

VIII Международная конференция Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких: современное понимание саркоидоза

И.Ю.Визель, А.А.Визель✉

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Саркоидоз – эпителиоидноклеточный системный гранулематоз, который остается загадкой для медицинской науки и клинической практики. Ежегодно Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (WASOG) проводится конференция, на которой подводятся итоги изучения этого заболевания. В 2016 г. эта конференция прошла в Гданьске. Представлены основные положения выступления ведущих специалистов по саркоидозу. Этиология саркоидоза остается неустановленной. Отмечена высокая информативность рентгеновской компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии, спирометрии и оценки диффузионной способности легких в оценке активности процесса и динамики состояния больных. Представлены данные о патогенезе, распространенности и клинической значимости синдромов хронической усталости и нейропатии периферических волокон при саркоидозе. Проведены ограниченные клинические исследования вазоактивного интестинального пептида, антимикобактериальных антибиотиков в лечении саркоидоза. Отмечена значимость диагностики поражения сердца и легочной гипертензии при саркоидозе. Выступавшие отметили, что для лечения саркоидоза легких одобрены только преднизолон и кортикотропин. Сделано заключение, что лечение должно назначаться только при прогрессировании саркоидоза, угрожающих состояниях и выраженном снижении качества жизни, связанном со здоровьем.

Ключевые слова: саркоидоз, Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких, диагностика, лечение, качество жизни.

✉lordara@inbox.ru

Для цитирования: Визель И.Ю., Визель А.А. VIII Международная конференция Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких: современное понимание саркоидоза. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 19–24.

VIII International Conference of the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases: current understanding of sarcoidosis

I.Yu.Vizel, A.A.Vizel

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

Sarcoidosis is an epithelioid cell granulomatous system, which remains a mystery to medical science and clinical practice. Every year, the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases (WASOG) held a conference where the study of this disease was summarized. In 2016 the conference was held in Gdansk. The main provisions to the leading specialists in sarcoidosis. The etiology of sarcoidosis is unknown. There was a highly informative X-ray computed tomography, positron emission tomography, spirometry and lung diffusion capacity evaluation to assess the activity of the process and the dynamics of the patients. The data on the pathogenesis, prevalence and clinical significance of chronic fatigue syndrome and peripheral neuropathy fibers in sarcoidosis. Limited clinical studies conducted with the use of vasoactive intestinal peptide, antimycobacterial antibiotic for treatment of sarcoidosis. The significance of diagnosis of heart disease and pulmonary hypertension in sarcoidosis. Speakers noted that the treatment of pulmonary sarcoidosis approved only prednisolone and corticotropin. It was concluded that treatment should be initiated only with the progression of sarcoidosis threatening conditions and marked reduction in quality of life related to health.

Key words: sarcoidosis, World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases, diagnosis, treatment and quality of life.

✉lordara@inbox.ru

For citation: Vizel I.Yu., Vizel A.A. VIII International Conference of the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases: current understanding of sarcoidosis. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 19–24.

Саркоидоз – эпителиоидноклеточный системный гранулематоз – остается загадкой для медицинской науки и клинической практики. Первое и единственное международное соглашение со саркоидозу (Statement on sarcoidosis) увидело свет в 1999 г. и с тех пор не обновлялось [1]. Мы стараемся внимательно следить за состоянием этой проблемы и регулярно обобщаем данные отечественных и зарубежных ученых [2–4]. Особое место в понимании саркоидоза занимают мероприятия, проводимые Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (WASOG), – когда собираются ведущие специалисты и стараются продвинуться вперед как в понимании причины заболевания и прогнозировании его течения, так и в вопросах терапии, которая пока направлена на последствие, а не на причину.

В июне 2016 г. в Гданьске (Польша) прошла VIII Международная конференция WASOG. Ведущие ученые посвятили основные сообщения саркоидозу и идиопатическому легочному фиброзу. Был издан сборник тезисов [5]. Россию на этом научном форуме представляли специалисты из Москвы, Казани, Омска и Новосибирска. Данная публикация посвящена обзору сообщений по саркоидозу.

