

# САРКОИДОЗ

Саркоидоз — системный и относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидно-клеточных неказеифицирующих гранулём. Преобладают внутригрудные проявления этого заболевания, описаны поражения всех органов и систем, кроме надпочечника.

**Синонимы:** Бека болезнь ◊ Бека саркоид ◊ Бенье–Бека–Шауманна синдром ◊ Бенье–Бека–Шауманна болезнь ◊ Шауманна синдром ◊ Гранулематоз доброкачественный ◊ Лимфогранулематоз доброкачественный ◊ Ретикулоэндотелиоз эпителиоидно-клеточный хронический ◊ Шауманна доброкачественный лимфогранулематоз.

**МКБ-10: D86** Саркоидоз; **D86.0** Саркоидоз лёгких; **D86.1** Саркоидоз лимфатических узлов; **D86.2** Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов; **D86.3** Саркоидоз кожи; **D86.8** Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций; Иридоциклит при саркоидозе **+(H22.1\*)**; Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе **+(G53.2\*)**; Саркоидная(ый): артропатия **+(M14.8\*)**; миокардит **+(I41.8\*)**; миозит **+(M63.3\*)**; **D86.9** Саркоидоз неуточнённый.

## Эпидемиология

Вновь выявленные случаи чаще регистрируются в возрасте 20–50 лет с пиком в 30–39 лет, 2/3 пациентов — женщины. Заболеваемость саркоидозом в России составляет 3,0 на 100 000 населения. Распространённость саркоидоза в разных странах и разных этнических группах колеблется от 5 до 100 на 100 тыс. населения. Саркоидоз реже встречается в детском возрасте и у пожилых. У детей до 4 лет редко встречаются внутригрудные поражения. Отмечены случаи семейного саркоидоза. Вероятность возникновения саркоидоза и тяжесть его течения связывают с генами гистосовместимости HLA; генами АПФ, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , рецепторов к витамину D и др.

## Профилактика

Профилактика саркоидоза не разработана, поскольку его этиология не известна. Существует 3 группы факторов, которые могут привести к образованию гранулём: 1) бактерии, грибы и паразиты; 2) продукты растений и животных (пыльца, споры, белки); 3) соединения металлов. Потенциальными триггерами развития саркоидоза считают *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, а также ряд вирусов (включая вирус простого герпеса и аденовирусы). Роль *M. tuberculosis* обсуждается, но прямой связи с туберкулёзом не установлено. Больные саркоидозом требуют изоляции от инфекционной патологии, поскольку у них имеются как обусловленные самим заболеванием нарушения иммунитета, так и иммунодепрессия, вызванная ГКС и цитостатиками.

## Скрининг

В странах с распространёнными профилактическими лучевыми исследованиями (чаще через фтизиатрическую службу) выявляют внутригрудные формы заболевания даже на доклинических стадиях (до 60% всех вновь выявленных). По обращению происходит выявление больных с суставным синдромом, узловой эритемой, неврологической патологией, атритмиями. Наиболее часто саркоидоз выявляют фтизиатры, пульмонологи, онкологи, ревматологи, дерматологи, врачи общей практики.

## Классификация

По течению — острый, подострый, хронический. В соответствии с внутригрудными рентгенологическими изменениями саркоидоз подразделяют на стадии.

- 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.
- I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима лёгких не изменена.
- II. Лимфаденопатия корней лёгких и средостения. Патологические изменения паренхимы лёгких.
- III. Патология лёгочной паренхимы без лимфаденопатии.
- IV. Необратимый фиброз лёгких.

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

## Диагностика

### Анамнез и физикальное обследование

Саркоидоз является «диагнозом исключения» с последующим гистологическим подтверждением.

