

**ФГБОУ ВО «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РОССИИ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМ. ПРОФ. КОМИССАРОВА И.В.**

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ САРКОИДОЗА
ЛЕГКИХ
(ПО РОССИЙСКИМ КЛИНИЧЕСКИМ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ 2025 Г.)**

**ПОДГОТОВИЛИ: ДОЦЕНТ КОНЬШЕВА Н.В.,
ДОЦЕНТ ГАЛАЕВА Я.Ю.,
ДОЦЕНТ СИДОРЕНКО И.А.**

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).

Клинические признаки саркоидоза многообразны.

Чаще других органов саркоидоз поражает лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы (до 90% наблюдений).

D86.0 Саркоидоз лёгких.

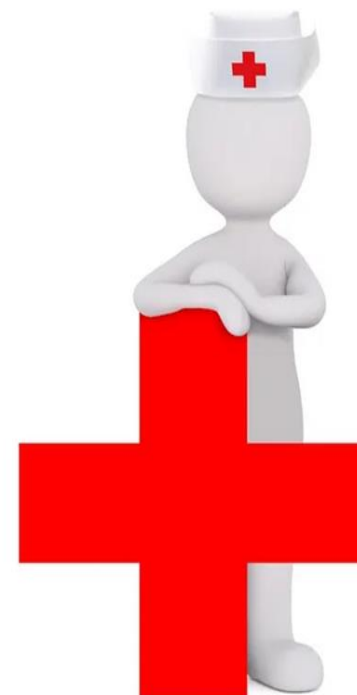
Распространённость саркоидоза в России имеет вариации от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИИ

САРКОИДОЗ (ВЗРОСЛЫЕ, ДЕТИ)



ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ САРКОИДОЗА



ОСНОВУ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ СОСТАВЛЯЕТ РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА. МОРФОЛОГИЧЕСКИМ СУБСТРАТОМ САРКОИДОЗА ЯВЛЯЕТСЯ ЭПИТЕЛИОИДНОКЛЕТОЧНАЯ ГРАНУЛЁМА – КОМПАКТНОЕ СКОПЛЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ – МАКРОФАГОВ И ЭПИТЕЛИОИДНЫХ КЛЕТОК, С НАЛИЧИЕМ ГИГАНТСКИХ МНОГОЯДЕРНЫХ КЛЕТОК, ЛИМФОЦИТОВ И ГРАНУЛОЦИТОВ ИЛИ БЕЗ НИХ. ПРОЦЕССЫ ТРАНСФОРМАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ КЛЕТОК РЕГУЛИРУЮТСЯ ЦИТОКИНАМИ – НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ БЕЛКАМИ, ПРОДУЦИРУЕМЫМИ КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. В ОЧАГАХ ВОСПАЛЕНИЯ ФОРМИРУЮТСЯ УЧАСТКИ ФИБРОЗА.

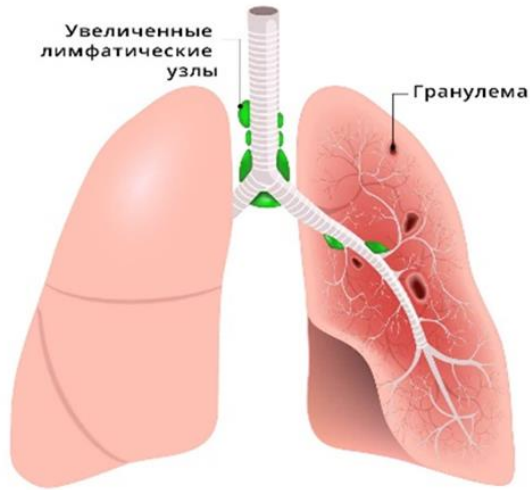
Клиника легочной формы саркоидоза

Боль и дискомфорт в грудной клетке - частый и необъяснимый симптом - не имеет прямой связи с характером и объёмом изменений, выявляемых даже на КТ. В течение всего активного периода болезни - дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди. Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

Одышка лёгочного генеза (инспираторная, экспираторная или смешанная) - признак нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких. Больные характеризуют одышку как чувство нехватки воздуха.

Кашель при саркоидозе обычно сухой. При увеличении внутригрудных лимфатических узлов он может быть обусловлен синдромом сдавления. На поздних стадиях - это следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких или (редко) — поражения плевры.

