он поражает преимущественно довольно молодых людей. Это требует внимания прежде всего терапевтов и врачей общей практики, пульмонологов, ревматологов, а также специалистов других медицинских дисциплин. Соответственно, при лечении больных саркоидозом рекомендуется мультидисциплинарный подход, сфокусированный как на соматических, так и на психосоциальных аспектах этого заболевания. Поэтому необходимо стимулировать интерес и знание всех существующих медицинских дисциплин, чтобы они включились в мультидисциплинарный подход к саркоидозу.

Цель занятия: ознакомить студентов с современными представлениями об этиологии и патогенезе, клиническими и лабораторными проявлениями саркоидоза, обучить навыкам проведения диагностического, дифференциально-диагностического поисков и назначения лечения.

Задачи занятия: В процессе занятия студент должен:

1. Изучить понятие о саркоидозе; современные аспекты этиологии и патогенеза; клинические проявления заболевания; лабораторную и инструментальную диагностику, диагностические критерии.

2. Владеть основами диагностики саркоидоза; дифференцированно подходить к назначению обследования пациентам и интерпретации полученных данных.

3. Уметь проводить дифференциальную диагностику саркоидоза.

4. Владеть навыками дифференцированного подхода к назначению лечения.

Требования к исходному уровню знаний. Для усвоения темы студенту необходимо повторить:

– методы обследования в пульмонологии;

– нормальные значения лабораторных показателей периферической крови, спирографии;

– механизм действия, дозы и побочные эффекты препаратов, применяемых в лечении саркоидоза.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомия и гистология легких, лимфатических узлов.

2. Методы диагностики заболеваний органов дыхания, системы кровообращения, опорно-двигательного аппарата.

3. Рентгенологическое исследование легких.

4. Рентгенологическое исследование суставов.

5. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов ГКС.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение саркоидоза.

2. Эпидемиология.

3. Современные представления об этиопатогенезе и патоморфологии.

4. Клинические проявления.

5. Лабораторные и инструментальные методы диагностики саркоидоза.

6. Дифференциальная диагностика.

7. Терапевтическая тактика и подходы к лечению.

8. Определение прогноза и профилактика саркоидоза.

Учебный материал

Саркоидоз — хроническое мультисистемное относительно доброкачественное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием во многих органах несекретирующих эпителиоидноклеточных гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов.

Заболевание хроническое, так как оно может продолжаться длительный период времени, но это не значит, что пациент все время чувствует себя больным. Также оно мультисистемное, так как саркоидоз одновременно может поражать несколько органов или систем организма. Для саркоидоза в 90 % случаев типично поражение легких. Одновременно в патологический процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы, селезенка, слюнные железы, кожа, кости, суставы, мышцы и глаза. Реже встречается саркоидоз печени, почек, сердца и нервной системы. Термин «гранулематозное» относится к образованию мелких воспалительных узелков или гранул в пораженной ткани. Гранулема представляет собой скопление иммунных клеток, которые в норме участвуют в защитных реакциях организма. Эти образования обнаруживают как во внутренних органах, так и в коже. Термин «аутоиммунное» означает, что болезнь характеризуется специфическим иммунным ответом не только на чужеродные агенты, но и на компоненты собственных тканей организма.

Согласно МКБ-10, саркоидоз отнесен к «Классу III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», то есть не является ни инфекционным, ни чисто пульмонологическим заболеванием. В мировой практике с этим заболеванием работают врачи общей практики, пульмонологи, ревматологи, дерматологи, кардиологи. В Республике Беларусь с ним чаще всего встречаются фтизиатры, пульмонологи, ревматологи и дерматологи.

Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая представителей обоих полов (с небольшим преобладанием женщин) всех рас и возрастов. Среди различных этнических и расовых групп отмечено значительное разнообразие проявлений и тяжести болезни. Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20–29 лет. Распространенность саркоидоза колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 населения. Самая большая распространенность саркоидоза в мире отмечена в Швеции, Дании и среди темнокожих жителей США. В то же время саркоидоз редко встречается в Испании, Португалии, Индии, Саудовской Аравии и Южной Америке (возможно, из-за отсутствия программ по его выявлению и ши-

рокого распространения туберкулеза). В Республике Беларусь заболеваемость саркоидозом равна 3,9 на 100 000, распространенность — 36–38 на 100 000 населения. Общая смертность от саркоидоза составляет 1–5%.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины развития саркоидоза остаются неизвестными, но эпидемиологические и лабораторные исследования позволяют предположить, что болезнь отражает иммунный воспалительный ответ на этиологический агент у генетически предрасположенных индивидуумов. Расовые особенности саркоидоза и семейные случаи заболевания указывают на генетическую предрасположенность к его развитию. Риск развития саркоидоза, вероятно, наследуется по полигенному типу, с наибольшей частотой генотипов HLA A1, B8 и DR3. Генетические факторы могут также играть важную роль в определении отдельных признаков заболевания, его прогрессирования и прогноза в целом. Имеется некоторая корреляция между генетической предрасположенностью и течением болезни (табл. 1).

Таблица 1

Корреляция между генетической предрасположенностью и течением болезни (Martinetti, 1995)

Класс HLA II	Прогноз	
	Хороший	Хронизация болезни
A1, B8	+	–
DR17	+	–
DR3	+	–
DR14, DR16	–	+
DR5J	–	+
DRW52	+	–
DQB1 0201	+	–
DQB1 0503	–	+
TNFA2	+	–
Другие корреляции		
DR3, DR4	Женщины	
DR5	Мужчины	
B13, B35	Раннее начало	
A30, B8, DR3, DR4	Позднее начало	
B27, A2	Только легочное вовлечение	
A1, B8, B27, DR3	Стадия I	
B12, DR4	Стадия II	

Наиболее часто и давно обсуждается инфекционная природа саркоидоза. Сходство гистологических изменений — образование гранулем — приводит к поиску связи с туберкулезом. С внедрением ПЦР, позволяю-

щей идентифицировать ДНК возбудителя, встречается все больше работ, где роль туберкулеза в развитии саркоидоза отрицается, поскольку в биоптатах тканей, пораженных саркоидозом, не находят ДНК *M. tuberculosis*. Выявление микобактерий «тонкими» методами у больных саркоидозом может отражать высокую инфицированность населения микобактериями. Очень сходны с туберкулезной и другие инфекционные гипотезы. Тем же ПЦР-методом в саркоидных гранулемах находят пропионовокислые бактерии, ДНК *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium acne*. Высказываются предположения о связи саркоидоза с боррелиозом. Вирусологи ищут связь саркоидоза с аденовирусами, вирусами коревой краснухи, вирусом Коксаки В (Coxsackie В), хантавирусами (особенно *Clethrionomys Ruumala*). Поиск некоего возбудителя саркоидоза продолжается. Но было бы нелогично оспаривать тот факт, что роль инфекции в развитии саркоидоза может состоять в постоянной антигенной стимуляции, приводящей к нарушению регуляции выработки цитокинов и последующему каскаду измененных иммунных реакций. Известно три типа причин образования эпителиоидноклеточных гранул: инфекции (бактерии и грибы), факторы растительного и животного происхождения (пыльца, споры, белки) и металлы. Кроме того, остается группа гранулематозов неизвестной этиологии, к которым пока относят и саркоидоз. Он чаще встречается у некурящих. Степень влияния экологических и профессиональных факторов изучается. Вероятно, причина саркоидоза кроется в сочетании генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды. Важным является исследование триггеров, которые могут инициировать начало болезни у предрасположенных индивидуумов (табл. 2).

Таблица 2

Возможные триггеры саркоидоза (James and Zumla, 1999)

Бактерии и другие организмы	Вирусы	Химические элементы и вещества
Микобактерии	Эпштейна–Барра	Бериллий
Компоненты клет. стенки стрептококков	Герпес	Цирконий
<i>Propionibacterium acnes</i>	Краснуха	Сосновая пыльца
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Корь	Пыль арахиса
Микоплазма	Цитомегаловирус	Глина
Нокариды	Коксаки В	Силикатная пыль

Если этиология саркоидоза пока остается полной загадкой, то патогенез и проявления этого заболевания изучены достаточно глубоко.

