

А.А. Визель

Саркоидоз: обзор работ последних лет

ГОУ ВПО "Казанский медицинский университет" Росздрава: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A. Visel

Sarcoidosis: review of recent knowledge

Key words: sarcoidosis, enzymes, chemokines, lung function, quality of life, corticosteroids, alternative treatment.

Ключевые слова: саркоидоз, ферменты, хемокины, функция внешнего дыхания, качество жизни, глюкокортикостероиды, альтернативные методы лечения.

Саркоидоз — мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4⁺) и макрофагов и образованием в них эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов. Методы его лечения еще не обоснованы окончательно.

В реальной международной клинической практике врачи чаще всего действуют в соответствии с международным соглашением по саркоидозу 1999 г. [1]. В 2005 г. Европейское респираторное общество (ERS) выпустило монографию "Sarcoidosis" [2], которая доступна на сайте ERS для зарегистрированных пользователей. Книга, как и соглашение, носит характер обзора с осторожными рекомендациями. Для русскоговорящих врачей уже много лет функционирует сайт www.sarcoidosis.by.ru, где Александр Белоусов самоотверженно размещает зарубежные и отечественные публикации. Там доступна и наша монография в полнотекстовом режиме [3]. Современная точка зрения фтизиопульмонологической школы представлена в пособии для фтизиатров и пульмонологов, подготовленном С.Е. Борисовым и соавт. [4]. Руководством к действию для врачей может быть публикация Е.И. Шмелева [5], возглавляющего отдел гранулематозных болезней Центрального НИИ туберкулеза РАМН.

Однако вопросы этиологии и лечения саркоидоза по-прежнему остаются открытыми. Исследования, описания клинических случаев, разработка новых и усовершенствование старых методов лечения являются предметом многих публикаций последних лет. В декабре 2008 г. Национальная медицинская библиотека США насчитывала 20 659 источников по саркоидозу, из которых 1 903 работы были опубликованы в 2008 г. В материалы последнего конгресса ERS, прошедшего в октябре 2008 г. в Берлине, вошли 107 тезисов работ по проблемам саркоидоза.

На сайте *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) содержатся сведения о 49 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, из которых в 21 продолжается набор пациентов. Их тематика весьма разнообразна: применение атровастатина в лечении саркоидоза, пластыри с никотином при

саркоидозе, абатацепт при саркоидозе, роль генетических факторов.

Постоянно обсуждается потенциальная связь саркоидоза и туберкулеза. Оценка уровня высвобожденного интерферона- γ (IGRA) может применяться при саркоидозе для оценки значимости *Mycobacterium tuberculosis* как инфекционного фактора и дифференциальной диагностики между саркоидозом и туберкулезом. В исследовании A. Gogali et al. 12 больным саркоидозом были проведены туберкулиновые пробы и тест IGRA (*Quantiferon-TB Gold*) [6]. Положительный ответ на туберкулин был получен у 3 из 12 больных. Однако в одном случае (размер папулы — 10 мм) был семейный контакт с больным туберкулезом, а в другом (размер папулы — 25 мм) на рентгенограмме имелись признаки перенесенного ранее туберкулеза (рубцовые изменения на верхушке) в сочетании с признаками саркоидоза (2-сторонняя лимфаденопатия корней легких). У 3-го больного папула составила 7 мм. У первых 2 пациентов IGRA был положительным, а у 3-го — отрицательным. Результат теста был отрицательным у 9 остальных больных (включая 2 человек, контактировавших с источником туберкулезной инфекции, но имевших отрицательную туберкулиновую пробу). IGRA показал высокую специфичность, поскольку был отрицательным у всех 9 больных саркоидозом с отрицательной туберкулиновой пробой. Авторы заключили, что IGRA указывает на отсутствие связи между микобактерией туберкулеза и саркоидозом и может быть дополнительным критерием дифференциальной диагностики.