Профессор Роберт Боугман (Robert P.Vaughman, США, Цинциннати) представил доклад о легочном саркоидозе. Он отметил, что поражения легких при саркоидозе дости-

гают 90% случаев, а наиболее частыми его проявлениями являются кашель, одышка и боль в груди. В то же время многие из этих пациентов жалоб не предъявляют, а между лучевой картиной и симптомами часто нет соответствия. Важным показателем вовлечения легких в патологический процесс является оценка функции дыхания – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), их соотношения (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Среди больных, которых наблюдал профессор, около 70% на момент выявления имели нормальные значения ФЖЕЛ. При первичном осмотре он рекомендовал у всех больных саркоидозом оценивать уровень одышки. По данным мультицентрового наблюдательного исследования ACCESS (2001 г.), 52% больных отмечали одышку разной степени выраженности. Однако среди больных с одышкой при физической нагрузке в 62% случаев ФЖЕЛ была нормальной. Он отметил важность сопоставления клинических и функциональных данных.

Р.Боугман напомнил, что мы используем рентгенологическую классификацию саркоидоза Скаддинга (J.Scadding), предложенную в 1961 г. Лучевые стадии показали хорошую корреляцию с прогнозом болезни. Так, двусторонняя лимфаденопатия корней легких (I стадия) приводит к разрешению в 90% случаев, II стадия – в 50%, III стадия – в 30%,

а IV стадии (фиброз) является необратимой. Однако саркоидоз – это системный гранулематоз, и разрешение легочного процесса не всегда свидетельствует о полной ремиссии, могут сохраняться изменения со стороны нервной системы, кожи, глаз. В то же время отсутствие рассасывания изменений при III стадии может сопровождаться полным отсутствием жалоб и других отклонений в состоянии здоровья.

Американский ученый в 2009 г. провел оценку совпадений в определении лучевых стадий саркоидоза разными рентгенологами. Наиболее часто мнения специалистов совпадали при II стадии, тогда как наибольшие расхождения были при IV стадии (т.е. мнение о том, есть ли фиброз). При сопоставлении лучевых стадий со значениями ФЖЕЛ (исследование ACCESS, 2001 г.) четкие различия были между I и IV стадиями, тогда как между II и III стадиями были незначительными.

Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр) более информативна, чем рентгенография. Однако, согласно мнению профессора Боугмана, для простой классификации она дает избыточную информацию и не ясно, на что ориентироваться – на внутригрудные лимфатические узлы (ВЛУ), изменения легочной ткани или фиброз. В то же время он продемонстрировал соответствие лучевой картины на рентгенограммах и РКТвр при всех стадиях саркоидоза. Профессор показал, насколько четко по РКТвр можно отслеживать изменения во времени – уменьшение ВЛУ и нарастание фиброза в течение 6-летнего периода наблюдения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет выявлять активность воспалительного процесса как в легких, так при внелегочном поражении; помогает в определении участка, который целесообразно взять на биопсию; позволяет оценить весь объем гранулематозного процесса в организме больного. Р.Боугман подчеркнул, что ПЭТ позволяет прогнозировать ответ на лечение. В случаях, когда согласно ПЭТ была высокая активность в местах поражения, лечение приводило к улучшению ФЖЕЛ. Установлена корреляция между количественной оценкой ПЭТ и параметрами функции дыхания больных саркоидозом.

Профессор констатировал, что результаты теста 6-минутной ходьбой имели положительную корреляцию с оценкой ФЖЕЛ в процентах от должных величин и обратную корреляцию с данными вопроса Святитин Георгия (SGRQ-A). Лектор отметил, что причин для одышки и снижения физической активности при саркоидозе гораздо больше, чем только снижение функции легких. Среди легочных причин он назвал поражение легочного интерстиция, обструкцию дыхательных путей, формирование воздушных ловушек. Среди внелегочных – поражение легочных сосудов с формированием легочной гипертензии; поражение сердца с кардиомиопатией, диастолической дисфункцией левого желудочка, аритмиями. Возможными причинами он назвал также анемию, миопатию, артриты и артралгии, поражения нервной системы, а также такие психосоциальные факторы, как усталость и депрессии. В заключение Р.Боугман сделал акцент на том, что инструментальные и лабораторные исследования не умаляют значимости респираторного больного, поскольку симптомы остаются одним из ведущих факторов, определяющих показания к началу лечения саркоидоза. Они могут показать врачу, в какой степени пациент страдает от своего заболевания. Лечение саркоидоза, по мнению профессора, необходимо только для уменьшения опасности для жизни и улучшения качества жизни. Смертность от саркоидоза даже при IV стадии не превышает 21%.

Эмер Джойс (Emer Joyce, США, Кливленд) представила обновленную информацию о кардиосаркоидозе (КС). При этой локализации магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца «делает невидимое видимым», отметила она.