МОРФОПАТОГЕНЕЗ

При саркоидозе хорошо описана морфологическая картина, характеризующаяся наличием бесказеозных эпителиоидноклеточных гранул. Известно, что саркоидная гранулема образуется в ответ на некий перси-

стирующий и, вероятно, мало деградирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный иммунный ответ Th1-типа, опосредованный Th-клетками с олигоклональным паттерном. Эти клетки имеют склонность к экспрессии генов α - и β -цепей различных участков рецепторов Th-клеток. Как следствие хронической стимуляции этих рецепторов, происходит локальный выброс медиаторов воспаления макрофагами, что приводит к скоплению Th1-клеток в пораженном саркоидозом органе и приводит к развитию гранулемы.

Таким образом, клетки, участвующие в реакциях клеточного иммунитета, мигрируют в место саркоидного воспаления, их количество уменьшается в периферической крови. Характерно снижение кожной гиперчувствительности замедленного типа, повышение в сыворотке крови уровня АПФ и кальция. При этом ряд факторов гуморального иммунитета повышается. Саркоидные гранулемы либо рассасываются, либо претерпевают фиброзные изменения. Конечная стадия саркоидоза легких сопровождается фиброзом паренхимы и формированием «сотового легкого».

Путь от гранулемы до фиброза может быть ускорен или замедлен различными факторами (табл. 3).

Таблица 3

Факторы, которые ускоряют и замедляют путь от гранулемы к фиброзу (Elliott, 1999)

Ускорение	Замедление
Th2 цитокины	Th1 цитокины
Интерлейкин-1	Интерферон гамма
Интерлейкин-4	Интерлейкин-12
RANTES	Кортикостероиды
Прокollaген тип 1	Простагландин E
Коллаген тип 1	Перфенидон
Фибронектин	Пентоксифиллин
Фактор некроза опухоли	Талидомид
Трансформирующий фактор роста бета	Босентан
Фактор роста, высвобождаемый тромбоцитами	Галофугинон
Эндотелин-1	Антитела: – к трансформирующему фактору роста; – фактору некроза опухоли (инфликсимаб, этанерцепт)

Лимфатические узлы (особенно внутригрудные), легкие, печень, селезенка являются типичными местами локализации саркоидных гранул, которые имеют сходную природу в любом из этих органов. В легких примерно 75 % гранул тесно прилежат к бронхиолам или находятся внутри соединительной ткани вокруг них, или субплеврально, или в перилобу-

лярных пространствах (лимфангитическое распределение). Вовлечение сосудов наблюдается при открытой биопсии легких или аутопсии более чем у половины больных.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По классификации Вурма (Wurm) выделяют пять рентгенологических стадий внутригрудных изменений при саркоидозе. Эта классификация основана только на данных прямой обзорной рентгенограммы органов грудной клетки. При стадии 0 видимых изменений на рентгенограмме нет. Стадия I — двусторонняя лимфаденопатия корней легких (может сопровождаться паратрахеальной лимфаденопатией). Несмотря на то, что легочные поля не содержат инфильтратов, при биопсии легких можно обнаружить гранулемы, расположенные в паренхиме. Стадия II — двусторонняя лимфаденопатия корней легких, осложненная инфильтрацией паренхимы легких. Стадия III — инфильтрация паренхимы легких без лимфаденопатии. Стадия IV — распространенный фиброз легких с наличием сотых изменений, подтянутости корней, булл, кист и эмфиземы.

В России наряду с классификацией Вурма широко используется классификация А. Г. Хоменко и А. В. Александровой (1982):

1. Основные клинко-рентгенологические формы:
 - саркоидоз ВГЛУ;
 - саркоидоз ВГЛУ и легких;
 - саркоидоз легких;
 - генерализованный саркоидоз.
2. Характеристика течения заболевания. Фазы развития заболевания:
 - активная;
 - фаза регрессии;
 - фаза стабилизации.

Характер течения заболевания:

- спонтанная регрессия;
- без обострений;
- рецидивирующее;
- прогрессирующее.

Осложнения:

- стеноз бронха;
- ателектаз;
- дыхательная и сердечная недостаточность;
- осложнения, связанные с поражением других органов.

3. Остаточные изменения.

- пневмосклероз;
- эмфизема;

- адгезивный плеврит;
- фиброз корней легких.

В основу этой классификации положена клинико-морфологическая характеристика процесса, а не стадийность заболевания.

Мировое научное сообщество и Всемирная ассоциация саркоидоза и других гранулематозных расстройств (WASOG) обсуждают принципиально новую классификацию саркоидоза, учитывающую внелегочные поражения, однако, проект этот пока не утвержден.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Саркоидоз является мультиорганный патологией, поэтому больные могут обратиться к различным специалистам. Клиническая картина зависит от этнической принадлежности, длительности процесса, локализации и распространенности поражения, активности гранулематозного процесса.

В Республике Беларусь саркоидоз чаще всего выявляют при плановых флюорографических осмотрах. Рентгенологи обнаруживают двустороннюю лимфаденопатию корней легких (иногда в сочетании с изменениями легочного рисунка или паренхимы легких), и пациент начинает обследование в условиях противотуберкулезного или пульмонологического учреждения. Ретроспективные исследования больных саркоидозом показывают, что эта болезнь имеет свои проявления помимо изменений в грудной клетке.

Наиболее ранним и частым симптомом саркоидоза является утомляемость, которую больной не может ничем объяснить (70–80 % больных). Слабость и утомляемость сопровождают остroteкущие и прогрессирующие формы саркоидоза. Почти у каждого второго пациента встречаются артралгии, чаще голеностопных суставов, которые могут временами отекают. Боли в суставах могут быть дополнены мышечными болями (30–40 %), реже — болью в груди. Она является необъяснимым симптомом при саркоидозе, поскольку взаимосвязи с объемом поражения, выраженностью лимфаденопатии и вовлечением в процесс плевры не обнаружено. Лихорадка, слабость, недомогание, потеря массы тела могут встречаться примерно у $\frac{1}{3}$ больных. Чаще всего лихорадка невысокая, но встречаются случаи подъема температуры до 39–40 °С. Потеря веса обычно ограничена (2–6 кг в течение 10–12 недель до установления диагноза). Утомляемость выявляется не всегда, варьируя от едва заметной до очень выраженной. Иногда наблюдается ночная потливость. Больным саркоидозом нередко ставят диагноз «лихорадка неясного генеза».

Поражение легких встречается более чем в 90 % случаев саркоидоза. Около половины больных жалуются на одышку, сухой кашель и боль в груди (боли могут быть загрудинными и трудно отличимыми от кардиалгий). Легочные кровотечения встречаются редко. Утолщение концевых

фаланг пальцев встречается редко, а хрипы в легких отмечены менее чем у 20 % пациентов. Гиперреактивность бронхов отмечена более чем у 20 % больных. Другие нетипичные проявления включают в себя плевральный выпот, хилоторакс, пневмоторакс, утолщение и кальцинацию плевры, кальцинацию лимфатических узлов и образование полостей.

Примерно у $\frac{1}{3}$ больных можно пропальпировать увеличенные периферические лимфатические узлы: наиболее часто шейные, подмышечные и паховые. На шее чаще бывают поражены лимфатические узлы заднего треугольника, чем переднего. Увеличенные лимфатические узлы подвижны, безболезненны. Они не изъязвляются и не образуют дренирующихся карманов.

Увеличение селезенки обычно минимальное и бессимптомное, хотя иногда может вызывать симптомы сдавления, анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Клинические проявления **поражения миокарда** можно встретить примерно у 5 % больных саркоидозом (при вскрытии изменения обнаруживаются чаще). Они варьируют от доброкачественной аритмии или сердечных блокад разной степени до внезапной смерти. Обычно ЭКГ может оставаться нормальной, тогда как холтеровское мониторирование выявляет блокады, желудочковую экстрасистолию или тахикардию. ЭхоКГ позволяет обнаружить диастолическую дисфункцию, но радиоизотопное исследование с ^{201}Tl более информативно для выявления сегментарных нарушений сократимости, вызванных гранулематозным поражением или фиброзным рубцом. Клиническая значимость выявленной таким способом патологии при отсутствии у пациентов симптомов пока неизвестна: длительное наблюдение показывает, что риск нарушения функции сердца или внезапной смерти у них небольшой. Коронарография показана для исключения поражения венечных артерий в случаях, когда радиоизотопное исследование с ^{201}Tl выявило поражение сердца.

