

Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики

А.А.Визель[✉], И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Представлен анализ распространенности саркоидоза в Республике Татарстан и сравнение разных режимов терапии этого заболевания. Все рекомендованные методы терапии саркоидоза оказывали положительное влияние на больных. Синдром Лефгрена имел положительную динамику как при активной терапии, так и без таковой. В то же время при любых вариантах лечения не менее чем у 1/3 больных развивались рецидивы и обострения либо требовался переход к более агрессивной терапии, чем назначенная изначально.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, эффективность.

[✉]lordara@inbox.ru

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 54–58.

Comparative evaluation of different treatment regimens of sarcoidosis: analysis of real clinical practice

A.A.Vizel[✉], I.Yu.Vizel

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

We present the analysis of the prevalence of sarcoidosis in the Republic of Tatarstan and the comparison of different modes of therapy of this disease. All recommended therapies Sarcoidosis have a positive impact on patients. Loeffgren syndrome had positive dynamics as during active therapy, both with and without. At the same time, any treatment options not less than one third of patients developed recurrences and exacerbations, or wanted to move to a more aggressive therapy than assigned initially.

Key words: sarcoidosis, treatment, effectiveness.

[✉]lordara@inbox.ru

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Comparative evaluation of different treatment regimens of sarcoidosis: analysis of real clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 54–58.

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание, которое первично поражает легкие и лимфатическую систему тела человека. Такое определение было дано в 1999 г. в первом в мире согласительном международном документе по саркоидозу «Statement on sarcoidosis» [1], который заложил основу последующих обобщений и классификаций. Федеральные согласительные клинические рекомендации Российского респираторного общества дают следующее определение: «Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранул, 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- α)» [2]. Одна из гипотез патогенеза саркоидоза состоит в том, что гранулематоз индуцирует неизвестный антиген (или антигены) у генетически восприимчивых людей. Наиболее старой, но не теряющей актуальности версией является связь между инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* и саркоидозом. Существует гипотеза, что туберкулез и саркоидоз могут не только иметь общие причины, но и быть разными аспектами одной болезни [3]. Выявление ДНК микобактерий при саркоидозе рассматривается как частный случай концепции «микробного триггера», поскольку в образцах тканей больных саркоидозом обнаруживали нуклеиновые кислоты и белки различных патогенов. Иммунологические исследования подтверждают роль инфекционного агента в патогенезе саркоидоза. Все это способствует поиску антимикробной терапии, способной оказывать влияние на течение саркоидоза [4].

В качестве микробных триггеров, участвующих в патогенезе саркоидоза, рассматриваются *Cblamydophila pneumoniae* [5], *Borrelia burgdorferi* [6], *Propionibacterium acnes* [7, 8]. Исследования патогенеза саркоидоза обнаружили устойчивые связи с факторами наследственности, определяю-

щими тип реакции иммунной системы на внешнее антигенное воздействие. Наиболее сильная и постоянная связь была отмечена для участка HLA хромосомы, что свидетельствовало в пользу того, что саркоидоз – иммунологическое заболевание, вызванное внешним воздействием [9]. Полиморфизмы генов в локусе, связанном с продукцией ФНО- α , достоверно влияли на риск развития саркоидоза и тяжесть его течения [10]. Имеются также работы по полиморфизму гена рецепторов к витамину D (VDR), полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента I/D (insertion/deletion) и его влияния на прогноз течения саркоидоза и др. В последнее время появилось много публикаций с описаниями случаев развития саркоидоза у больных, получавших интерфероны. Индуцированный интерферонами саркоидоз стал предметом аналитических обзоров [11].

Задачей данной работы было сопоставление собственных данных, полученных при анализе больных саркоидозом в Республике Татарстан, с данными литературы.

Материал и методы

Было проанализировано 2017 случаев саркоидоза, занесенных в регистр больных до 15.07.2015 и данные 1199 больных саркоидозом, проходивших обследование и лечение у авторов данной статьи. Для сбора и обработки данных была использована программа SPSS-18 (try&by) в среде Windows 7.

