

САРКОИДОЗ 2014
Федеральные
согласительные
клинические
рекомендации

РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО



Главный редактор серии РРО А.Г. Чучалин

САРКОИДОЗ



Научный редактор А.А. Визель

Издательский холдинг «АТМОСФЕРА»
Москва
2010

Российское Респираторное Общество
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»
Кафедра фтизиопульмонологии
Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан

САРКОИДОЗ

Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и
дополнительного профессионального образования

Под общей редакцией главного терапевта
Минздрава России Российской Федерации
Академика РАН, профессора А.Г. Чучалина

Научные редакторы
доктор мед. наук, профессор А.А. Визель
доктор мед. наук, профессор Н.Б. Ампиров

Казань, 2010

Основа создана в 2010 году:
Федеральная монография и учебное пособие (40
соавторов).

Степень согласия экспертов

РАЗДЕЛ	СОГЛАСЕН ПОЛНОСТЬЮ	СОГЛАСЕН В ПРИНЦИПЕ
Методология	93,8%	6,2%
Определение, классификация	93,8%	6,2%
Морфология саркоидоза	75,0%	25,0%
Эпидемиология, этиология и патогенез	81,3%	18,7%
Клиническая диагностика саркоидоза	93,8%	6,2%
Лабораторная и функциональная диагностика	68,8%	31,2%
Методы визуализации	100%	0
Инвазивные методы диагностики	43,8%	56,2
Лечение саркоидоза	75%	25%
Качество жизни, прогноз и правовая база при ведении больных саркоидозом	81,3%	18,7%

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).

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

Классификация, основанная на лучевой картине

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

В своём течении саркоидоз может иметь следующие варианты:

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

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):
 - атрофия +(M14.8*)
 - миокардит +(I41.8*)
 - миозит +(M63.3*)
 - D86.9 Саркоидоз неуточнённый.

Морфология саркоидоза

- Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулема – компактное скопление моноклеарных фагоцитов – макрофагов и эпителиоидных клеток, с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них.
- Считается, что развитие альвеолита предшествует формированию гранулём. Альвеолит при саркоидозе характеризуется наличием воспалительной инфильтрации в интерстиции лёгкого, при этом 90% клеточного состава представлено лимфоцитами.

Этиология саркоидоза

- *Потенциальные инфекционные триггеры*
- *Гипотезы, связанные с окружающей средой.*
- *Гипотезы, связанные с наследственностью*

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ САРКОИДОЗА

- *Заболеваемость* саркоидозом в России от 2 до 7 на 100 тысяч населения.
- *Распространённость* саркоидоза в России имеет вариации от 22 до 64 на 100 тыс. населения и зависит от наличия центров и специалистов.
- Распространённость саркоидоза среди афро-американцев достигает 100 на 100 тыс., в скандинавских странах — 40-70 на 100 тыс. населения, а в Корее, Китае, странах Африки, в Австралии — саркоидоз встречается редко.
- Распространённость семейного саркоидоза 1,7% в Великобритании, 3% — в России, 9,6% — в Ирландии, 3,6% — в Финляндии и 4,3% — в Японии. Наибольший риск у братьев и сестёр, за которыми следовали дяди, затем бабушки и дедушки, затем родители.

ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОИДОЗА

- *Слабость*
- *Боль и дискомфорт в грудной клетке*
- *Лихорадка*
- *Суставной синдром*
- *Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения*
- *Неприятные ощущения со стороны сердца*
- *Неврологические жалобы*
- *Одышка, кашель*
- *Узловатая эритема*
- *Увеличенные слюнные железы*

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще шейные и паховые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси.
- Стето-акустические изменения неспецифичны и встречаются примерно у 20% больных саркоидозом.
- При перкуссии следует оценить размеры печени и селезёнки, которые могут быть увеличены.
- Клинические признаки дыхательной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания в случае обширного поражения лёгких, развития выраженных пневмосклеротических изменений.

Орган-специфичные проявления

- Саркоидоз кожи
- Саркоидоз глаз
- Саркоидоз периферических ЛУ
- Саркоидоз селезёнки
- Саркоидоз кроветворной системы
- Саркоидоз почек
- Поражения опорно-двигательного аппарата
- Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости
- Саркоидоз сердца
- Нейросаркоидоз.

Орган-специфичные проявления

- Саркоидоз в гинекологии
- Саркоидоз в акушерстве
- Саркоидоз в урологии
- Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе

Лабораторная диагностика

- Непостоянные, но вероятные признаки: увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, тромбоцитопения.
- Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза, вызванное гиперпродукцией активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) макрофагами в месте гранулёматозной реакции.
Гиперкальциемия и гиперкальцийурия при установленном саркоидозе являются поводом для начала лечения.
- Контроль АлАТ, АсАТ, общий анализ мочи, определение креатинина, азота мочевины крови – мониторинг состояния больного.
- **Повышение активности АПФ** в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.
- **С-реактивный белок** — белок острой фазы воспаления, повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза любой локализации.

