



¹ Казанский
государственный
медицинский
университет
Минздравоохранения
России

² Министерство
здравоохранения
Республики Татарстан

³ Республиканский
клинический
онкологический
диспансер
Министерства
здравоохранения
Республики Татарстан

⁴ Республиканская
клиническая больница
Министерства
здравоохранения
Республики Татарстан

Оказание медицинской помощи больным саркоидозом в Республике Татарстан

Д.м.н., проф. А.А. ВИЗЕЛЬ^{1,2}, д.м.н., проф. А.С. СОЗИНОВ¹,
к.м.н. А.З. ФАРРАХОВ^{1,2}, к.м.н. Р.И. ТУИШЕВ²,
д.м.н., проф. В.П. ПОТАНИН³, д.м.н., проф. Н.Б. АМИРОВ¹,
Р.П. ГУСЛЯКОВА⁴, к.м.н. И.Н. САФИН², к.м.н. И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹,
к.м.н. А.В. ПОТАНИН³

В Республике Татарстан была реализована уникальная схема диагностики и лечения больных саркоидозом, соответствующая международным стандартам ведения этой группы больных. Был осуществлен перевод больных саркоидозом из противотуберкулезных учреждений в общую лечебную сеть, что уменьшило не только вероятность инфицирования и суперинфицирования этих больных микобактериями туберкулеза (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью), но и вероятность рецидивирующего течения саркоидоза. Повысилась обращаемость этих больных за медицинской помощью, что почти в 2 раза удвоило выявляемость саркоидоза в Татарстане.

Саркоидоз – системный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицированных гранулем

[1]. История изучения саркоидоза связана со специалистами разных профессий. Выявлением саркоидоза, его названием и первым десятилетиям изучения мы обязаны дерматологам. Так, в 1808 г. Робертом Виланом была впервые описана узловатая эритема. Первая зарисовка саркоидных изменений кожи датирова-

на 1869 г. и принадлежит британцу Джонатану Хатчинсону. Французский дерматолог Эрнест Анри Бенье в 1889 г. впервые описал неблагоприятный кожный вариант течения саркоидоза – «ознобленную волчанку», или *lupus pernio*. Полное клиническое и гистологическое описание заболевания и его современное наименование – саркоидоз (греч. «подобный мясу») – дал норвежский дерматолог Цезарь Питер Бек в 1899 г. В 1909 г. Кристиан Фредерик Хеерфордт представил саркоидоз в ином свете – как лихорадку, увеит, паротит, которые иногда осложнялись параличами черепных нервов и плеоцитозом цереброспинальной жидкости. Поражение органов дыхания при саркоидозе было описано только в 1915 г. шведским дерматологом Йоргеном Шауманом, он же описал и саркоидоз костного мозга. Единство всех локализаций саркоидоза было признано



в 1934 г. по инициативе французского дерматолога Льсьена-Мари Потрие, что и было утверждено съездом дерматологов в Страсбурге. В 1941 г. дерматолог из Швеции Ансгар Квеим, а в 1961 г. американец Луис Зильцбах выявили способность саркоидного антигена вызывать образование гранул в коже других больных саркоидозом и разработали диагностическую пробу Квейма – Зильцбаха. В 1946 г. практический врач из Швеции Свен Лефгрен определил симптомокомплекс одного из вариантов острого течения саркоидоза, проявляющегося узловатой эритемой, лихорадкой, полиартритом и внутригрудной лимфаденопатией (синдром Лефгрена). С 50-х гг. XX в. до наших дней систематизацией знаний о саркоидозе и интерстициальных процессах в легких занимается профессор Дэвид Джеймс, автор одной из основных мировых монографий по этой проблеме [1–3]. С 1987 г. существует Всемирная ассоциация по саркоидозу и легочным гранулематозам (WASOG), члены которой в 1999 г. создали первый международный согласительный документ по саркоидозу Statement on sarcoidosis, который пока является основополагающим при написании руководств и рекомендаций в разных странах мира [4]. Рекомендации по лечению саркоидоза, основанные на доказательствах, которые были подготовлены экспертами из Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии, впервые увидели свет в 2008 г. Лейтмотивом современных международных документов стали две позиции: во-первых, провести в короткие сроки диагностику и верификацию, во-вторых, лечить только тогда, когда болезнь начинает прогрессировать или угрожать жизни. Учение о саркоидозе в России до 30-х гг. XX в. также было объектом исследований дерматологов. Болезнь расценивалась как гранулематоз, и первая кандидатская диссертация Л.А. Нерадова