Результаты

Распространенность саркоидоза

Согласно данным регистра больных средний возраст был $43,65 \pm 0,28$ года, медиана 44 года. На момент выявления наиболее часто (47,2%) встречалась I лучевая стадия – 952 больных (из них верифицированных 30,7%), 42,0% пришлось на II стадию – 847 больных (верифицированных 49,8%), 9,4% – III стадию – 190 больных (верифицированных 42,6%), 0,7% – IV стадию – 14 больных (верифици-

рованных 28,6%) и 0,7% – стадию 0 (только с внелегочными поражениями) – 14 больных (верифицированных 85,7%). Женщины составляли 71,1% (1434) пациентов, мужчины – 28,9% (583). Женщины были достоверно старше мужчин, у них чаще встречался синдром Лефгрена и Лучевая стадия саркоидоза.

Распространенность саркоидоза в Татарстане составила 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 2,72 на 100 тыс. населения. Полученные данные были сопоставимы с другими регионами России. В Оренбургской области заболеваемость саркоидозом за 12 лет увеличилась почти вдвое (с 3,9 на 100 тыс. населения в 1995–2000 гг. до 7,1 на 100 тыс. населения в 2001–2006 гг.). С 1995 по 2004 г. был выявлен 191 больной саркоидозом [12, 13]. Среди 880 тыс. жителей Амурской области предполагаемое число вновь заболевших саркоидозом в 2008 г. было 3,8 на 100 тыс. населения, а распространенность – 8,2 [14]. В Омске, по данным на 2012 г., распространенность саркоидоза росла и составляла 24,6 случая на 100 тыс. населения [15]. По данным на 2014 г., в Карелии за 11-летний период наблюдения саркоидоз был диагностирован у 464 человек, распространенность саркоидоза составила 73 человека на 100 тыс. населения [16]. Очевидно, что представленные данные трудны для сопоставления ввиду отсутствия единого подхода к учету этих больных.

Системные глюкокортикостероиды при саркоидозе

Препаратами первой линии для стартовой терапии прогрессирующего саркоидоза остаются системные глюкокортикостероиды (сГКС), мировой опыт применения которых превышает 60 лет [17]. Они обычно эффективны при всех формах саркоидоза, их эффект очевиден в первые месяцы после назначения. Однако выработка оптимальных доз и сроков применения сГКС остается приоритетной задачей будущих исследований, чтобы свести к минимуму риск развития побочных эффектов и частоту рецидивов [18]. Е.И.Шмелев справедливо отмечал, что начатая терапия сГКС в дозе 20–40 мг/сут преднизолона требует оценки эффекта спустя 1–3 мес. Если через 3 мес нет положительной динамики, то маловероятно, что дальнейшее применение сГКС принесет успех [19]. В настоящее время достигнут временный консенсус, согласно которому показаниями к назначению сГКС являются течение болезни с явной клинической симптоматикой с поражением сердца, нервной системы, глаз, рефрактерность к топическим препаратам, гиперкальциемия и выраженное прогрессирование поражения легких [20].

В популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан преднизолон per os был назначен 245 пациентам (166 женщин и 79 мужчин), средний возраст которых составлял $44,9 \pm 0,8$ года (медиана 46 лет, от 15 до 74 лет). Длительность применения сГКС очень широко варьировалась – от 1 до 77 мес (в 93,9% случаев не превышала 2 лет, среднее значение $10,3 \pm 0,6$ мес, медиана 9 мес). Были оценены эффект лечения больных саркоидозом оральным преднизолоном в течение 9–18 мес при начальной дозе 20–40 мг/сут с последующим снижением. Этим критериям соответствовали 147 больных (99 женщин и 48 мужчин), в 77,6% случаев диагноз был подтвержден гистологически. Полная нормализация лучевой картины произошла только в 10,2% случаев ($p < 0,01$), доля I и III стадий не изменилась, достоверно уменьшилась доля II стадии ($p < 0,05$), однако была тенденция к увеличению доли больных с IV стадией. Частота синдрома Лефгрена уменьшилась с 10,9% до 2,7% ($p < 0,01$).