Хотя гранулемы можно обнаружить в 50–80 % случаях биопсии печени, физикальные изменения находят менее чем у 20 % пациентов. Достаточно типичны отклонения в функциональных пробах, но вовлечение печени редко приводит к портальной гипертензии, печеночной недостаточности или летальному исходу.

Частым спутником саркоидоза является **узловатая эритема** (erythema nodosum) — пурпурно-красные, плотные (индуративные) болезненные узлы, которые чаще всего возникают на голенях. В биоптатах этих образований не характерны гранулемы. Прилегающие суставы обычно воспалены и болезненны. Узловатая эритема обычно проходит в течение 6–8 недель, рецидивы встречаются нечасто. Сама по себе узловатая эритема встречается при различных заболеваниях, но ее сочетание с такими признаками, как лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких

на рентгенограмме, полиартралгия (или артрит) называют синдромом Лёфгрена (Logfren), который считается хорошим прогностическим признаком течения саркоидоза. Вовлечение кожи в процесс встречается примерно у $\frac{1}{4}$ больных. Известны два клинически важных и легко распознаваемых поражения кожи: узловатая эритема (erythema nodosum) и ознобленная волчанка (lupus pernio).

Lupus pernio сопровождается хронический саркоидоз и представлена индуративными бляшками с изменением цвета кожи на носу, щеках, губах и ушах; часто бывает поражена слизистая носа. Эти изменения более типичны для афроамериканских женщин. Lupus pernio часто одновременно сосуществует с кистами костей и легочным фиброзом. Течение саркоидоза с проявлением lupus pernio длительное; спонтанные ремиссии редки. Другие кожные изменения при саркоидозе включают пятна, макулопапулезные высыпания, подкожные узелки, изменения в области старых рубцов, алопеции, гипер- или гипопигментацию отдельных участков кожи. Как правило, хронические саркоидные изменения кожи не сопровождаются болью или зудом, не изъязвляются.

Поражение глаз встречается у 11–83 % больных. Наиболее типичен увеит — поражение сосудистой оболочки глаза. Острый передний увеит проходит самостоятельно либо после местного применения ГКС. Хронический увеит может приводить к спайкам радужной оболочки и хрусталика и в результате — к глаукоме, катаракте и слепоте. Другими патологическими изменениями могут быть конъюнктивальные фолликулы, увеличение слезных желез, сухой кератоконъюнктивит, дакриоцистит и ретинальный васкулит.

Менее чем у 6 % больных встречается односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез. Примерно в 40 % случаев паротит разрешается спонтанно. Сочетание лихорадки, увеличения околоушных желез, переднего увеита и паралича лицевого нерва называют синдромом Хеерфордта–Валденстрема (Heerfordt–Waldenstrom). Это сочетание также может указывать на саркоидоз.

Клинически распознаваемое поражение **нервной системы** встречается менее чем в 10 % случаев саркоидоза. Болезнь имеет склонность поражать основание мозга. Характерны поражения черепно-мозговых нервов (особенно паралич лицевого нерва — паралич Белла), гипоталамуса и гипофиза. Эти изменения могут появляться на ранних стадиях и хорошо поддаются лечению. Объемные образования, периферическая нейропатия и нервномышечные расстройства возникают позднее и указывают на хроническое течение. При возможности необходимо все усилия направить на гистологическое подтверждение диагноза. У 80 % пациентов с нейросаркоидозом в СМЖ обнаруживают лимфоцитоз и повышение белка. Кроме

того, может быть повышен уровень АПФ, лизоцима и α_2 -глобулинов, а также отношения CD4/CD8. Исследование СМЖ важно для исключения туберкулеза и грибковых инфекций.

Поражения суставов могут быть острыми и преходящими либо хроническими и постоянными. Артралгии встречаются в 25–39 % случаев, деформирующие артриты редки. Наиболее часто поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, а также мелкие суставы стоп и кистей. Симптомы мышечной патологии редки. Хроническая миопатия возникает чаще у женщин и может быть единственным проявлением заболевания. Следует помнить о миопатии, которую вызывает лечение ГКС (особенно такое проявление, как проксимальная мышечная слабость). Биопсия синовиальной оболочки или мышц в месте поражения может выявить гранулемы. Кистозные изменения костей наблюдаются только в сочетании с кожными проявлениями.

Поражение ЖКТ встречается реже, чем в 1 % случаев. Наиболее часто поражается желудок, реже саркоидоз затрагивает пищевод, аппендикс, прямую кишку и поджелудочную железу. Саркоидоз ЖКТ клинически может напоминать болезнь Крона, туберкулез, грибковые поражения и новообразования поджелудочной железы.

Гематологические отклонения встречаются часто, не патогномичны: анемия встречается у 4–20 % больных (гемолитическая анемия редка), лейкопения — у 40 %, но она редко бывает тяжелой. При отсутствии спленомегалии лейкопения может отражать вовлечение в процесс костного мозга, хотя основной причиной лейкопении считают миграцию лимфоцитов периферической крови в пораженные области. Лейкемоидные реакции, эозинофилия и тромбоцитопения возникают редко.

Гиперкальциемия возникает у 2–10 % больных саркоидозом, гиперкальцийурия встречается примерно в 3 раза чаще. Эта патология является следствием нарушения выработки кальцитриола активированными макрофагами и клетками гранулем. Нераспознанная постоянная гиперкальциемия и гиперкальцинурия могут привести к нефрокальцинозу, нефролитиазу и почечной недостаточности. В редких случаях гранулематозный процесс может непосредственно поражать почки, вызывая интерстициальный нефрит. Саркоидоз почек может быть похож на опухоль.

Из-за поражения гипофиза и гипоталамуса может развиваться сахарный диабет. Редко встречаются гипо- и гипертиреозидизм, гипотермия, угнетение функции коры надпочечников и вовлечение передней доли гипофиза.

Бессимптомные гранулемы могут возникать в любом органе женской репродуктивной системы, а также молочных железах. Наиболее часто бывает поражена матка. Мужские половые органы поражаются редко.

Клинические проявления саркоидоза и их примерная частота представлены в табл. 4.

Таблица 4

Клинические проявления саркоидоза и их ориентировочная частота

Клинические проявления	Частота случаев, %
Легочные и медиастинальные: кашель, одышка, боль в груди, иногда недомогание, лихорадка и потеря веса	90
Кожа: неказеифицированные эпителиоидноклеточные гранулемы, узловатая эритема, реже — васкулиты и полиморфная эритема	10–35
Глаза: доброкачественная инфильтрация конъюнктивы и слезных желез, увеит	30
Костно-мышечные	50–80
Неврологические: тяжелые с множественной локализацией, включая менингит, поражение головного и спинного мозга, черепно-мозговых нервов и периферической нервной системы	Редко
Сердечные: потенциально угрожающие жизни (встречаются чаще, но не диагностируются; 50 % смертей от саркоидоза связаны с поражением сердца)	Относительно редко

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза саркоидоза необходимо сочетание соответствующей клинической картины, гистологического доказательства неказеинфицированной гранулемы и исключения других сходных заболеваний. Наличие неказеинфицированной гранулемы только в коже не позволяет подтвердить диагноз. Диагностический процесс при саркоидозе предусматривает достижение четырех целей:

- 1) гистологически подтвердить наличие заболевания;
- 2) определить его протяженность и тяжесть;
- 3) оценить течение заболевания — стабильное или прогрессирующее;
- 4) оценить целесообразность проведения лечения.

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом включает анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы); физикальное обследование; прямую обзорную Р-грамму ОГК; исследование функции дыхания (спирометрия и определение диффузионной способности легких); клинический анализ крови; биохимический анализ крови (кальций, печеночные ферменты, креатинин, мочевины); общий анализ мочи; ЭКГ; осмотр офтальмолога; туберкулиновые кожные пробы.

Объективное физикальное обследование при саркоидозе может быть достаточно информативным. При осмотре выявляют узловатую эритему. При пальпации они могут быть болезненными, а при угасании процесса на их месте длительное время сохраняется серо-фиолетовое изменение пигментации кожи.

Тщательно осматривают суставы рук и ног, акцентируя внимание на мелких суставах. Воспалительные изменения суставов носят преходящий характер, деформация нетипична.

Необходима пальпация всех групп периферических лимфатических узлов. Любой увеличенный узел может стать впоследствии объектом биопсии и избавит пациента от других более инвазивных процедур.