- **Анамнез.** При сборе анамнеза следует установить наличие признаков артритов (с поражением голеностопов, мелких суставов рук и ног), узловой эритемы, снижение зрения, сроки прохождения последнего лучевого профилактического исследования.
- **Осмотр.** Выявляют узловатую эритему, саркоидоз кожи в виде пурпурных плотных бляшек; проявления на лице — lupus pernio («озноблённая волчанка») — часто сочетаются с поражением костей, с хроническим прогрессирующим поражением лёгких.
  - ✦ При остром течении (чаще лучевые стадии I–II) характерен синдром Лёфгрена (до 30%): лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких, полиартралгия и узловатая эритема (синдром Лёфгрена в 80% случаев предполагает спонтанную ремиссию без гормональной терапии); значительно реже синдром Хеерфорда–Валденстрёма: лихорадка, увеличение околушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла, признак доброкачественного течения саркоидоза).
  - ✦ При хроническом течении (чаще лучевые стадии II–IV) проявления вариабельны.
- **Жалобы:** усталость, слабость, утомляемость (до 90%), непродуктивный кашель, дискомфорт и боль в грудной клетке, боль в суставах, снижение зрения, одышка смешанного или инспираторного характера, сердцебиения.
- **Физикальное обследование:** лёгочные проявления скудные и нетипичные (жёсткое дыхание, сухие хрипы), расширение перкуторно определяемых границ средостения; увеличение перкуторно определяемых размеров печени, селезёнки. Паралич лицевого нерва, периферические нейропатии. Аритмии, возникшие без предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы (остановка сердца при саркоидозе, как причина внезапной смерти).

### *Лабораторные и инструментальные исследования*

- **Кровь.** Проводят клинический анализ крови, биохимические исследования. В периферической крови: лейкопения, лимфопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, гиперкальциурия, гиперкальциемия; повышение концентрации АПФ в сыворотке крови и лаважной жидкости.
- **Лаважная жидкость:** соотношение лимфоцитов CD4/CD8 более 3,5 (чувствительность 53%, специфичность 94%). При выявлении и при каждом обострении обязательно исследуют мокроту или лаважную жидкость на микобактерии туберкулёза (не менее 3 образцов).

- **Проба Квейма–Зильгибаха:** внутрикожное введение пастеризованной суспензии селезёнки, поражённой саркоидозом. Биопсия папулы, образующейся в месте введения через 4–6 нед, выявляет характерные гранулёмы. Стандартный антиген Квейма отсутствует.
- **Инструментальные данные**
  - ◇ **Рентгенография** органов грудной клетки необходима на этапе выявления, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) — на этапе первичного и динамического обследования проводится для выявления основных лучевых синдромов: внутригрудная лимфаденопатия, симптом «матового стекла», синдром лёгочной диссеминации, локальные тени, фиброз и буллы, уплотнение плевры. Рентгенография кистей рук: костные кистозные образования. КТВР органов брюшной полости: гепато-и/или спленомегалия.
  - ◇ **Исследование функции дыхания:** на ранних стадиях синдром обструкции дистальной части бронхиального дерева [снижение мгновенной объёмной скорости —  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$ ], позднее снижение ЖЕЛ, ОЕЛ и диффузионной способности лёгких — DLco.
  - ◇ **ЭКГ.** На ЭКГ нарушения ритма и проводимости. При первичном обследовании: ЭКГ-мониторинг по Холтеру, МРТ-обследование и при саркоидозе ЦНС, печени, сердца — выявление фокусов, скоплений гранулём.
  - ◇ **Бронхоскопия.** При бронхоскопии выявляются синдромы сдавления бронхов, расширение карины.
  - ◇ **Биопсия.** Трансбронхиальная или трансторакальная видеоторакоскопическая биопсия лёгких или внутригрудных лимфатических узлов, биопсия кожи, печени, периферических лимфатических узлов выявляют характерные гранулёмы: дискретная, компактная, неказеифицирующая эпителиоидно-клеточная гранулёма, состоящая из высокодифференцированных мононуклеарных (однойдерных) фагоцитов (эпителиоидных и гигантских клеток) и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения (астероидные тельца и тельца Шауманна). Центральная часть гранулёмы состоит преимущественно из CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, тогда как CD8<sup>+</sup>-лимфоциты представлены в периферической зоне.