Частоту субъективной оценки собственного состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших курс преднизолона, отражает рис. 1. Чаще всего к концу курса стероидной терапии улучшалась



функция дыхания (56,2%). Среди этой группы больных, получавших достаточный по длительности и дозировкам курс сГКС, частота рецидивов при последующем наблюдении составила 56,8%.

Полученные данные согласуются с работами других ученых, которые отмечали, что несмотря на высокую эффективность применения сГКС при саркоидозе примерно в 1/2 случаев после отмены гормонов развивается обострение или рецидив [21]. Отечественные авторы при оценке вероятности рецидивов при саркоидозе к фактору риска также относили применение сГКС в анамнезе [22]. Таким образом, сГКС остаются самыми рекомендуемыми и применяемыми средствами при саркоидозе, однако технология их применения пока далека от стандартизации.

Метотрексат при саркоидозе

Метотрексат – антагонист фолиевой кислоты. При использовании низких доз метотрексата рассматривается не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как противовоспалительный препарат, эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических нестероидных противовоспалительных препаратов), а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления [23]. Эффективность метотрексата при саркоидозе доказана в наблюдательных исследованиях [24]. В 2013 г. по инициативе экспертов были подготовлены межнациональные рекомендации WASOG по применению метотрексата при саркоидозе, согласно которым внутрь препарат назначают в дозе в 2,5–15 мг 1 раз в неделю. Для снижения частоты нежелательных реакций на прием метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта и печени рекомендовано применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее чем через 24 ч после приема метотрексата) [25]. Применение метотрексата как препарата второй линии одобрено в России Национальными согласительными рекомендациями Российского респираторного общества [26].

Нами был проведен анализ эффективности и безопасности применения метотрексата в течение не менее 3 мес у 78 больных саркоидозом (59 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составлял $45,1 \pm 1,1$ года (медиана 46 лет, от 26 до 69 лет), 88,5% из которых имели гистологическое подтверждение диагноза. Препарат применялся 1 раз в неделю начиная с 5 мг, дозу доводили максимум до 20 мг под контролем анализа периферической крови и функциональных проб печени. В 6,4% случаев было назначено 5 мг метотрексата в неделю, в 21,8% – 10 мг, в 70,5% – 15 мг и в 1,3% – 20 мг в неделю. Препарат применяли в качестве лечения второй линии, только 11 (14,1%) пациентов не получали сГКС до первого применения цитостатика (были ожире-

ние, гипертония, сахарный диабет типа 2). Среди всех больных, которым был назначен метотрексат, у 3 пациентов препарат был отменен в период до 3 мес терапии и у 16 – до 6 мес терапии (всего 23,5%). После 6 мес применения отмен вследствие нежелательных реакций не было.

По завершении курса приема метотрексата 52,6% больных сообщили об улучшении своего состояния, 38,4% – динамики не отметили и 9,0% констатировали ухудшение. Во всех случаях отличия были достоверными ($p < 0,05$). Частота синдрома Лефгрена снизилась с 10,3% до 2,6% ($p = 0,062$). Улучшение лучевой картины было у 56,4% (у 4,4% полная нормализация), у 37,2% динамики не было и только у 6,4% лучевая картина ухудшилась. Все различия были достоверными ($p < 0,05$). Прием метотрексата привел к улучшению параметров спирометрии форсированного выдоха у 55,1% больных, у 28,2% динамики не было и у 16,7% динамика была отрицательной в сравнении с исходными данными. У 29 пациентов, получавших метотрексат, после завершения курса в течение года наблюдения развились рецидивы процесса (37,2%).