САРКОИДОЗ



ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ЛЕГОЧНОМ САРКОИДОЗЕ

5

- может не выявлять лёгочной патологии даже при выраженных изменениях на рентгенограммах органов грудной клетки.
- **При пальпации** могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще шейные), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси.
- **Стето-акустические изменения** встречаются примерно у 20% больных саркоидозом. Явные признаки дыхательной недостаточности выявляются сравнительно редко, как правило, при выраженных пневмосклеротических изменениях в стадии IV.
- Дыхательная недостаточность не обязательно является следствием поражения собственно лёгких, а гипоксемией, требующей вентиляционной поддержки при нейросаркоидозе или вследствие поражения саркоидозом мускулатуры.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕГОЧНОМ САРКОИДОЗЕ

1. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ И ДОСТАТОЧНО ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ЯВЛЯЕТСЯ **СПИРОМЕТРИЯ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ**

*** ОБЪЁМОВ (ФЖЕЛ, ОФВ₁ И ИХ СООТНОШЕНИЯ ОФВ₁/ФЖЕЛ%) И ОБЪЁМНЫХ СКОРОСТЕЙ — ПИКОВОЙ (ПОС), И МГНОВЕННЫХ НА УРОВНЕ 25%, 50% И 75% ОТ НАЧАЛА ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА (МОС₂₅, МОС₅₀ И МОС₇₅) И**

*** СРЕДНЕЙ ОБЪЁМНОЙ СКОРОСТИ НА УЧАСТКЕ ОТ 25% ДО 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). СПИРОМЕТРИЮ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ НЕ РЕЖЕ 1 РАЗА В 3 МЕСЯЦА В АКТИВНОЙ ФАЗЕ ПРОЦЕССА И ЕЖЕГОДНО ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ.**

2. ИЗМЕРЕНИЕ **ДИФфуЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЁГКИХ** МЕТОДОМ ОДИНОЧНОГО ВДОХА ПО ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ПОГЛОЩЕНИЯ ОКИСИ УГЛЕРОДА (**DLCO**). ЭТА МЕТОДИКА ОБЫЧНО ДОСТУПНА В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ ИЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕГОЧНОМ САРКОИДОЗЕ

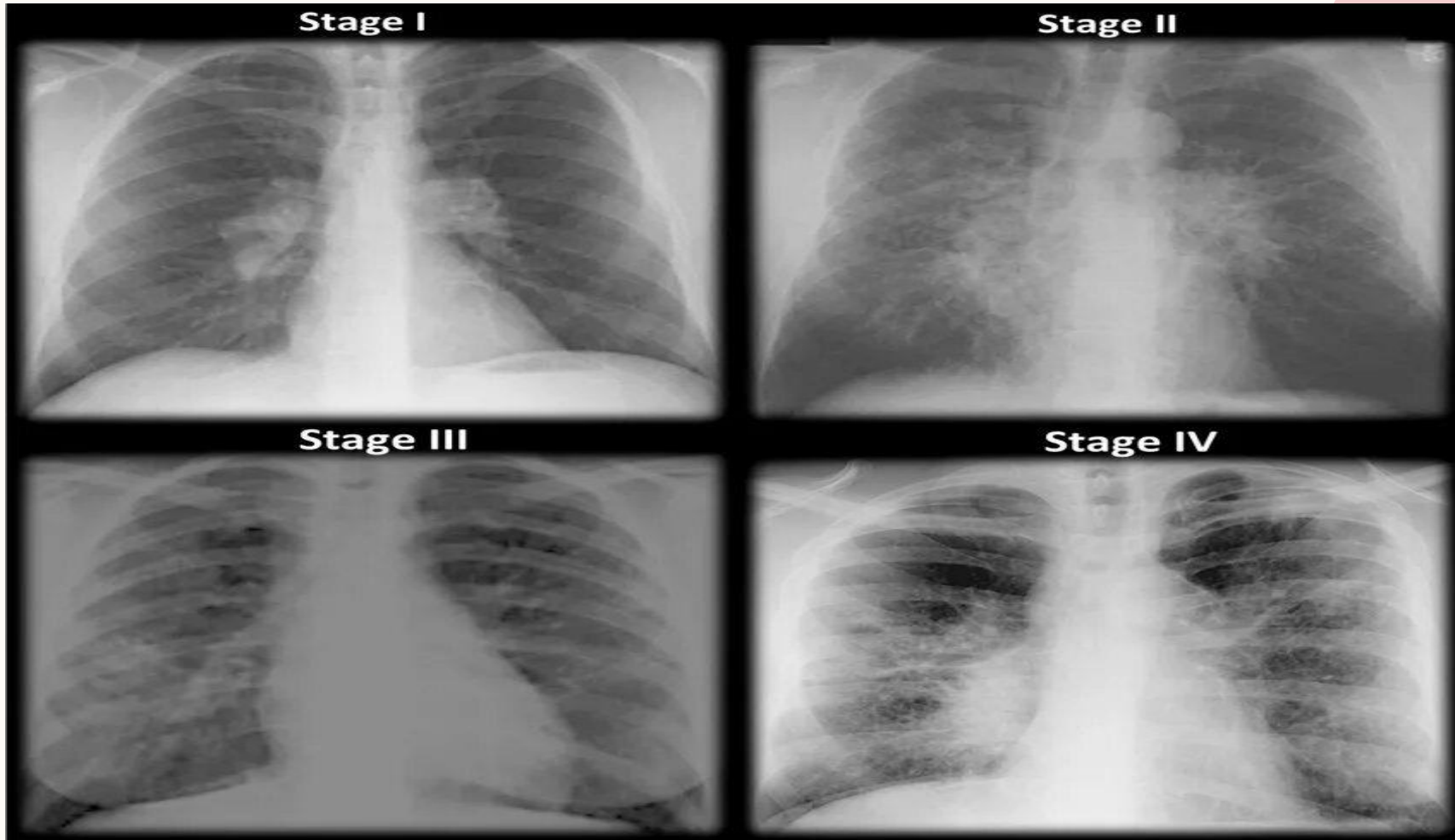
При стадии I в течение длительного времени состояние аппарата дыхания остаётся интактным. У большинства больных с прогрессирующим саркоидозом развиваются рестриктивные нарушения, однако **эндоbronхиально расположенные гранулёмы могут приводить к развитию необратимой бронхиальной обструкции.** Тип нарушений не имеет строгой корреляции со стадией саркоидоза (за исключением стадии IV). Рестриктивные изменения при прогрессирующем внутригрудном саркоидозе обусловлены прежде всего нарастающим фиброзом лёгочной ткани и формированием «сотого лёгкого».