### *Дифференциальный диагноз*

Дифференциальный диагноз саркоидоза до момента гистологической верификации основан на исключении других заболеваний, перечень которых определяется преимущественной локализацией процесса.

- При внутригрудной лимфаденопатии исключают туберкулёз, лимфомы и другие опухоли лёгких и средостения.
- При синдроме лёгочной диссеминации исключают туберкулёз, опухолевые диссеминации, профессиональные заболевания, альвеолиты, поражения лёгких при заболеваниях системы соединительной ткани.
- При суставном синдроме исключают ревматоидный артрит и другие болезни системы соединительной ткани, а также более редкие симптомокомплексы, сходные с саркоидозом (синдром Блау — семейное мультисистемное гранулематозное воспаление, синдром Пертеса—Юнглинга — хронический доброкачественный гранулёматоз).
- Сходство с системным саркоидозом имеет болезнь Эрдхайма—Честера — редкий мультисистемный гистиоцитарный синдром неизвестной этиологии, поражающий обычно взрослых. Гистиоцитарная инфильтрация вызывает боль в костях, ксантелазму и ксантому, экзофтальм, несахарный диабет, интерстициальные изменения в лёгких.
- При развитии изолированного паралича лицевого нерва или паралича Белла саркоидоз необходимо отличать от синдрома Мелькерссона—Розенталя — редкой патологии, характеризующейся триадой из припухания лица и губ, рецидивирующего паралича лицевого нерва и складчатого языка.
- При поражении глаз дифференциальную диагностику проводят прежде всего с туберкулёзными иридоциклитом и увеитом.
- В дифференциальную диагностику саркоидоза входит также спленомегалия различного генеза.
- При поражении ЦНС дифференциальный диагноз проводят с опухолевыми поражениями и туберкуломами головного мозга, которые имеют сходство с «саркоидомами» — скоплениями гранулём, образующих фокусы на КТВР- и МРТ-сканах.
- Саркоидоз включён в перечень дифференциально-диагностических заболеваний при синдроме внезапной смерти (саркоидоз сердца), при метроррагиях (саркоидоз матки), при семиномах (саркоидоз яичка и придатков), при галакторее неясного генеза (саркоидоз гипофиза).

Показания к консультации других специалистов:

- фтизиатр: при первичном выявлении с внутригрудным поражением (лимфаденопатии и/или диссеминация) — исключение туберкулёза (бактериоскопия мокроты или промывной жидкости бронхов с окраской по Цилю—Нильсену, посев мокроты на кислотоупорные палочки; внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ и 100 ТЕ);

- торакальный хирург (эндохирург, бронхолог): проведение биопсии — трансторакальной, трансbronхиальной;
- офтальмолог: при первичном выявлении, при снижении остроты зрения — осмотр радужки, глазного дна;
- кардиолог: при нарушениях ритма, изменении на ЭКГ; показан ЭКГ-мониторинг по Холтеру;
- невролог: при развитии неврологических нарушений;
- дерматолог: при наличии кожных проявлений (кроме узловой эритемы);
- ревматолог: при доминировании суставного синдрома и деформации суставов.

## Лечение

**Цель лечения** — предупреждение и устранение состояний, угрожающих здоровью и жизни больного в зависимости от преобладающей локализации саркоидоза. Этиотропная терапия не разработана.

**Показания к госпитализации:** краткосрочная госпитализации при первичном обследовании для проведения инвазивной диагностики (биопсии); тяжёлые нарушения внешнего дыхания, недостаточность органов и систем II степени тяжести и выше; подбор лечения при резистентности к лечению в амбулаторных условиях.

