

# Ключевые аспекты ведения пациентов с саркоидозом органов дыхания

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ д.мед.н. **Моногарова Н.Е.**


Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ к.мед.н. **Бородий К.Н.**

Заведующий пульмонологическим отделением ДОКТМО, главный внештатный специалист по пульмонологии МЗ ДНР  
**Глухов А.В.**

# Определение

**Саркоидоз** является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ).

*Клинические рекомендации – Саркоидоз – 2022-2023-2024 (31.05.2022)*



*Саркоидоз (sarcoidosis; греч. sarx, sarkos мясо, плоть + eidos вид+ -ōsis); синоним: болезнь Бека, болезнь Бенъе — Бека — Шауманна*



# Актуальность



- ✓ Саркоидоз органов дыхания – наиболее частая нозологическая форма в структуре ИЗЛ.
- ✓ Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоих полов, всех рас и возрастов.

- ✓ Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают рост распространенности саркоидоза во всем мире. Ежегодно заболеваемость саркоидозом в среднем увеличивается на 1,9%.
- ✓ Заболеваемость саркоидозом варьирует от 0,125 до 24,0 новых случаев на 100 000 населения в год, распространенность – от 1 до 64 на 100 000 населения.
- ✓ Распространенность саркоидоза в Российской Федерации колеблется от 22 до 47 чел. на 100 тыс. населения.

# Этиопатогенез

✓ Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм.

✓ К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий:

- микобактерии туберкулеза с измененными свойствами (ревертаны), которые при этом не вызывают развитие туберкулеза);
- пропионовокислые бактерии (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*);
- возбудитель болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*).

✓ Данные о роли микоплазм, риккетский и вирусов остаются неубедительными.



# ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

МКБ-10: D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм:

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз легких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций

D86.9 Саркоидоз неуточненный.

В представленном проекте МКБ-11 саркоидоз относится к классу:

Нарушения иммунной системы/Определенные нарушения, связанные с иммунной системой:

4B20.0 Саркоидоз легких

4B20.1 Саркоидоз лимфатических узлов

4B20.2 Саркоидоз пищеварительной системы

4B20.3 Нейросаркоидоз

4B20.4 Окулярный саркоидоз

4B20.5 Кожный саркоидоз

4B20.Y Другой уточненный саркоидоз

4B20.Z Саркоидоз, неуточненный

# ФЕНОТИПЫ (ОСОБЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ) САРКОИДОЗА

## По локализации

- Классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений
- С преобладанием внелегочных поражений
- Генерализованный

## По особенностям течения

- С острым началом заболевания (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма)
- С изначально хроническим течением
- Рецидив (возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившегося разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса)
- Саркоидоз у детей в возрасте до 5 лет
- Саркоидоз, рефрактерный к лечению сГКС



# ПОСТРОЕНИЕ ДИАГНОЗА

1. **Локализация** (органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При легочной локализации – лучевая стадия 0-IV.

2. **Активность:**

- 0 степень (не активный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;

- 1 степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».

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

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

# **КЛАССИФИКАЦИЯ ВНУТРИГРУДНОГО САРКОИДОЗА, ОСНОВАННАЯ НА ДАННЫХ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ**

<b>Стадия</b>	<b>Рентгенологическая картина</b>	<b>Частота</b>
<b>0</b>	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	<b>5%</b>
<b>I</b>	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена.	<b>45%</b>
<b>II</b>	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы легких.	<b>30%</b>
<b>III</b>	Патология легочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	<b>15%</b>
<b>IV</b>	Выраженный фиброз легких как ведущий рентгенологический синдром.	<b>5%</b>



# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

## ➤ ОАК:

- ↑СОЭ
- лейкоцитоз (острое/подострое течение саркоидоза, применение сГКС)
- лимфопения и моноцитоз, ↑ соотношения нейтрофилов к лимфоцитами (индекс Кребса) – признак активности процесса
- тромбоцитопения (поражение печени, селезенки, костного мозга)

## ➤ БАК:

- креатинин и мочевины крови (+расчет СКФ);
- ангиотензиноген, АПФ;
- С-РБ;
- общий и ионизированный кальций в крови (гиперкальциемия – проявление активного саркоидоза)

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- ОАМ
- Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровней иммуноглобулинов А, М, G в крови (при первичном обследовании для дифдиагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулем)
- Проба Манту или исследование уровня интерферона- $\gamma$  на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (квантифероновый тест)



# ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- ФЛГ и прицельная рентгенография ОГК
- КТ-ВР легких
- Перфузионная сцинтиграфия легких с галлия [67Ga] цитратом
- ПЭТ с опухолотропными РФП (дифдиагностика с лимфопролиферативными и опухолевыми заболеваниями)
- Эндосонография средостения чреспищеводная и эндосонографическое исследование трахеи и бронхов
- УЗИ ОБП / КТ ОБП (с внутривенным болюсным контрастированием)
- МРТ сердца и магистральных сосудов и/или МРТ ГМ
- Эхо-КГ
- Рентгенография / КТ пораженной конечности, МРТ костей, МРТ мягких тканей

# ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Спирометрия: исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (ФЖЕЛ,  $ОФВ_1$  и их соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , %) – не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении
- Измерение диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$ , %) – оценка эффективности проводимой терапии
- Пульсоксиметрия в покое + тест с 6-минутной ходьбой (6MWT)
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Эргоспирометрия – оценка толерантности к физ. нагрузке
- ЭКГ, холтеровское мониторирование СР



# ИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Бронхоскопия
- Хирургические диагностические операции – при невозможности малоинвазивной диагностики
- Биопсия лимфатического узла (периферического), кожи, опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей (подкожные образования), печени и др. органов

# ЛЕЧЕНИЕ

- ✓ Этиотропной терапии саркоидоза не существует
- ✓ Т.к. частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным пациентам с первой лучевой стадией саркоидоза рекомендуется активное наблюдение
- ✓ Взрослым пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений рекомендуется применение α-токоферола ацетата 200-400 мкг 2 раза в сутки не менее 6 мес. и/или пентоксифиллина в суточной дозе 400-2000 мкг (в зависимости от переносимости) не менее 6 мес.
- ✓ Активная терапия саркоидоза – при угрозе развития недостаточности органов и систем, угрозе жизни или потери качества жизни
- ✓ Все существующие схемы являются рекомендательными!



# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕРАПИИ САРКОИДОЗА

Фармакологический класс	Препараты
Кортикостероиды системного действия	Преднизолон** Метилпреднизолон**
Антиметаболиты	#Метотрексат**
Иммунодепрессанты	#Азатиоприн** #Хлорохин #Гидроксихлорохин** #Микофенолата мофетил** #Лефлуномид** #Циклофосфамид**
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	#Пентоксифиллин** #Инфликсимаб** #Адалимумаб**
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома)	Индометацин Диклофенак** Ибупрофен** Нимесулид Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб**
Витамины	#Альфа-токоферола ацетат (витамин Е)



## СГКС

- ✓ Как препараты первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследований дыхания
- ✓ При выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа
- ✓ При развитии lupus pernio

*!!! Нет убедительных данных, доказывающих, что применение СГКС улучшает отдаленный прогноз жизни пациентов с саркоидозом.*

*!!! Следует помнить, что возможна рефрактерность к СГКС.*

*!!! Побочные эффекты.*





# СГКС

преднизолон (или эквивалентная доза другого СГКС)  
утром per os в начальной дозе 15-40 мг в сутки в  
течение 4 нед.

↓ дозы по 5 мг в месяц (ступенчато) до  
минимальной поддерживающей дозы, кот.  
принимается 12-24 мес.

Через 3 мес. от начала лечения  
оценивается эффект СГКС

Если эффекта нет → альтернативная терапия

# ИГКС

- ✓ В качестве основной терапии не рекомендуются, т.к. саркоидоз – системное заболевание.
- ✓ ИГКС или их сочетание с бронхолитиком (адренергические средства в комбинации с ГКС или другими препаратами, кроме антихолинергических средств, и адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с ГКС) рекомендуются только при доказанном по исследованию неспровоцированных дыхательных объемов и потоков бронхообструктивном синдроме, при выраженном кашлевом синдроме, а также при саркоидозе гортани.



# ЦИТОСТАТИКИ

## Метотрексат

*прием внутрь в дозе 10-15 мг 1 раз в нед. (при нейро- и кардиосаркоидозе – до 25 мг в нед.) в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в нед. или 1 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приема МТТ). Длительность терапии: от 6 мес. и более.*

- ✓ Как терапия первой линии в виде монотерапии или в комбинации с СГКС при верифицированном саркоидозе
- ✓ Как терапия второй линии при рефрактерности к СГКС, при побочных реакциях, вызванных СГКС
- ✓ Как средство снижения дозы СГКС

## Азатиоприн

*в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 мес.*

- ✓ в качестве препарата второй линии (для пациентов в возрасте  $\geq 3$  года)

# ЦИТОСТАТИКИ

## Микофенолата мофетил

*лицам  $\geq 12$  лет ( $S$  тела  $1,25 \text{ м}^2$ ), начиная с 500 мг два раза в день, затем дозу увеличивают до 750-1000 мг 2 раза в день*

- ✓ как препарат второй линии при саркоидозе легких
- ✓ в виде монотерапии или в сочетании с СГКС при саркоидозе КОЖИ