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕГОЧНОМ САРКОИДОЗЕ

- 1. *Обструктивный синдром*** на ранних стадиях проявляется снижением только $МОС_{75}$. Примерно у половины больных бывают снижены $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ в сочетании с понижением DL_{CO} . **Классическая проба с бронхолитиком короткого действия у больных саркоидозом отрицательная, применение СКС не улучшает ответ на бронхолитик.** Гиперреактивность бронхов, доказанная пробой с метахолином, часто сопровождает эндобронхиальный саркоидоз.
- 2. Снижение ЖЕЛ (ФЖЕЛ) при исследовании в динамике указывает на необходимость активной терапии или коррекции проводимого лечения.**

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЛЕГКИХ ПРИ 1-4 СТАДИЯХ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА

10

- Рекомендованы две причины для начала активной патогенетической терапии саркоидоза:
- Угроза развития недостаточности органов и систем
- Угроза жизни или потеря качества жизни.
- **Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов.** Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической и биологической («таргетной») терапии.
- Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение.
- Этиотропной терапии саркоидоза не существует.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА

- Группы препаратов, используемых в терапии саркоидоза
- **Кортикостероиды системного действия** (Преднизолон, Метилпреднизолон)
- **Антиметаболиты** (Метотрексат)
- **Иммунодепрессанты** (Азатиоприн, Гидроксихлорохин, Микофенолата мофетил, Лефлуномид, Циклофосфамид)
- **Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа** (ФНО-альфа) Пентоксифиллин, Инфликсимаб, Адалимумаб.
- **Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты** (при наличии болевого синдрома, при синдроме Лёфгрена) - Индометацин, Диклофенак, Ибупрофен, Нимесулид, Эторикоксиб.
Ингибиторы протеинкиназы – Нинтеданиб, Альфа-токоферола ацетат (витамин E).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА

При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется **активное наблюдение** с оценкой состояния через 3 месяца.

Поскольку частота спонтанных ремиссий высока,

* бессимптомным больным с I стадией саркоидоза лечение не показано.

* бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии **при лёгких нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии** рекомендуются **альфа-токоферол, пентоксифиллин.**

ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторинг
Пентоксифиллин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приёма, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна, диспепсия	Нет специфических показаний
Альфа-токоферол	200-400 мг в сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции, тромбоз, тромбофлебит, тромбоз легочной артерии, гиперхолестеринемия, повышение КФК	Нет специфических показаний

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ САРКОИДОЗА

ЛЕГОЧНОГО₁₄

Пентоксифиллин (таблетки 400 мг и 600 мг). Влияние пентоксифиллина на повреждение лёгких показано за счёт его **ингибирующего воздействия на окислительный стресс, гипоксию и аутофагию. Он достоверно снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка.** Рекомендуется в сочетании с витамином Е или в виде монотерапии в суточной дозе 400–2000 мг не менее 6 месяцев. Нежелательные явления (расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, слабость, головная боль, нарушение сна) носят нетяжёлый, иногда преходящий характер, чаще развиваются в первый месяц его применения.

Альфа-токоферола ацетат (витамин Е) (капсулы 100 мг, 200 мг и 400 мг). Доза витамина Е 200-400 мг 2 раза в сутки общей продолжительностью терапии не менее 6 месяцев показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования. Препарат рекомендован одновременно с другими препаратами, в том числе с системными СГКС для **снижения оксидативного стресса.** Возможны аллергические реакции.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ 15 ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты рекомендуются, как противовоспалительные агенты при острых формах саркоидоза и/или артритах при наличии выраженного болевого синдрома. Дозируются согласно инструкции. Длительность приёма обычно определяется симптомами.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

16

Ингаляционные ГКС (ИГКС)

можно применять у пациентов с выраженным кашлевым синдромом и доказанной бронхиальной гиперреактивностью.

Сочетание ИГКС с бронхолитиками

(адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами или другими препаратами, адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с кортикостероидами) **рекомендуется только при доказанном обратимом после бронхолитика короткого действия бронхообструктивном синдроме или при сопутствующем бронхообструктивном заболевании.**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониторирование
Преднизолон (или аналоги в дозах, эквивалентных преднизолону)	3-40 мг в сутки не менее 12 мес. утром per os Пульс терапия 1 г в сутки 3 дня (или 3 дня через день)	Стероидный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома, остеопороз, гиперхолестерине мия	Артериальное давление, масса тела, глюкоза и липидный спектр крови, плотность костей, осмотр офтальмолога

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Преднизолон (таблетки 5 мг) назначается в начальной дозе 0,3–0,5 мг/кг/сутки на 2–3 месяца.

Наиболее предпочтительным ЛП из группы СГК является

Метилпреднизолон (таблетки по 4 мг, 16 мг, 32 мг), обладающий меньшей по сравнению с преднизолоном минералокортикоидной активностью.

Начальная доза метилпреднизолона составляет 0,2–0,4 мг/кг массы тела. У пациентов с нарушением функции легких или других органов доза метилпреднизолона (преднизолона) может быть стартово увеличена до 1,0 мг/кг/сутки на 1 месяц.

Доза СГКС, в том числе в сторону увеличения, может быть пересмотрена на основании динамики рентгенологических данных по результатам КТ ОГК, которая выполняется каждые 3 месяца в течение первого года лечения.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Начиная с четвертого месяца после констатирования положительной клинической и рентгенологической динамики при сохранении контроля над симптомами и отсутствием прогрессирования болезни дозу преднизолона следует постепенно снижать в течение 2-3 месяцев (на 2,5-5мг с интервалами в 3-5 дней) до соответствующей поддерживающей (обычно 10-15 мг/сут). , т.е. самой низкой дозы, которая контролирует активность заболевания. Общая продолжительность курса не менее 12 месяцев.

Применявшиеся ранее интермиттирующие режимы поддерживающей терапии СГКС не имеют преимуществ в эффективности и безопасности, поэтому не могут быть рекомендованы.

Нет убедительных данных, доказывающих, что применение СГКС улучшает отдалённый прогноз жизни пациентов с саркоидозом, уменьшает вероятность развития фиброза.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

- Применение СГКС может сопровождаться серьёзными нежелательными явлениями, такими как повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови, увеличение массы тела, остеопороз, развитие надпочечниковой недостаточности. Если развивается индуцированный кортикостероидами системного действия остеопороз, рекомендуется применять бисфосфонаты с целью его лечения и профилактики переломов.
- Альтернативой лечения СГК, когда они не контролируют течение заболевания (рецидив саркоидоза после полноценного курса СГКС), имеются серьёзные сопутствующие заболевания тяжёлого течения (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз, глаукома, катаракта, язвенная болезнь) или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. рекомендованы **препараты второй линии**, среди которых предпочтение отдаётся метотрексату.
- Препараты второй линии обладают **антипролиферативным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ 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.
Гидроксихлорохин	200-400 мг в сутки	Нарушение зрения, изменения со стороны печени и кожи	Каждые 6-12 месяцев осмотр офтальмолога
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
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.
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.
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.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ

- **Метотрексат** (таблетки по 2,5 мг, 5 мг) противоопухолевый и иммуносупрессивный препарат - структурный антагонист дигидрофолатредуктазы — рекомендуется:
 - как лечение второй линии при рефрактерности к СГКС,
 - при побочных реакциях СГКС, как средство снижения их дозы,
 - как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с СГКС.
- **До начала лечения и каждые 1-3 месяца рекомендовано исследование крови:**
 - - общего (клинического) анализа крови развернутого,
 - - определение активности АсАТ, АлАТ ,
 - - уровня креатинина.
- Назначается внутрь в суточной дозе **10–15 мг независимо от приема пищи 1 раз в неделю на 6 - 12 месяцев и более**. Лечебное действие метотрексата развивается медленно (1,5–2 месяца и более), максимальный эффект в назначенной дозировке достигается обычно к 6-му месяцу лечения. Побочные эффекты: гепатотоксичность, интерстициальные изменения в лёгких, лейкопения, инфекции. Препарат тератогенен, при беременности противопоказан.
- **Одновременно с приемом метотрексата назначается фолиевая кислота** (таблетки по 1 мг) в дозе 5 мг 1–2 раза в неделю или 1–2 мг ежедневно (не ранее, чем через 24 часа после приема метотрексата), то есть **5–10 мг в неделю**.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ

- **Азатиоприн** (таблетки по 50 мг) рекомендован для пациентов в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. По эффективности и безопасности уступает метотрексату. Нежелательные явления: гепатотоксичность, лейкопения, развитие инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии.
- **Лефлуномид** (таблетки по 10 мг) показан при сочетанном поражении глаз и легких лицам в возрасте > 18 лет в дозе 10–20 мг в сутки. Эффект наступает спустя 3 месяца от начала приема.
- Обладает тератогенностью, противопоказан при беременности.

Общий (клинический) анализ крови развернутый, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения лефлуномидом.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА ²⁴

ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Микофенолата мофетил (капсулы по 250 мг) назначается лицам в возрасте > 12 лет (площадь тела – 1,25 м²). Прием микофенолата мофетила при саркоидозе легких начинают с дозы 500 мг 2 раза в сутки, затем дозу увеличивают до 750–1000 мг 2 раза в сутки. Микофенолата мофетил **у каждого пятого пациента может вызывать тошноту, диарею, лейкопению, повышение риска инфекций.** Пока пациент находится на стабильной дозе – общий клинический анализ крови развернутый должен проводиться регулярно.

Циклофосфамид ввиду его **высокой токсичности** используется как **резервный ЛП** для пациентов с тяжелым саркоидозом, рефрактерным к метотрексату и азатиоприну, при полиорганном поражении, при тяжелом нейросаркоидозе, устойчивом к другим видам лечения, включая внутривенное введение СГКС и терапию ЛП, подавляющими активность фактора некроза опухолей. Назначают ЛП в дозировке 500–1000 мг внутривенно каждые 3–4 недели. Циклофосфамид из всех иммунодепрессантов наиболее часто вызывает развитие инфекционных осложнений.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ

- Гидроксихлорохин (таблетки по 200 мг) принимается при саркоидозе органов дыхания при наличии медицинских противопоказаний к применению СГКС, метотрексата. Начинают с дозы в 400 мг, которая может быть снижена до 200 мг в сутки во время приема пищи. Курс лечения 6–12 месяцев.
- Необходимо учитывать возможные нарушения зрения (ретинопатия), изменения со стороны печени и кожи. Риск ретинопатии зависит от суточной дозы и продолжительности применения. Относится к препаратам, **удлиняющим интервал QT**, рекомендуется регулярный ЭКГ-мониторинг интервала QT. Противопоказан при беременности, не рекомендуется для лечения саркоидоза глаз.
- **Метотрексат, Циклофосфамид, Азатиоприн, Лефлуномид, Микофенолата мофетил, Гидроксихлорохин назначаются только по решению врачебного консилиума (off-label).**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ПРЕПАРАТЫ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