Пентоксифиллин при саркоидозе

Пентоксифиллин – лекарственное средство, снижающее вязкость крови. Его применение при саркоидозе связано с влиянием на активность ФНО- α . При прогрессирующем течении саркоидоза и/или рефрактерности к лечению СГКС ФНО- α играет значительную роль в патогенезе болезни и его блокада может быть адекватным методом воздействия [27]. Пентоксифиллин показал свою эффективность как в отдельных клинических наблюдениях, так и при обобщении данных о его использовании в реальной практике [28, 29].

У 275 больных саркоидозом, у которых диагноз был подтвержден биопсией, были сопоставлены показатели в исходном состоянии и по окончании курса лечения пентоксифиллином. В этот период пациенты не получали СГКС или цитостатики, 94,2% из них одновременно получали внутрь витамин Е в дозе 200–400 мг/сут. Изменения общего состояния, динамика лучевой картины и параметров спирометрии среди пациентов с верифицированным саркоидозом имели те же тенденции, что и во всей группе больных, получавших пентоксифиллин (рис. 2).

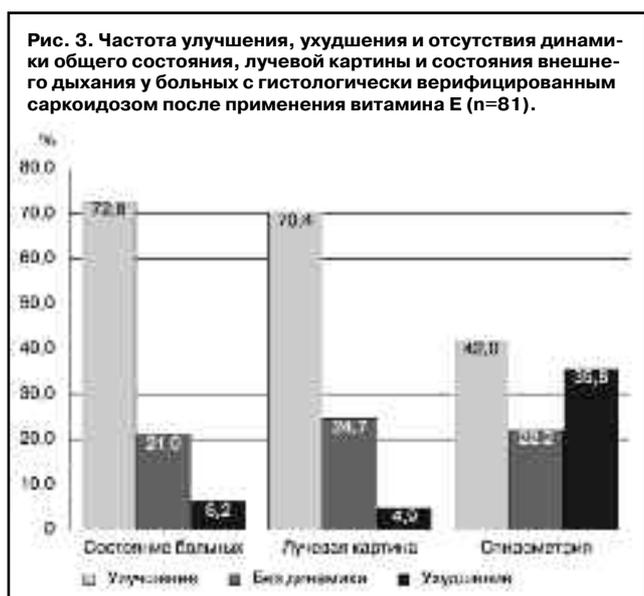
Хорошая переносимость препарата без побочных реакций была у 60% пациентов. Нежелательные явления без изменения дозы и сроков лечения были отмечены в 10,3% случаев, со снижением дозы препарата – в 2,3%, со сменой торговой марки препарата – в 2,3% и с отменой – в 25,1%.

Влияние на оксидативный стресс

В клиническом исследовании было доказано, что у больных саркоидозом достоверно снижена эндогенная антиоксидантная защита, а оксидативный стресс является важной составляющей патогенеза этого заболевания [30]. Это делает антиоксиданты важными компонентами лечения. Витамин Е (α -токоферол) включен в национальные рекомендации по лечению саркоидоза [26].

У 81 больного саркоидозом, чей диагноз был подтвержден биопсией, параметры были сопоставлены в исходном состоянии и по окончании курса лечения пентоксифиллином. В анализ были включены 57 женщин и 24 мужчины в возрасте 19 до 62 лет ($40,0 \pm 1,3$ года, медиана 40 лет). Витамин Е был назначен внутрь в виде желатиновых капсул в дозе 400 мг/сут на 2 приема. Только в 7 случаях развились кожные аллергические высыпания в виде крапивницы, ставшие причиной отмены препарата. Во всех остальных случаях препарат переносился хорошо, нежелательных явлений отмечено не было.

Изменения состояния больных, динамика лучевой картины и параметров спирометрии среди пациентов с верифицированным саркоидозом имели те же тенденции, что



и во всей группе больных, получавших этот антиоксидант (рис. 3). Наиболее рефрактерными к терапии были параметры спирометрии. Частота синдрома Лефгрена снизилась с 13,6% до 1,2% ($p < 0,001$).

