



САРКОИДОЗ: состояние проблемы

**Визель Александр
Андреевич**

САРКОИДОЗ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ?



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением с определённой частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа).

ЭТИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА: ПОКА ТОЛЬКО ГИПОТЕЗЫ

- Инфекционная
 - Аутоиммунная
 - Аллергическая
 - Генетическая
 - Другие
- Загадка саркоидоза заключается в его иммунологическом парадоксе локального воспаления с участием Т-хелперов I-го типа, сосуществующего с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками.

Гипотеза иммунопатогенеза саркоидоза

Инициальная фаза
Презентация антигена и активация Т-клеток

Аккумуляционная фаза
Развитие воспаления и образование гранулём

Эффекторная фаза

Разрешение: очищение от антигена;
Переключение на Th2-ответ.

Фиброз: подавление Th1-ответа,
высвобождение TGF-бета, CCL1S

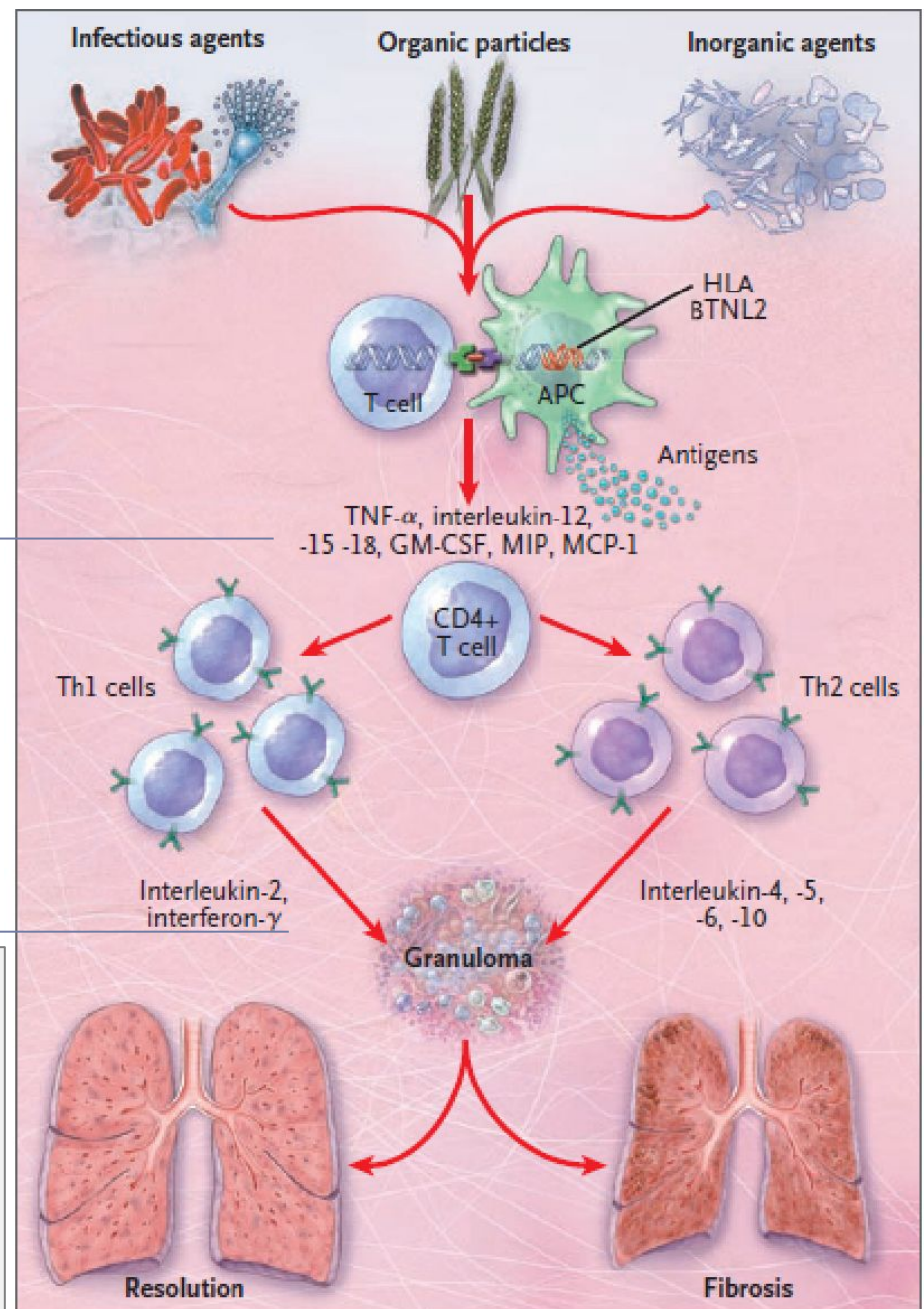


Figure 2. Hypothesized Immunopathogenesis of Sarcoidosis.

