

ЭЛЛА ЛЕОНИДОВНА ТИХОНОВИЧ

заведующая Респираторным центром, Республикаанская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)

tikhonovich.ella@mail.ru

НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА ВЕЗИКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

vezikov23@mail.ru

ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА МАРКЕЛОВА

пульмонолог Респираторного центра, Республикаанская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)

olga-markelova2010@mail.ru

ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА МАЛЫШЕВА

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, Российская Федерация)

i.e.malyshева@yandex.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА В КАРЕЛИИ*

Проанализирована распространенность саркоидоза в Республике Карелия, особенности клинической картины, диагностики и лечения по данным Респираторного центра ГБУЗ «Республикаанская больница им. В. А. Баранова» г. Петрозаводска. За 11-летний период наблюдения саркоидоз диагностирован у 464 человек. Распространенность саркоидоза в Карелии составляет 73 человека на 100 тыс. населения. В структуре заболевания преобладают II–III стадии процесса. У 56 % больных саркоидоз верифицируется гистологически, для получения материала чаще всего используется метод видеоторакоскопии. Положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (спонтанная регрессия и регрессия в процессе лечения) отмечается у 233 (58,1 %) пациентов. Рецидивирующее течение имеет место у 7,7 % пациентов. Стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии) достижима у 24,2 % больных. Рецидивы заболевания через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии отмечаются у 14 пациентов (9,3 % всех пациентов, получавших терапию).

Ключевые слова: саркоидоз в Карелии, распространенность, клиника, диагностика, лечение, диспансерное наблюдение

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием в различных органах и тканях неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли. Признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических подходов затрудняет диагностику [7], [8]. Причина саркоидоза остается неизвестной, но различия в проявлениях этого заболевания допускают предположение о том, что саркоидоз имеет более чем одну причину, что может способствовать различным вариантам течения болезни [3]. Заболеваемость саркоидозом в России изучена недостаточно, по имеющимся

публикациям она варьируется от 2 до 7 на 100 тысяч взрослого населения [5]. Распространенность саркоидоза в России, по разным данным, колеблется от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения.

В связи с трудностями клинико-лабораторного распознавания саркоидоза различных органов решающая роль в его диагностике принадлежит методам медицинской визуализации, которые включают в себя традиционные рентгенологические методики, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, радионуклидные методы, ультразвуковое исследование, в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов. Преимуществами этого метода перед трансбронхиальной биопсией и медиастиноскопией являются малая инвазивность, техническая простота и относительно меньшая

стоимость. Специфичность и чувствительность эндоУЗИ с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов средостения при различных заболеваниях составляют 92–100 и 97–100 % соответственно, точность – 95–98 %.

Процесс диагностики саркоидоза далек от совершенства, и до 2003 года, когда все больные саркоидозом находились под наблюдением фтизиатров, каждый третий больной проходил пробную противотуберкулезную терапию и практически каждый – превентивную терапию изониазидом. В настоящее время эта практика признана нерациональной. Ведение больных саркоидозом в настоящее время рекомендуется проводить врачам общей практики при консультативной помощи пульмонолога, фтизиатра и врачей других специальностей, в соответствии с преобладающими локализациями болезни [2].

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или контроль над повреждением органов, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных [4]. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и генно-инженерной биологической («таргетной») терапии. В настоящее время ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения (например, FDA в США) для лечения больных саркоидозом. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берет на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.

При установленном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное наблюдение.

Положения в лечении саркоидоза, имеющие уровни доказательности [5]:

1. Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с I стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].
2. Поскольку частота ремиссий также высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадий при легких нарушениях функции легких 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 внелегочных проявлениях, требующих лечения [B].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования явилось ретроспективное изучение распространенности саркоидоза в Карелии, особенностей его течения, эффективности терапии и диспансерного наблюдения на протяжении 11-летнего наблюдения на базе Респираторного центра ГБУЗ «Республиканская больница им. В. А. Баранова». Основу нашей деятельности составили Федеральные согласительные клинические рекомендации «Диагностика и лечение саркоидоза» 2014 года и приказ Минздрава России от 28.12.2012 № 1594 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при интерстициальных заболеваниях легких».