Многие публикации посвящены оценке значимости ферментов и маркеров при саркоидозе. Триптаза — фермент, вырабатываемый активированными тучными клетками и считающийся маркером их активации, стал предметом отдельного исследования. E. Bargagli et al. установили достоверное повышение его концентрации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) на периферическом и альвеолярном уровне одновременно с увеличением количества тучных клеток у больных саркоидозом в сравнении со здоровыми [7]. Это исследование подтвердило гипотезу о возможности вовлечения тучных клеток в иммунопатогенез саркоидоза. Изучение хитотриозидазы

показало значимость ее уровня в сыворотке крови как маркера активности саркоидоза. Хитотриозидаза в избытке вырабатывается макрофагами жиросодержащих тканей. Повышение ее уровня происходит в сыворотке крови пациентов, страдающих саркоидозом, талассемией, висцеральным лейшманиозом. Этот фермент обладает эндохитиназной активностью и играет роль в защите против хитинсодержащих патогенов [8].

Уровень интерферона- γ (INF- γ)-индуцируемого протеина-10 (IP-10/CXCL10) и монокина, индуцированного INF- γ альвеолярных макрофагов ЖБАЛ, повышается при саркоидозе и экзогенном аллергическом альвеолите, но не при идиопатическом фиброзирующем альвеолите [9]. Высказано мнение о том, что они тормозят развитие фиброза.

Хемокины играют ключевую роль в перемещении клеток воспаления в легкие при саркоидозе, воспалительной болезни, опосредованной Т-хелперными клетками 1-го типа, характеризующейся CD4⁺-лимфоцитарным альвеолитом. *E. Kriegova et al.* использовали количественный метод полимеразной цепной реакции с применением обратной транскрипции для одновременной оценки мРНК-экспрессии 9 хемокинов (CCL2, CCL5, CCL15, CCL19, CCL22, CCL24, CXCL9, CXCL10, CXCL11) и 2 других молекул хемоаттрактантов (остеопонтина и хемерина) в клетках ЖБАЛ 61 больного саркоидозом и у 17 здоровых людей [10].

Исследование показало, что в клетках ЖБАЛ больных саркоидозом был выше уровень экспрессии мРНК CCL5 ($p = 0,0001$), CXCL9 ($p = 0,001$) и CXCL10 ($p = 0,0001$), в сравнении со здоровыми. В клетках больных острым саркоидозом уровень экспрессии мРНК всех хемокинов был ниже, чем у пациентов с хроническим саркоидозом, у которых этот показатель был повышен ($p < 0,05$). мРНК-экспрессия CCL2 была выше у больных с более распространенным поражением легких, по данным рентгенографии (при сравнении стадии I со стадиями II и III). мРНК-экспрессия хемерина и остеопонтина не была повышена как в группе в целом, так и при разных стадиях патологии.

Фиколины – вещества, близкие к лектинам (белкам, способным высокоспецифично связывать сахара и распознавать некоторые бактерии). Уровень фиколина-3 достоверно был понижен в сыворотке крови больных саркоидозом в сравнении со здоровыми, что указывало на участие этих веществ в патогенезе саркоидоза [11].

Саркоидоз – системный гранулематоз, при котором генетические факторы могут играть важную роль в предрасположенности и течении. *R. Kieszko et al.* провели исследование функции полиморфизма генов фактора некроза опухоли (TNF) у 135 больных саркоидозом; была предпринята попытка установить возможную ассоциацию между полиморфизмом, восприимчивостью к болезни и ее прогнозом [12]. Было выявлено, что аллель TNF-A2 способствует защите от тяжелого течения саркоидоза, тогда как TNF-B1 повышает риск развития этой патологии.

Рецепторы врожденной невосприимчивости (иммунитета), колоколоподобные рецепторы-5 (*Toll-like receptor*, TLR-5), распознают флагеллин и, вероятно, важны в иммунном ответе против бактерий. На основании сравнения синдрома Лефгрена с "фиброзным саркоидозом" сделан вывод, что полиморфизм TLR-5 может способствовать развитию фиброза при саркоидозе [13].

L. Cervis et al. обследовали 92 больных саркоидозом и сопоставили данные функции внешнего дыхания (ФВД) с клеточным профилем ЖБАЛ [14]. Отношение CD4 / CD8 у больных с обструктивным паттерном было достоверно выше, чем при нормальном или рестриктивном паттерне. Неожиданным был тот факт, что количество некурящих пациентов было выше среди лиц с обструктивными нарушениями в сравнении с нормальным и рестриктивным паттернами. Следовательно, обструкция при саркоидозе не связана с фактором курения. Авторы заключили, что тип нарушений ФВД отчасти отражает цитологический профиль ЖБАЛ.