МКБ-10:

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

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз лёгких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D86.2 Саркоидоз лёгких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточнённых и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*)

Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*)

Саркоидозная (ый):

атропатия +(M14.8*)

миокардит +(I41.8*)

миозит +(M63.3*)

D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

КЛАССИФИКАЦИЯ САРКОИДОЗА, ОСНОВАННАЯ НА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

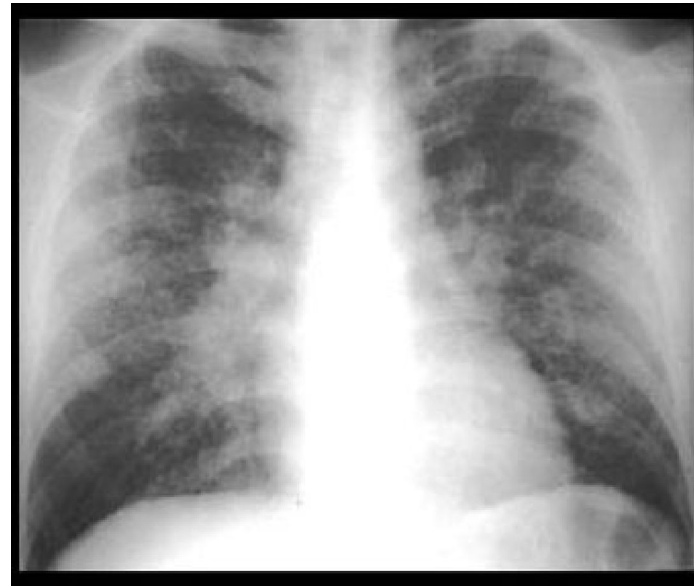
Стадия	Рентгенологическая картина	Частота
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
I	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	50%
II	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
III	Патология лёгочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.	15%
IV	Необратимый фиброз лёгких.	20%