При КС часто развиваются атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады), желудочковые аритмии, сердечная недостаточность. При жизни поражение сердца выявляют у 5% больных саркоидозом, тогда как посмертно его обнаруживают у 20–30% пациентов. Только у 40–50% больных КС, выявленным при аутопсии, при жизни отмечали изменения со стороны сердца. По данным Американской кардиологической ассоциации, в течение последних 30 лет отмечен резкий рост поражения сердца саркоидозом. Новые более совершенные методы визуализации позволяют выявить КС в 3,7–54,9% случаев саркоидоза без клинических проявлений поражения сердца. В соответствии с руководством 2006 г. она представила основные положения диагностики КС, а также возможности диагностики с помощью последней версии «Инструмента по оценке поражения органов при саркоидозе». Согласно консенсусу от 2014 г. диагноз КС может быть основан как на эндомикардиальной биопсии, так и на основании клинической патологии со стороны сердца при гистологически подтвержденном саркоидозе другой локализации в сочетании с ответом кардиомиопатии или блокад сердца на применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и/или иммунодепрессантов, или не объяснимом другими причинами снижением фракции изгнания левого желудочка, или при «пятнистом паттерне» ПЭТ сердца, или при позднем усилении гадолинием МРТ сердца и ряде других признаков. Все существующие методы диагностики КС имеют свои ограничения. Чувствительность эндомикардиальной биопсии в отношении выявления некальцифицирующихся гранул составляет 20–30%. Докладчица отметила, что информативность эндомикардиальной биопсии можно повысить с помощью электроанатомического картирования, когда участки миокарда с низким вольтажом выявляются с помощью электрода-катетера. Эхокардиография в предшествующих исследованиях показала ограниченную информативность в выявлении ранних, фокальных или легких вариантов КС. Доктор Джойс проиллюстрировала клиническими наблюдениями информативность МРТ при КС, и особенно при гибридном исследовании МРТ–ПЭТ. Однако дороговизна каждого из этих методов делает их малодоступными для практики. По данным японских исследователей, выживаемость больных КС составляет 60%, при своевременном назначении СГКС – до 75%, без них – только в 10%. Она отметила, что без применения СГКС и/или иммунодепрессантов прогноз КС значительно ухудшается. Докладчица обсудила также вопрос об инструментальной терапии КС, имплантации водителя ритма, представила графический алгоритм диагностики КС.

Агнешка Станевич-Панасик (Agnieszka Staniewicz-Panasik, Польша, Гданьск) посвятила выступление саркоидозу глаз. По ее данным, орган зрения поражается у 25–50% больных саркоидозом. Поражение это неоднородно и может проявляться диффузным воспалением тканей глазницы, растущим образованием в орбите; поражением слезных желез с последующим сухим кератоконъюнктивитом. При ознобленной волчанке может развиваться грубая деформация век. В конъюнктиве могут формироваться скопления гранулем в виде серо-желтых или розовых образований. В роговице описаны отложения кальция, связанные с саркоидозом.

Передний увеит при саркоидозе может быть острым и хроническим, проявляется покраснением глаз, помутнением зрения, светобоязнью или повышенной чувствительностью к свету, периорбитальными болями. Задний увеит проявляется размытостью видимой картины (до очень тяжелой степени), потерей зрения, фотопсией («мигающими огнями»).

Для диагностики саркоидоза глаз применяют щелевую лампу, ангиографию с флуоресцеином, оптическую коге-

рентную томографию (ОКТ), МРТ и ПЭТ области глазницы, биопсию образований конъюнктивы. Наряду с обследованием глаз докладчица отметила необходимость оценки системных проявлений саркоидоза. Плохой прогноз саркоидоза глаз связан с более старшим возрастом пациентов, черной расой, женским полом, хронической системной болезнью, развитием кистозного отека макулы и глаукомы. Кистозный отек макулы (желтого пятна) является главной причиной слепоты больных саркоидозом.

Лечение переднего увеита состоит в местной терапии СГКС (дексаметазон каждые 1–2 ч со снижением дозы в течение 4 нед), в применении средств, расширяющих зрачок, – скополамина, тропикамида. При тяжелом или не отвечающем на применение СГКС иридоциклите и при промежуточном увеите проводят субконъюнктивальные инъекции дексаметазона, перибульбарные и интравитреальные инъекции триамцинолона, метилпреднизолона.