была выполнена в клинике кожных болезней 1-го Московского медицинского института. Морфология саркоидоза была объектом диссертации Д.В. Покровского (ученика А.И. Струкова), в которой эпителиоидноклеточная гранулема была отождествлена с туберкулезом. Возможно, этот факт стал причиной того, что до 2003 г. саркоидоз в СССР и России был предметом изучения фтизиатров, а больных госпитализировали в противотуберкулезные диспансеры. Тем не менее классики отечественной медицины имели иную точку зрения. Так, И.В. Давыдовский (1958) относил саркоидоз к ретикулоэндотелиозам, И.А. Кассирский (1962) рассматривал это заболевание как доброкачественный гранулематоз. Первая отечественная монография по саркоидозу была подготовлена А.С. Рабеном в 1962 г. Авторы последующих ключевых монографий по саркоидозу – А.Е. Рабухин, А.Г. Хоменко – не отождествляли саркоидоз с туберкулезом. Более того, академик А.Г. Хоменко описал «микобактерии-ревертаны», обнаруженные в саркоидных гранулемах, которые не вызывали развития туберкулеза. В наши дни американский ученый Тревор Маршалл отстаивает роль внутриклеточных патогенов как триггеров развития саркоидоза и является противником применения системных глюкокортикостероидов, считающихся пока основной терапией этого заболевания [1–3]. Оказание помощи больным саркоидозом в Республике Татарстан проводилось с соответствии с общепринятыми положениями в стране. До 2003 г. саркоидоз был законодательно закреплен за фтизиатрией в VIII группе диспансерного учета. Большинство пациентов госпитализировались в диагностические отделения и получали системные глюкокортикостероиды одновременно с изониазидом, им внутривенно вводили тиосульфат натрия, назначали витамин Е и антиокси-

лярийные препараты. Предпринимались попытки применять преднизолон курсами до 3 месяцев, однако именно в тот период в Москве была выполнена работа Б.И. Даурова, доказавшая, что такие короткие курсы стероидной терапии приводят к рецидивирующему течению заболевания. В это время международное сообщество кардинально изменило позицию саркоидоза в международной классификации болезней, исключило его из инфекционных заболеваний (МКБ-9) и отнесло к «Классу III. Болезни крови, кроветворных орга-

В Республике Татарстан была реализована уникальная схема диагностики и лечения больных саркоидозом, соответствующая международным стандартам ведения этой группы больных.

нов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм». В этот переходный период в Республике Татарстан была реализована уникальная схема диагностики и лечения больных саркоидозом, соответствующая международным стандартам ведения этой группы больных. В эту схему были включены кафедра фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, Городской противотуберкулезный диспансер УЗ г. Казани, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Межрегиональный клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан. На этапе первичной диагностики существенную роль играла флюорография и противотуберкулез-



ные диспансеры. У ряда пациентов диагноз был верифицирован в НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, пациенты с рефрактерностью к лечению системными стероидами направлялись в Центральный НИИ туберкулеза РАМН для проведения экстракорпоральной терапии. Не менее важное значение в вопросах диагностики принадлежит комплексному обследованию пациентов с подозрением на эту патологию с привлечением высокотехнологичных методов диагностики, которые проводились на базе Межрегиональ-

Переход больных саркоидозом из противотуберкулезных учреждений уменьшил не только вероятность инфицирования и суперинфицирования этих больных микобактериями туберкулеза (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью), но и вероятность рецидивирующего течения саркоидоза.