V. Vicinic et al. обследовали 134 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом, качество жизни которых оценивали с помощью вопросников *Life Events Scale*, *Holmes & Rahe Social Readjustment Rating Scale*, *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* [15]. По их мнению, саркоидоз – это болезнь, связанная со стрессом и вызывающая его. При хроническом саркоидозе у женщин доминирует эмоциональная неудовлетворенность. Как и при других патологиях, пациенты с саркоидозом создают собственные стратегии преодоления болезни. *M. Moffat et al.* провели перекрестный почтовый опрос 129 больных саркоидозом в Северо-Восточной Шотландии, в котором были использованы вопросники COPE, CRO (*Chronic Respiratory Questionnaire*), SF-36 (*Medical Outcomes Short Form*) и специфический вопросник по саркоидозу SHQ (*Sarcoidosis Health Questionnaire*). 69 больных прислали ответы (средний возраст – 55 лет (SD 10), мужчин было 10). Наиболее типичными способами справиться с болезнью были: обращение к религии – 12 %, активное преодоление – 11 %, положительная реинтерпретация и рост – 11 %, планирование – 10 %. У тех же больных была изучена связь между восприятием болезни и качеством жизни, связанным со здоровьем (КЖСЗ). Среди больных, воспринимающих свою болезнь как более серьезную, длительную и рецидивирующую, была тенденция к низкому КЖСЗ, как это ранее было установлено при других хронических болезнях [16, 17].

Среди клинических наблюдений, обсуждавшихся на Конгрессе ERS в Берлине (2008), можно отметить описание 7 случаев саркоидоза плевры, выполненное *P. Kukol et al.* [18]. Во всех случаях диагноз был гистологически подтвержден при видеоторакоскопической операции или при торакотомии. Авторы подчеркнули, что поражение плевры при саркоидозе встречается очень редко. Представленные результаты соответствовали данным литературы. В проведенном исследовании не было случаев спонтанной

ремиссии. Реакция на СКС была очень хорошей, препарат показал высокую эффективность.

Одновременное наличие саркоидоза и рака легких может затруднять диагностирование стадий. *S.Liman et al.* наблюдали 2 пациентов [19]. У 1-го больного было образование слева около корня легкого и 2-стороннее увеличение лимфатических узлов средостения и корней легких. При биопсии во время бронхоскопии была выявлена немелкоклеточная карцинома легких (NSCLC). В лимфатических узлах средостения, взятых при медиастиноскопии, были выявлены изменения, характерные для саркоидоза. Были проведены левая верхняя лобэктомия и иссечение лимфатических узлов средостения, причем во всех лимфоузлах были только гранулематозные изменения (T2N0M0). У 2-го пациента были 2 узла в легких и множество увеличенных лимфатических узлов средостения. Посредством биопсии лимфатических узлов лестничной мышцы был выявлен саркоидоз. Были назначены системные глюкокортикостероиды (сГКС). Спустя 7 мес. лимфатические узлы уменьшились, тогда как узел в правом легком увеличился. Трансторакальная игольная биопсия выявила NSCLC. Злокачественная инфильтрация встречалась во всех образцах лимфатических узлов, полученных при торакотомии (T2N2M0). Эти 2 случая очень сходны в клиническом отношении, но в 1-м случае в лимфатических узлах не было злокачественных клеток, а во 2-м — они были обнаружены.

Редкими являются публикации педиатров. В исследовании *N.Milman et al.* в течение 1979–1994 гг. были выявлены 46 детей с саркоидозом (моложе 16 лет) (все — этнические датчане, из них 24 мальчика) [20]. Полностью выздоровели 36 (78 %) детей; у 30 (65 %) была полная клиническая регрессия с медианой в 0,7 года от начала болезни; 2 из 46 (4 %) выздоровели, но с поражением органов (1-сторонняя потеря зрения, изменения на рентгенограммах); у 5 (11 %) сохранялась активная хроническая болезнь с полиорганым поражением и нарушением функции легких. 3 (7 %) пациента умерли вследствие саркоидоза центральной нервной системы (ЦНС) и острой миелоидной лейкемии, вызванной, вероятно, цитостатиками. Прогноз течения эритемы узловатой был хорошим, а поражения ЦНС — плохим.