РЕНТГЕНОГРАФ

ИД



I



II

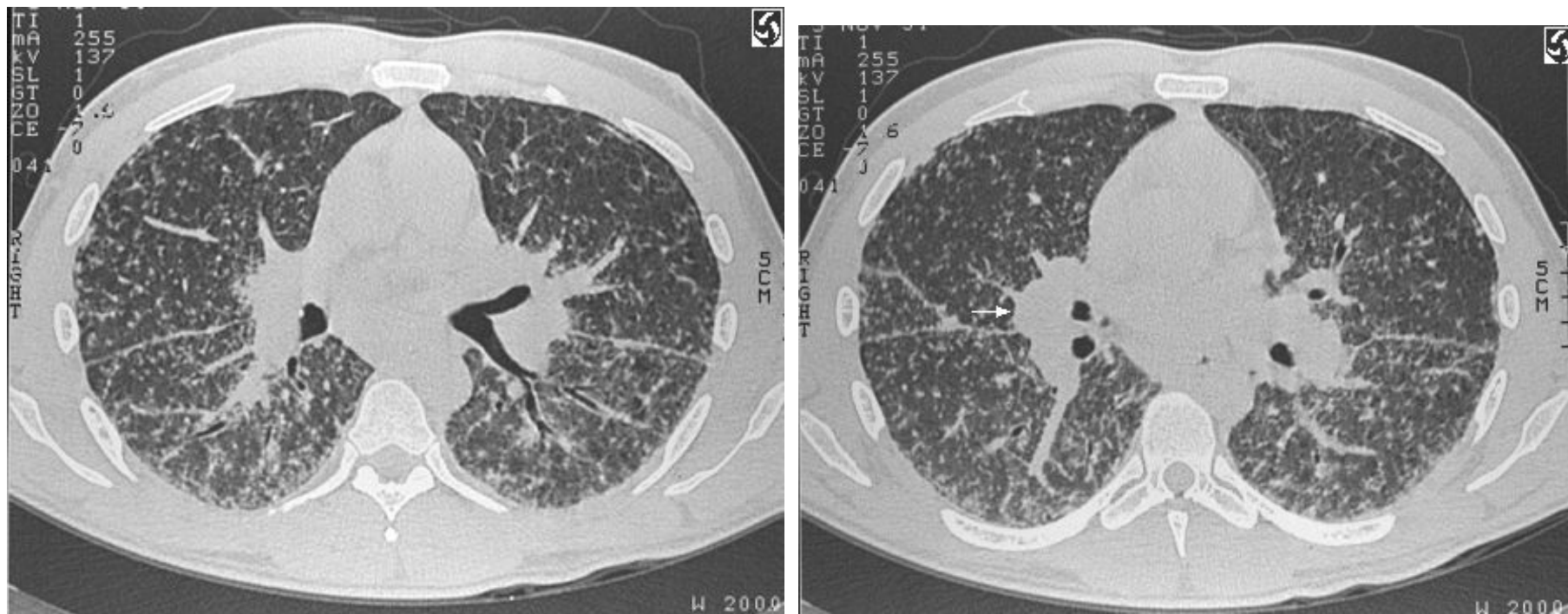


III



IV

Обследование больного саркоидозом: ЛУЧЕВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ



РКТ высокого разрешения того же больного.
Саркоидоз II стадия.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

По локализации

- Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений
- С преобладанием внелёгочных поражений
- Генерализованный

По особенностям течения

- С острым началом заболевания (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)
- С изначально хроническим течением.
- Рецидив.
- Саркоидоз детей в возрасте до 6 лет.
- Саркоидоз, рефрактерный к лечению.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

- спонтанная регрессия;
- регрессия в процессе лечения;
- стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии);
- прогрессирование;
- волнообразное течение;
- обострение;
- рецидив.

ОБОСТРЕНИЕ / РЕЦИДИВ

- ▣ Обострение это реактивация процесса в течение года после окончания основного курса лечения, завершившегося полным исчезновением признаков активности и регрессией процесса;
- ▣ Рецидив это возобновление проявлений саркоидоза через 1 год после окончания основного курса лечения, завершившего разрешением процесса, или после спонтанной регрессии процесса.

Функциональные

исследования

- *Спирометрия форсированного выдоха* с определением объёмов (**ФЖЕЛ**, $ОФВ_1$ и их соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$) и объёмных скоростей — пиковой (ПОС), и мгновенных на уровне 25%, 50% и 75% от начала форсированного выдоха ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$). Не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении.
- Измерение *диффузионной способности лёгких* методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (**DLco**).

САРКОИДОЗ: ЧТО МЫ МОЖЕМ?



Фармакологический класс	Препараты
Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон <u>Метилпреднизолон</u>
Антиметаболиты	Метотрексат
Иммунодепрессанты	Азатиоприн Хлорохин Гидроксихлорохин Микофенолата <u>мофетил</u> Лефлуномид
Ингаляционные глюкокортикостероиды	<u>Беклометазона дипропионат</u> Будесонид <u>Мометазон</u> <u>Флутиказон</u> Флутиказона <u>фуоат</u> <u>Циклесонид</u>
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа	Пентоксифиллин Инфликсимаб Адалимумаб
Витамины	Альфа-токоферол (витамин Е)

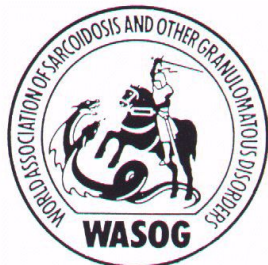


ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

- Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует.
- Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения терапии.
- В настоящее время только преднизолон и гель АКТГ одобрены регуляторными органами здравоохранения (напр., FDA в США) для лечения больных саркоидозом.
- Все существующие схемы являются рекомендательными и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