ного клинико-диагностического центра (г. Казань). Результаты этой работы получили одобрение академика РАМН А.Г. Чучалина на XI и XII Национальных конгрессах пульмонологов, на трех Европейских респираторных конгрессах.

Прекращение наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях на уровне всей страны имело серьезные обоснования. Во-первых, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается непростой, продолжается рост устойчивости микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам, становится актуальной проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Это требует сегодня от фтизиатрической службы высочайшей степе-

ни концентрации средств и внимания специалистов на раннем выявлении бациллярного туберкулеза, изоляции этих больных и своевременного и рационального лечения больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Данные бактериологической лаборатории Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера Минздрава Республики Татарстан в тот период показали, что каждый второй посев мокроты определяет устойчивость микобактерий к противотуберкулезным средствам, а среди вновь выявленных – каждый третий. Контакты с такими больными лицами, страдающими патологией иммунной системы или получающими иммунодепрессанты, противоречили основному принципу медицины – «не навреди». Роль фтизиатра на этапе первичной диагностики была и остается одной из ведущих, поскольку приоритетом в дифференциальной диагностике является социальная значимость и эпидемиологическая опасность заболевания, и исключение туберкулеза является первейшей задачей. Однако после исключения туберкулеза (желательно при амбулаторном обследовании) больной должен находиться в изоляции от бациллярных больных.

Во-вторых, «золотым стандартом» в диагностике саркоидоза является гистологическая верификация наличия неказеифицирующихся гранул, полученных из биопсийного материала. Последнее предусматривает кратковременное пребывание пациента в стационаре и проведение инвазивных процедур (трансбронхиальная биопсия, видеоторакоскопическая биопсия). В последнее десятилетие сильнейшее развитие получила торакальная и эндоскопическая хирургия, особенно успехов в этом направлении достигли онкологи Татарстана. Внутригрудная лимфаденопатия, характерная для больных саркоидозом, требует дифференциальной диагностики с

лимфомами и другими опухолями центральной локализации, с лимфогранулематозом. Онкологическая служба на местах имеет высококвалифицированных морфологов (патологов), способных не только диагностировать или исключить опухоль, но и верифицировать гранулематозное воспаление, описать его характер, оценить наличие и тип некротического процесса. В связи с этим в Республике Татарстан, наиболее часто именно в Республиканском клиническом онкологическом диспансере, происходит верификация диагноза без проведения пробного антибактериального или противотуберкулезного лечения, что обеспечивает экономию средств противотуберкулезной службы, устраняет риск инфицирования, сокращает время пребывания больного в условиях стационаров.

В-третьих, лечение саркоидоза требует квалифицированного и высокотехнологичного мониторинга, постоянного накопления достоверной информации, поскольку вопрос о тактике ведения этой группы больных не решен. Последний метаанализ по контролируемым работам при саркоидозе показал, что эти сильные препараты дают хороший краткосрочный эффект при лечении в течение 9 и более месяцев. Однако отдаленные результаты изначально леченных и нелеченных пациентов достоверно не различаются, есть работы, указывающие на меньшее число рецидивов при ремиссии без лечения (вероятность спонтанной ремиссии – до 70%). Абсолютными показаниями к назначению стероидов и/или цитостатиков считаются нарастание поражения легких со снижением их функции (прежде всего жизненной емкости и диффузии), поражение глаз, сердца и центральной нервной системы. Как это ни удивительно, при остром течении саркоидоза с синдромом Леффрена (артрит, узловатая эритема, лихорадка, внутригруд-



ная лимфаденопатия) международное соглашение по саркоидозу допускает применение системных стероидов только при тяжелом состоянии пациента. На сегодня уже нет сомнений, что противотуберкулезные препараты не влияют на течение саркоидоза. Они показаны лицам в виде химиопрофилактики при положительной пробе Манту (и/или посттуберкулезных изменениях в легких) при назначении иммунодепрессантов любых классов. У нас в стране препараты, содержащие гидразид изоникотиновой кислоты, назначают всем больным саркоидозом, находящимся в противотуберкулезных стационарах, с превентивной целью только потому, что пациент находится в контакте с больными туберкулезом.

