

# Руководство Европейского респираторного общества по лечению саркоидоза: акцент на терапию глюкокортикоидами



Основные цели лечения саркоидоза легких – это снижение риска смертности и улучшение качества жизни пациентов. Сегодня глюкокортикоиды (ГК) остаются препаратами 1-й линии терапии для стартового лечения заболевания, однако длительное их применение нередко связано со значительной токсичностью. В представленных рекомендациях Европейского респираторного общества (ERS – European Respiratory Society, 2021) обсуждаются возможности соблюдения баланса эффективности/безопасность при лечении саркоидоза.

Одно из базовых заявлений международных экспертов по диагностике и лечению саркоидоза было сделано в далеком 1999 г. ERS, Американским торакальным обществом (ATS) и Всемирной ассоциацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (WASOG) [1, 2]. Недавно, в 2020 г., представленный ранее диагностический подход был обновлен [3]. Со временем произошло смещение акцентов в вопросе о том, кто, когда и чем должен лечить пациентов с саркоидозом [4, 5], и, как правило, сегодня это решение зависит от двух основных факторов: уровня риска смертности или наличия органной недостаточности и ухудшения качества жизни.

Около 5% пациентов с саркоидозом умирают от этого заболевания [4, 6–8]. Заболевания легочной и сердечно-сосудистой системы становятся наиболее распространенными причинами смерти от саркоидоза [9], также для заболевания характерны необратимое повреждение головного мозга, глаз или почек [10]. Недавние исследования выявили, что легочная гипертензия, снижение функции легких и легочный фиброз, ассоцииро-

ванные с саркоидозом, повышают риск смертности [6, 11–13]. Назначая терапию пациентам с саркоидозом легких, важно учитывать возможные риски наступления инвалидности, смерти из-за поражения легких или ухудшения качества жизни и риск развития сопутствующих заболеваний, а также ухудшения качества жизни из-за глюкокортикоидной и другой терапии [14]. Интерстициальная болезнь легких и легочная гипертензия становятся основными причинами смерти у таких больных [6, 13, 15] и могут привести к пожизненной непереносимости физических нагрузок. Многие пациенты с саркоидозом страдают также из-за одышки, боли в груди, кашля, недомогания, усталости и артралгии [4].

## Рекомендации по назначению терапии ГК

Пациентам с серьезными осложнениями саркоидоза легких, которые, как считается, подвержены более высокому риску смертности или стойкой инвалидизации, можно назначить ГК для улучшения и/или сохранения показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и качества жизни. Согласно изученным работам, основанным на клинической и рентгенологической оценке здоровья 134 пациентов [16, 17], общий ответ на пероральное введение ГК был эффективен у большинства пациентов при краткосрочном наблюдении (3–6 мес). Прослеживалась также тенденция к уменьшению числа пациентов, испытывающих клиническое ухудшение в краткосрочной перспективе. В трех плацебо-контролируемых исследованиях с участием 340 пациентов [16, 18, 19] при лечении ГК наблюда-