**Немедикаментозное лечение** (режим, диета). Рекомендуются оздоровление образа жизни и рабочего места, исключение стрессов, отсутствие гиперинсоляции. Разгрузочная диетотерапия применяется в России при 1-й и 2-й рентгенологических стадиях саркоидоза лёгких (отмечено её иммунокорректирующее влияние, стимуляция коры надпочечников и антиоксидантный эффект). Возможно её сочетание с гормональным лечением.

## Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение показано только больным с изначально выраженной и/или прогрессирующей дыхательной недостаточностью, поражением глаз, сердца, нервной системы, недостаточностью органов и систем II степени тяжести и выше. В остальных случаях после постановки диагноза рекомендуется наблюдение в амбулаторных условиях каждые 3–6 мес с рентгенологическим и функциональным контролем, с консультацией специалистов в соответствии с локализацией поражения. В этот период применяют внутрь витамин Е (200–400 мг/сут), при болевом и суставном синдроме — нестероидные противовоспалительные препараты (лучше пролонгированного действия).

Синдром Лёфгрена (хороший прогностический признак<sup>С</sup>) не является прямым показанием для начала гормональной терапии. При яв-

ном прогрессировании и появлении внелёгочных поражений начинают лечение ГКС.

### Глюкокортикоиды

- ГКС [1]<sup>В</sup> применяют из расчёта 0,5–1,0 мг/кг, или же 20–40 мг/сут *per os* на 2–3 мес, затем снижение до поддерживающей дозы в 5–15 мг/сут, которая продолжает подавлять воспаление, но лишена многих токсических эффектов (ещё 6–9 мес); больные должны получать лечение и далее, если сохраняются гиперкальциемия и гиперкальцийурия, обезображивающие поражения кожи, имеются проявления саркоидоза глаз (применение системных и местных препаратов), саркоидоз сердца, нервной системы.
- При рецидивах саркоидоза, которые особенно вероятны через 3–4 месяца после отмены гормонов, возобновляют лечение по тем же схемам или применяют «пульс-терапию» внутривенным введением метилпреднизолона по 3 г/сут в течение 3 дней остро-го рецидива.
- Наряду с преднизолоном возможно использование урбазона<sup>®</sup>, метилпреднизолона, тетрациклина с триамцинолоном (палькортон), дексаметазона, бетаметазона в дозировках, эквивалентных преднизолону (20–40 мг). При гормональном лечении рекомендуют белково- и калийсодержащие диеты, витамины, диуретики, ограничение приёма жидкости, поваренной соли, острых блюд. Кроме того, свою эффективность доказала и прерывистая терапия гормонами в тех же дозах через день и даже через 2 дня. Прерывистое применение стероидов возможно и на этапе поддерживающей терапии.
- Только при плохой переносимости пероральных ГКС возможно применение триамцинолона пролонгированного действия для внутримышечного введения. При внелёгочном саркоидозе (без лёгочного поражения) глаз, нервной системы, верхних дыхательных путей 60–80 мг/сут назначают на долгое время до очевидного эффекта, а при саркоидозе периферических лимфатических узлов, селезёнки, подчелюстных слюнных желез — 20–30 мг.
- Доказательная база положительного влияния гормональной терапии в течение более 2 лет на дальнейшее прогрессирование болезни отсутствует. Системные стероиды достоверно улучшают состояние больных с II и III стадиями саркоидоза среднетяжёлого и тяжёлого течения, тогда как при стадии I достоверных отличий в сравнении с нелечеными — нет [2]<sup>В</sup>.

<sup>®</sup> В РФ не зарегистрирован.