P.Macedo et al. изучали проблему ведения больных с т. н. диффузными паренхиматозными легочными болезнями (ДПЛБ), к которым был отнесен и саркоидоз [21]. Члены Британского торакального общества разослали респондентам вопросники, к которым прилагалось описание 3 типичных клинических случаев. При рецидивирующем легочном саркоидозе у женщины с множественными сопутствующими заболеваниями половина респондентов предложили лечение различными иммуносупрессорами, тогда как другая половина — просто наблюдение. 42 % рекомендовали 57-летней пациентке при вновь выявленной ДПЛБ хирургическую легочную биопсию, тогда как такое же количество респондентов считали, что в ней нет необходимости. 80 % считали, что

требуется трансплантация, но 20 % высказались против нее. 50 % консультантов из районных больниц общего профиля выбрали хирургическую биопсию, тогда как в кардио-торакальных центрах — только 24 %. Пожилому мужчине, компьютерная томограмма которого соответствовала обычной интерстициальной пневмонии, $\frac{3}{4}$ экспертов предложили наблюдение, а $\frac{1}{4}$ — рекомендовали иммунодепрессанты. 11 % респондентов рекомендовали хирургическую биопсию. 14 % английских пульмонологов отметили в своих ответах, что у них не было возможности обратиться к специалистам в области торакальной рентгенологии. Исследователи сделали вывод, что в Великобритании не сформировалось единое мнение относительно лечения ДПЛБ — вероятно, из-за отсутствия доказательств и ресурсов и недостаточно активного внедрения в клиническую практику существующих руководств [21].

В последние годы наблюдается тенденция к расширению спектра терапевтических подходов к лечению саркоидоза. Этому способствуют как оригинальные работы, так и метаанализ исследований, посвященных применению системных глюкокортикостероидов (сГКС). Согласно Кохрейновской базе данных (*Cochrane Database*), к 2008 г. опубликовано лишь 12 хорошо организованных, контролируемых и рандомизированных исследований, посвященных оценке сГКС при саркоидозе. Как ни странно, при оценке состояния больных спустя 2 года наблюдения контролируемые исследования часто свидетельствуют о небольших преимуществах сГКС в сравнении с плацебо (исключая пациентов с далеко зашедшим заболеванием, которые постоянно находятся на лечении).

D.Ionita et al. провели оценку состояния 125 больных саркоидозом, получавших сГКС, и связи между хроническим саркоидозом и клиническими, функциональными, цитологическими параметрами на момент диагностики [22]. Спустя 2 года у 27 (22 %) больных ремиссия саркоидоза была полной (клинической, рентгенологической и функциональной), у 98 ремиссия была частичной или состояние было стабильным, а у 9 произошло ухудшение при снижении дозы ГКС. Авторы сделали вывод о том, что спустя 2 года после выявления саркоидоза только у $\frac{1}{5}$ больных, получавших сГКС, наступила полная ремиссия. У пациентов с хроническим саркоидозом клинические, функциональные и цитологические проявления заболевания на момент диагностики были более тяжелыми.

В 2007 г. было опубликовано руководство по применению ГКС при саркоидозе, разработанное в Великобритании на основании анализа 31 публикации последних лет. Приведем основные положения этого документа [23].

Сформировалось единое мнение о том, что оральные стероиды должны применяться только при тяжелых, персистирующих, прогрессирующих или угрожающих легочных симптомах или при снижении показателей ФВД в динамике. Тяжелыми симптомами считаются те, которые нарушают повседневную

активность пациента, например выполнение работы или уход за маленькими детьми. В Великобритании принято мониторировать функцию легких на основании показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких в течение 6 мес., прежде чем сделать заключение о прогрессировании саркоидоза. Не существует точных критериев, когда начинать лечение, но большинство работ указывают на снижение ЖЕЛ за этот период на 10–15 % и / или диффузионной способности легких на ≥ 20 %. Считается, что ни сГКС, ни ингаляционные ГКС (иГКС) не следует назначать, если у больного не выявлены нарушения функции какого-либо из пораженных органов.

По соглашению и рекомендациям ERS, Американского торакального общества (ATS) и Всемирной ассоциации саркоидоза и гранулематозных заболеваний (WASOG), начальная доза преднизолона должна составлять 20–40 мг в сутки; Британское торакальное общество (BTS) предписывает прием несколько больших доз – 0,5 мг/кг веса в сутки.