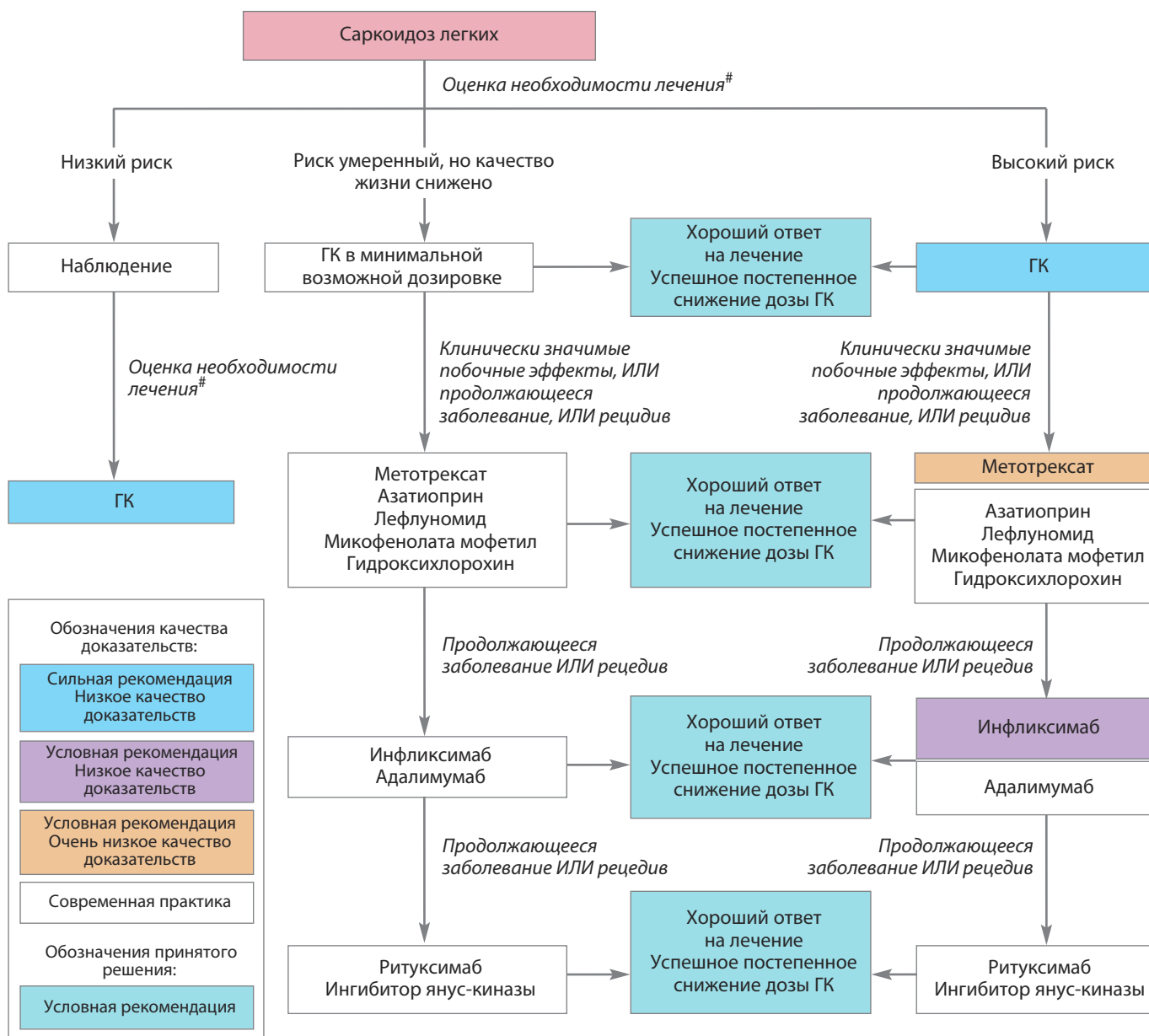
лось улучшение рентгенографических данных. Функция легких существенно не менялась [16, 18, 19], а у пациентов с начальным поражением легких наблюдалось значительное улучшение функции органа [18, 20]. Пациенты без явной клинической картины, но с рентгенографическими признаками саркоидоза, получавшие ГК не менее 18 мес в случае клинического ухудшения, через 5 лет показали лучший функциональный результат [21]. Следует подчеркнуть, что эти данные могут не распространяться на группу пациентов с более высоким риском осложнений: в частности, не найдено работ по оценке эффективности лечения ГК с целью предотвращения снижения функции легких при тяжелом течении саркоидоза.

Очевидно, что в некоторых случаях лечение ГК эффективно в плане достижения регресса или предотвращения прогрессирования саркоидоза за счет улучшения клинической картины и рентгенографических показателей. Однако эти эффекты не сохраняются после отмены ГК [17, 22], из чего можно сделать вывод о краткосрочности действия этой группы препаратов. Важно следить за дозировкой ГК: в исследованиях не обнаружено

дополнительной пользы от введения более чем 20 мг преднизолона в день для лечения легочных заболеваний [23, 24]. Также было замечено, что по меньшей мере 1/2 пациентов, начавших принимать ГК, продолжали терапию 2 года спустя [25–27]. Поэтому важно оценивать необходимость длительного приема ГК при хроническом фиброзном саркоидозе легких, поскольку в таком случае пациент вряд ли выиграет от длительной терапии.

Если в течение 3–6 мес ответ на терапию оказывается неустойчивым после прекращения лечения [17, 28], стоит ограничить применение ГК у пациентов, столкнувшихся с ухудшением качества жизни или с развитием сочетанных легочных и системных симптомов. В трех двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях добавление ингаляционных ГК к пероральным не дало значительных преимуществ по сравнению с плацебо в отношении симптомов или результатов диагностики функции легких [29–31]. У пациентов, качество жизни которых из-за болезни легких ухудшилось, рекомендовано стартовать с терапии ГК в низких и средних дозах

### Подход к лечению саркоидоза легких [39]



Примечание. # – назначение оправдано у пациентов, которые ранее не получали лечение стероидами и/или антимаботитами.

(5–10 мг в день) [4], а также оценить дозу и продолжительность поддерживающей терапии с учетом эффективности и риска развития побочных эффектов.

Пациентам, которые, как считается, не подвержены повышенному риску смерти или не имеют значительных ухудшений качества жизни из-за саркоидоза, не рекомендовано лечение ГК из-за высокой распространенности нежелательных явлений. На рисунке представлен алгоритм ведения пациентов с разными степенями риска развития осложнений.