## Циклофосфамид

*в дозе 500-1000 мг в/в каждые 3-4 нед.*

- ✓ как препарат второй линии (детям и взрослым) при полиорганном поражении и рефрактерности к другим препаратам



## ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

### Лефлуномид

*лицам  $\geq 18$  лет в дозе 10-20 мг в сут. (эффект не ранее 3 мес. от начала приема)*

- ✓ как препарат второй линии

### Хлорохин и гидроксихлорохин

*Хлорохин: начиная с 750 мг в сут. в течение 6 мес., затем дозу снижают до 250 мг в сут. Гидроксихлорохин: с 6 лет и старше, начиная с дозы 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сут., курс лечения – 6-12 мес.*

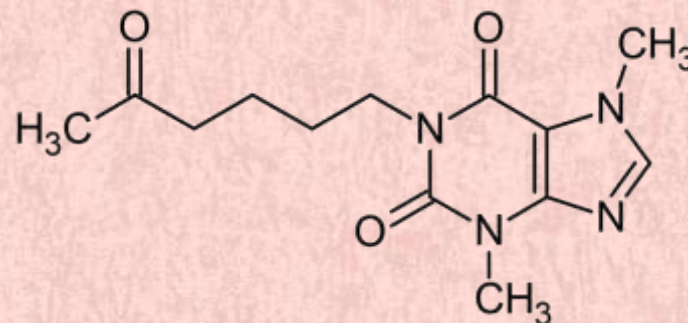
- ✓ при хронических, рефрактерных к СГКС случаях
- ✓ при саркоидозе кожи, глаз и гиперкальциемии
- ✓ при подкожном саркоидозе гидроксихлорохин рекомендован как вариант начальной терапии, а при саркоидозе орбиты – в сочетании с СГКС

!!! Хлорохин при легочном саркоидозе в качестве стартовой терапии не рекомендуются ввиду развития нежелательных реакций со стороны органа зрения (ретинопатия).

## ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ (продолжение)

### Пентоксифиллин

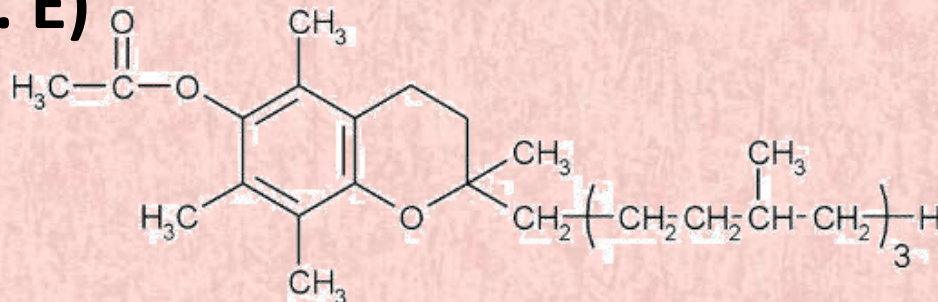
*в сочетании с витамином E или в виде монотерапии в дозе 400-2000 мг в сут.*



- ✓ взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза
- ✓ на завершающем этапе, при постепенной отмене СГКС

### α-токоферола ацетат (вит. E)

*в дозе 200-400 мг в сут.*



- ✓ взрослым пациентам как препарат первой линии при бессимптомном и малосимптомном течении саркоидоза без нарушений функции органов и систем



## *ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ (продолжение)*

### **Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты**

*дозированы согласно инструкции к соответствующему ЛС, длительность приема обычно определяется симптомами*

- ✓ как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдрома в качестве симптоматических средств

### **Ингибиторы ФНО- $\alpha$**

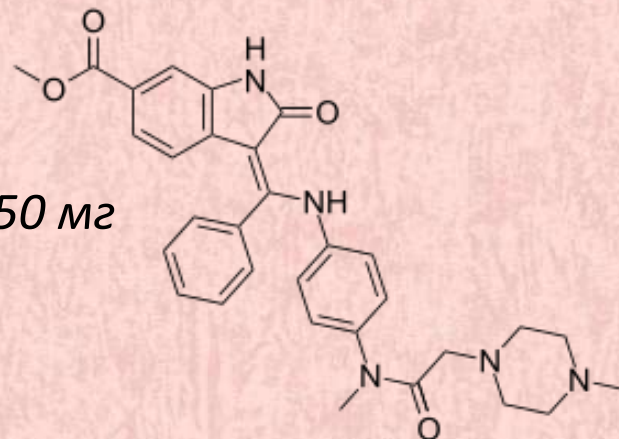
*Инфликсимаб в виде в/в инфузии, которую начинают взрослым и детям с 3 мг/кг или 5 мг/кг, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й нед., после которых пациенты получают инфузию каждые 4, 6 или 8 нед. Адалimumаб – взрослым и детям в дозе 40 мг в нед.*

- ✓ как препараты третьей линии при легочном саркоидозе только при рефрактерности к другим методам лечения в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога

## ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ (продолжение)

### Антифибротическая терапия

*Нинтеданиб два раза в день по 150 мг*



- ✓ Рекомендуется взрослым (детям прием противопоказан) только при прогрессировании изменений у пациентов с IV лучевой стадией саркоидоза в течение последних 6 мес., сходных с ИЛФ (наличие "сотового легкого", тракционных бронхоэктазов, формирования участков цирроза, снижение ФЖЕЛ и диффузионной способности легких).