Эксперты ERS, ATS и WASOG рекомендуют проводить 1-е контрольное исследование через 1–3 мес. после начала лечения, а BTS – не ранее чем через 4 нед. При положительном эффекте следует постепенно снижать дозу до уровня поддерживающей: 5–10 мг в сутки, по ERS, ATS и WASOG, и 5–15 мг, по BTS. Последующее снижение возможно только через несколько месяцев. Эксперты ERS, ATS и WASOG рекомендуют проводить курс гормональной терапии не менее 1 года.

В рекомендациях ERS, ATS и WASOG указано, что иГКС могут быть полезны при поражении легких. Эксперты BTS не советуют применять иГКС в стартовой терапии больных с клиническими проявлениями, но будесонид можно использовать в качестве поддерживающей терапии у пациентов с исходной положительной реакцией на лечение сГКС.

Возможность развития серьезных побочных реакций при применении сГКС хорошо известна; выработаны единые подходы в применении гормонов при различных состояниях. Следует придерживаться национальных, основанных на доказательствах руководств по предупреждению развития остеопороза. Однако врачи могут не назначать препараты кальция и витамина D, пока они исследуют уровень кальция в крови и моче. Затем конкретные дозы таких лекарственных средств следует адаптировать до безопасного уровня на основании результатов анализов. Применяя бифосфонаты, врачи должны учитывать возможность развития некроза нижней челюсти. Следует сразу рекомендовать пациентам пройти превентивный осмотр, лечение или протезирование у стоматологов, во время приема сГКС необходимо избегать инвазивных стоматологических процедур в связи с высоким риском попадания инфекции. Кроме того, саркоидозом часто страдают женщины молодого детородного возраста, а производители бифосфонатов не рекомендуют их применение при беременности либо разъясняют пациенткам риск нежелательной беременности [23].

Эксперты международного уровня, *R. Baughman et al.*, во многом определяющие подходы к терапии саркоидоза, в своей недавней работе высказали мнение, что не все больные саркоидозом нуждаются в лечении [24]. Тех, кому терапия действительно требуется, можно разделить на 3 обширные и лишь частично соприкасающиеся группы: это больные острым, хроническим и рефрактерным саркоидозом. Хотя с сГКС начинают лечение большинство больных, установлен ряд альтернативных подходов к терапии, эффективных во многих случаях. Наиболее часто применяемым цитостатиком является метотрексат, хотя терапия азатиоприном и лефлуномидом также оказалась действенной. Антитела к TNF – инфликсимаб – показали свою эффективность при лечении рефрактерного саркоидоза. Все эти препараты определяют современную стратегию лечения саркоидоза в различных его аспектах.

Работа *S. Jindal et al.* посвящена практическим аспектам диагностики и лечения этого заболевания [25]. В ней подробно изложен вопрос дифференциальной диагностики с туберкулезом (что важно для России), а также отмечено, что у всех больных саркоидозом IV стадии следует проводить лечение сГКС в течение не менее 8 нед. с последующей лучевой оценкой результата и только после этого делать заключение о необратимых фиброзных изменениях.

Наиболее сложен подход к лечению пациентов с уже сформировавшимся легочным фиброзом – исходом многих гетерогенных легочных заболеваний, объединенных в группу ДПЛБ. По мнению *P. Markart et al.*, ДПЛБ можно разделить на 2 группы: 1) изначально опосредованные воспалительным процессом (например, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит); 2) опосредованные повреждением эпителия (идиопатический легочный фиброз) [26]. ГКС и иммуносупрессоры используются в лечении 1-й группы заболеваний, хотя их влияние на долгосрочный исход не вполне ясно. В терапии заболеваний 2-й группы эти препараты редко оказываются эффективными. Новые терапевтические стратегии лечения легочного фиброза проходят предклинические и клинические испытания и включают в себя антиоксиданты и агенты, блокирующие альвеолярную коагуляцию или различные факторы роста.