Кожные пробы

- **Проба Квейма-Зильцбаха** - внутрикожное введение ткани лимфатического узла или суспензии селезёнки, поражённых саркоидозом, в ответ на которое у больных саркоидозом образуется папула, при биопсии которой находят характерные гранулёмы. *Тест не рекомендован к широкому применению.*
- **Туберкулиновая проба** входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л при активном саркоидозе даёт отрицательный результат. При лечении СКС больных саркоидозом ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной. Отрицательная проба Манту имеет высокую чувствительность для диагностики саркоидоза.
- Значимость **Диаскинтеста** (внутрикожного введения аллергена туберкулёзного рекомбинантного — белка CPF10-ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев его результат бывает отрицательным.

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 (DL_{CO}).

Методы визуализации

- На **рентгенограмме** больного внутригрудным саркоидозом обнаруживают симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких
- **Компьютерная томография** в настоящее время является наиболее точным и специфичным методом диагностики внутригрудного и внелёгочного саркоидоза.
- **Магнитно-резонансная томография** (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии. Но в оценке состояния лёгочной паренхимы МРТ значительно уступает КТ и поэтому не имеет самостоятельного диагностического значения. МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.
- Из **радионуклидных методов** исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоноскintiграфию с MMA-Tc-99m и позитивную пульмоноскintiграфию с цитратом Ga-67 .

Методы визуализации

- **Позитронно-эмиссионная томография** (индикатором является 18-фтор-2-диоксиглюкоза) позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию активного саркоидоза.
- **Эндоскопическое ультразвуковое исследование** с выполнением чрезпищеводной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения становится в настоящее время наиболее перспективным методом дифференциальной диагностики лимфаденопатии. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоэхогенная с атипичным кровотоком.

Инвазивные методы диагностики

- Чрезбронхиальная биопсия лёгких
- Чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов
- Эндоскопические тонкоигольные пункции лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии
- Прямая биопсия слизистой бронхов (бронхоскопия)
- Щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия)
- Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)
- Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов (открытая биопсия)
- Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия
- Медиастиноскопия с взятием образцов
- Биопсия других органов

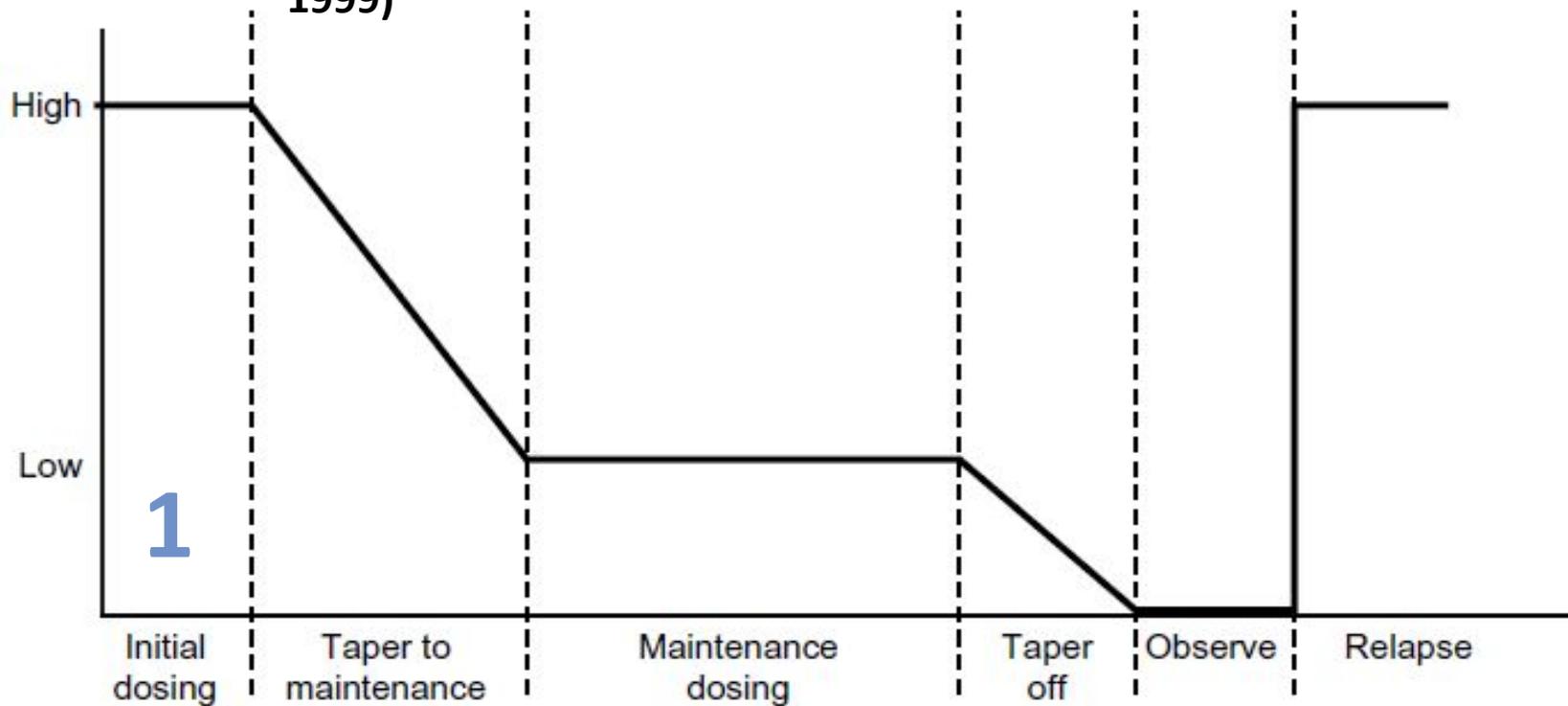
ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

- Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, облечение 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 ни один лекарственный препарат не одобрен 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.

Препараты, при лечении саркоидоза

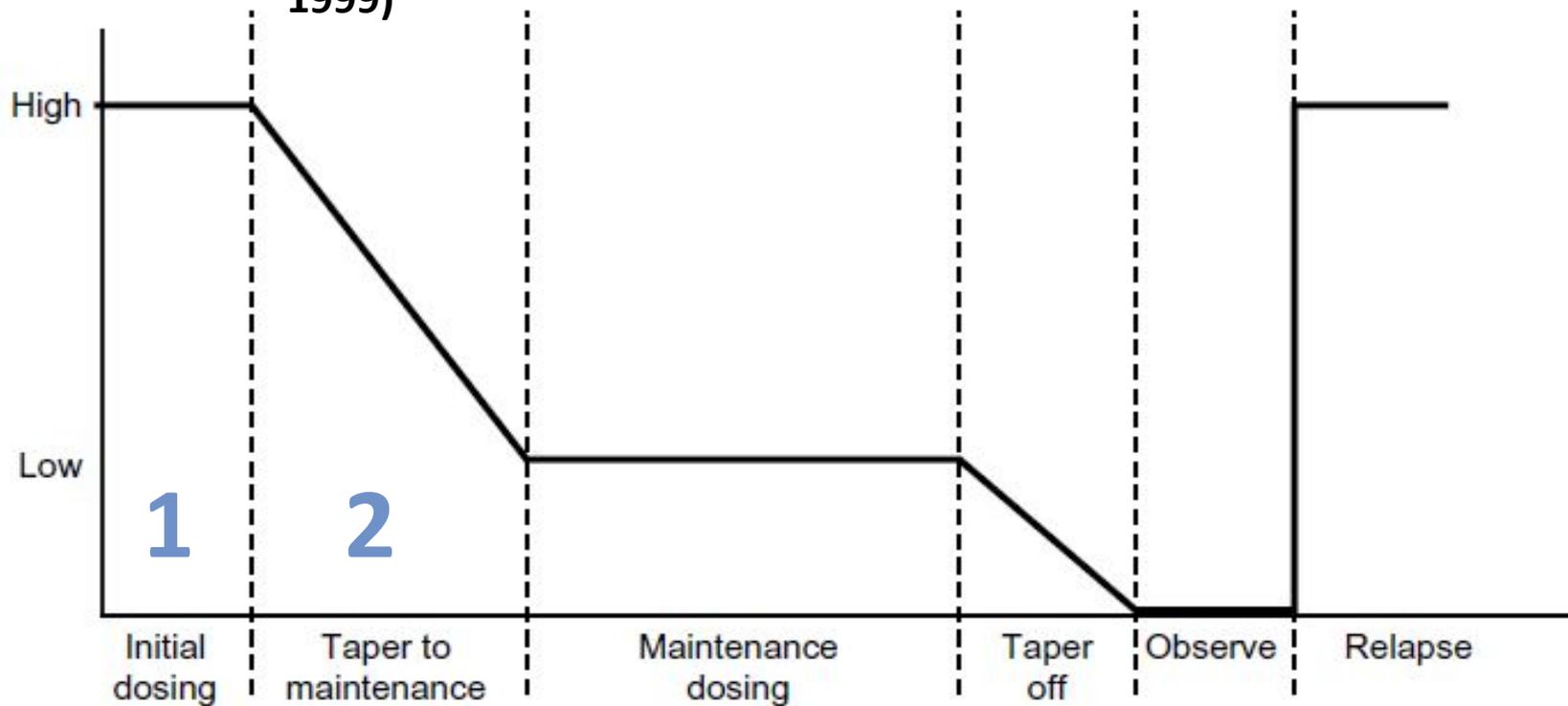
Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Преднизолон (или аналоги в дозах, эквивалентных преднизолону)	3-40 мг в сутки не менее 9 месяцев Пульс терапия 1 г в сутки 3 дня (или 3 дня через день)	Сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома, остеопороз	Артериальное давление, масса тела, глюкоза крови, плотность костей, осмотр офтальмолога