### Следует ли добавлять иммуносупрессивное лечение (см. таблицу) пациентам с саркоидозом легких или можно продолжать терапию ГК?

Пациентам с симптоматическим саркоидозом легких, которые, как считается, имеют более высокий риск смертности или устойчивой инвалидизации вследствие саркоидоза и которые

ранее уже получали лечение ГК без особого эффекта или столкнулись с неприемлемыми побочными эффектами от этой группы препаратов, в схему терапии можно включить метотрексат для улучшения и/или сохранения показателей ФЖЕЛ и качества жизни. Пациентам с симптоматическим саркоидозом легких, которые имеют повышенный риск смертности или устойчивой инвалидизации и которые уже получали лечение ГК или другими иммуносупрессивными средствами без особого эффекта, можно добавить инфликсимаб для улучшения и/или сохранения показателей ФЖЕЛ и качества жизни. Инфликсимаб по сравнению с преднизолоном улучшает ФЖЕЛ при лечении хронических респираторных симптомов, однако абсолютные изменения ФЖЕЛ незначительны [32, 33]. Другие открытые проспективные и ретроспективные исследования показали, что метотрексат обладает стероидосберегающим действием и связан с улучшением функции легких [34–36]. Назначение циклоспорина А, голимумаба или устекинумаба не рекомендова-

Иммуносупрессивная терапия саркоидоза				
Препарат	Стандартная дозировка	Основные неблагоприятные явления	Рекомендуемый мониторинг	Комментарии
Преднизон/ преднизолон	Начальная доза 20 мг 1 раз в день; последующая доза 5–10 мг 1 раз в день, можно через день	Сахарный диабет, гипертония, увеличение массы тела, остеопороз, катаракта, глаукома, изменение настроения	Плотность костной ткани, артериальное давление и уровень глюкозы в сыворотке крови	Кумулятивная токсичность
Метотрексат	10–15 мг 1 раз в неделю	Тошнота, лейкопения, гепатотоксичность	Общий анализ крови, печеночные и почечные показатели	Выводится почками, избегать назначения при значительной почечной недостаточности
Лефлуномид	10–20 мг 1 раз в день	Тошнота, лейкопения, гепатотоксичность	Общий анализ крови, печеночные и почечные показатели	Выводится почками, избегать назначения при значительной почечной недостаточности
Азатиоприн	50–250 мг 1 раз в день	Тошнота, лейкопения, инфекции, злокачественные новообразования	Общий анализ крови	
Микофенолат мофетил	500–1500 мг 2 раза в день	Диарея, лейкопения, инфекции, злокачественные новообразования	Общий анализ крови	Меньший опыт лечения саркоидоза
Инфликсимаб или биоаналоги*	3–5 мг/кг 1 раз в день, через 2 нед, затем 1 раз каждые 4–6 нед	Инфекции, аллергические реакции	Скрининг на предшествующий туберкулез; мониторинг аллергических реакций; противопоказан при тяжелой ХСН, предшествующих злокачественных новообразованиях, демиелинизирующих неврологических заболеваниях, активном туберкулезе, грибковых инфекциях	Аллергические реакции могут быть опасны для жизни
Адалимумаб*	40 мг каждые 1–2 нед	Инфекции	Скрининг на предшествующий туберкулез; мониторинг аллергических реакций; противопоказан при тяжелой ХСН, предшествующих злокачественных новообразованиях, демиелинизирующих неврологических заболеваниях, активном туберкулезе, грибковых инфекциях	Менее токсичен, чем инфликсимаб
Ритуксимаб*	500–1000 мг каждые 1–6 мес	Инфекции	Скрининг на вирусный гепатит, проверка уровня IgG при длительной терапии	Высокий риск вирусной реактивации, может привести к дефициту IgG
Инъекция кортикотропина*	40–80 ед 2 раза в неделю	Сахарный диабет, гипертония, отеки, тревожность	Уровень глюкозы и артериальное давление	Большая часть токсичности приходится на день инъекции
Гидрохлорохин	200–400 мг 1 раз в день	Потеря зрения	Периодические осмотры состояния зрительной системы и контроль функции почек	Минимальное влияние на сердечно-сосудистые и неврологические заболевания

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, IgG – иммуноглобулин G.  
\*Только для пациентов, которые не получали ранее лечение стероидами и/или антиметаболитами.

но, поскольку рандомизированные исследования не показали их преимущества перед плацебо [37, 38]. Назначение этих препаратов следует рассматривать в каждом случае индивидуально. Азатиоприн [34, 40], лефлуномид и микофенолат мофетил [41–43] так же эффективны, как и метотрексат, при саркоидозе легких. В рандомизированном исследовании хлорохин был умеренно эффективен при саркоидозе легких [44]. Адалимуаб был признан эффективным при заболеваниях легких в проспективном открытом исследовании [45] и небольшой ретроспективной серии [46].