Роль антиоксидантов при саркоидозе была изучена в исследовании *Г.Л. Бородиной* и *В.С. Камышиковой*, в котором участвовали 64 вновь выявленных больных с подтвержденным биопсией активным саркоидозом, получавших стандартную терапию ГКС (преднизолон – 30 мг в сутки) и дополнительную – эссенциальными фосфолипидами в дозе 600 мг 3 раза в день в течение 2–3 мес. [27]. Контрольная группа (14 человек с саркоидозом II стадии и 6 – III стадии) получала только преднизолон в той же дозе. После лечения больных 1-й группы количество продуктов перекисного окисления липидов стало достоверно ниже, а в контрольной группе не изменилось. Содержание α -токоферола и ретинола гораздо больше повысилось в 1-й группе. Показано, что эссенциальные фосфолипиды способствуют

нормализации фосфолипидной составляющей сурфактанта в эксперименте и обладают определенными антиоксидантными свойствами. Нормализация показателей оксидативного стресса сопровождалась клиническим и рентгенологическим улучшением. *А.Д. Таганович и соавт.* исследовали группу из 18 больных активным саркоидозом при поступлении и через 1 мес. лечения, включавшего амброксол [28]. Контрольную группу составили 8 здоровых. Мононуклеары периферической крови у пациентов с саркоидозом отличались достоверно сниженной способностью образовывать радикалы кислорода при стимуляции латексом и фитогемагглютинином. Альвеолярные макрофаги не вырабатывали радикалы или продуцировали их значительно менее активно, чем в контрольной группе. Улучшение клеточной кислородоактивирующей функции сопровождалось клиническими признаками снижения активности саркоидоза. Добавление амброксола к суспензии клеток угнетало спонтанную люминолозависимую хемолуминесценцию и приводило к смещению кинетической кривой. Было сделано заключение, что амброксол не только очищает клетки крови от радикалов кислорода, но оказывает также модулирующий эффект на иммунные клетки, что приводит к восстановлению клеточной активности.

Применение химерических антител против TNF- α при саркоидозе изучено во многих странах, однако польза от его длительного применения не была доказана. *К. Hostettler et al.* провели ретроспективный анализ всех случаев применения инфликсимаба при хроническом резистентном к стероидам саркоидозе и / или внелегочном саркоидозе за 2003–2007 гг. [29]. До и после лечения оценивали ФВД, рентгенограммы и индекс повреждения, выполняли 6-минутный шаговый тест, сердечно-легочный тест с нагрузкой. Поскольку саркоидоз является гетерогенным заболеванием, то в каждом случае цели лечения были индивидуализированы. Инфликсимаб получали 27 больных: 11 (41 %) с преимущественно легочным поражением, 16 (59 %) с преимущественно внелегочным поражением. Средняя продолжительность лечения составила 14 (от 2 до 59) мес. В 2 (7 %) случаях лечение было прекращено вследствие развития побочной реакции. У 2 из 11 (18 %) пациентов с саркоидозом легких был прирост более чем на 10 %, у 7 (64 %) были колебания динамики от 0 до 10 % и у 2 (18 %) форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) снижалась. Среди 15 больных с преимущественно внелегочным саркоидозом в 6 случаях (40 %) наступили полная ремиссия, в 6 (40 %) — частичная ремиссия и в 3 (20 %) — ответа на лечение не было. У 21 из 26 (81 %) больных лечение инфликсимабом оказалось действенным. Был сделан вывод о том, что инфликсимаб высокоэффективен у больных со стероидорезистентным саркоидозом при оценке результата по индивидуализированной цели лечения. Препарат был более действенным при преимущественно внелегочном саркоидозе. Следует заметить, что применение инфликсимаба в России, где распространенность туберкулеза и инфициро-

ванность микобактерией взрослого населения высока, требует особой осторожности.