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



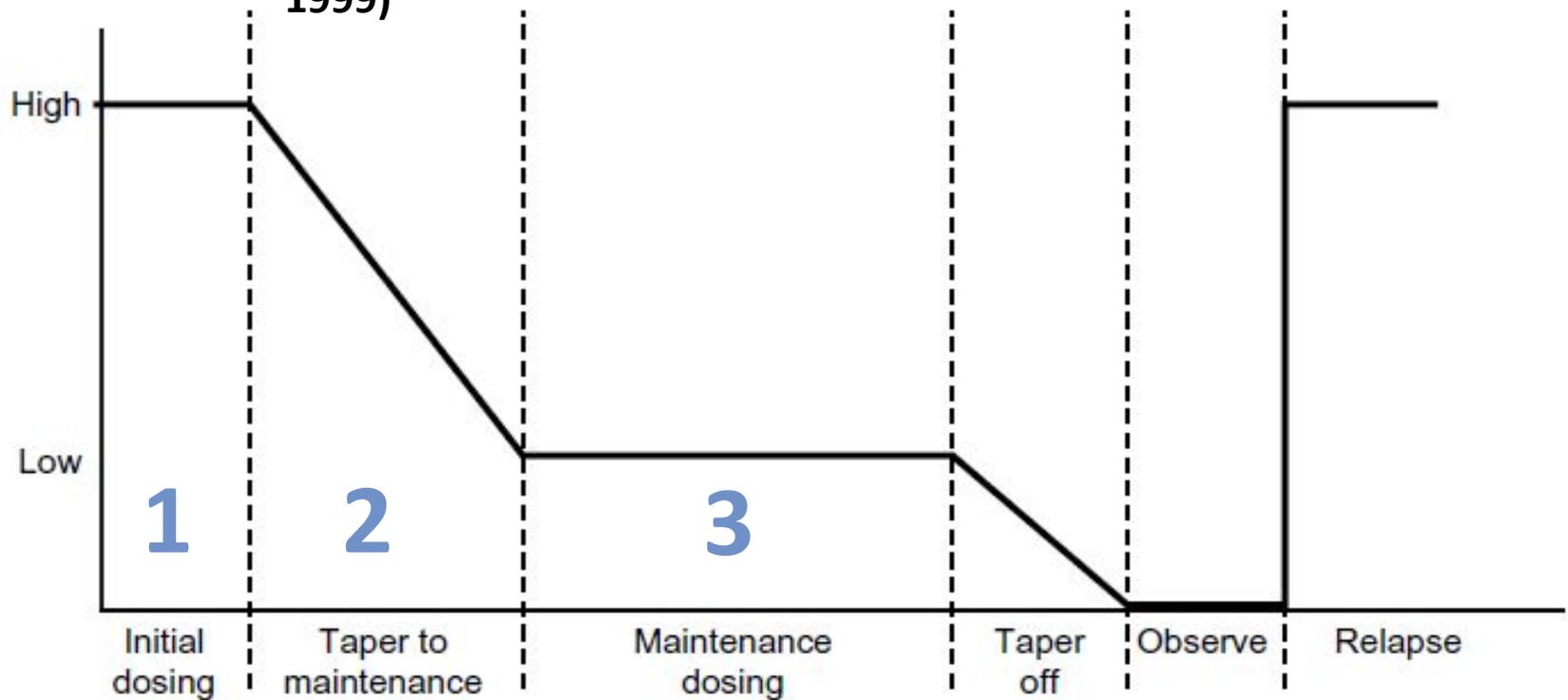
1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