Перкуссия и аускультация легких бывают информативны только на поздних и распространенных стадиях заболевания, когда выявляют ослабленное или жесткое дыхание, перкуторный «коробочный» звук над буллезно-измененными участками легких.

Врачу следует тщательно оценить частоту и ритмичность пульса, поскольку саркоидоз сердца является одной из фатальных форм заболевания. Оценка размеров и консистенции печени и селезенки могут обнаружить гепато- и спленомегалию, которые могут иметь разную степень выраженности и достаточно динамичны во времени.

Обследование почек может обнаруживать как признаки интерстициального нефрита, так и нефрокальциноза.

Первичный осмотр обязательно требует полной характеристики неврологического статуса. Изолированный паралич лицевого нерва (паралич Белла) является хорошим прогностическим признаком.

Лучевая диагностика. Саркоидоз по характеру диагностического поиска является «диагнозом исключения», поскольку является незаразным и незлокачественным процессом. При первичной лучевой диагностике (профилактическое обследование) синдромы внутригрудной лимфаденопатии, инфильтрации, диссеминации, локальной тени или интерстициальных изменений требуют, прежде всего, исключения туберкулеза, опухолевого заболевания и неспецифического заболевания легких. Метод обычной рентгенотомографии при саркоидозе носит скрининговый характер, часто не позволяет получить истинной картины процесса без серии продольных томограмм, что необоснованно увеличивает лучевую нагрузку. Часто встречается гипердиагностика внутригрудной лимфаденопатии при рентгенологическом исследовании. Обычная рентгеновская компьютерная томография дает мало дополнительной информации. В настоящее время основным методом лучевой диагностики диссеминированных процессов и внутригрудной лимфаденопатии является рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТ), которая позволяет выявить ряд характерных синдромов.

Внутригрудная лимфаденопатия. На рентгенограмме выявляют расширение тени средостения за счет увеличенных лимфатических узлов (чаще бронхопульмональных, чем медиастинальных). Изменения чаще всего симметричны, но может быть и явная асимметрия. Лимфаденопатия может быть обратимой. Именно I тип саркоидоза дает до 90 % спонтанных ремиссий. В то же время в узлах могут происходить необратимые изменения вплоть до очаговой кальцинации или кальцинации по типу скорлупы ореха.

Симптом «матового стекла» — снижение прозрачности легочной ткани различной степени, которое отражает процесс саркоидозного альвеолита, что было доказано многими исследованиями с проведением бронхоальвеолярного лаважа. Этот признак может быть единственным на ранних стадиях болезни либо сочетаться с лимфаденопатией.

Симптом диссеминации. Наиболее частым признаком саркоидоза II–III типа на РКТ являются мелкоочаговые тени. В легочной ткани выявляют множество рассеянных очаговых теней от милиарных до 0,7 см. Мелкие очаги, представляющие собой слияние эпителиоидных гранулем, коррелируют с перибронховаскулярными, перилобулярными и центрилобулярными изменениями в областях лимфатических сплетений. Чаще всего эти тени прилежат к костальной, междолевой или межсегментарной плевре и более тесно располагаются в аксиллярных зонах. При саркоидозе расположение очагов преимущественно перилимфатическое, что характерно также для пневмокониоза и амилоидоза, но не для милиарного туберкулеза, при котором расположение очагов носит случайный характер. Периферическое расположение очагов, большое количество утолщенных междольковых перегородок, заметное утолщение междолевых щелей также указывают на саркоидоз. Перибронхиальные изменения и мелкие диффузные очаги могут исчезать как вследствие лечения, так и спонтанно.

Симптом локальной тени. При пневмоническом рентгенологическом симптомокомплексе отмечены ложные «фокусы» — саркоидомы — скопления гранулем на ограниченном участке легкого в пределах субсегмента или сегмента в сочетании с инфильтративно-дистелектатическими уплотнениями. Локальные изменения при саркоидозе принято считать атипичными, в этих случаях саркоидоз распознают достаточно поздно.

Фиброзные изменения: при остром и подостром течении саркоидоза они могут быть минимальными; формируются постепенно. При позднем выявлении хронически текущего саркоидоза фиброз может оказаться первым рентгенологическим признаком. Длительно текущий саркоидоз может быть похожим на силикоз и туберкулез с конгломератными массами в задней верхушечной области. При формировании фиброза у больных саркоидозом характерно смещение центральных бронхов, образование сот преимущественно на периферии и диффузное расположение линейных те-

ней в легких. При проведении РКТ на вдохе и выдохе достаточно часто у больных саркоидозом обнаруживают симптом «воздушной ловушки», который коррелирует с поражением мелких дыхательных путей. Они находятся на уровне вторичных долек, имеют поддольковую, посегментарную и сегментарную локализацию. Доказано, что при саркоидозе информативность РКТ в выявлении эмфиземы составляет 77 %.

Буллезно-дистрофические изменения. Инволюция диссеминированного процесса при саркоидозе сопровождается сетчато-тяжистой или петливой деформацией легочного рисунка, а также симптомами обструкции: краевой эмфиземой, буллами, участками гиповентиляции легочной ткани. Изменения могут быть как односторонними, так и двусторонними. Ателектазы, утолщение плевры и буллы не обратимы. Эти изменения прогрессируют при хроническом или рецидивирующем течении саркоидоза, нередко несмотря на лечение. В случае далеко зашедшего саркоидоза РКТ позволяет точно определить такие осложнения, как инфекционные изменения, бронхоэктазы, закупорку сосудов и образование мицетом.

При первичном обследовании больных саркоидозом и особенно при физикально выявляемых изменениях со стороны печени, почек и селезенки целесообразно проведение РКТ органов брюшной полости и почек. Это позволит верифицировать гепато- и спленомегалию, очаговые и интерстициальные изменения в почках и камни в мочевыводящих путях. Среди других методов визуализации при саркоидозе (особенно при первичном обследовании или прогрессировании процесса) показано ультразвуковое обследование печени, почек, сердца, щитовидной железы и органов малого таза. При таком активном подходе значительно чаще, чем было принято считать ранее, выявляют экстраторакальные проявления саркоидоза.

Следует отметить ультразвуковую денситометрию пяточной кости, позволяющую объективизировать остеопороз, который может быть как осложнением саркоидоза, так и следствием проводимого лечения. Магниторезонансное (ЯМР) обследование информативно при саркоидозе центральной нервной системы, печени, сердца. Поражения многих органов при саркоидозе подтверждают при сканировании с галлием и технецием.

Функциональная диагностика. Исследование функции внешнего дыхания (запись кривой поток–объем форсированного выдоха) при саркоидозе на ранних стадиях выявляет обструктивные нарушения на уровне дистальной части дыхательного дерева (снижение мгновенной объемной скорости на уровне 75 % от начала форсированного выдоха — МОС — 75). Следует заметить, что эти изменения могут быть частично обратимы при применении ингаляционных бронхолитиков. При прогрессировании процесса могут доминировать смешанные и рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Достоверный диагноз рест-

рикции обеспечивает проведение общей бодиплетизмографии, которая выявляет снижение ОЕЛ.

При саркоидозе, как и при других легочных диссеминациях, одним из важнейших критериев оценки тяжести заболевания, определения показаний и суждения об эффективности лечения является измерение DLco. На ранних стадиях саркоидоза DLco динамична, меняется как спонтанно, так и под влиянием разных видов лечения. Прогрессирующее со временем необратимое снижение DLco — плохой прогностический признак.

Обязательным компонентом первичного и ежегодного обследования больных саркоидозом является ЭКГ. В ряде стран в обязательный протокол первичного обследования входит мониторирование по Холтеру, поскольку именно тяжелые поражения сердца (аритмии и блокады) входят в перечень причин летальных исходов при саркоидозе.

Клиническую активность саркоидоза определяют на основании начала, опасности и постоянства симптомов и признаков, непосредственно связанных с саркоидозом. Длинный список маркёров активности относят к потенциальным диагностическим средствам или индексам активации.

МАРКЁРЫ АКТИВНОСТИ САРКОИДОЗА

Клинические: лихорадка; увеит; узловатая эритема; lupus pernio; полиартралгия; спленомегалия; лимфаденопатия; увеличение слюнных и слезных желез; признаки патологии миокарда; паралич лицевого нерва или другие неврологические симптомы; прогрессирование одышки, кашля.