За 11-летний период наблюдения саркоидоз диагностирован у 464 человек. Таким образом, распространенность саркоидоза в Карелии составила 73 человека на 100 тыс. населения. Материалом нашей научной работы послужили результаты клинического, рентгенологического, лабораторного обследования и исследования показателей внешнего дыхания 401 пациента, наблюдавшегося пульмонологами Респираторного центра по поводу саркоидоза органов дыхания. При первичном обращении возраст больных колебался от 18 до 75 лет (средний возраст 45,8 года). Среди них были 144 (36 %) мужчины и 257 (64 %) женщин. При первичном обращении 0 стадия была констатирована у 2 (0,5 %) больных, I стадия – у 134 (33,4 %), II стадия – у 240 (59,8 %),

III стадия – у 19 (4,7 %), IV стадия – у 5 (1,2 %) больных.

У 7,9 % (32 больных) было отмечено острое и подострое течение заболевания с развернутой картиной синдрома Лефгрена (лихорадка, узловатая эритема, артрапатия, увеличение внутригрудных лимфатических узлов).

В 19,9 % случаев (80 пациентов) встретились экстрапракальные проявления саркоидоза в виде поражения кожи – 0,7 % случаев (васкулит, подкожные узелки), поражения лимфатических узлов различной локализации – 12,0 %, поражение нервной системы (нейросаркоидоз с бульбарными нарушениями, периферическая нейропатия) – 1,2 %, поражения печени – 1,2 %, поражения глаз – 1 %, поражения суставов различной локализации – 1,2 %, поражения селезенки – 0,7 %, поражения почек – 0,5 %, поражения сердца – 0,5 % случаев (констриктивный перикардит, миокардит).

Учитывая, что рентгенологическое обследование остается одним из основных методов как диагностики, так и контроля над эффективностью лечения и особенностями течения этого заболевания, всем больным проводили прямую и боковую рентгенографию, а также спиральную компьютерную томографию (СКТ) высокого разрешения при подозрении на отрицательную рентгенологическую динамику. У 56 % больных саркоидоз был верифицирован гистологически на основании исследования биоптата. В остальных случаях диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных и исключения других заболеваний. Распределение способов постановки окончательного диагноза было следующим: видеоторакоскопия – 50,4 % случаев, трансбронхиальная биопсия – 42,8 %, открытая биопсия легких – 3,1 %, биопсия другого органа (кожа, периферический лимфатический узел) – 3,6 %. В 20,8 % (59 случаев) при гистологическом исследовании биоптата не были получены характерные гистологические признаки саркоидоза – неказеифицирующие эпителиоидноклеточные гранулемы.

При анализе сопутствующей патологии у 32 пациентов (7,9 %) выявлена гипертоническая болезнь, у 7 (1,7 %) хроническая обструктивная болезнь легких, у 5 (1,2 %) бронхиальная астма, у 12 (3 %) патология щитовидной железы. 92 человека (23 %) являются курильщиками или курили в прошлом. У 3 человек выявлены профессиональные вредности (работа в противопожарной службе, типографии, сварщик).

Оценка показателей функции внешнего дыхания проводилась с помощью следующих методик:

1. Спирография и регистрация кривой поток – объем форсированного выдоха.
2. Регистрация кривой поток – объем форсированного выдоха с бронхолитическими

пробами. Оценивался прирост показателей форсированного выдоха на фоне ингаляции бронхолитика. В качестве фармакологического теста в течение трех различных дней применяли ингаляцию 1 мл стандартного раствора беродуала (250 мкг ипратропиума бромида и 500 мкг фенотерола гидробромида; «BoehringerIngelheim») через компрессионный небулайзер «Бореал», ингаляции сальбутамола из дозирующего баллончика (MDIвентолин (GSK), 200 мг) и ипратропиума бромида (MDIатровент «BoehringerIngelheim», 40 мг). Повторная запись параметров форсированного выдоха после беродуала и атровента производилась через 30 минут, а после сальбутамола – через 15 минут.

3. Изучение легочных объемов методом вымывания азота множественным дыханием 99 % кислородом.
4. Исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) методом задержки дыхания «singlebreath».

При обработке результатов мы руководствовались отечественными алгоритмами с российскими должностными величинами [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами не выявлено строгой корреляции между типом нарушений и стадией саркоидоза (за исключением стадии IV). Так, у больных саркоидозом III стадии описаны оба вида нарушений функции внешнего дыхания – с преобладанием обструкции и с преобладанием рестрикции. Для оценки сохранности и обратимости функционального состояния легких при наблюдении и лечении наиболее информативны ФЖЕЛ (ЖЕЛ) и DL_{CO} . При саркоидозе DL_{CO} является высокоманифестирующим и динамичным параметром. Клеточная инфильтрация может деформировать капиллярное русло и приводить к обратимым нарушениям газообмена. Более часто нарушения диффузионной способности встречаются у больных со II, III и IV стадиями заболевания, с диссеминацией саркоидных очагов и развитием пневмофиброза [3].