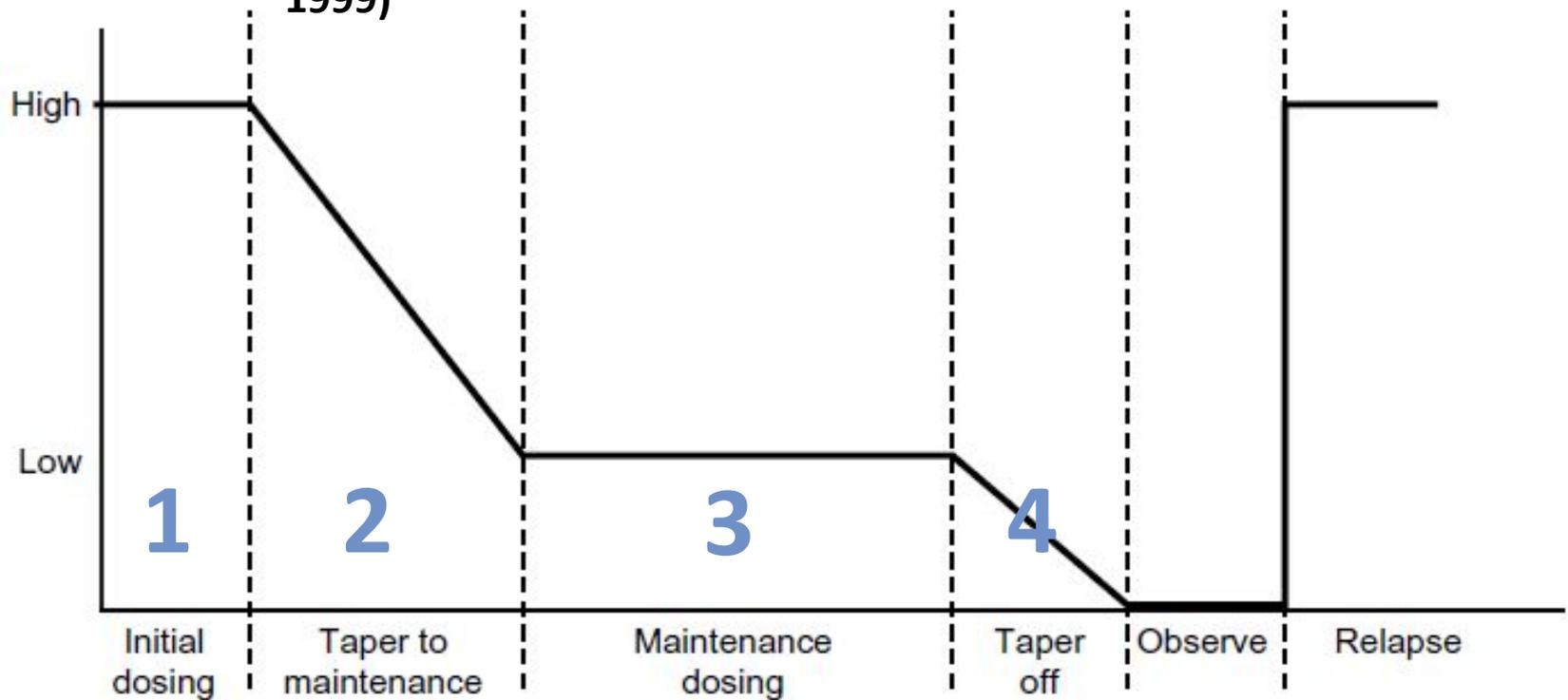
1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель
2. от снижающей до поддерживающей дозы: 1-6 месяцев