Оценка состояния больных саркоидозом, не получавших лечения

Был проведен ретроспективный анализ наблюдения 42 больных саркоидозом, которые не получали никакой терапии (25 женщин и 17 мужчин, средний возраст $35,38 \pm 1,67$ года, от 20 до 47 лет, медиана 32 года). Среди них гистологическое подтверждение диагноза было только в 31% случаев.

Частота синдрома Лефгрена уменьшилась с 11,9 до 2,4%. Общая оценка изменения состояния больных, динамика лучевой картины и спирометрии отражены на рис. 4. Менее динамичными и склонными к отрицательной динамике были показатели спирограммы форсированного выдоха.

Сопоставление активных режимов лечения в сравнимых группах больных

Было проведена оценка влияния разных режимов лечения в течение 12 мес. Критериями отбора были:

- гистологически подтвержденный диагноз «саркоидоз»;
- II лучевая стадия процесса;
- отсутствие синдрома Лефгрена;

Рис. 4. Частота улучшения, ухудшения и отсутствия динамики общего состояния, лучевой картины и состояния внешнего дыхания у больных саркоидозом в начале и в конце наблюдения (n=42).

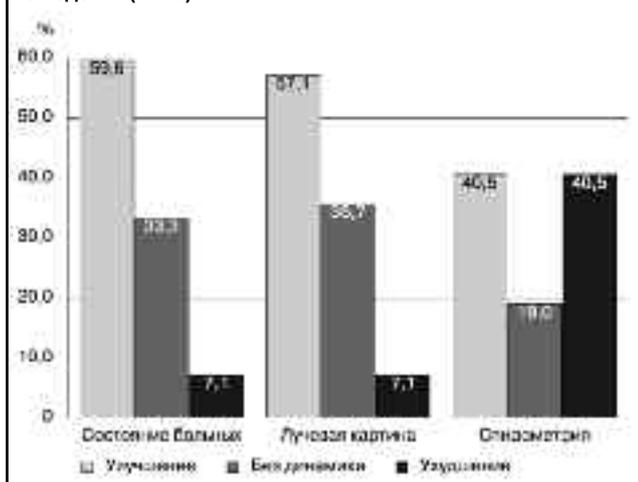
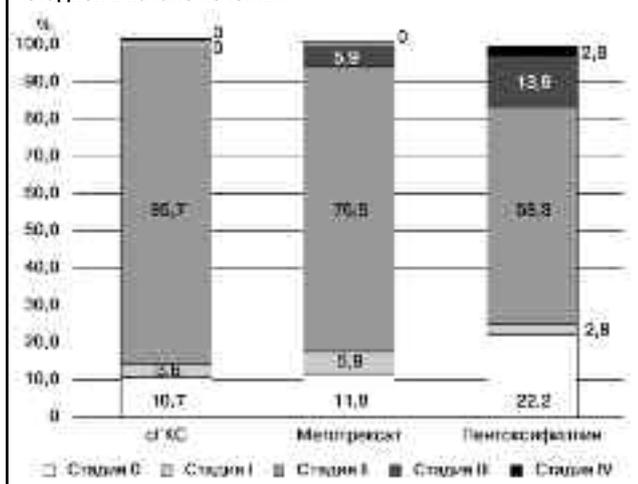


Рис. 5. Частота распределения лучевых стадий саркоидоза спустя 12 мес применения сГКС, метотрексата или пентоксифиллина у больных с гистологически подтвержденной II стадией в начале лечения.



- возраст от 18 до 65 лет;
- форсированная жизненная емкость легких выше 50% от должного значения.

Данным критериям соответствовали 28 больных, получавших сГКС, 17 – метотрексат и 36 – пентоксифиллин.

Распределение лучевых стадий саркоидоза по окончании разных режимов лечения представлено на рис. 5.