В-четвертых, вопрос о месте пребывания больных саркоидозом имеет этического-правовой аспект. При госпитализации в противотуберкулезный стационар и/или при проведении пробной противотуберкулезной терапии пациент должен подписать лист информированного согласия, в котором указана возможность заражения туберкулезом при пребывании в противотуберкулезном учреждении. При амбулаторном посещении фтизиатра в противотуберкулезном учреждении риск сохраняется, поскольку на консультативный прием может быть также направлен ранее не леченный или вновь выявленный бактериовыделитель. Опрос больных показал, что врач-фтизиатр в 75% удовлетворяет пациента по своим профессиональным и человеческим качествам, однако 93% сообщили, что посещение противотуберкулезных учреждений после исключения у них туберкулеза вызывает чувство тревоги и опасности, а медицинские документы со штампом противотуберкулезного учреждения создают проблемы на работе и в социальной среде пребывания пациента.

Все это стало причиной выработки единой стратегии и издания

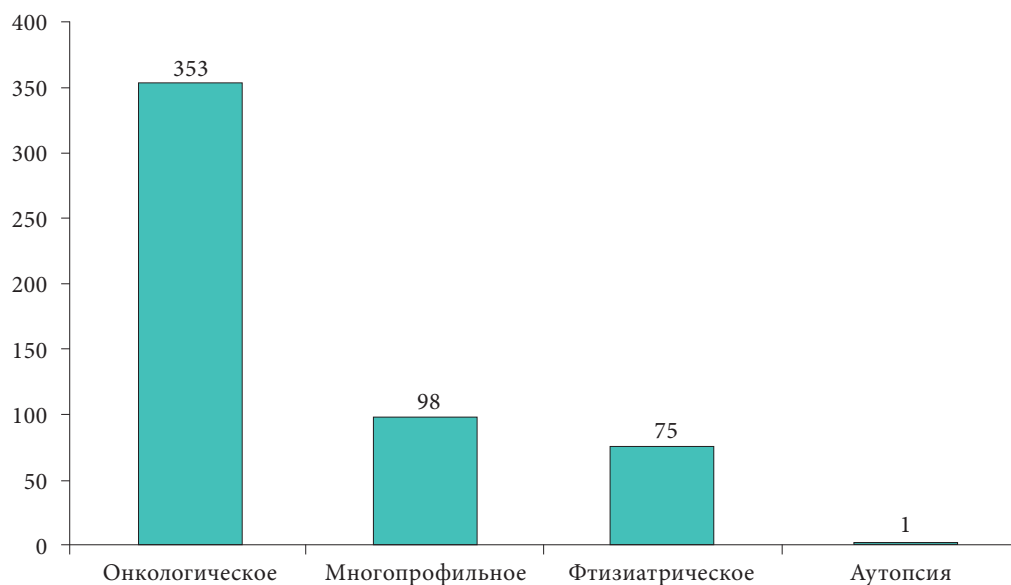


Рис. 1. Распределение больных саркоидозом по месту проведения морфологической верификации диагноза