- **Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)**
- не рекомендуются для широкого клинического применения. Назначаются только при рефрактерном к другим методам лечения саркоидозе в профильных центрах под контролем опытного врача-пульмонолога. Наибольшую доказательную базу имеет **инфликсимаб** (флаконы по 100 мг) в виде внутривенной инфузии, которую начинают взрослым и детям с 3 - 5 мг/кг одноакратно, с нагрузочными дозами на 0-й, 2-й и 6-й неделе, затем его введение повторяют через 2 недели, в последующем – 1 раз в месяц в течение 3–6 месяцев;
- **Адалимумаб** (раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл), рекомендован взрослым и детям, вводится подкожно в область живота или переднелатеральную область бедра 40 мг 1 раз в неделю в течение 3–6 месяцев.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- Рекомендуется только взрослым при неэффективности СГКС и препаратов второго ряда, при нарастании респираторных симптомов, прогрессировании фиброзных изменений при КТ-исследовании легких (тракционных бронхоэктазов или «сотового лёгкого»), ухудшении функциональных показателей в течение 1 года наблюдения (с абсолютным снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и абсолютным снижением DLco (с поправкой на уровень Hb) $\geq 10\%$) и формированием легочной гипертензии.
- Нитеданиб. Доказательная база эффективности применения нитеданиба при фиброзирующем саркоидозе ограничена. Препарат назначается два раза в день по 150 мг под контролем АСТ, АЛТ, билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы. Ограниченные легочные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, не являются показанием для антифибротической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ

- Согласно современной классификации, ЛГ при саркоидозе относится к 5-му классу ЛГ (группа с различными причинами ЛГ). Основой для такой стратификации является **относительно частое развитие тяжелой ЛГ у больных с саркоидозом**, даже в отсутствие выраженных паренхиматозных изменений лёгких. Причиной такой ЛГ может быть прямое вовлечение легочных сосудов в воспалительный процесс. **ЛГ при саркоидозе является независимым предиктором летальности: такая ЛГ при саркоидозе резистентна к стероидной терапии и повышает риск смерти у больных, ожидающих трансплантацию лёгких.**
- При саркоидозе распространенность ЛГ значительно выше у больных с DLCO <40% должного и сатурацией кислорода в покое <88%.
- **Терапия кортикостероидами и цитостатиками обычно не приводит к снижению давления в лёгочной артерии при саркоидозе IV стадии (фиброз, «сотовое лёгкое»).**
- **Кислородотерапия.** Назначение кислорода больным с ЛГ на фоне саркоидоза показано при хронической гипоксемии ($P_{aO_2} < 55$ мм рт.ст.), при этом дозу титруют до достижения $SpO_2 > 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ

- **Антикоагулянты**
- Терапия варфарином может использоваться у больных с саркоидозом при тяжелой ЛГ при четком клиническом, рентгенологическом или гистологическом подтверждении тромбоэмболии.
- **Специфическая терапия ЛГ при саркоидозе.**
- Продемонстрированы хорошие возможности лечения ЛГ при саркоидозе при применении таких препаратов, как эпопростенол, илопрост, бозентан и силденафил. Данные препараты должны с осторожностью назначаться пациентом с доказанной и предполагаемой окклюзионной венопатией.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОГО САРКОИДОЗА.

- При резистентных к фармакотерапии вариантах течения саркоидоза легких с развитием хронической дыхательной недостаточности рассматривается вопрос о трансплантации легких. Основными направлениями лечения саркоидоза на IV рентгенологической стадии (фиброз) являются: длительная кислородотерапия; реабилитационные программы; нутритивная поддержка.
- О полной ремиссии заболевания можно говорить только через 3 года после прекращения терапии. При отсутствии эффекта от лечения через 3-6 месяцев и при прогрессировании, важно пересмотреть диагноз, исключить инфекционную, в основном туберкулезную природу изменений.
- Беременность при саркоидозе не противопоказана, но ряд ЛП, используемых в терапии саркоидоза (например, метотрексат, лефлуномид), противопоказаны при беременности.

ВЫВОДЫ

1. Во избежание раннего назначения гормонов и цитостатических препаратов и, наоборот, в целях своевременного реагирования на прогрессирование и угрожающие состояния крайне актуально понимание времени и средств начала лечения саркоидоза.

2. Во всех случаях рекомендуется сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии.

3. На каждой стадии лечения саркоидоза необходим мониторинг заболевания, контроль за возможными нежелательными реакциями от проводимой терапии.

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