Все три препарата при проведении 12-месячного курса терапии оказывали положительное влияние на больных саркоидозом, но динамика отдельных показателей и частота эффектов были разными. При оценке лучевой динамики отношение шансов (ОШ) на улучшение было выше для метотрексата при сравнении с сГКС (ОШ 3,20, доверительный интервал – ДИ 1,78–5,75). Пентоксифиллин не имел преимуществ в вероятности улучшения лучевой картины в сравнении с сГКС (ОШ 0,94, ДИ 0,54–1,65), метотрексат тоже не имел преимуществ в сравнении с пентоксифиллином (ОШ 1,27; ДИ 0,72–2,23). Среди больных, получавших сГКС, рецидив саркоидоза развился у 57,1% больных. После завершения курса метотрексата рецидив развился у 37,2% больных, а при лечении пентоксифиллином в 31% случаев возникла необходимость последующей терапии сГКС.

Заключение

Проведенное исследование и анализ литературы последних лет показали, что все рекомендованные методы

терапии саркоидоза оказывали положительное влияние на больных. Такой вариант острого течения саркоидоза, как синдром Лефгрена, имел положительную динамику как при активной терапии, так и без таковой. В то же время при любых вариантах лечения не менее чем у 1/3 больных развивались рецидивы и обострения либо требовался переход к более агрессивной терапии, чем назначенная изначально. Отсутствие достаточного количества рандомизированных клинических исследований разных режимов лечения саркоидоза не позволяет пока создать строгую систему режимов терапии саркоидоза, а существующие отечественные и зарубежные рекомендации основаны на согласительном консенсусе экспертов.

Литература/References

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. Am J Crit Care Med 1999; 160 (2): 736–55.
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника. Вестн. соврем. клин. медицины. 2014; 7 (4): 62–70. / Chuchalin A.G., Vizev' A.A., Il'kovich M.M. i dr. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: reziume federal'nykh soglasitel'nykh klinicheskikh rekomendatsii. Chast' 1: Klassifikatsiia, etiopatogenez, klinika. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2014; 7 (4): 62–70. [in Russian]
- Mortaz E, Adcock IM, Barnes PJ. Sarcoidosis: Role of non-tuberculosis mycobacteria and Mycobacterium tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3 (4): 225–9.
- Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. Clin Chest Med 2015; 36 (4): 561–8.
- Gaede KI, Wilke G, Brade L et al. Anti-Chlamydomphila immunoglobulin prevalence in sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Eur Respir J 2002; 19 (2): 267–74.
- Derler AM, Eisendle K, Baltaci M et al. High prevalence of 'Borrelia-like' organisms in skin biopsies of sarcoidosis patients from Western Austria. J Cutan Pathol 2009; 36 (12): 1262–8.
- De Brouwer V, Veltkamp M, Wauters CA et al. Propionibacterium acnes isolated from lymph nodes of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2015; 32 (3): 271–4.
- Yorozu P, Furukawa A, Uchida K et al. Propionibacterium acnes catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients. Respir Investig 2015; 53 (4): 161–9.
- Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier IA. Genetics of sarcoidosis. Clin Chest Med 2015; 36 (4): 569–84.
- 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.
- Buss G, Cattin V, Spring P et al. Two cases of interferon-alpha-induced sarcoidosis Koebnerized along venous drainage lines: new pathogenic insights and review of the literature of interferon-induced sarcoidosis. Dermatology 2013; 226 (4): 289–97.
- Башаева З.Р., Саликова Н.А., Межебовский А.В., Межебовский В.Р. Заболеваемость саркоидозом в Оренбургской области. Сб. трудов XVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Казань, 2007; с. 219. / Bashaeva Z.R., Salikova N.A., Mezhebovskii A.V., Mezhebovskii V.R. Zabolevaemost' sarkoidozom v Orenburgskoi oblasti. Sb. trudov XVII Natsional'nogo Kongressa po bolezniam organov dykhanii. Kazan', 2007; s. 219. [in Russian]
- Межебовский В.Р., Межебовский А.В., Саликова Н.А. Особенности проявления саркоидоза среди населения городов и сельской местности Южного Урала. Оренбургский мед. вестн. 2014; 4: 70–4. / Mezhebovskii V.R., Mezhebovskii A.V., Salikova N.A. Osobennosti proiavleniia sarkoidoza sredi naseleniia gorodov i sel'skoi mestnosti Iuzhnogo Urala. Orenburgskii med. vestn. 2014; 4: 70–4. [in Russian]
- Леншин А.В., Гребенник А.Г., Сулова Ю.В., Каракулова О.А. Внутригрудной саркоидоз. Оптимизация амбулаторно-поликлинической лучевой диагностики. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009; 39–40 (4–5): 105–8. / Lenshin A.V., Grebennik A.G., Suslova Iu.V., Karakulova O.A. Vnutrigrudnoi sarkoidoz. Optimizatsiia ambulatorno-poliklinicheskoi luchevoi diagnostiki. Zdorov'e. Meditsinskaiia ekologiia. Nauka. 2009; 39–40 (4–5): 105–8. [in Russian]
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Кононенко А.Ю. и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. Вестн. соврем. клин. медицины. 2013; 6 (2): 42–6. / Petrov D.V., Ovsiannikov N.V., Kononenko A.Iu. i dr. Rezul'taty vnedreniia «Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym sarkoidozom» v gorode Omske. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2013; 6 (2): 42–6. [in Russian]