- **Ингаляционные стероиды** [1]<sup>С</sup> при саркоидозе находятся на этапе изучения (беклометазон, будесонид, флутиказон), их назначают как препараты первой линии либо на этапе отхода от системных стероидов, либо пациентам с непереносимостью системных стероидов. Наибольшее число наблюдений относится к будесониду, который применяли 2 раза в сутки по 800 мкг и выше. Отмечена целесообразность последовательного и комбинированного применения системных и ингаляционных ГКС при саркоидозе стадии II и выше.
- **Другие формы местного применения кортикостероидов.** При саркоидозе гортани применяют местное введение ГКС. Гормональные мази и кремы используют при саркоидозе кожи, а при саркоидозе глаз — капли, содержащие ГКС.

**Противомаларийные препараты** [3]<sup>В</sup> — 4-аминохинолоны—хлорохин и гидроксихлорохин. Хлорохин назначают по 0,25 г 2–3 раза в день в течение 2–6 мес в качестве монотерапии, в сочетании с тисульфатом натрия и при снижении дозы ГКС. Хлорохин применяют при гиперкальциемии, нейросаркоидозе, при хронических формах саркоидоза лёгких. Гидроксихлорохин применяют в дозе 200 мг через день в течение 9 мес, рекомендуют для лечения саркоидоза кожи и костей, а также при гиперкальциемии.

**Метотрексат** [3]<sup>В</sup> — антагонист фолиевой кислоты с противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, цитотоксический агент, который достаточно широко используется при хроническом течении саркоидоза. Он может быть эффективен при различных проявлениях заболевания, как при хроническом саркоидозе лёгких, так и кожи. Метотрексат назначают 1 раз в неделю внутрь или внутримышечно в дозе 7,5–20 мг в течение 1–6 мес и до 2 лет пациентам с недостаточным эффектом ГКС или их непереносимостью. Его используют самостоятельно, либо для снижения дозы ГКС.

**Циклоспорин А** [3]<sup>В</sup> — иммунодепрессант, тормозящий реакции клеточного и гуморального иммунитета, зависящие от Т-лимфоцитов — предупреждает активирование лимфоцитов, ингибируя выделение лимфокинов. Его положительный эффект проявляется в тех случаях, когда нет альвеолита, обусловленного CD4 лимфоцитами. Применяют при рефрактерности к системным стероидам.

**Азатиоприн**<sup>С</sup> — аналог пуринов — цитостатик и иммунодепрессант азатиоприн блокирует клеточное деление в результате конкуренции с естественными пуриновыми основаниями ДНК и РНК. Препарат назначают внутрь в дозе 2–3 мг/кг/сут, но не более 250 мг в день, может быть использован одновременно с ГКС или без них.

Курс лечения может составлять до 6 мес с последующими перерывами на 3–4 мес.

**Циклофосфамид, колхицин** назначают при рефрактерном к стероидам саркоидозе.

**Нестероидные противовоспалительные препараты**<sup>C</sup> целесообразны в лечении острых артритов и миалгии при синдроме Лёфгрена, но не играют никакой роли при прогрессирующем лёгочном саркоидозе.

Фактор некроза опухолей. Влияние на образование и выброс фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) — один из методов лечения саркоидоза, поскольку TNF- $\alpha$  играет значительную роль в образовании гранулем и прогрессировании саркоидоза. Применяют также моноклональные АТ [4]<sup>B</sup> против TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, энбрель<sup>®</sup>, этанерцепт<sup>®</sup>).

**Пентоксифиллин**<sup>C</sup> применяют в качестве средства лечения активного саркоидоза лёгких вместе с гормонами и самостоятельно, дозировка 25 мг/кг в день в течение 6 мес.