Профессор внутренней медицины Элиза Лавер (Elyse E. Lower, США, Огайо) выступила с сообщением о синдроме усталости, который встречается у 80% больных саркоидозом. Если при ревматоидном артрите на фоне лечения этот синдром проходит, то при саркоидозе усталость может быть постоянной, изнуряющей, несмотря на положительное влияние лечения на поражение того или иного органа. Профессор отметила, что неспецифическая хроническая усталость встречается при многих состояниях, таких как сахарный диабет, при болезнях сердца и легких, артритах, рецидивирующих инфекциях, депрессии, и как побочное действие лекарственных средств. Хроническая усталость при саркоидозе связана с активностью клеток гранулем, но может быть следствием применения СГКС, которые приводят к смене настроения, увеличению массы тела, повышению сахара крови. Высокие дозы преднизолона существенно нарушают качество жизни больных. Для саркоидоза характерно сохранение усталости, несмотря на наличие контроля над локальными признаками болезни. Усталость и дневная сонливость могут быть связаны с нарушением сна у этих больных, с ночным апноэ, бессонницей, синдромом беспокойных ног, а также с неврологическими причинами – фибромиалгией, нейропатией мелких волокон. По данным немецких исследователей, плохое качество сна отмечено у 67% больных саркоидозом.

Докладчица отметила, что не существует убедительных данных, что медикаменты помогают при фибромиалгии, развившейся при саркоидозе. Помочь могут физиотерапевтические методы, когнитивные и поведенческие стратегии. Рекомендуются различные виды лечебной физкультуры, акупунктура, массаж. Однако эффективность этих методов также не имеет доказательной базы. Цель лечения – улучшить мышление и поведение, уменьшить депрессию и увеличить активность поведения, нормализовать сон.

Много внимания профессор уделила нейропатии мелких волокон. Она проявляется множеством размытых симптомов – непонятными болями, диареей или запором, недержанием или задержкой мочи, гастропарезом, ортостатической гипотензией, импотенцией и др. По ее мнению, у каждого третьего больного саркоидозом болевой синдром является проявлением этой нейропатии. Лечение основано на применении симптоматических средств – антидепрессантов, противосудорожных, опиоидов, местных анальгетиков. Но только в 30–40% случаев удается облегчить боль, связанную с нейропатией мелких волокон. При этом не помогают средства, которые применяются для лечения саркоидоза. Изучается применение метилфенидата – психостимулятора неамфетаминового ряда – и ряда других близких к нему препаратов. В то же время Э.Лавер отметила значимость физической активности и лечебной физкультуры.

Р.Бюгман рассказал об обмене кальция и витамина D при саркоидозе. Он отметил, что повышение уровня каль-

ция в крови и моче при саркоидозе приводит к повреждению почек и другим проблемам, образованию камней в почках. Чаще всего это связано с высоким уровнем витамина D в его активной форме D 1,25. Профессор на клинических примерах показал, что в этой ситуации эффективно применение СГКС, цитостатиков и антимиетаболитов. Он отметил, что почечная недостаточность при саркоидозе может быть как следствием гиперкальциемии, так и интерстициального нефрита. Он также подчеркнул важность отмены пищевых добавок у этих больных, содержащих кальций и витамин D, а также привел данные о том, что интерферон- γ увеличивает образование активного витамина D. Высокий уровень кальция в крови чаще встречался у больных с хронически текущим саркоидозом.

Профессор Марьяейн Дрент (Marjolein Drent, Нидерланды, Беннеком), возглавляющая в настоящее время научную группу по интерстициальным и гранулематозным заболеваниям в Европейском респираторном обществе, президент WASOG, посвятила свое выступление простым вопросам лечения саркоидоза. Она охарактеризовала саркоидоз как «болезнь-хамелеон», которая способна поражать любой орган, вызывать угрозу жизни, но в большинстве случаев склонна к спонтанной ремиссии. Основной целью лечения она определила уменьшение страданий пациента, улучшение его качества жизни. М.Дрент сразу поставила жесткие вопросы. Кто должен лечить это заболевание? Как прогнозировать спонтанную ремиссию или прогрессирование? Какой препарат наиболее пригоден для терапии? Существует ли орган-специфическое лечение? Она подчеркнула важность концентрации внимания врача на тяжелом, прогрессирующем поражении легких, которое, очевидно, требует лечения. Однако когда начинать лечение и когда заканчивать? Как спрогнозировать ответ на лечение? Как спрогнозировать рецидив? Какие параметры необходимо мониторировать?