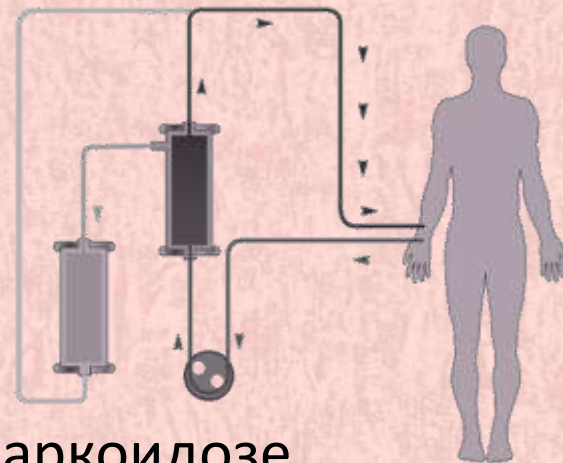
*!!! Стабильные ограниченные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, не являются показанием для антифибротической терапии.*



# ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

## Плазмаферез

*удаление из кровяного русла 500-1000 мл плазмы за один сеанс с замещением изотоническим раствором натрия хлорида (1:1). Цикл состоит из 3-4 плазмаферезов с недельным перерывом между процедурами*



- ✓ при хроническом, рефрактерном к СГКС саркоидозе

## Экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия)

*На курс не менее 2-х процедур с 10-дневным перерывом между ними*

- ✓ способствует достижению ремиссии у наиболее тяжелой категории пациентов

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

- ✓ при терминальных стадиях саркоидоза легких (стадия IV, легочный фиброз)
- ✓ При кардиосаркоидозе с поражением миокарда и/или рефрактерными нарушениями ритма

## ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

### Бронхолитическая терапия

- ✓ при доказанном спирометрически бронхообструктивном синдроме

### Илопрост, бозентан и силденафил

- ✓ при саркоидозе, осложненном легочной гипертензией, не связанной с гипоксемией

### Низкопоточная оксигенация

- ✓ при саркоидозе, осложненном дыхательной недостаточностью, при наличии ограничительных нарушений вентиляции и десатурации

### Оксигенотерапия до достижения $SpO_2 >90\%$ (через кислородный концентратор)

- ✓ при IV стадии саркоидоза (фиброз, "сотовое легкое")

### Неинвазивная вентиляция легких

- ✓ при саркоидозе, осложненном тяжелой дыхательной недостаточностью



# ПОКАЗАНИЯ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ

Показания	PaO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	SaO <sub>2</sub> (%)	Особые условия
Абсолютные	£ 55	£ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht > 55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	<3> 60	<3> 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне O <sub>2</sub>

Клинические рекомендации – Саркоидоз – 2022-2023-2024 (31.05.2022)

# МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

!!! Единой утвержденной и проверенной программы медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом не разработано.

Рекомендуются следующие компоненты реабилитации:

- лечебный режим;
- диетотерапия;
- физическая реабилитация (активная и пассивная);
- респираторная физиотерапия;
- психодиагностика и психокоррекция;
- профилактика и коррекция сопутствующей патологии;
- обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни);
- сохранение максимально возможной физической активности.



# ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

!!! Меры по профилактике саркоидоза не определены, т.к. не установлена этиология заболевания.

**Профилактика** развития осложнений и последствий саркоидоза заключается в его раннем выявлении и рациональном лечении.

**Режим диспансерного наблюдения** за пациентами с саркоидозом определяется врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений.

Порядок диспансеризации (*Клинические рекомендации – Саркоидоз – 2022-2023-2024 (31.05.2022)*):

- Впервые выявленным пациентам в первый год болезни и при сохранении активности процесса рекомендовано наблюдение каждые 3 мес., при стабилизации процесса во 2-й год – каждые 6 мес., в последующие годы – 1 раз в год.
- При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 мес. в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.
- В случае прогрессирующего течения рекомендуется наблюдение каждые 3 мес. в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 мес. в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.
- Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.
- Пациенты с саркоидозом подлежат медицинскому наблюдению пожизненно!



**Благодарим за внимание!**