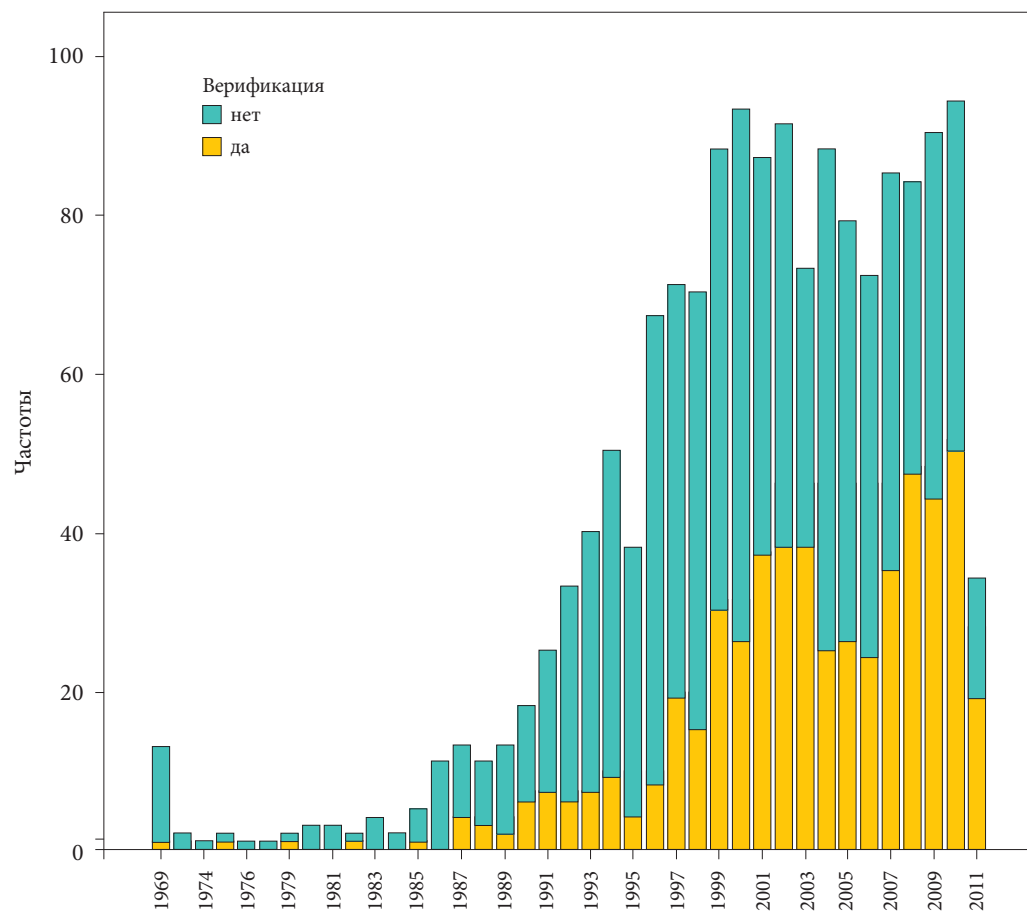


Рис. 2. Частота выявления и верификации саркоидоза в Республике Татарстан по данным на 1 июня 2011 г.

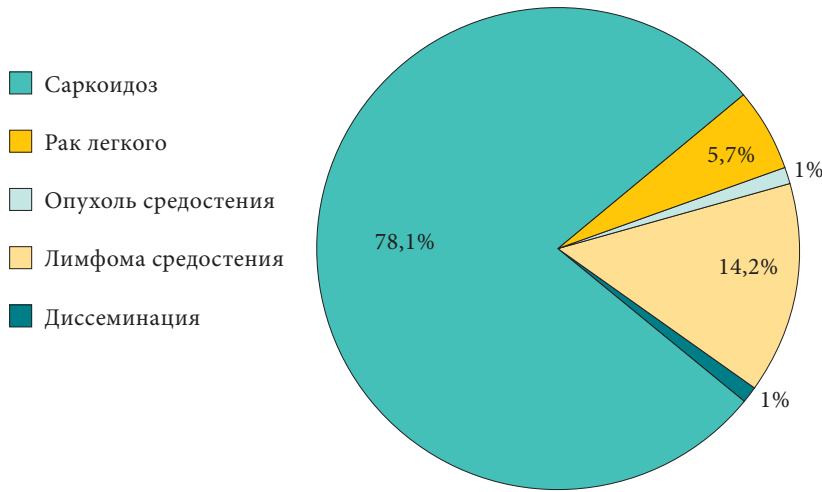


Рис. 3. Распределение первичных диагнозов у больных, которым после дообследования и биопсии был поставлен окончательный диагноз «саркоидоз»