- 1. Наблюдение в течение 2 лет каждые 3 месяца. Больные, лечённые стероидами, вероятно чаще дают обострения, чем при спонтанной ремиссии.**
- 2. Назначают больным с прогрессирующим течением лёгочного саркоидоза и системным саркоидозом, при гиперкальциемии. 20-40 мг/сутки или через/день (эквивалент преднизолона). Местное лечение (лёгкие, глаза, кожа, ЛОР).**
- 3. Контроль через 3 месяца. Если эффекта нет — альтернативное лечение. Если эффект есть снижение дозы до 5-10 мг/сут лечение не менее 12 месяцев.**
- 4. Наблюдение в течение 2 лет после окончания лечения.**



STATEMENT ON SARCOIDOSIS

// Amer.Respir.Crit.Med., 1999. — Vol.160. — pp.736-755.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

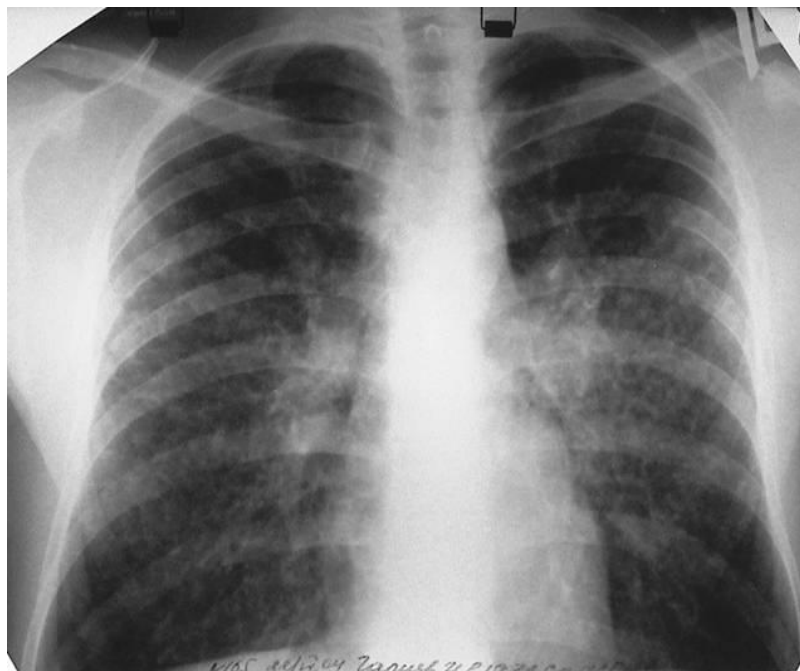
- 1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза **лечение не показано** [уровень доказательности В].
- 2. Поскольку частота ремиссий высока, **лечение не показано** бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при лёгких нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии [D].
- 3. Оральные кортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения [B].

ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

- 4. Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6-24 месяцев [D].
- 5. Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].
- 6. Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью [D].



Выявление.



2 месяца наблюдения



3 месяца, преднизолон 30 мг

**WASOG в 2013 году создал
рекомендации по применению
Метотрексата при саркоидозе.**



Показания при саркоидозе

- Лечение второй линии при рефрактерности к стероидам
- Лечение второй линии при побочных реакциях, вызванных стероидами
- Лечение второй линии как средство снижения дозы стероида
- Лечение первой линии как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия. **Особенно этот препарат рекомендован экспертами при нейросаркоидозе.**

WASOG в 2013 году создал рекомендации по применению Метотрексата при саркоидозе.



Приём внутрь или подкожно

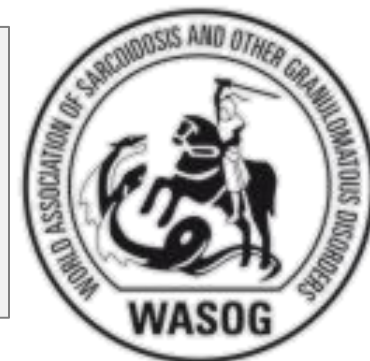
При саркоидозе рекомендуется доза МТТ 2,5-15 мг 1 раз в неделю.