**Антиоксиданты**<sup>D</sup>. Применяют тиосульфат натрия и витамин Е (200–500 мкг/сут).

Экстракорпоральные методы лечения<sup>C</sup>

- Плазмаферез рекомендован больным с гормональной зависимостью, плохой переносимостью гормонов, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), при рецидивирующем течении. Проводят 2–5 процедур с интервалом в 5–8 дней. За сеанс удаляют от 110 до 1200 мл плазмы, в качестве замены вводят изотонический раствор хлористого натрия или реополиглюкин.
- Кроме плазмафереза, при лечении больных саркоидозом используются лимфоцитозерез и экстракорпоральная модификация лимфоцитов<sup>C</sup>, суть которых заключается в дробном выделении из 1,5–2 л крови центрифугата, содержащего 0,8–2,5 млрд лимфоцитов и дальнейшей их инкубации с 30–60 мг преднизолона (из расчёта 30 мг преднизолона на 1–1,5 млрд лимфоцитов) в термостате в течение 2 ч при температуре 37 °С. Цель метода — создание в малом объёме (300–450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счёт этого — наиболее полного насыщения рецепторов лимфоцитов ГКС. Кроме этого, данная методика позволяет в процессе проведения операции удалять из сосудистого русла до 1 л плазмы. Возмещение жидкости осуществляется физиологическим раствором или реополиглюкином. Курс лечения состоит из 3 процедур с интервалом 7 дней.

<sup>®</sup> В РФ не зарегистрирован.

## Обучение пациента

Доведение до пациента доступных знаний о саркоидозе [что это не туберкулёз, что он не заразен; что это не опухоль (созвучность с «саркомой» настораживает пациентов); что лечение направлено на следствие, а не на причину]. Важно исключение стрессов, здоровое питание, исключение гиперинсоляции, изоляция от инфекций. В некоторых случаях нужна помощь психотерапевта.

## Дальнейшее ведение

Наблюдение больного саркоидозом ведёт врач общей практики или пульмонолог, или сотрудник саркоидозного центра. Обеспечивается изоляция от инфекционных болезней (при лечении ГКС и иммунодепрессантами — строгая изоляция). Впервые выявленные больные с активными формами саркоидоза любой локализации в течение первого года посещают врача каждые 3 месяца, второй год наблюдения — каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения: при благоприятном течении — 2 года. При обострениях и рецидивах: первый год — каждые 3 месяца, второй год — каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения при рецидивирующем течении — 3 года и более. Лица с клинически излеченным саркоидозом (неактивный саркоидоз): первый год наблюдения — 1 раз в 6 месяцев, второй год наблюдения — 1 раз в 12 мес. Снимать с учёта больных не рекомендуется из-за волнообразного течения саркоидоза. Рентгенограммы и томограммы делают при выявлении; впоследствии через 1 мес после начала лечения, затем через 3, 6, 12 мес в течение первого года наблюдения; в течение второго и третьего годов — 1 раз в 6 мес (при отсутствии обострений).

## Прогноз

- При остром течении саркоидоза с синдромом Лёфгрена, возникшем в молодом возрасте, прогноз благоприятный, вероятность спонтанной ремиссии до 90%.
- При бессимптомном течении саркоидоза с рентгенологическими стадиями I–II прогноз благоприятный, вероятность спонтанной ремиссии до 70%.
- При внутригрудном саркоидозе с симптомами дыхательной недостаточности при рентгенологических стадиях II–III (особенно при выявлении заболевания в возрасте старше 40 лет) прогноз неблагоприятный, вероятность спонтанной ремиссии не более 30%.
- При рентгенологической стадии саркоидоза IV вероятность спонтанной ремиссии отсутствует, формируется «сотовое лёгкое».
- При поражении сердца постоянно существует угроза внезапной смерти вследствие поражения проводящей системы сердца.

- Применение ГКС облегчает состояние больного, приводит к длительной или краткосрочной ремиссии, но не влияет на 10-летний прогноз течения заболевания.

### Литература

1. *Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M.* Statement on sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16. – N 2. – P.149–173.
2. *Paramothayan N.S., Jones P.W.* Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – N 2. – Rev. CD001114.
3. *Paramothayan S., Lasserson T., Walters E.* Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis // *Ibid.* – 2003. – Vol. 3. – Rev. D003536.
4. *Stokes D.G., Kremer J.M.* Potential of tumor necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 33, N 1. – P. 1–18.