Среди альтернативных методов лечения на Конгрессе ERS в Берлине (2008) было представлено исследование макролидов. *S. English et al.* оценили влияние азитромицина на больных легочным саркоидозом [30]. 16 из 49 больных легочным саркоидозом получали азитромицин (по 500 мг 3 раза в нед. в течение 6 мес.). 8 (50 %) человек отметили улучшение состояния при лечении азитромицином, 4 (25 %) не заметили изменений и 4 (25 %) не могли дать однозначный ответ. Побочные эффекты были у 4 больных (у 2 — диарея, у 2 — сыпь, у 1 — предобморочное состояние). Интересно, что улучшение симптомов было более частым при наличии сопутствующей бронхиальной астмы (80 %). Применявшаяся стероидная терапия не влияла на динамику симптомов. Среди получавших азитромицин показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ спустя 6 мес. не изменились. Исследование показало, что лечение макролидом может положительно влиять на кашель и одышку у больных легочным саркоидозом вне зависимости от проведения гормонального лечения. Симптоматическое улучшение было более вероятным у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей. Эта работа предполагает возможность проведения проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований применения макролидов при саркоидозе. По дизайну она не соответствует требованиям доказательной медицины и не попадет в метаанализы клинических фармакологов. Тем не менее вопрос об антибактериальной терапии саркоидоза обсуждается достаточно давно. Более 10 лет назад *V. Frangova Youroukova et al.* установили, что у больных с острым течением саркоидоза (артрит, иридоциклит, узловая эритема и другие кожные изменения) постоянно повышен титр антител против *Chlamydia pneumoniae*, и применение макролидов существенно улучшало течение заболевания [31]. *H. Bachelez et al.* в нерандомизированном открытом исследовании показали, что миноциклин и доксициклин могут оказывать хороший эффект в лечении кожного саркоидоза [32]. *T. Marshall et al.* показали эффективность сочетания миноциклина и азитромицина в лечении > 100 больных саркоидозом [33]. Подчеркивалась важность интермиттирующего (с интервалами 24–72 ч) использования этих препаратов, чтобы организм мог избавиться от мертвых клеток между приемами доз антибиотика, иначе, по мнению авторов, развивается реакция Яриша–Герксгеймера. *K. Lun et al.* отметили эффективность тетрациклина в терапии саркоидоза кожи [34]. *K. Baba et al.* с хорошим клиническим эффектом применяли миноциклин (200 мг в сутки) и кларитромицин (400 мг в сутки) у 52-летней больной с эндобронхиальным саркоидозом в течение 6 мес. [35].

На XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в Екатеринбурге (2008) были прочитаны 2 сообщения в рамках школ (*В.В. Романов, И.А. Соколова*) и 1 лекция по саркоидозу (*А.А. Визель*),

опубликованы 8 тематических тезисов. *Е.А. Турлай и соавт.* отметили преобладание II стадии саркоидоза с благоприятным течением, тогда как неблагоприятное течение заболевания характерно для женщин старше 50 лет с сопутствующей патологией [36]. Были отмечены успехи в организации медицинской помощи больным саркоидозом в областном пульмонологическом центре Самарской обл., где гармонично взаимодействуют пульмонологи, рентгенологи, торакальные хирурги и морфологи [37]. Также были представлены работы по плазмаферезу, саркоидозу периферических лимфатических узлов, вопросам реабилитации и клинической физиологии дыхания. Рекомендательные документы по саркоидозу на конгрессе не рассматривались.

Резюмируя терапевтические подходы к саркоидозу, можно предположить, что при данном заболевании вероятна "поломка" на уровне распознавания некоего патогена и дальнейшей трансляции информации, адресованной иммунной системе, которая ответственна за саркоидную реакцию. Ответ этот существенно модифицирован генотипом макроорганизма. Антибиотики, туберкулостатики способны воздействовать на триггерный фактор, антиоксиданты и терапия, направленная на снижение уровня TNF- α , влияют на медиаторную трансляцию, а гормоны и цитостатики – также на медиаторную трансляцию и конечный ответ при саркоидозе. Проведенный анализ литературы показал отсутствие единства в подходах к интерстициальным заболеваниям легких и несовершенство существующих методов лечения. Все это является мощным стимулом для дальнейшего изучения этиологии и патогенеза саркоидоза, а также организации мультицентровых рандомизированных исследований, в которых должны быть изучены терапевтические подходы к этому заболеванию.