Эксперты сообщали о применении более высоких поддерживающих доз МТТ в специфических ситуациях, таких как нейросаркоидоз, саркоидоз сердца и глаз (15-25 мг в неделю). Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга, основанном на анемии или лейкопении.

Нет доказательств того, что более высокие дозы МТТ или повышение доз более эффективны при саркоидозе.

Рекомендуются новые исследования.

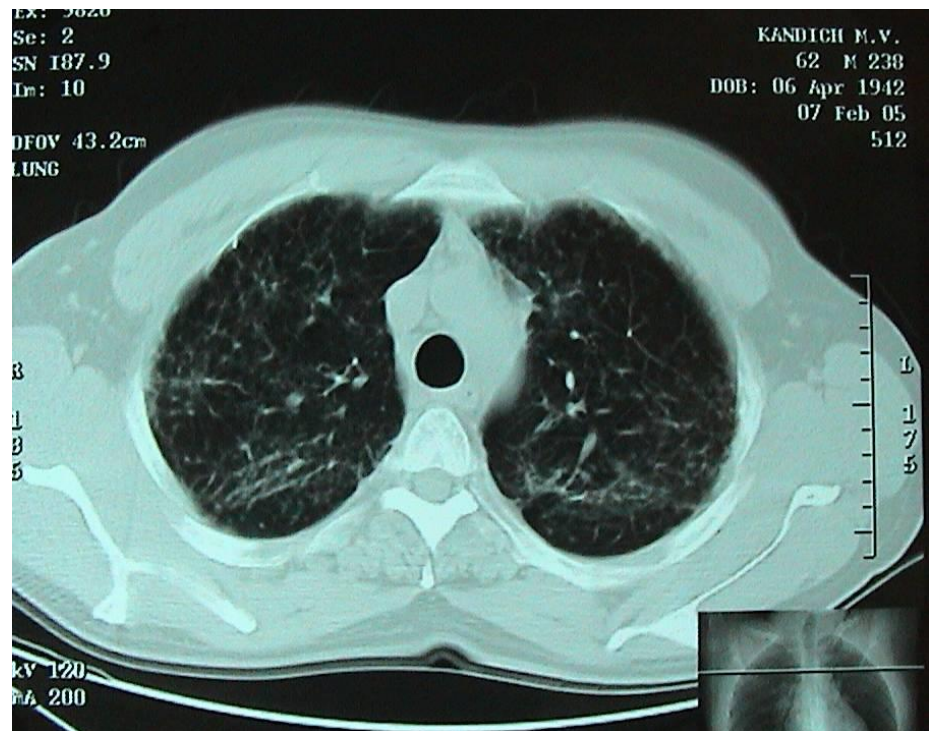
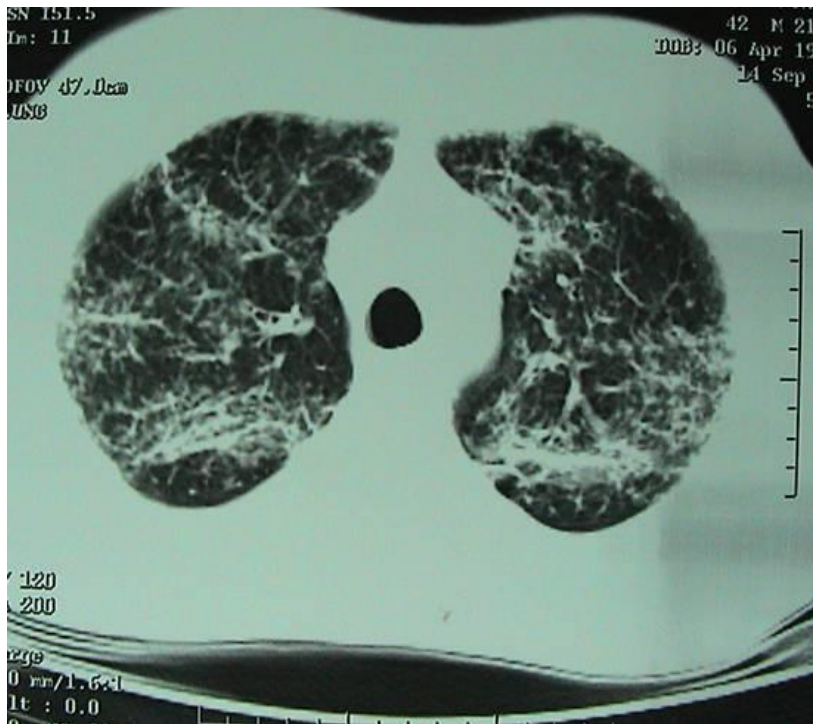
**WASOG в 2013 году создал
рекомендации по применению
Метотрексата при саркоидозе.**