Биохимические и инструментальные: увеличение АПФ сыворотки крови; гиперкальциемия; ухудшение функции легких; лимфоцитоз и высокое отношение CD4/CD8; патология при ЭКГ, ЭхоКГ и при радиоизотопном исследовании с ^{201}Tl ; отклонения в функциональных пробах печени; прогрессирующие изменения при рентгенографии или КТ легких; симптомы «матового стекла» в легких при КТ высокого разрешения; положительные данные радиоизотопного исследования с ^{67}Ga ; патология при ангиографии глаз с флюоресцеином; поражение головного мозга при МРТ или КТ; обнаружение костных кист.

Саркоидоз часто имеет доброкачественный характер течения, что делает его «диагнозом исключения». При первичной внутригрудной локализации, **прежде всего, следует исключить туберкулез**, как инфекционное, эпидемиологически опасное заболевание. Это положение, а также выявление микобактерий в материалах, полученных от пациентов, и стали в России причинами наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях. В обязательный комплекс обследований входят рентгенотомография, общий клинический анализ крови. Возможна лимфопения, а при остром течении — лейкоцитоз и увеличенная СОЭ, туберкулиновая внутрикожная проба Манту (при саркоидозе чаще пробы отрицательные), исследование мокроты (или индуцированной мокроты) на ки-

слотоупорные микроорганизмы (не менее 3 раз). Проводится сопоставление лучевой и клинической картины. Выраженная лимфаденопатия и/или обширная легочная диссеминация при отсутствии симптомов интоксикации и других клинических проявлений свидетельствуют против туберкулеза. Отечественный фтизиатрический опыт ведения больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях показал, что противотуберкулезные препараты не влияют на течение саркоидоза. Такую (*ex juvantibus*) тактику нельзя рекомендовать для широкого применения. Врач должен прибегать к этому, только если ставит клинический диагноз туберкулез. Кроме того, больные, проходящие диагностику и лечение в противотуберкулезных диспансерах, получают с превентивной целью изониазид. В современных условиях трудно признать рациональным превентивное назначение одного препарата пациенту, находящемуся в контакте с больными активными формами туберкулеза, требующими стационарного лечения. Пребывание в противотуберкулезном стационаре больного саркоидозом не только создает для него угрозу инфицирования и заболевания (что было показано в ряде исследований), но и наносит ему психическую травму, достоверно снижает качество жизни. Это особенно критично для работников детских учреждений.

Вторым важнейшим этапом дифференциальной диагностики саркоидоза является *исключение заболеваний опухолевой природы*, к которым относят лимфомы (лимфогранулематоз, нодулярная лимфосаркома, неклассифицируемые лимфомы и др.), метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, а также диссеминации опухолевой природы — милиарный канцероматоз, бронхиолоальвеолярный рак, множественные метастазы в легкие и др. Мировой опыт клинической медицины накопил множество патогномоничных клинических, лучевых и инструментальных косвенных диагностических признаков для каждого из этих заболеваний. Однако в каждом случае описаны исключения, атипичные случаи, диагностические заблуждения. Все это привело к тому, что «золотым» стандартом дифференциальной диагностики саркоидоза стала его гистологическая верификация. Материал может быть взят из различных органов при биопсии периферических лимфатических узлов, кожи, селезенки, слюнных желез, печени и т. д. Чаще всего именно легкие, внутригрудные лимфатические узлы и плевра бывают объектами для взятия образца тканей. Материал получают при трансбронхиальной, видеоторакоскопической или открытой биопсии, во время медиастиноскопии, трансэзофагальной пункции, аспирационной биопсии тонкой иглой с цитологическим исследованием аспирата. Характерным патологическим признаком саркоидоза является дискретная, компактная, неказеинфицированная эпителиоидно-клеточная гранулема. В настоящее время оптимальной можно признать именно ви-

деоторакоскопическую биопсию, информативность которой доходит до 100 %, по данным как зарубежных, так и отечественных авторов.

Открытая биопсия является методом выбора, но в большинстве случаев должна уступить место трансторакальной видеоторакоскопической биопсии, как менее травматичному, но высокоинформативному методу.

В соответствии с Международным соглашением по саркоидозу (ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis, 1999) его морфологический диагноз основан на трех главных признаках: присутствие хорошо сформированной гранулемы и ободка из лимфоцитов и фибробластов по наружному ее краю; перилимфатическое интерстициальное распределение гранулем (именно это делает трансбронхиальную биопсию чувствительным диагностическим методом) и исключение других причин образования гранулем.

Некоторые больные отказываются от биопсии, у других поражения легких слишком тяжелы для манипуляций. Больным классическим синдромом Лёфгрена (лихорадка, узловатая эритема, артралгия и двусторонняя лимфаденопатия корней легких) может не потребоваться биопсия, если происходит быстрое спонтанное разрешение процесса. Исследование субпопуляций лимфоцитов при значении отношения $CD4+/CD8+ > 3,5$ позволяет диагностировать саркоидоз с вероятностью 94 %, даже если трансторакальная биопсия была неинформативной. Увеличение активности АПФ сыворотки крови в 2 раза более нормы и выше также говорит о саркоидозе.

Проба Квейма–Зильтцбаха. В 1941 г. норвежский дерматолог Ансгар Квейм обнаружил, что внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, вызывает образование папулы у 12 из 13 больных саркоидозом. Луис Зильтцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезенки, подтвердил его специфичность и организовал его проведение, как международное исследование. Тест был назван пробой Квейма–Зильтцбаха (Kveim–Siltzbach). В настоящее время эта проба представляет собой внутрикожное введение пастеризованной суспензии селезенки, пораженной саркоидозом. В месте введения постепенно появляется папула, которая достигает максимального размера (3–8 см) через 4–6 недели. Биопсия этой папулы в 70–90 % случаев у больных саркоидозом позволяет обнаружить изменения, подобные саркоидозу. Развитие гранулем у больных саркоидозом (в отличие от здоровых) связано с различной последующей клеточной реакцией на чужеродный материал, а не с ранней неспецифической реакцией клеток в месте введения суспензии. Однако антиген Квейма недоступен для широкого применения, поскольку он отсутствует в виде стандартного промышленно выпускаемого диагностикума.

КРИТЕРИИ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО ДИАГНОЗА

Клинический диагноз саркоидоза должен строиться на основании трех положений: наличия характерной бесказеозной эпителиоидноклеточной гранулемы в пораженном органе, клинико-инструментальных признаков, свойственных саркоидозу, и исключения других состояний, вызывающих сходные симптомы и проявления. Гистологическая картина саркоидной гранулемы сама по себе может быть недостаточной для постановки клинического диагноза, поскольку гранулематозная саркоидная реакция описана в тканях, прилегающих к опухолям, а также при грибковых поражениях.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Клинические признаки, естественное течение (с обострениями и ремиссиями — спонтанными либо в ответ на лечение) и прогноз саркоидоза варьируют достаточно широко. Спонтанная ремиссия характерна примерно для $\frac{2}{3}$ больных, тогда как хроническое течение и прогрессирование составляют до 30 %. Понимание естественного течения болезни затруднено ввиду частого назначения ГКС (в 30–50 % случаев). У большинства больных отмечено улучшение или стабилизация процесса, но при снижении дозы или отмене ГКС у 16–74 % из них возникали обострения.

Оценка болезненности и смертности от саркоидоза достаточно трудна. Однако не менее 10–20 % больных саркоидозом страдают от его осложнений и последствий (легочных или внелегочных). Саркоидоз приводит к летальному исходу 1–5 % больных обычно вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности, поражения ЦНС или сердца. Различия в смертности отражают неоднородность тяжести заболевания, точек зрения специалистов, а так же разные генетические и эпидемиологические факторы.

Узловатая эритема и проявления активного воспаления (например, лихорадка, полиартрит) более типичны для определенных расовых групп и HLA типов и указывают на хороший прогноз. Эти признаки сопровождаются высокой частотой (> 80%) спонтанных ремиссий. Синдром Лёфгрена встречается у 20–30 % пациентов белой расы и у 4 % больных азиатского происхождения. Узловатая эритема и лихорадка обычно дают спонтанную ремиссию в течение 6 недель, разрешение лимфаденопатии может быть отсрочено до 1 года и более. В этих случаях назначение ГКС требуется редко. Ряд клинических признаков связывают с хроническим и прогрессирующим течением саркоидоза. Плохими прогностическими факторами являются *lupus pernio*, хронический увеит, начало заболевания в возрасте старше 40 лет, хроническая гиперкальциемия, нефрокальциноз, черная раса, прогрессирование саркоидоза легких, вовлечение слизистой носа, кистозные изменения костей, нейросаркоидоз, поражение миокарда и хроническая дыхательная недостаточность.