16. Тихонович Э.Л., Везикова Н.Н., Маркелова О.А., Малышева И.Е. Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2015; 6: 67–71. / Tikhonovich E.L., Vezikova N.N., Markelova O.A., Malysheva I.E. Epidemiologiya, osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniia sarkoidoza v Karelii. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; 6: 67–71. [in Russian]
17. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35 (3): 391–406.
18. Judson MA. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42 (1): 119–35.
19. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонология и аллергология. 2004; 4: 3–10. / Shmelev E.I. Sarkoidoz. Atmosfera: Pul'monologiya i allergologiya. 2004; 4: 3–10. [in Russian]
20. Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015; 36 (4): 751–67.
21. Liu Y, Qiu L, Wang Y et al. The circulating Treg/Th17 cell ratio is correlated with relapse and treatment response in pulmonary sarcoidosis patients after corticosteroid withdrawal. *PLoS One* 2016; 11 (2): e0148207.
22. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения. *Практ. пульмонология*. 2015; 2: 28–31. / Zaitsev A.A., Kriukov E.V., Antipushina D.N. Sarkoidoz: kriterii i instrumenty prognoza retsidiviruiushchego techeniia. *Prakt. pul'monologiya*. 2015; 2: 28–31. [in Russian]
23. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (9): 372–5. [in Russian]
24. Ishiki T, Yamaguchi T, Yamada Y et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern Med* 2013; 52 (24): 2727–32.
25. Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (5): 545–61.
26. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 2: Диагностика, лечение, прогноз. *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2014; 7 (5): 73–81. / Chast' 2: Diagnostika, lechenie, prognoz. *Vestn. sovrem. klin. meditsiny*. 2014; 7 (5): 73–81. [in Russian]
27. Antoniu SA. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Exp Opin Ther Targets* 2010; 14 (1): 21–9.
28. Визель А.А., Гурьева М.Э., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза. *Клин. медицина*. 2003; 9: 4–7. / Vize' A.A., Guryleva M.E., Vize' E.A., Nasretdinova G.R. Znachenie faktora nekroza opukholei v patogeneze i lechenii sarkoidoza. *Klin. meditsina*. 2003; 9: 4–7. [in Russian]
29. Бородина Г.Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 8: 15–20. / Borodina G.L. Antitsitokinovaya terapiia pentoksifillinom v vide monoterapii i v sochetanii s gliukokortikosteroidami pri sarkoidoze organov dykhanii. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 8: 15–20. [in Russian]
30. Boots AW, Drent M, Swennen EL et al. Antioxidant status associated with inflammation in sarcoidosis: a potential role for antioxidants. *Respir Med* 2009; 103 (3): 364–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиопульмонологии ГБОУ ВПО Казанский ГМУ. E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. физиопульмонологии ГБОУ ВПО Казанский ГМУ. E-mail: tatpulmo@mail.ru