Дополнительный приём фолиевой кислоты

Частоту нежелательных реакций на прием МТТ со стороны ЖКТ и печени можно уменьшить посредством назначения фолиевой кислоты, что было доказано в исследованиях применения МТТ при ревматоидном артрите.

При ревматоидном артрите во время лечения МТТ рекомендуют применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (как минимум через 24 часа после приёма МТТ).



Метотрексат с переходом на N-ацетилцистеин + витамин E

Препараты, для лечения саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Пентокси- филлин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна	Нет специфических показаний

Воздействие на ФНО-

альфа

Лечение больного саркоидозом: 3 года наблюдения. Т., жен., 30 лет.



2000 год

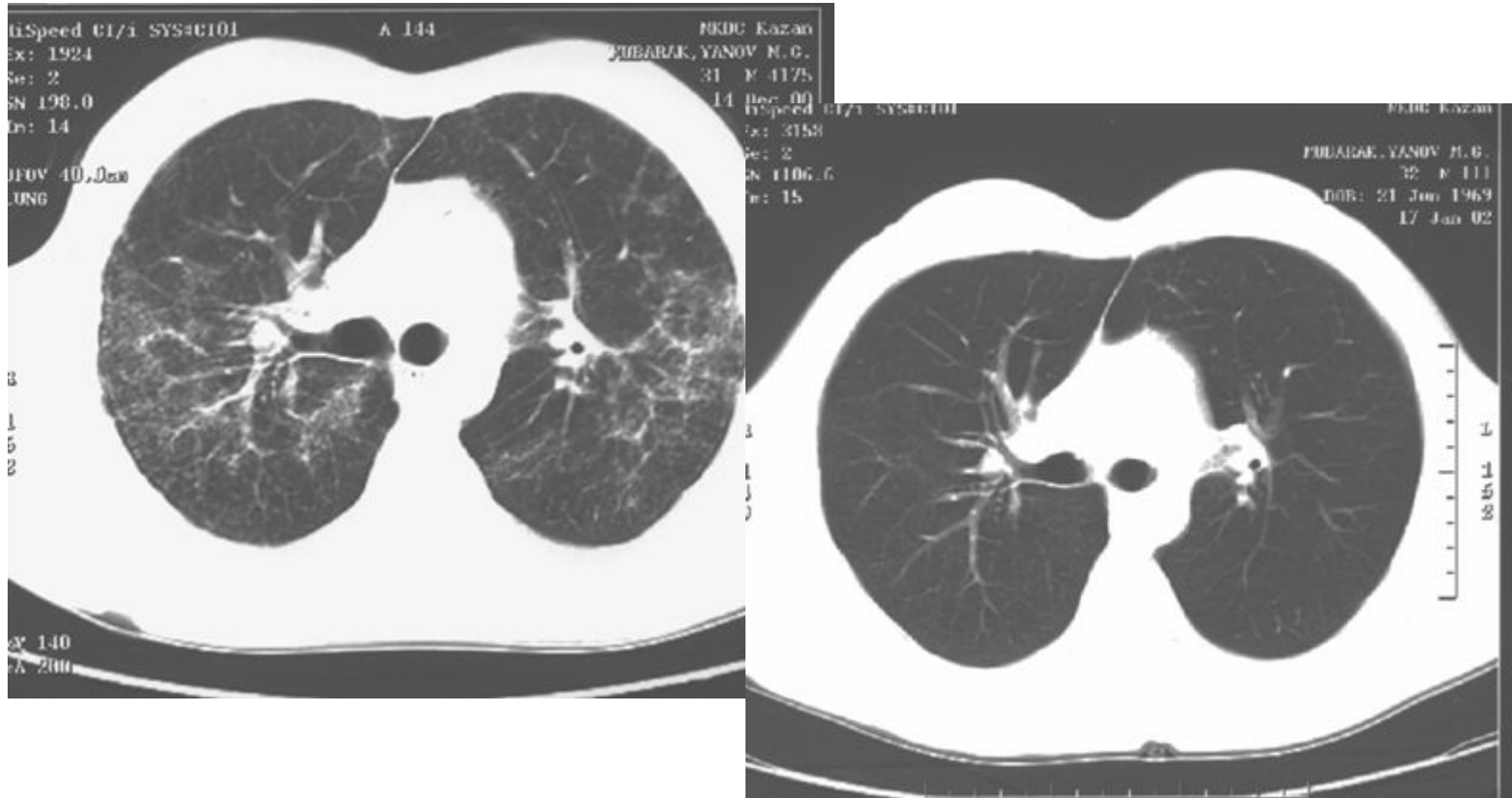
2002 год



Витамин Е – 2 года, пентоксифиллин – 6 месяцев



Лечение больного саркоидозом: РКТ контроль



Саркоидоз III. До и после 12 месяцев терапии
пентоксифиллином и витамином Е.

Препараты, для лечения саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Нестероидные противовос- палительные препараты (НПВС)	Согласно конкретным НПВС. По потребности.	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно.

Симптоматическая

терапия

Препараты, для лечения саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Альфа-токоферол	200-400 мг сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфически х показаний

Загадка

антиоксиданта

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- ▣ *Применение иммуномодуляторов и стимуляторов не изучено, последствия не прогнозируемые*
- ▣ *Сочетание иммуномодуляторов и сГКС, последствия не прогнозируемые*
- ▣ *Короткие (до 4 мес) курсы сГКС увеличивают риск рецидивов*
- ▣ *Раннее назначение и длительное применение противомаларийных хинолинов (окулотоксичность)*