В проспективных исследованиях спонтанная ремиссия возникала в 16–39 % наблюдений в течение 6–12 месяцев с момента выявления первых симптомов. Более 85 % спонтанных ремиссий отмечено в течение 2 лет. Среди больных со спонтанной ремиссией поздние рецидивы произошли только в 2–8 % случаев. Отсутствие спонтанной регрессии в течение 24 месяцев указывает на хроническое или персистирующее течение саркоидоза.

ЛЕЧЕНИЕ

До настоящего времени нет согласия в вопросе о сроках начала, длительности и медикаментозной терапии саркоидоза. Наиболее часто авторы сходятся в следующей позиции: лечить саркоидоз необходимо при поражении жизненно важных органов (сердце, нервная система, глаза) и при выраженном прогрессировании процесса (нарастание изменений при лучевом обследовании, снижение диффузионной способности легких, вовлечение в процесс новых органов и систем). При бессимптомном течении, компенсированном состоянии пациента без прогрессирования можно оставить больного без лечения при тщательном наблюдении

Концепция подавления гранулематозного воспаления. Глюкокортикоиды. Применение препаратов, подавляющих клеточные иммунные реакции при саркоидозе, ставит своей целью подавление неконтролируемого гранулематозного воспаления. Исходя из этой, наиболее распространенной точки зрения основу лечения саркоидоза составляют системные ГКС, которые используются в лечении саркоидоза около 50 лет.

В соответствии с достигнутой в 1999 г. международной договоренностью показанием к началу лечения системными ГКС являются клинически (нарастание симптомов), рентгенологически (увеличение теней) и функционально (снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких) доказанное прогрессирование гистологически верифицированного легочного саркоидоза, вовлечение сердца (нарушения ритма или проводимости), неврологические поражения (за исключением изолированного паралича лицевого нерва), поражение глаз, а также постоянная гиперкальциемия. По мнению большинства зарубежных исследователей, только 10–15 % больных с вновь выявленным саркоидозом требуют немедленного медикаментозного лечения. У больных с такими проявлениями заболевания, как поражение кожи, передний увеит или кашель применяют кортикостероиды местного действия (кремы, капли, аэрозоли соответственно). Для большинства больных с выявленными внутригрудными изменениями целесообразна выжидательная тактика с контролем на 3-м и 6-м месяцах (рентгенография, гемограмма, кальций крови и мочи).

Стандарты лечения больных саркоидозом пока не выработаны. Однако во многих странах накоплен большой практический опыт применения ГКС, что позволяет сегодня разделить лечение на следующие этапы:

1. Начальная доза для контроля над воспалением. Обычно назначают 0,5–1,0, или 20–40 мг/сут per os на 2–3 месяца. Существует мнение, что для лучшего прогноза заболевания начальный курс лечения следует проводить невысокими дозами преднизолона (около 10 мг/сут).

2. Снижение дозы до поддерживающей в течение длительного срока (5–15 мг/сут), которая продолжает подавлять воспаление, но лишена многих токсических эффектов (еще 6–9 мес.). Больные должны получать лечение, если сохраняются гиперкальциемия и гиперкальциурия, обезображивающие поражения кожи, имеются проявления саркоидоза глаз (применение системных и местных препаратов), саркоидоза сердца, нервной системы.

3. Продолжение снижения дозы гормонов до принятия решения об их полной отмене. Не исключена возможность перехода на ингаляционные стероиды.

4. Отмена ГКС.

5. Наблюдение за возможным появлением рецидива без лечения.

6. Лечение рецидивов. При рецидивах саркоидоза, которые особенно вероятны через 3–4 месяца после отмены гормонов, некоторые эксперты рекомендуют применять пульс-терапию внутривенным введением метилпреднизолона (по 3 г/сут в течение 3 дней острого рецидива).

При назначении системных стероидов следует помнить, что они обладают множеством побочных эффектов, к которым относят остеопороз (особенно у женщин в менопаузе), аваскулярный некроз, нервно-психические нарушения, развитие кушингоида, увеличение массы тела, повышение восприимчивости к инфекциям, снижение толерантности к глюкозе, катаракту. Это служит весомой причиной неспешного применения гормонов при малосимптомном и бессимптомном течении. На сегодня врач должен отчетливо представлять себе, что первое применение системных ГКС при саркоидозе — очень ответственный шаг. Даже при их хорошей переносимости и начальном клиническом успехе они снижают эффективность более щадящих методов лечения, а рецидивы после гормональной терапии могут учащаться и требуют более интенсивной или комбинированной медикаментозной терапии.

Ингаляционные ГКС можно отнести к препаратам, требующим изучения. Отмечена целесообразность последовательного и комбинированного применения ингаляционных и системных кортикостероидов при саркоидозе II стадии и выше. Однако по критериям доказательной медицины рекомендовать ингаляционную терапию ГКС в качестве базисного лечения этого заболевания преждевременно.

Иммунодепрессанты и цитостатики. *Метотрексат* — цитотоксический агент, антагонист фолиевой кислоты с противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами; в малых дозах (5–15 мг 1 раз в не-

делю в течение 6–24 месяцев) является хорошо переносимым лекарственным средством, способным снижать дозы стероидов у больных с хронически текущим саркоидозом. В литературе имеется много описаний отдельных клинических случаев успешного применения метотрексата при рефрактерном к ГКС саркоидозе, эффективности этого препарата при хронических формах системного саркоидоза и у больных с артериальной гипертензией, ожирением и/или сахарным диабетом, которым гормоны коры надпочечников не показаны.

В клинике изучается и продолжается плотное клиническое применение при саркоидозе, как самостоятельных средств, так и для снижения дозы ГКС таких препаратов, как азатиоприн (аналог пуринов, цитостатик и иммунодепрессант), алкилирующие цитостатики циклофосфамид и хлорамбуцил, иммунодепрессант с избирательным действием на Т-лимфоциты циклоспорин, иммунодепрессант микофенолат мофетил — морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой *Penicillium stoloniferum*.

Лучевая терапия. Возможно назначение облучения головы в качестве метода лечения рефрактерного к стероидам нейросаркоидоза. Достаточно низких доз облучения.

Противомалярийные препараты. Хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил) относятся к малым иммунодепрессантам и рекомендованы больным саркоидозом по 0,25 г 2 раза в день в течение 2–3 месяцев самостоятельно или в сочетании с преднизолоном (А. Г. Хоменко и др., 1999). По мнению некоторых исследователей при использовании 750 мг хлорохина в день, снижении на 250 мг каждые 2 месяца и сохранении поддерживающей дозы (250 мг/день) можно достичь как клинического эффекта, так и уменьшить число рецидивов. Было показано, что хлорохин и гидроксихлорохин особенно эффективны при кожных проявлениях, неврологическом поражении и гиперкальциемии, связанной с саркоидозом, однако, они могут вызвать необратимые поражения зрения, что требует постоянного контроля офтальмолога.

Средства, влияющие на фактор некроза опухолей (TNF-альфа). Для подавления гранулематозного воспаления применяют препараты, подавляющие выработку и выброс TNF-альфа — ключевого цитокина, участвующего в формировании гранулемы при саркоидозе. В течение последних 5–7 лет это направление интенсивно разрабатывается, идет накопление клинических данных по таким препаратам, как пентоксифиллин и талидомид и моноклональным антителам — этанерцепт и инфликсимаб. **Инфликсимаб** позволял достичь хороших результатов у больных с хроническим резистентным легочным саркоидозом и внелегочными процессами, резистентными к кортикостероидной и цитотоксической терапии. Получе-

ны обнадеживающие результаты, сопоставимые с эффектом ГКС, однако, требуется накопление доказательной базы знаний.

Эффективность *талидомида* представлена чаще всего в описаниях отдельных случаев.

Поскольку фактор некроза опухолей (TNF) играет значительную роль в образовании гранулем и прогрессировании саркоидоза, *пентоксифиллин* следует рассматривать в качестве средства лечения активного саркоидоза легких вместе с гормонами и самостоятельно. Дозировка — 25 мг/кг в день в течение 6 мес.