Далеко не все случаи саркоидоза требуют лечения, заметила М.Дрент. В отдельных случаях оно абсолютно необходимо: это угрожающие повреждения легких, сердца, глаз, центральной нервной системы, тяжелая гиперкальциемия, угроза жизни. Мнение о применении СГКС вызывает все больше противоречий. Они эффективны, но последствия их применения очень серьезны. Тем не менее СГКС пока являются препаратами 1-й линии и наиболее широко применяются при саркоидозе. Альтернативные препараты 2-й линии нужны при резистентности к гормональной терапии, при развитии серьезных нежелательных явлений и для снижения доз СГКС. М.Дрент отметила, что сегодня становится очевидным, что гормоны не всегда должны быть препаратами 1-й линии в стартовой терапии. В качестве альтернативных препаратов она назвала цитотоксические агенты – метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид; модуляторы цитокинов – талидомид, инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб; антимикробные средства – гидроксихлорохин, миноциклин. Она напомнила хорошо известным специалистам сравнительные исследования метотрексата и азатиоприна, показавшие близкую эффективность препаратов, но лучшую безопасность метотрексата. Профессор напомнила о существовании мультинациональных рекомендаций WASOG по применению метотрексата при саркоидозе, которые используют режимы приема 1 раз в неделю, близкие к таковым при ревматоидном артрите. Для смартфонов разработано приложение по лечению саркоидоза метотрексатом с возможностью вводить свои клинические наблюдения. В соответствии с этими рекомендациями метотрексат может быть назначен как препарат 1-й линии вместе с СГКС или самостоятельно в особых случаях. Через 24 ч после приема метотрексата рекомендуется прием фолиевой кислоты для снижения токсического воздействия. Оценка эффективности метотрексата продолжается, обсуждаются пер-

оральный и подкожный пути введения. До сих пор неизвестна значимость тератогенности метотрексата для мужчин, планирующих деторождение у супруги. М.Дрент на ярких клинических примерах продемонстрировала эффективность метотрексата, инфликсимаба, адалимумаба. Она подчеркнула, что важно тщательно мониторировать состояние больных, чтобы видеть, есть ли ответ на терапию, нужно ли менять один препарат на другой.

Исполнительный директор Фонда исследований саркоидоза **Джинджер Шпитцер** (Ginger Spitzer) рассказала о создании мирового регистра больных саркоидозом. Эпидемиологические показатели саркоидоза очень неоднородны, равно как и методы его выявления. Больше всего случаев было выявлено в Северной Америке и Западной Европе, а основными методами выявления были рентгенография, РКТвр и биопсия.

Второе заседание по саркоидозу **Тадеуш Плюса** (Tadeusz Plusa, Польша, Варшава) начал с обсуждения этиологии и роли клеток-предшественников при саркоидозе. Он подчеркнул, что причиной гранулематозной реакции при саркоидозе является антигенный стимул, постоянный, малодеградирующий антиген инфекционной или неинфекционной природы. Реакция определяется взаимодействием антигенпрезентирующих клеток и Т-клеток – Т-хелперов 1 и 2-го типов (Th1 и Th2). Происходит нарушение баланса между антигенпрезентирующими клетками с участием интерлейкинов (ИЛ)-23, ИЛ-12 и ИЛ-27 и Т-регулирующими клетками при участии ИЛ-35. По мнению большинства исследователей, эти клеточные реакции предопределены генетическими факторами риска, которые в значительной степени определяют исход событий – рассасывание, хронизацию процесса или переход в фиброз. Профессор Плюса сообщил, что фибробласты в легких имеют различное происхождение. Это могут быть резидентные фибробласты, фибробласты, дифференцирующиеся из альвеолярного эпителия, а также из клеток-предшественников костного мозга. Фиброциты характеризуются своим особым фенотипом (коллаген+/виментин+/CD34+). Фиброциты являются мезенхимальными клетками-предшественниками периферической крови, способными к экспрессии рецепторов CD34, CD45, коллагена и виментина.

Иммуногенетика стала темой выступления **Натальи Ривера** (Natalia Rivera, Швеция, Стокгольм). На основании когортного исследования больных саркоидозом из 5 стран мира было установлено, что генетическая архитектура при саркоидозе имеет как минимум два определенных фенотипа – «синдром Лефгрена» и «не синдром Лефгрена». Они имеют два разных молекулярных и иммунных механизма, вовлекающих регион главного комплекса гистосовместимости. Генетическая предрасположенность способствует, по-видимому, различному поведению Т-клеток CD4 и CD8, включая отношение CD4/CD8 у больных с синдромом Лефгрена и без него.