Были оценены результаты функциональных тестов у 352 пациентов, исключая пациентов с диагностируемыми в анамнезе бронхиальной астмой и ХОБЛ. В 4,3 % случаев выявлены рестриктивные, в 2,3 % – обструктивные нарушения. Данные изменения были зарегистрированы у пациентов со II–IV стадиями заболевания. Снижение диффузионной способности легких выявлено у 3,7 % (снижение DL_{CO} и низкое DL_{CO}/Va , что характерно для паренхиматозных нарушений [1]).

В нашем центре терапию по поводу гистологически подтвержденного саркоидоза получали 172 пациента (42,8 %). В 63,4 % случаев препаратом выбора являлся преднизолон, в 2,3 % – метотрексат. Длительность терапии преднизолоном

составила 12,3 месяца. У 3 пациентов проводилась пульс-терапия по поводу нейросаркоидоза с бульбарными нарушениями, нефротического синдрома, экссудативного перикардита. 6,9 % пациентов получали НПВС по поводу синдрома Лефгрена. В анамнезе у 1,5% пациентов (6 человек) проводилась туберкулостатическая терапия.

При наблюдении положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (спонтанная регрессия и регрессия в процессе лечения) была отмечена у 233 (58,1 %) пациентов. Рецидивирующее течение отмечалось у 7,7 % пациентов. Стабилизация состояния (спонтанная, в процессе или после терапии) была достигнута у 24,2 % больных. Рецидивы заболевания через 1 год после окончания основного курса лечения или после спонтанной регрессии отмечались у 14 пациентов (9,3 % всех пациентов, получавших терапию).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность саркоидоза в Карелии составляет 73 человека на 100 тыс. населения, что соответствует средним значениям по другим регионам РФ.
2. В структуре заболевания преобладают II–III стадии процесса.
3. У 56 % больных саркоидоз верифицируется гистологически, для получения материала на гистологическое исследование чаще всего используется метод видеоторакоскопии.

* Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ПетрГУ на 2013–2016 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Визель А. А., Исламова Л. В., Яушев М. Ф. и др. Особенности функционального состояния легких у больных внутргрудным саркоидозом // Пульмонология. 2001. № 43.5. С. 226.
2. Визель А. А., Амиров Н. Б., Булашова О. В. и др. К вопросу об оказании специализированной помощи больным саркоидозом // Актуальные вопросы фтизиатрии: Сб. науч. трудов под ред. проф. А. Е. Дорошенковой. Краснодар: Кубанская государственная медицинская академия, 2001. С. 114–117.
3. Визель А. А., Чукалин А. Г., Айсанов З. Р. и др. Саркоидоз. М.: Атмосфера, 2010. 58 с.
4. Визель А. А., Исламова Л. В., Амиров Н. Б. и др. Оценка влияния различных режимов лечения на клинические, лучевые и функциональные параметры у больных внутргрудным саркоидозом // Казанский медицинский журнал. 2004. № 2. С. 90–95.
5. Диагностика и лечение саркоидоза: Федеральные согласительные клинические рекомендации. М., 2014. 58 с.
6. Клемент Р. Ф. Функционально-диагностические методы исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации. СПб., 1993. 68 с.
7. Озерова Л. В., Романов В. В., Добычина А. И. и др. Клиника и течение внелегочного саркоидоза // Проблемы туберкулеза. 1995. № 2. С. 9–11.
8. Озерова Л. В., Рыбакова Н. П., Зайцева И. П. и др. Клиника, течение и лечение рецидива саркоидоза по данным диспансерного наблюдения // Проблемы туберкулеза. 1999. № 1. С. 44–47.

На основании полученных нами на сегодняшний день данных можно обозначить следующие проблемы:

- Низкая приверженность к морфологической верификации диагноза, которая обусловлена деонтологическими, организационными, психологическими и техническими причинами.
- Не практикуется рестадирирование саркоидозного процесса.
- Не используются эфферентные методы терапии (плазмаферез, методика проведения экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови (иммунофармакотерапия)).
- Недостаточная преемственность в динамическом наблюдении между пульмонологом и терапевтом по месту жительства для раннего первичного выявления саркоидоза и мониторинга рецидивов.