НПВС рекомендованы для лечения острых артритов и миалгии во время синдрома Лёфгрена, но не играют никакой роли при прогрессирующем легочном саркоидозе.

Влияние на гиперкальциемию. Кортикостероиды непосредственно влияют на эти метаболические нарушения. В тех случаях, когда эффект кортикостероидов недостаточен или они вызывают опасные побочные эффекты, препаратами выбора являются хлорохин, гидроксихлорохин и кетоконазол. Кетоконазол (низорал, ороназол) — фунгицидный и антиандрогенный препарат, оказывающий дозозависимое влияние на уровень 1,25-дигидрокальциферола у больных саркоидозом с гиперкальциемией, однако, влияние этого препарата на гранулематозное воспаление маловероятно.

Экстракорпоральные методы лечения также имеют своей целью влияние на гранулематозное воспаление. Плазмаферез рекомендован для больных с гормональной зависимостью, плохой переносимостью ГКС, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.) по 2–5 процедур с интервалом в 5–8 дней. За сеанс удаляют 110–700 мл плазмы, в качестве замены вводят изотонический раствор хлористого натрия. Кроме плазмафереза используют лимфоцитаферез и экстракорпоральную модификацию лимфоцитов, УФО-крови, обладающее иммуномоделирующим эффектом и улучшающее реологические характеристики крови.

Иммунозаместительная и иммуномодулирующая терапия. Иммунокоррекция при саркоидозе обосновывается с двух позиций: вторичного иммунодефицита вызванного самой болезнью либо применением иммунодепрессантов.

Как методы иммунокоррекции при саркоидозе применяли *препараты тимуса* и иглорефлексотерапию во время и после отмены гормональной терапии. Исходя из концепции вторичного иммунодефицита было рекомендовано назначение тималина, нуклеината натрия и метилурацила, УВЧ-индуктотермии на вилочковую железу и ультразвук на область грудины и вилочковой железы.

Борьба с оксидативным стрессом. При саркоидозе резко увеличивается интенсивность свободнорадикальных реакций на фоне антиокси-

дантного истощения организма. До назначения гормональной терапии в период выжидательной тактики могут быть назначены **антиоксиданты** — витамин Е и N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил).

Концепция присутствия антигена-триггера (бактериально-вирусная теория). Исходя из триггерной гипотезы предпринимались попытки антибактериальной терапии саркоидоза. При саркоидозе рекомендуют применять антибиотики, обладающие иммуномодулирующими свойствами.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Диетотерапия. Показана полноценная, богатая витаминами и белками диета с ограничением легкоусвояемых углеводов. Разгрузочно-диетическая терапия основана на повышении реактивности организма за счет мобилизации его защитных сил.

Аппаратная физиотерапия. Ее методы направлены на рассасывание инфильтративных и рубцово-склеротических изменений в легких, улучшение микроциркуляции, снижение сосудистого тонуса, стимуляцию коры надпочечников, обеспечение иммуномодулирующего эффекта, потенцирование действия лекарственных средств. К ним относятся: внутриклеточной электрофорез, миллиметровая (КВЧ) терапия, ДМВ-терапия, магнитотерапия, электрофорез гепарина или лидазы, ультразвук или ультрафонофорез с гепарином или гидрокортизоном и ультразвук на грудную клетку, УЗ на область надпочечников, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, кинезотерапия, мануальная терапия, фитотерапия и психотерапия.

Трансплантация легких. В мире накоплен достаточно большой опыт пересадок. При терминальных стадиях саркоидоза имеются данные об успешной трансплантации легких, сердца, печени и почек. Проводимая при этом иммуносупрессивная терапия одновременно является лечением саркоидоза.

Таким образом, сегодня саркоидоз является загадкой, как в плане причины его возникновения, так и в вопросах радикального лечения. Тем не менее, нельзя не отметить значительные успехи в понимании его морфологии, патогенеза и клинических проявлений.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Долгое лечение, риск обострений и рецидивов патологии требуют диспансерного наблюдения больных фтизиатрами. Выделяют специальную VII диспансерную группу с подгруппами А, Б, В.

К подгруппе А относятся больные с впервые установленным саркоидозом в активной фазе и в фазе текущего рассасывания, а также (по аналогии с принятой во фтизиатрии терминологией) обострения процесса во время пребывания в этой группе (либо вскоре после успешного лечения, либо после спонтанной регрессии). При благоприятном течении заболевания наблюдение составляет 2 года. По завершении лечения контрольное обследование проводится не реже одного раза в 3 месяца в течение перво-

го года и не реже одного раза в 6 месяцев на втором году. Затем пациентов переводят в подгруппу В. Те, у кого возникло обострение, продолжают лечиться в подгруппе А до ликвидации активности заболевания.

При затяжном, хроническом, волнообразном процессе с повторными обострениями при прогрессировании патологии пациенты переводятся в подгруппу Б. В ней наблюдаются больные с неблагоприятным течением саркоидоза. Эти пациенты нуждаются в систематическом патронаже, подборе разноплановой терапии. К этой же подгруппе относятся и люди с длительной стационарной рентгенологической картиной. Они должны проходить рентгенологический контроль 2 раза в год пожизненно. В случае рецидива болезни общая продолжительность наблюдения составляет в среднем 3 года.

В группе В наблюдаются лица с полной регрессией (могут быть сняты с учета через 2 года) или стойкой стабилизацией процесса при малых или умеренных остаточных изменениях (могут быть сняты с учета через 3–5 лет).

Если имеются отягчающие болезнь обстоятельства, их надо наблюдать пожизненно с периодическим рентгеновским контролем 1 раз в год. При благоприятном течении заболевания продолжительность контроля составляет 4 года. После лечения контрольное обследование проводится не реже 1 раза в год.

КРИТЕРИИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

О том, что человек здоров, можно говорить лишь после 4 лет полного клинического благополучия. Должны союдаваться следующие признаки:

1. Длительное и стойкое отсутствие клинических симптомов и функциональных расстройств, сохраненная трудоспособность.
2. Нормальные показатели гемограммы, СОЭ, белковых фракций, восстановление туберкулиновой чувствительности.
3. Отсутствие или ликвидация поражений кожи, бронхов, наружных лимфатических узлов и др.
4. Нормальная рентгенологическая картина легких и их корней или наличие незначительных фиброзно-склеротических изменений в них без тенденции к нарастанию.

Тестовый контроль

1. Критерии синдрома Лёфгрена:

- а) плеврит;
- б) узловатая эритема;
- в) полиартрит (-алгия);
- г) полисерозит;
- д) лихорадка;
- е) двусторонняя лимфоаденопатия корней лёгких;

ж) конъюнктивит .

2. Саркоидоз — это:

а) патологический процесс в легких, характеризующийся воспалением и прогрессирующим фиброзом легочной интерстициальной ткани, дезорганизацией структурных единиц паренхимы, нарастанием дыхательной недостаточности;

б) заболевание аутоиммунной природы с вовлечением в патологический процесс базальных мембран сосудов и почек;

в) хроническое мультисистемное относительно доброкачественное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием во многих органах гранулем, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов;

г) заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием некротизирующихся гранулем вокруг бронхов различного калибра с последующим ателектазом соответствующих участков легкого.