Профессор Эльзбета Пушинска (Elżbieta Puścińska, Польша, Варшава) проанализировала состояние микробиома при саркоидозе. Она отметила, что начальное микробное сообщество легких новорожденного определяется микробиомом матки матери, поскольку в легкие *in utero* попадает амниотическая жидкость. Дальнейшие изменения связаны с вскармливанием ребенка, применением в жизни антибиотиков. Возможно, исследования микробиома больных саркоидозом прольют свет на вероятные причины этого заболевания.

Профессор Дариуш Зиора (Dariusz Ziora, Польша, Катовице) представил анализ значимости имидж-диагностики при саркоидозе. Предложенная J.Scadding в 1961 г. рентгенографическая классификация внутригрудного саркоидоза является простым средством прогнозирования спонтанной ремиссии саркоидоза. Согласно его исследованию при I стадии спонтанная ремиссия возможна в 60–90%

случаев, при II стадии – в 40–70%, при III стадии – в 10–20%. Наиболее вероятна спонтанная ремиссия в течение первых 2 лет заболевания, тогда как спустя 5 лет маловероятна. Недостатками этой классификации является низкая воспроизводимость при чтении снимков разными рентгенологами, проблемы с оценкой лимфаденопатии и наличия фиброза, отсутствие корреляции между рентгенографическими стадиями и реальной активностью процесса (согласно ПЭТ), даже при наблюдении в динамике. Профессор отметил, что рентгенографическая классификация Muers, разработанная для оценки легких при пневмокониозах, давала большую воспроизводимость при описании разными врачами, чем Scadding. Эта классификация предусматривала деление каждого легкого на 4 зоны, в каждой из которых по 5-балльной шкале оценивали распространенность таких изменений, как ретикулонодулярные, объемные, сливные и фиброзные.

Д.Зиора поднял проблему возможности принятия решения о лечении саркоидоза на основании рентгенографии. Он напомнил, что в 1990-е годы Британское торакальное общество провело рандомизированное исследование, в котором показало, что наличие бессимптомных изменений, соответствующих II и III рентгенографическим стадиям саркоидоза, в течение 6 мес может быть показанием к назначению длительной терапии ГККС. В отдельных работах начала XXI в. высказывалось мнение о том, что начало лечения при II рентгенографической стадии саркоидоза обеспечивает улучшение функции внешнего дыхания в течение 5 лет. Но эти работы не отвечают на главный вопрос: является ли клинически значимым умеренное улучшение параметров у бессимптомных пациентов и оправдывает ли это лечение стероидами.

Традиционно основой оценки состояния больного саркоидозом в рутинной практике считается сопоставление изменений на рентгенограмме с параметрами спирометрии. Но при 0 стадии нарушения функции дыхания встречаются у 2–25% больных, I стадии – у 7–12%, II стадии – у 8–38%, III стадии – у 10–23%, а при IV стадии – у 45–71%. То есть имеются неточность и вариабельность в таком сопоставлении. В отдельных случаях рентгенография не позволяет отличить активное воспаление от фиброза. Рентгенограмма не всегда позволяет надежно диагностировать обострение саркоидоза.

РКТвр, безусловно, информативнее рентгенографии, отметил лектор. Но в международном соглашении 1999 г. РКТвр показано не всем больным, а только при вероятном саркоидозе и 0 стадии, при атипичных клинических проявлениях или изменениях на рентгенограммах, для выявления осложнений, таких как образование полостей или аспергиллез.

Профессор отметил, что детальное изображение на РКТвр выявляет изменения, которые в той или иной степени встречаются при разных заболеваниях и варьируют от пациента к пациенту. Он напомнил, что саркоидоз считается «великим имитатором», и потому атипичные изменения при саркоидозе могут вести к ошибке в диагнозе. К типичным изменениям Д.Зиора отнес наличие мелких очаговых теней с перилимфатическим распространением, расположенных субплеврально, по ходу междольевых щелей и междольковых перегородок; лимфаденопатию обеих корней и увеличение паратрахеальных лимфатических узлов; кальцинаты в лимфатических узлах и феномен «матового стекла». Среди атипичных изменений на РКТвр при саркоидозе он назвал наличие конгломеративных масс в области корней легких; групповое скопление очагов или сливающиеся очаги, окруженные очагами-сателлитами («феномен галактики»); наличие таких мелких очагов, что они сливаются и выглядят как «матовое стекло»; в 2% случаев – образование полостей в легких.