Сегодня лечение саркоидоза представляется сложной задачей. Клиницист должен помнить, что не следует сосредотачиваться на одном проявлении болезни, а нужно оценивать различные симптомы как на начальном этапе, так и с течением времени [47–49]. Исход заболевания может быть неоднозначным: в частности, некоторые пациенты чувствуют себя хорошо и не нуждаются в лечении [50], в то время как менее 10% пациентов умирают, в основном от прогрессирующих заболеваний легких [6, 13, 15]. У некоторых пациентов развивается негативная реакция на противовоспалительное лечение. Однако рецидив заболевания встречается весьма часто, если лечение прекращается слишком рано, и по крайней мере 1/4 пациентов требуется длительная терапия более 2 лет [25, 51, 52]. Медикаментозное лечение саркоидоза может сопровождаться добавлением кислорода или даже трансплантацией органов.

**Подготовлено на основе материала:** Baughman RP, Valeyre D, Korsten P et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58 (6): 2004079. DOI: 10.1183/13993003.04079-2020. PMID: 34140301.

#### Литература

- American Thoracic Society, European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–55. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149–73. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x
- Crouser ED, Maier LA, Wilson KC et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51. DOI:10.1164/ajrccm.202002-0251
- Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190146. DOI: 10.1183/16000617.0147-2019
- Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190145. DOI:10.1183/16000617.0145-2019
- Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2018; 153: 105–13. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008
- Rosside M, Kullberg S, Askling J et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701815. DOI: 10.1183/13993003.01815-2017
- Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci Rep* 2019; 9: 4061. DOI: 10.1038/s41598-019-40030-w
- Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1524–30. DOI: 10.1164/rccm.201010-16790C
- Baughman RP, Wells AU. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2019; 25: 497–504. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000612
- Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901747. DOI: 10.1183/13993003.01747-2019
- Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2020; 169: 105997. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105997
- Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N et al. An integrated clinico-radiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 123–30. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70276-5
- Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017; 34: 280–2.
- Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602396. DOI: 10.1183/13993003.02396-2016
- James DG, Carstairs LS, Trowell J et al. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90493-X
- Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609–14. DOI: 10.1164/arrd.1973.107.4.609
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahntela T et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Chest* 1999; 116: 424–31. DOI: 10.1378/chest.116.2.424
- Zaki MH, Lyons HA, Leilop L et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year controlled follow-up. *NY State J Med* 1987; 87: 496–9.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahntela T et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24–31. DOI: 10.1378/chest.121.1.24
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–47. DOI: 10.1136/thx.51.3.238
- Selroos O, Sällgren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 215–21.
- McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE et al. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci* 2010; 339: 1–4. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181b97635
- Broos CE, Poell LHC, Looman CWN et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2018; 138S: S31–S37. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.022
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–31. DOI: 10.1378/chest.111.3.623
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein A et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006; 99: 307–15. DOI: 10.1093/qjmed/hcl038
- Baughman RP, Lower EE. Features of sarcoidosis associated with chronic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 275–81.
- Young RL, Harkelroad LE, Lorden RE et al. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73: 207–12. DOI: 10.7326/0003-4819-73-2-207
- du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1345–50. DOI: 10.1183/09031936.99.13613519
- Millman N, Graudal N, Grode G et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1994; 236: 285–90. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00798.x
- Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 198–204.
- Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802. DOI: 10.1164/rccm.200603-4020C
- Rossman MD, Newman LS, Baughman RP et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201–8.
- Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM et al. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805–12. DOI: 10.1378/chest.12-1728
- Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–51. DOI: 10.1001/archinte.1995.00430080088011
- Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: a single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 217–27. DOI: 10.36141/svldd.v36i3.8449
- Judson MA, Baughman RP, Costabel U et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1296–307. DOI: 10.1183/09031936.00000914
- Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1571–6. DOI: 10.1164/ajrccm.156.5.9506031
- Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM et al. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805–12. DOI: 10.1378/chest.12-1728
- Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14: 1117–22. DOI: 10.1183/09031936.99.14511179
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43–8.
- Hamzeh N, Voelker A, Forssen A et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014; 108: 1663–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.013
- Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011; 38: 1145–50. DOI: 10.1183/09031936.00195010
- Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192–7. DOI: 10.1164/ajrccm.160.1.9809024
- Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 46–54.
- Minnis PA, Poland M, Keane MP et al. Adalimumab for refractory pulmonary sarcoidosis. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 969–71. DOI: 10.1007/s11845-015-1363-9
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–9. DOI: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7
- Judson MA, Baughman RP, Thompson BW et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 204–11.
- Grunewald J, Eklund A, Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307–12. DOI: 10.1164/rccm.200807-10820C
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis* 1998; 15: 52–8.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein A et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006; 99: 307–15. DOI: 10.1093/qjmed/hcl038