приказа Министра здравоохранения Республики Татарстан от 09.02.2010 № 91 «Об организации оказания медицинской помощи больным саркоидозом». Создание регистра больных саркоидозом в 2011 г. позволило констатировать факт, что после перевода больных из противотуберкулезных учреждений в общую сеть их количество удвоилось. На 1 июля 2011 г. было выявлено 1537 пациентов (73,1% женщин и 26,9% мужчин) из 42 административных территорий Татарстана, распространенность составила 40,59 на 100 тыс. населения. У 527 пациентов (34,3%) диагноз был подтвержден гистологическим исследованием (69,8% женщин и 30,2% мужчин). В 67% верификация была проведена в онкологическом, в 18,6% – многопрофильном и 14,2% – во фтизиатрическом учреждении, в 1 случае диагноз был подтвержден при аутопсии. Из 321 пациента с синдромами внутригрудной лимфаденопатии и/или диссеминации, прошедшего видеоторакоскопическую биопсию в онкологическом учреждении, саркоидоз был диагностирован в 59,8%. Исследование показало рост распространенности саркоидоза в Татарстане и целесообразность инвазивной верификации диагноза.

В период с 2000 по 2011 г. в Татарстане были проведены диссертационные исследования по особенностям клиники саркоидоза в регионе, функциональным особенностям проявлений заболевания, оценке качества жизни этих больных, оценке эффективности лечения как гормональными средствами, так и альтернативными – пентоксифиллином и метатрексатом. Было опубликовано более 100 печатных работ, в том числе 2 монографии и 2 книги для больных саркоидозом (одна из них – в Голландии). Представленные ниже диаграммы дают некоторое представление о популяции больных саркоидозом в Татарстане. Рисунок 1 свидетельствует о ведущей роли онкологической службы в дифференциальной диагностике лимфаденопатий. Рисунок 2 отражает частоту выявления и верификации саркоидоза. Очевиден рост выявления заболевания с 1997 г., когда кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета совместно с Минздравом Татарстана были начаты исследования по эпидемиологии саркоидоза. Рисунок 3 отражает структуру диагнозов, которые были выставлены больным верифицированным сарко-

идозом на этапе первичной диагностики.

Таким образом, коллектив исследователей из Республики Татарстан стал одним из ведущих в стране по изучению саркоидоза. Большую роль сыграла активная позиция Министерства здравоохранения и руководителей лечебных учреждений, своевременно упорядочивших и организовавших помощь этой группе больных в учреждениях республиканского уровня. Итогом работы стало издание двух монографий – республиканского и федерального уровня, подготовка стандартов по ведению больных саркоидозом, издание учебного пособия для врачей, одобренного Российским респираторным обществом. Исследования подтвердили, что переход больных саркоидозом из противотуберкулезных учреждений уменьшил не только вероятность инфицирования и суперинфицирования этих больных микобактериями туберкулеза (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью), но и вероятность рецидивирующего течения саркоидоза. Повысилась обращаемость этих больных за медицинской помощью, что почти в 2 раза удвоило распространенность саркоидоза в Татарстане. Работа в этом направлении в Татарстане продолжается, ее ключевыми направлениями являются:

- оценка отдаленного прогноза течения саркоидоза при различных подходах к наблюдению и лечению;
- особенности состояния сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной систем и зрения у больных саркоидозом;
- совершенствование методики выявления и мониторинга этой категории больных;
- образование по вопросам саркоидоза врачей общей практики, терапевтов, педиатров и врачей других специальностей;
- распространение опыта здравоохранения Татарстана на другие регионы РФ. ☺



**А.А. ВИЗЕЛЬ, А.С. СОЗИНОВ, А.З. ФАРРАХОВ, Р.И. ТУИШЕВ,
В.П. ПОТАНИН, Н.Б. АМИРОВ, Р.П. ГУСЛЯКОВА, И.Н. САФИН,
И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.В. ПОТАНИН**

**Оказание медицинской помощи больным саркоидозом
в Республике Татарстан**

1. *Дауров Б.И.* Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006. 264 с.
2. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А.А. Визеля. Казань: Изд-во «Фэн» Академии наук РТ, 2004. 348 с.
3. Саркоидоз: монография / Под ред. А.А. Визеля А (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Атмосфера, 2010. 416 с.
4. *Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al.* Statement on sarcoidosis // Amer. J. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. № 2. P. 736–755.