- ▣ *Госпитализация в противотуберкулёзные диспансеры (риск триггера и получающие сГКС)*

Лечение саркоидоза

□ *Ингибиторы ФНО-альфа, тетрациклины, макролиды, сартаны, эссенциальные фосфолипиды, ацетицистеин, лефлуномид, микофенолат* находятся в стадии изучения в лечении саркоидоза, по их применению экспертами не достигнуто соглашения, хотя в рекомендациях ряда стран они входят в перечень препаратов выбора



□ *Эфферентные методы*

□ *Плазмаферез*

□ *Экстракорпоральная модификация лимфоцитов*



Лечение саркоидоза

- ▣ *Место таргетных препаратов до конца не определено.*
- ▣ *Есть работы подтверждающие эффект*
- ▣ *Есть работы, указывающие на развитие саркоидных гранулём*



БЕРЕМЕННОСТЬ И САРКОИДОЗ

- **Беременность при саркоидозе не имеет абсолютных противопоказаний (ЖЕЛ>1л).**
- **Противопоказанием может стать лечение.**
- **Решение принимает женщина после информирования «саркоидологом».**
- **Патронаж как в женской консультации, так и у «саркоидолога».**



ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА

- Обследовать больного согласно КР при выявлении
- По возможности избегать пробной терапии в ПТД
- Проводить гистологическую верификацию минимально инвазивным методом
- Шире практиковать активное наблюдение при минимальной терапии (вит. Е, пентоксифиллин)
- А каждом регионе иметь хотя бы одного хорошо знающего саркоидоз врача
- Мультидисциплинарный подход (офтальмолог, дерматолог, невролог, кардиолог и др.)



YOUTUBE.COM КАНАЛ ПРО САРКОИДОЗУ

<https://www.youtube.com/watch?v=0KH5fQgWDqA>

- Поиск на GOOGLE саркоидоз и Визель
- Беседы для больных, облегчают их понимание болезни
- Отвечаю на вопросы больных
- Рекомендую специалистов в регионах и странах
- **Присоединяйтесь!**



Благодарю за ВНИМАНИЕ

www.spulmo.ru

<http://www.wasog.org/>