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



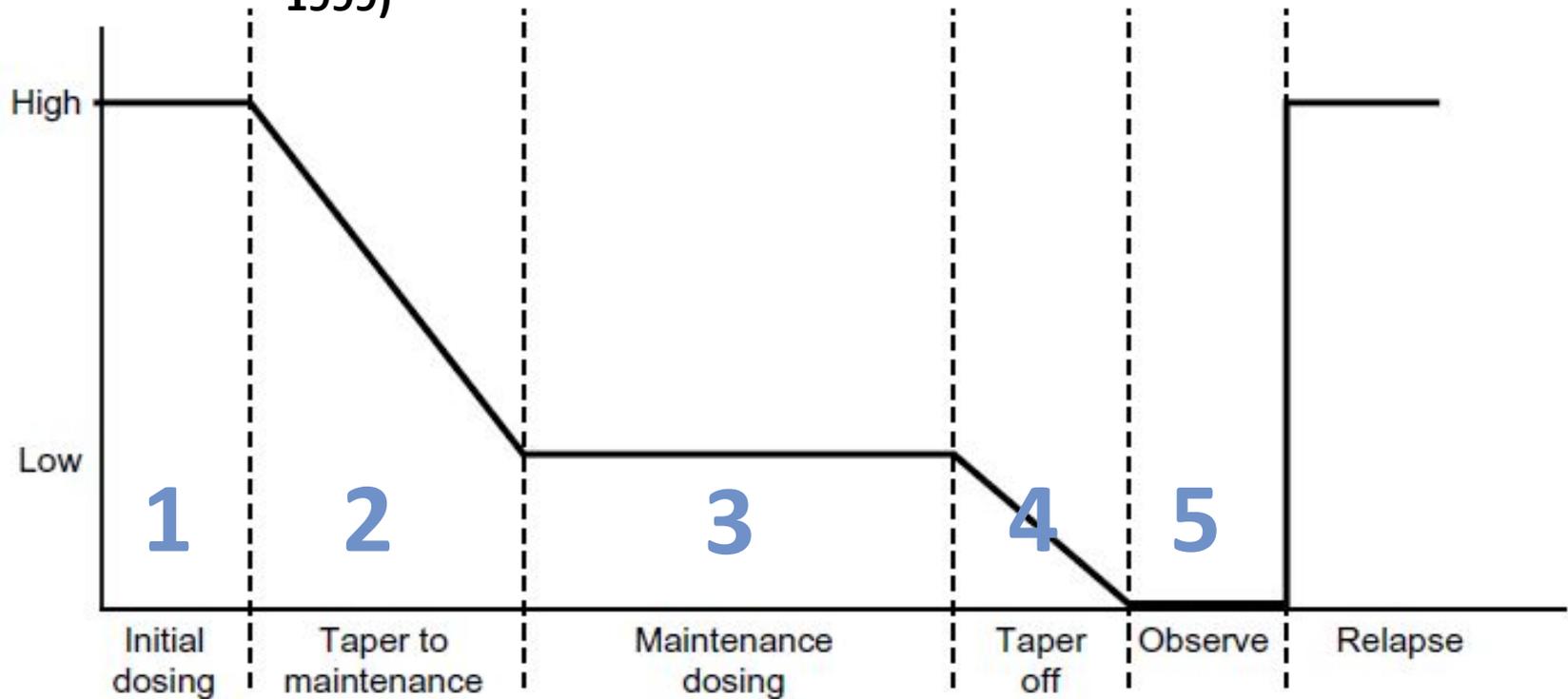
1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель
2. от снижающей до поддерживающей дозы: 1-6 месяцев
3. поддерживающая доза: 0,05–0,1 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона до 3-9 месяцев от начала терапии;

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



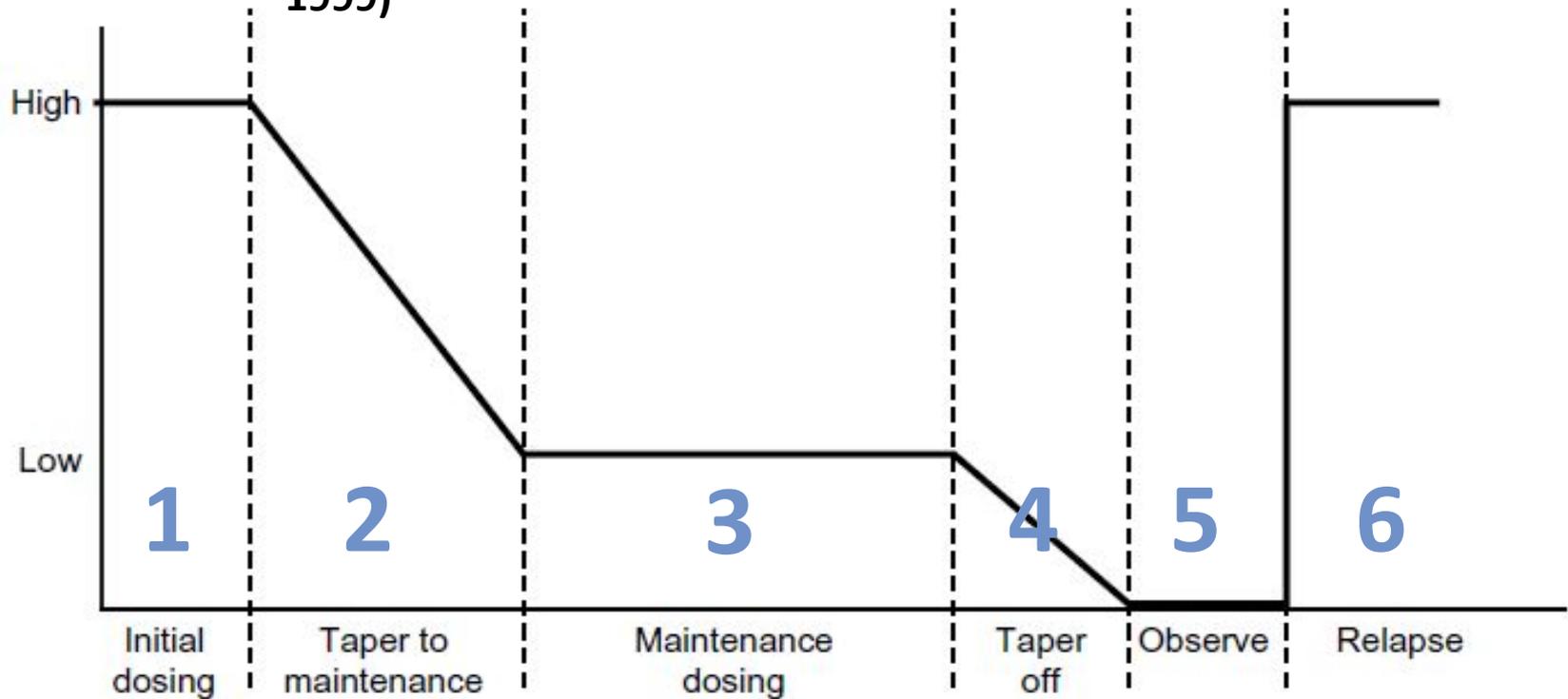
1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель
2. от снижающей до поддерживающей дозы: 1-6 месяцев
3. поддерживающая доза: 0,05–0,1 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона до 3-9 месяцев от начала терапии;
4. уход от гормональной терапии: 1–3 месяца;