3. Составьте для пациента с саркоидозом диагностический план в правильной последовательности:

а) туберкулиновые кожные пробы;

б) физикальное обследование;

в) прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки; КТ;

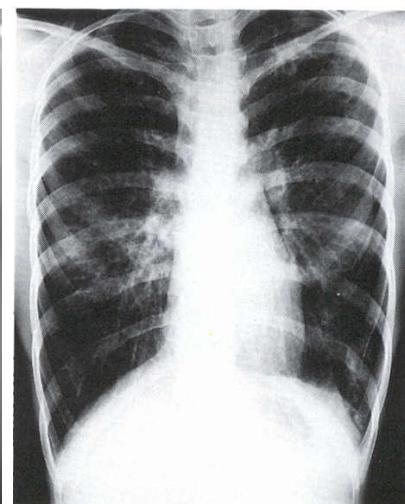
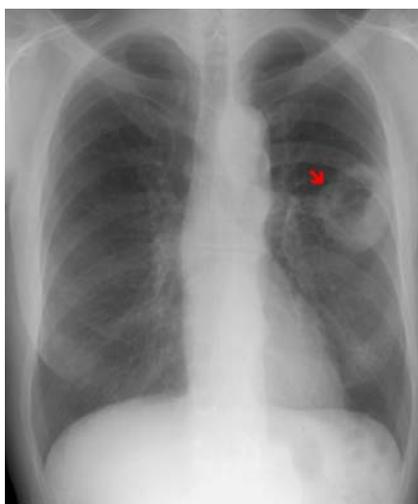
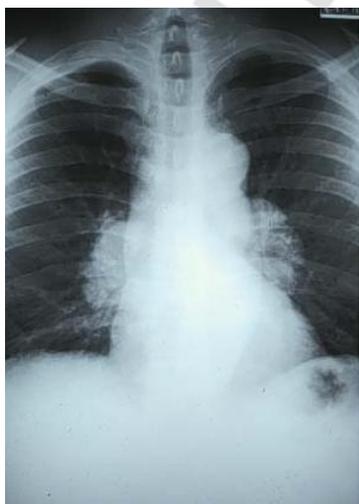
г) сбор анамнеза (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы)

д) клинический анализ крови, биохимический анализ крови (кальций, печеночные ферменты, креатинин, мочевины), общий анализ мочи.

4. Сопоставьте клинические проявления саркоидоза со стадиями заболевания (по классификации А. Г. Хоменко и др., 1982):

- | | |
|---|----------------|
| а) генерализованный саркоидоз; | 1) I стадия; |
| б) поражение внутригрудных лимфоузлов и легочной ткани; | 2) IV стадия; |
| в) поражение легких без поражения внутригрудных лимфоузлов; | 3) III стадия; |
| г) двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов; | 4) II стадия. |

5. Какая из рентгенограмм соответствует 1 стадии саркоидоза?



а

б

в

6. Распределите клинические проявления саркоидоза по частоте их встречаемости в порядке убывания:

- а) поражение лимфатических узлов;
- б) поражение кожи;
- в) поражение легких ;
- г) поражение глаз;
- д) поражение суставов;
- е) поражение сердца.

7. Саркоидоз чаще встречается:

- а) в подростковом возрасте;
- б) 20–30 лет;
- в) 50–60 лет;
- г) детском возрасте;
- д) старческом возрасте.

8. Лекарственные препараты, которые могут использоваться в качестве базисного лечения саркоидоза легких:

- а) иммунодепрессанты и цитостатики (азатиоприн);
- б) противомаларийные препараты (плаквенил);
- в) д-пенициламин;
- г) глюкокортикоиды (преднизолон);
- д) ипратропиум бромид;
- е) противотуберкулезные препараты (изониазид).

9. К важным изменениям в биохимическом анализе крови при саркоидозе относятся:

- а) уровень кальция (гиперкальциемия);
- б) щелочная фосфатаза;
- в) общий белок;
- г) печеночные ферменты (АЛТ, АСТ);
- д) глюкоза.

10. Показаниями к назначению длительной терапии глюкокортикостероидами при саркоидозе являются:

- а) синдром Лёфгрена;
- б) поражение глаз;
- в) поражение суставов;

- г) нарастающее ухудшение на рентгенологической картине;
- д) тяжелое поражение нервной системы.

Задача. Пациент А., 31 год, поступил в отделение ревматологии (переведен из отделения гнойной хирургии) с жалобами на болезненные узловатые образования на голеньях, боли и припухание голеностопных суставов и суставов стоп, повышение температуры тела до 40 °С (постоянная и ничем не сбивалась), озноб, потливость, потерю веса за 2 недели на 8 кг.

Заболел около 2 недель назад. После перегрева и интенсивной физической нагрузки заметил на передней поверхности правой голени гиперемизированное болезненное пятно, повышение температуры до 37 °С, обратился к врачу в поликлинику. Хирургом был поставлен диагноз «рожистое воспаление» и назначена антибактериальная терапия (азитромицин) и мазь окопника с димексидом местно. Пациент наблюдался амбулаторно 2 недели. За период лечения состояние постепенно ухудшалось: появились боли в суставах стоп, температура тела нарастала. Из-за болей в ногах стало очень трудно передвигаться. Через 3 дня была увеличена доза антибиотика, спустя еще 2 дня назначен курс УФО-терапии. После 2 сеансов УФО-терапии появилось такое же пятно на второй ноге, температура — 40–41 °С, а из-за болей в голеностопных суставах и голеньях пациент не смог самостоятельно передвигаться. С диагнозом «рожистое воспаление» был госпитализирован в гнойное хирургическое отделение. Ему были назначены антибиотики: цефтриаксон (2 г/сут) в/в, азитромицин (500 мг) перорально, дезинтоксикационная терапия. Однако самочувствие не улучшалось. После консультации ревматолога пациент был переведен для дальнейшего обследования и лечения в отделение ревматологии.

При осмотре: пациент нормального телосложения. Вес 74 кг, рост 182 см. Положение пассивное (не может ходить из-за болей в суставах и голеньях). Кожные покровы обычного цвета. Температура — 40 °С.

Над легкими перкуторно — легочный звук, аускультативно — дыхание везикулярное. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичны, приглушены. АД — 140/100. ЧСС — 110, пульс — 110 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул послабляющий (вследствие лечения антибиотиками), диурез в норме.

При пальпации отмечается болезненность, припухание, повышение температуры над голеностопными суставами. На обеих голеньях есть узловатые плотные и болезненные на ощупь образования синюшно-красного цвета размером со сливу.

В общем анализе крови: эритроциты — $3,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 95 г/л, лейкоциты — $10,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 64 мм/ч. В общем анализе мочи патологии не выявлено.

Биохимический анализ крови: СРБ — 105 мг/л, АЛТ — 75 ЕД/л, АСТ — 56 ЕД/л.

На ЭКГ — синдром ранней реполяризации желудочков. Р-графия ОГК — увеличение внутригрудных лимфоузлов с 2 сторон, больше слева. Очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

Сформулируйте предварительный диагноз. Составьте план обследования. Назначьте лечение.

Ответы: 1 — б, в, д, е; 2 — в; 3 — г, б, д, в, а; 4 — а-2, б-4, в-3, г-1; 5 — а; 6 — а, в, д, б, г, е; 7 — б; 8 — а, б, г; 9 — а, г; 10 — б, г, д.

Литература

1. *Борисов, С. Е.* Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 1995. 28 с.
2. *Борисов, С. Е.* Дифференциальная диагностика саркоидоза / С. Е. Борисов // Вестник НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова. 1999. Вып.1. С. 34–39.
3. *Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания : пособие для фтизиатров и пульмонологов / С. Е. Борисов [и др.] // Пробл. туб. 2003. № 6. С. 51–64.*
4. *Бородин, Г. Л.* Саркоидоз органов дыхания в Республике Беларусь / Г. Л. Бородин // Туберкулез сегодня : материалы VII российского съезда фтизиатров. М. : БИНОМ, 2003. С. 340.
5. *Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях / А. А. Визель [и др.] // Пульмонология. 2003. № 3. С. 74–79.*
6. *Дмитриева, Л. И.* Саркоидоз органов дыхания : вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики / Л. И. Дмитриева, И. Э. Степанян // Вестник рентгенологии и радиологии. 1998. № 4. С. 33–39.
7. *Озерова, Л. В.* Саркоидоз : диагностика, клиника, течение и лечение / Л. В. Озерова // Пробл. туб. 1995. № 4. С. 51–54.
8. *Самцов, А. В.* Саркоидоз / А. В. Самцов, М. М. Илькович, Н. С. Потекаев. СПб. : Невский диалект, 2001. 158 с.
9. *Хоменко, А. Г.* Саркоидоз органов дыхания (диагностика и терапия) / А. Г. Хоменко // Клин. мед. 1983. № 12. С. 129–134.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Учебный материал.....	4
Эпидемиология.....	5
Этиология.....	6
Морфопатогенез.....	7
Классификация.....	9
Клиническая картина.....	10
Диагностика и дифференциальная диагностика.....	14
Маркёры активности саркоидоза.....	18
Критерии окончательного диагноза.....	20
Течение и прогноз.....	21
Лечение.....	22
Немедикаментозные методы реабилитации.....	26
Диспансеризация.....	26
Критерии выздоровления.....	27
Тестовый контроль.....	27
Литература.....	31