Литература

1. *Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al.* Statement on sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149–173.
2. *Drent M., Costabel U.* (eds.). *Sarcoidosis.* Eur. Respir. Mon. 2005; 10: Monograph 32.
3. *Визель А.А.* (ред.). *Саркоидоз: от гипотезы к практике.* Казань: Изд-во "Фэн"; 2004.
4. *Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П. и др.* Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). *Пробл. туб.* 2003; 6: 51–64.
5. *Шмелев Е.И.* Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонолог. и алергол. 2004; 2 (13): 3–10.
6. *Gogali A., Matthaiou M., Margelis I. et al.* Interferon- γ released assay (IGRA) in Greek patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. E2851.
7. *Bargagli E., Mazzi A., Mezzasalma F. et al.* The analysis of tryptase in serum and bronchoalveolar lavage of sarcoidosis patients. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P1872.
8. *Bargagli E., Bianchi N., Olivieri C. et al.* Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3173.
9. *Cui A., Anhenn A., Theegarten D. et al.* Increased in vitro production of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 by alveolar macrophages in sarcoidosis and EAA but not in IPF. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P1877.
10. *Kriegova E., Fillerova R., Arakelyan A. et al.* Chemokine mRNA expression profiling in pulmonary sarcoidosis. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 200.
11. *Svendsen C.B., Hummelshoj T., Munthe-Fog L. et al.* Ficolins and mannose-binding lectin in Danish patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3172.
12. *Kieszko R., Chocholska S., Krawczyk P.* TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3169.
13. *Veltkamp M., Grutters J., van Moorsel C. et al.* A possible role for toll-like receptor (TLR) 5 in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 199.
14. *Cervis L., Teleaga C., Ionita D. et al.* The reflection of the ventilatory dysfunction by the bronchoalveolar lavage cytological pattern in newly diagnosed sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3441.
15. *Vucinic V., Zugic V., Filipovic S. et al.* Sarcoidosis: depression and negative life events in patients with different course of the disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3447.
16. *Moffat M., Cleland J., Qi X., Dempsey O.* An exploration of coping strategies and quality of life in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3449.
17. *Moffat M., Cleland J., Xiaojiu Q., Dempsey O.* An exploration of illness perceptions in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3448.
18. *Kukol P., Jonner I., Oravec P. et al.* Sarcoidosis of pleura. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3440.
19. *Liman S., Topcu S., Burc K., Elicora A.* Two similar but very different cases: coexistence of lung carcinoma and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P2150.
20. *Milman N., Svendsen C.B., Hoffmann A.L.* Childhood sarcoidosis in Denmark: long term follow-up of 46 children. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3438.
21. *Macedo P., Coker R.K., Partridge M.R.* Is there a uniform approach to the management of diffuse parenchymal lung disease (DPLD) in the UK? A national benchmarking exercise. *BMC Pulm. Med.* 2007; 13: 3.
22. *Ionita D., Cilt C., Tudose C. et al.* Follow-up of the patients with newly diagnosed sarcoidosis treated with oral corticosteroids. Features associated with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P586.
23. *Coker R.K.* Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 1139–1147.
24. *Baughman R.P., Costabel U., du Bois R.M.* Treatment of sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2008; 29: 533–548.
25. *Jindal S.K.* Practical issues and challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 17–26.
26. *Markart P., Seeger W., Gujntner A.* Differential therapy of pulmonary fibrosis. *Internist (Berl.)* 2006; 47 (suppl. 1): 26–32.
27. *Baradina H., Kamishnikov V.* Essential phospholipids in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3434.
28. *Tahanovich A.D., Katovich I.L., Baradina H.L.* The evaluation of oxygen-activating function of mononuclear phagocytes in sarcoidosis. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3435.

29. *Hostettler K., Baty F., Studler U. et al.* Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3175.
30. *English S., Choo-Kang B., Menzies F. et al.* The effect of long term low dose azithromycin on symptoms and lung function in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3174.
31. *Frangova Youroukova V., Ivanov St., Popov G.* Chlamydia pneumoniae and respiratory tract diseases in Bulgaria. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl. 25): Ref. 2096.
32. *Bachelez H., Senet P., Cadranel J. et al.* The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 69–73.
33. *Marshall T.G., Marshall F.E.* Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2004; 3: 295–300.
34. *Lun K.R., Wood D.J., Muir J.B., Noakes R.* Granulomas in common variable immunodeficiency: A diagnostic dilemma. *Australas. J. Dermatol.* 2004; 45: 51–54.
35. *Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al.* A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 78–79.
36. *Турлай Е.А., Логвиненко Н.И.* Саркоидоз органов дыхания: клиника и течение. *Урал. мед. журн.* 2008; Прил.: Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания: 133, реф. 316.
37. *Богданова Ю.В., Мищенко О.В., Артамонов И.Д. и др.* Возможности медицинской помощи больным саркоидозом в Самарской области. *Урал. мед. журн.* 2008; Прил.: Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания: 133–134, реф. 318.

Информация об авторе

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский медицинский университет" Росздрава; тел.: (843) 272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru

Поступила 17.12.08

© Визель А.А., 2009

УДК 616.24-002.28