Он продемонстрировал новый признак саркоидоза на РКТвр – «признак саркоидного кластера» – кластер из множества мелких подобных точкам очагов на периферии легких. Большинство кластеров округлые и располагаются в верхних и средних отделах, не являются субплевральными. Другой признак – «обратный галопризнак» – был описан японскими исследователями. «Обратный галопризнак» характеризуется круглой или овальной областью с центральной частью в виде «матового стекла», которая окружена кольцевидной тенью областью консолидации. Кольцевидное скопление очагов вокруг области «матового стекла» при саркоидозе встречается крайне редко. Эти тени быстро исчезают при применении преднизолона. Лектор представил клинические примеры и таблицу дифференциальной диагностики саркоидоза согласно РКТвр.

Д.Зиора разделил изменения на РКТвр на обратимые, необратимые и переменные по обратимости. Обратимыми он назвал микроочаги и очаги, перибронховаскулярные утолщения, необратимыми – архитеркутурные разрушения, смещения бронхов, «сотовое легкое», буллы, к переменным по обратимости – консолидации (чаще всего они обратимы), «матовое стекло» – неравномерная текстура таких теней в сочетании с тракционными бронхоэктазами иногда указывает на вероятный фиброз, линейные тени (часто они соответствуют фиброзу).

Лектор подчеркнул важность проведения РКТвр при обследовании больных саркоидозом. РКТвр повышает информативность последующей бронхоскопии, поскольку помогает определить место для взятия биопсии и проведения бронхоальвеолярного лаважа, она необходима перед проведением трансбронхиальной игольной аспирации под контролем ультразвука (EBUS-TNA), она может быть полезна в разграничении активного воспаления и необратимого фиброза (хотя в случае принятия решения о лечении возможности метода ограничены). В то же время РКТвр не позволяет отличить прогрессирующий фиброгенез от конечной стадии фиброзных изменений.

Лектор привел серию ссылок на литературу и отметил, что многие исследователи проводили корреляционный анализ между данными РКТвр и функциональными нарушениями, но, несмотря на достоверную умеренно выраженную зависимость, в большинстве случаев эти данные не могут быть решающими при назначении терапии. Больные, у которых на первой РКТвр имеются «матовое стекло», консолидации, выраженный фиброз, смещение бронхов и бронхоэктазы, изначально имеют плохой прогноз и высокую вероятность развития дыхательной недостаточности. Прогноз при внутригрудном саркоидозе определяют два независимых процесса – интерстициальный легочный фиброз и легочная артериальная гипертензия.

Достаточно давно при саркоидозе применяется сканирование с галлием (^{67}Ga), чувствительность этой методики составляет 60–90%, а патологическая картина представлена двумя конкретными паттернами. «Лямбда-паттерн» – это двустороннее симметричное накопление изотопа в корневых и околокорневых лимфатических узлах и правом парахилярном лимфатическом узле. «Панда-паттерн» – симметричное накопление изотопа в паротидных, слезных и слюнных железах. Наличие двух паттернов одновременно характерно для саркоидоза.

Накопление ^{67}Ga – чувствительный, но не специфичный метод для оценки активного воспаления (альвеолита) при саркоидозе. Он более информативен, чем рентгенография, в оценке степени и переменности активности легочного саркоидоза, оценке ответа на лечение, в прогнозировании обострений. Однако сканирование с ^{67}Ga используется только в комплексе с лучевым обследованием, занимает много времени (48–72 ч), является дорогостоящей процедурой и сопровождается высокой дозой облучения.

ПЭТ с использованием фтордиоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) имеет существенные преимущества в сравнении с другими методами в определении места активного воспалительного процесса при саркоидозе. В сравнении со сканированием с ^{67}Ga чувствительность составляет 97% против 88%, а доза облучения ниже в 3 раза. Более детальную информацию позволяет получить комбинированное исследование ПЭТ с РКТвр. ПЭТ более информативна, чем рентгенография грудной клетки, в оценке активного саркоидоза, локализуемого в ВГЛУ или лимфатических узлах. ПЭТ дает положительные результаты при всех лучевых стадиях саркоидоза, но наиболее часто – при I и II стадиях. При IV стадии ПЭТ позволяет обнаружить активный процесс у 87% больных. И даже 0 стадия не исключает выявления активности по ПЭТ в 20% случаев.