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель
2. от снижающей до поддерживающей дозы: 1-6 месяцев
3. поддерживающая доза: 0,05–0,1 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона до 3-9 месяцев от начала терапии;
4. уход от гормональной терапии: 1–3 месяца;
5. мониторингирование возможного обострения и рецидива;

6 фаз применения СКС при саркоидозе (по M.Judson, 1999)



1. начальная доза 20–40 мг в сутки в эквиваленте преднизолона 2-6 недель
2. от снижающей до поддерживающей дозы: 1-6 месяцев
3. поддерживающая доза: 0,05–0,1 мг/кг в сутки в эквиваленте преднизолона до 3-9 месяцев от начала терапии;
4. уход от гормональной терапии: 1–3 месяца;
5. мониторинг возможного обострения и рецидива;
6. лечение обострения или рецидива: то же, что и начальная терапия СКС, но настоятельно рекомендуются дополнительные препараты, снижающие дозу СКС.

Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Гидроксихлорохин	200-400 мг в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога

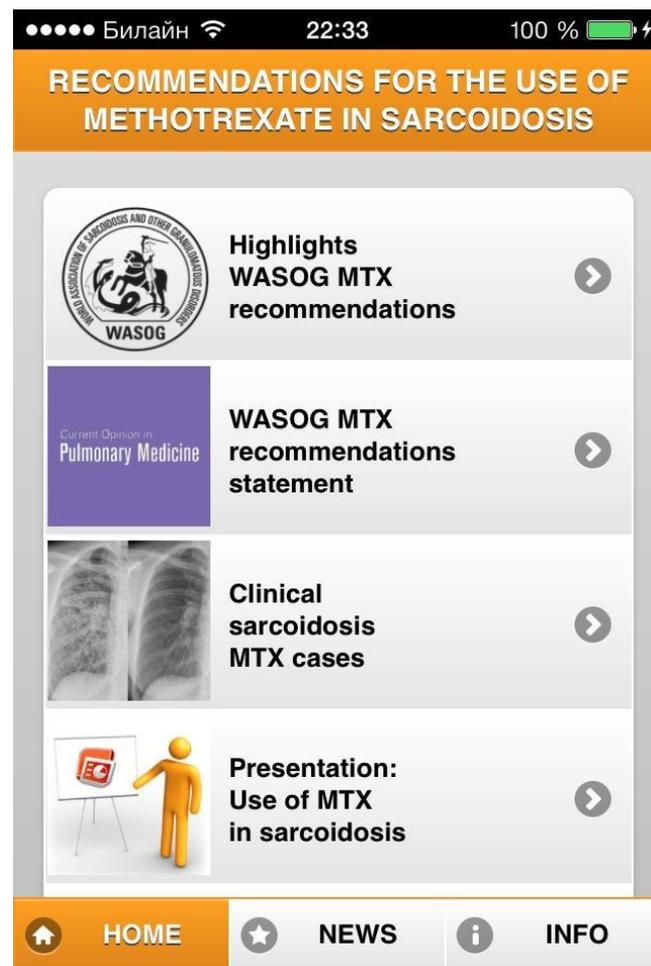
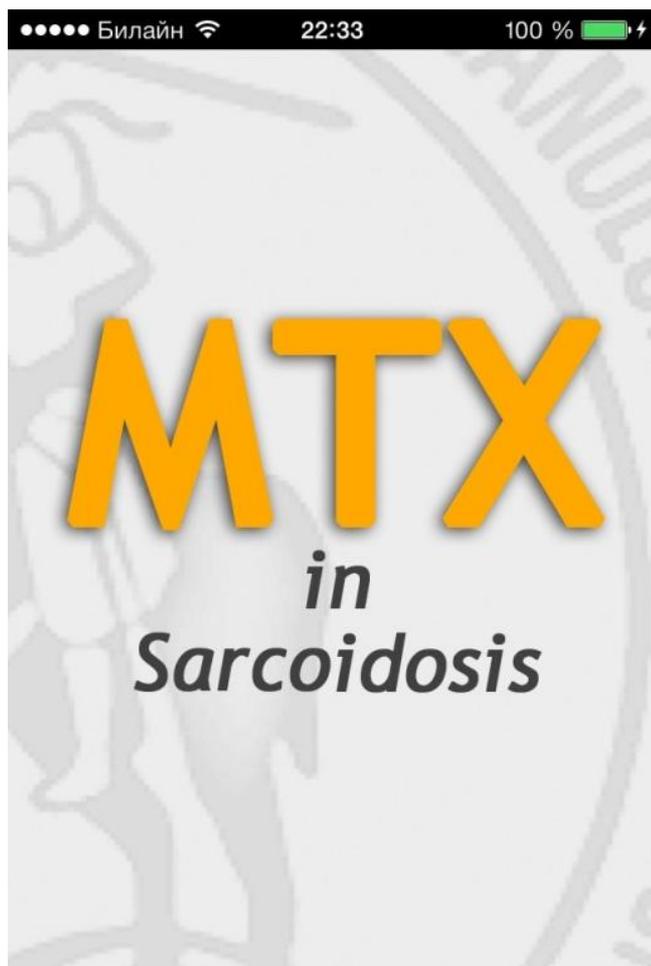
Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Хлорохин	0,5—0,75 мг/кг/сут	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи (чаще, чем гидроксихлорохин)	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога

Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Метотрексат	5-20 мг 1 раз в неделю, до 2-х лет	Изменения в крови, гепатотоксичность, фиброз лёгких	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца, лучевое обследование лёгких. 1 раз в неделю через 24 часа после приёма метотрексата 5 мг фолиевой кислоты внутрь.

WASOG в 2013 году создал рекомендации по применению Метотрексата при саркоидозе. Они были представлены на ежегодной конференции в июне 2013 года, опубликованы и выложены на гаджеты.



Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Азатиоприн	50-200 мг в сутки	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.

Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Лефлуномид	10-20 мг в сутки	Со стороны системы крови и гепатотоксичность	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.

Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Микофенолат	500-1500 мг 2 раза в день	Со стороны системы крови и ЖКТ	Общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек каждые 1-3 месяца.

Препараты, при лечении саркоидоза

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

Препараты, при лечении саркоидоза

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Индометацин (возможны другие нестероидные противовоспалительные препараты)	0,075–0,1 г в сутки per os	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно.

Препараты, при лечении саркоидоза

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

ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

- *Ингибиторы ФНО-альфа, тетрациклины, макролиды, сартаны, эссенциальные фосфолипиды, ацетилцистеин* 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

ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

- 1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности B].
- 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 САРКОИДОЗА

- 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].

ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА

- 8. Другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда СКС не контролируют течение заболевания, имеются серьёзные сопутствующие заболевания тяжёлого течения (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, глаукома, катаракта, язвенная болезнь) или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат [C].
- 8. При терминальных стадиях саркоидоза внутригрудного саркоидоза следует иметь в виду пересадку лёгких [D].

Прогноз

- К благоприятным прогностическим факторам при саркоидозе относят:
- **Клинические признаки:** бессимптомность болезни, острое или подострое начало с высокой температурой тела, синдром Лёфгрена, молодой возраст, отсутствие внелёгочных поражений, спонтанная ремиссия после первичного выявления, эффективность начального курса невысоких доз СКС, проведение полноценного (не менее 9 месяцев) курса СКС и ремиссия более трёх лет (спонтанная или после лечения).

Прогноз

- К неблагоприятным прогностическим факторам при саркоидозе относят:
- **Клинические признаки:** наличие кашля и одышки при выявлении, наличие поражения нескольких органов и систем с клиническими признаками, длительный субфебрилитет.
- **Анамнестические данные:** старший возраст при выявлении, афро-американцы или скандинавы; экологические факторы (пыль и химическое воздействие), гиперинсоляция, стрессовые ситуации. Изначально хроническое течение заболевания. Факт применение СКС в прошлом, недостаточно эффективный результат первого в жизни курса СКС терапии, рецидив после лечения стероидами. Курс противотуберкулёзной терапии без подтверждённого туберкулёза.