Для решения указанных проблем может быть использовано:

- Внедрение методов эндоУЗИ с биопсией внутргрудных лимфатических узлов для морфологической верификации начальных признаков саркоидоза.
- Проведение рестадирирования саркоидозного процесса ежегодно или по получении новых клинико-рентгенологических данных.
- Обучение терапевтов и пульмонологов для создания общей модели ведения пациентов с саркоидозом.
- Поиск биологических маркеров активности заболевания у группы пациентов с гистологически подтвержденным саркоидозом.

Tikhonovich E. L., Republican Hospital named after. V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

Vezikova N. N., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Markelova O. A., Republican Hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russian Federation)

Malysheva I. E., Institute of Biology, Karelian Research Centre of RAS (Petrozavodsk, Russian Federation)

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS IN KARELIA

The morbidity rate of sarcoidosis observed on the territory of the Republic of Karelia is analyzed. Clinical features of the disease, diagnostic techniques, and possible ways of treatment employed by the Respiratory Center of the Republican Hospital named after

V. A. Baranov are studied. During the 11-year follow-up study sarcoidosis was diagnosed in 464 people. The prevalence of sarcoidosis in Karelia is 73 persons per 100 thousand people. The structure of the disease is dominated by 2–3 stages of the process. In 56 % of the patients sarcoidosis was verified histologically. To obtain the material the most frequently used method of videothoracoscopy was employed. Positive clinical and laboratory dynamics, and x-ray results (spontaneous regression and regression during treatment) were observed in 233 (58,1 %) patients. The relapsing course of the disease occurred in 7,7 % of the patients. Stabilization of the patient's condition (spontaneous, during or after therapy) was achievable in 24,2 % of patients. A relapse of the condition a year after the end of the course of primary treatment or after spontaneous regression was observed in 14 patients (9,3 % of all patients receiving therapy).

Key words: sarcoidosis in Karelia, prevalence, clinic, diagnostics, treatment, dispensary supervision

REFERENCES

1. Vizel' A. A., Islamova L. V., Yau shev M. F. i dr. Features of the functional state of the lungs in patients with intrathoracic sarcoidosis [Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya legkikh u bol'nykh vnutrigrudnym sarkoidozom]. *Pul'monologiya*. 2001. № 43.5. P. 226.
2. Vizel' A. A., Amirov N. B., Bulashova O. V. i dr. On the question of providing specialized care to patients with sarcoidosis [K voprosu ob okazanii spetsializirovannoy pomoshchi bol'nym sarkoidozom]. *Aktual'nye voprosy ftiziatrii: Sbornik nauchnykh trudov pod red. prof. A. E. Doroshenkovoy*. Krasnodar, Kubanskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Publ., 2001. P. 114–117.
3. Vizel' A. A., Chuchalin A. G., Aysanov Z. R. i dr. *Sarkoidoz* [Sarkoidosis]. Moscow, Atmosfera Publ., 2010. 58 p.
4. Vizel' A. A., Islamova L. V., Amirov N. B. i dr. Assessing the impact of different treatment regimens on clinical, radiological and functional parameters in patients with intrathoracic sarcoidosis [Otsenka vliyaniya razlichnykh rezhimov lecheniya na klinicheskie, luchevye i funktsional'nye parametry u bol'nykh vnutrigrudnym sarkoidozom]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004. № 2. P. 90–95.
5. *Diagnostika i lechenie sarkoidoza: Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of sarcoidosis]. Moscow, 2014. 58 p.
6. Klement R. F. *Funktsional'no-diagnosticheskie metody issledovaniya v pul'monologii: Klinicheskie rekomendatsii* [Functional-diagnostic methods of the research in pulmonology]. St. Petersburg, 1993. 68 p.
7. Ozerova L. V., Romanov V. V., Dobychina A. I. i dr. Clinical picture of extra pulmonary sarcoidosis [Klinika i techenie vnelegochnogo sarkoidoza]. *Problemy tuberkuleza*. 1995. № 2. P. 9–11.
8. Ozerova L. V., Rybakova N. P., Zaytseva I. P. i dr. Clinical picture, the course of treatment, and a relapse of sarcoidosis according to clinical supervision [Klinika, techenie i lechenie retsdiva sarkoidoza po dannym dispansernogo nablyudeniya]. *Problemy tuberkuleza*. 1999. № 1. P. 44–47.

Поступила в редакцию 13.07.2015