Анализ применения ПЭТ/КТвр при саркоидозе показал, что эта методика более информативна в оценке активности процесса, чем биомаркеры сыворотки крови. Она выявляет активность, даже когда все другие параметры остаются нормальными. Диффузная активность в паренхиме легких коррелирует с последующим ухудшением функции легких в течение года. Результаты ПЭТ коррелируют с функциональным состоянием легких и с положительной динамикой при лечении иммуносупрессорами. Исследование ПЭТ/КТвр рекомендовано для орган-специфического мониторинга больных с полиорганном саркоидозом, в том числе с кардиосаркоидозом и установленным водителем ритма.

На заключительном заседании профессор Р.Богман представил перспективы лечения саркоидоза. Он напомнил, что в США для лечения саркоидоза легких Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило два препарата – преднизолон и кортикотропин (Ачтар Гель). Для лечения внелегочного саркоидоза не одобрен ни один препарат. Все остальные лекарственные средства применяются при саркоидозе по принципу off label, т.е. рекомендации по их применению при саркоидозе отсутствуют в листке-вкладыше/инструкции к упаковке лекарства. По данным профессора, 1/3 больных саркоидозом не нуждаются ни в каком лечении, около 1/3 – показана длительная системная терапия. Пациентов, страдающих саркоидозом от 2 до 5 лет, он предложил разделить на три группы: бессимптомные, с симптомами, но без усиления лечения в течение последнего года, и с ухудшением в течение последнего года. Исходя из этого профессор предложил критерии к началу лечения, в основе которых – ухудшение состояния и показателей пациента. Если же ухудшения нет, то необходимо лишь наблюдать пациента.

Применение препаратов, влияющих на фактор некроза опухоли α , прежде всего ограничено их стоимостью. В 10% случаев эти препараты отменяют ввиду развития нежелательных явлений. Препараты увеличивают опасность развития туберкулеза и других инфекций, повышают риск новообразований, сами способны вызывать саркоидные реакции и «люпус-реакции», миозиты. Вазоактивный интестинальный пептид рассматривается как иммуномодулятор и находится в состоянии изучения в виде раствора для небулизации (50 мкг 4 раза в день). Ачтар Гель (репозиторный кортикотропин для инъекций, Acthar) был изучен в медицинских центрах США и показал свою эффективность. Р.Богман напомнил об опубликованном 3 года тому назад исследовании CLEAR, в котором была изучена антимикобактериальная терапия (левофлоксацин, этамбутол, азитромицин и рифабутин). Было показано положительное влияние этой схемы на жизненную емкость легких. Только 8 из 15 больных хроническим саркоидозом завершили этот вариант лечения. На I фазе клинических исследований при хроническом саркоидозе находится терапия мезенхимально-подобны-

ми клетками плацентарного происхождения. Предварительные результаты показали улучшение лучевой картины и возможность отмены преднизолона, но на ФЖЕЛ влияния не было. По мнению Р.Боугмана, возможность применения пентоксифиллина при саркоидозе доказана в рандомизированных исследованиях. Он позволял снижать дозы преднизолона, но развитие нежелательных реакций ограничивало его применение. В состоянии изучения находится также иммуномодулирующий агент апремиласт. Было показано его положительное влияние при саркоидозе кожи.

Следующая конференция WASOG намечена на октябрь 2017 г. в Китайской Народной Республике.

Литература/References

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. *Amer J Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736–55.
2. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз глазами участников Российского респираторного конгресса. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 34–6. / VizeI' I.Iu., VizeI' A.A. Sarkoidoz glazami uchastnikov Rossiiskogo respiratornogo kongressa. *Efektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 1: 34–6. [in Russian]
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз 2013: что нового? XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Под ред. А.Г.Чучалина. М., 2014; с. 254–61. / VizeI' A.A., VizeI' I.Iu. Sarkoidoz 2013: chto novogo? XX Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". *Lektsii dlia praktikuiushchikh vrachei*. Pod red. A.G.Chuchalina. M., 2014; s. 254–61. [in Russian]
4. Визель И.Ю., Визель А.А. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2014 году. Пульмонология. 2014; 5: 123–8. / VizeI' I.Iu., VizeI' A.A. Obzor materialov po sarkoidozu, predstavlennykh na Kongresse Evropeiskogo respiratornogo obshchestva v 2014 godu. *Pul'monologiya*. 2014; 5: 123–8. [in Russian]
5. Abstracts. 8th International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases. June 2–4 2016, Gdańsk. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2016; 84 (Suppl. III): 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визель Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lordara@inbox.ru