

УДК 616.24-002.282-08

## Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований

А.А. Визель, М.Э. Гурылёва, Е.А. Визель

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

В данном обзоре литературы представлены подходы к лечению саркоидоза на основании существующих гипотез его этиопатогенеза. К ним относятся: влияние на гранулематозное воспаление (терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, противомаларийными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами); влияние на вторичный иммунодефицит; борьба с оксидативным стрессом; влияние на антигенные триггеры; нормализация питания и образа жизни; уменьшение ятрогенных влияний. Указывается на необходимость взвешенного подхода при определении тактики ведения боль-

ных саркоидозом (лечение или активное наблюдение) с учетом влияния фармакотерапии на течение заболевания и возможности развития нежелательных лекарственных реакций. Также рассматриваются нетрадиционные подходы к лечению саркоидоза, при этом подчеркивается необходимость проведения дополнительных контролируемых исследований их эффективности и безопасности. Предлагается интегральная система наблюдения за больными саркоидозом.

**Ключевые слова:** саркоидоз, патогенез, лечение, глюкокортикоиды.

### A Problem of Treatment of the Sarcoidosis: Cause for Discussion and Controlled Trials

A.A. Vazel, M.E. Gouryleva, E.A. Vazel

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

This literature review presents approaches to the treatment of sarcoidosis, which are based on currently offered hypothesis of its pathogenesis. These include: influence on granulomatous inflammation (corticosteroids, cytotoxic agents, anti-malaria drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs); influence on secondary immune deficiency; fight with oxidative stress; influence on antigenic triggers; normalizing diet and mode of living; lowering iatrogenic effects. Authors point out that physicians should use a thorough approach, taking into account effect of pharmacotherapy on natural course of

the disease and possibility of adverse drug reactions, when choosing model of management of the patients with sarcoidosis (treatment or close monitoring). The unconventional and alternative methods of treatment of sarcoidosis are also considered in this review; however, these methods need further controlled clinical trials to establish their efficacy and safety. Authors propose an integrated system of management of the patients with sarcoidosis.

**Key words:** sarcoidosis, pathogenesis, treatment, corticosteroids.

Контактный адрес:

Александр Андреевич Визель  
420012, Казань, ул. Бутлерова д. 49, КГМУ,  
кафедра фтизиопульмонологии

Саркоидоз – относительно доброкачественный системный гранулематоз неизвестной этиологии. С тех пор, как в январе 1869 г. рабочий угольного причала обратился к известному английскому врачу, патологу и ученому Джонатану Хатчинсону в госпиталь кожных болезней с жалобами на пурпурные пятна на коже, прошло более 130 лет. Колхицин, магнезия, мышьяк, кислая микстура с железом, йодид калия и простая щелочная микстура не помогли тогда больному с «папиллярным псориазом» (именно так Хатчинсон назвал кожные проявления саркоидоза).

В наши дни вопрос о лечении саркоидоза остаётся открытым. Оптимизм и уверенность в применении системных *глюкокортикостероидов* (ГКС), бывавшие с начала их применения в середине XX века [1], сменили критические обзоры Кохрейновских экспертов, которые, опираясь на методы доказательной медицины, показывают, что в настоящее время нет убедительных доказательств, что ГКС каким-либо образом меняют естественное течение саркоидоза и предотвращают прогрессирование заболевания [2].

До настоящего времени нет согласия в вопросе о сроках начала и длительности медикаментозной терапии саркоидоза. Наиболее часто авторы сходятся в следующем: лечить саркоидоз необходимо при поражении жизненно важных органов (сердце, нервная система, глаза) и при выраженном прогрессировании процесса (нарастание изменений, снижение диффузионной способности лёгких, вовлечение в процесс новых органов и систем). При бессимптомном течении, компенсированном состоянии пациента без прогрессирования можно оставить больного без лечения при тщательном наблюдении.

Подходы к лечению саркоидоза очень разнообразны, они отражают неоднозначность понимания этиологии и патогенеза этого заболевания, основываются на гипотезах и анализе накопленных сведений, то дополняя, то противореча друг другу.

### **Применение препаратов, исходя из концепции подавления гранулематозного воспаления**

**Глюкокортикостероиды.** В упрощённом варианте патогенез саркоидоза выглядит следующим образом. Саркоидная гранулёма образуется в ответ на персистирующий и, вероятно, мало деградирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный Th1 клеточный иммунный ответ с вовлечением нескольких типов иммунокомпетентных клеток. Эти клетки имеют склонность к экспрессии генов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей рецепторов Т-клеток (T-cell receptor – TCR). Вследствие хронической стимуляции макрофаги

вырабатывают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ГМ-КСФ) и хемокины (RANTES, макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$ , ИЛ-16) локально, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует образованию гранулём в лёгких [3]. Применение препаратов, подавляющих клеточные иммунные реакции при саркоидозе, ставит своей целью подавление неконтролируемого гранулематозного воспаления. Исходя из этой наиболее распространённой точки зрения, основу лечения саркоидоза составляют системные ГКС, которые используются с этой целью уже около 50 лет.

Классик отечественного «учения о саркоидозе» академик А.Г. Хоменко рекомендовал назначение 20–40 мг преднизолона в течение 2–3 мес, затем постепенное снижение дозы в течение 3–4 мес по  $1/4$  таблетки в течение 4 дней (на 5 мг каждые 2 нед), затем поддерживающие дозы 5–10 мг в течение от нескольких месяцев до 1–1,5 лет [4]. В последних рекомендациях для врачей, разработанных в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова [5], предлагается применять преднизолон внутрь ежедневно или через день с начальной дозы 0,5 мг/кг/сут с последующим снижением на 5 мг каждые 6–8 нед в течение 36–40 нед. Мнения о режимах дозирования глюкокортикостероидов варьируют. Так, по мнению основателя Всемирной ассоциации по саркоидозу G. Rizzato и соавт. для лучшего прогноза заболевания начальный курс лечения предпочтительнее проводить невысокими дозами преднизона – около 10 мг/сут [6]. Большинство исследователей считают, что для достижения стабильного клинического эффекта и снижения частоты рецидивов длительность применения гормонов должна составлять не менее 9–10 мес [7]. Результаты наблюдения в течение 20 лет за 2840 пациентами в клинике Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России и в Центральной клинической больнице Министерства путей сообщения России (Москва) показали, что применение преднизолона короткими курсами (до 4 мес) приводит к реактивации процесса в 79% случаев [8].

Сотрудник отделения пульмонологии и неотложной терапии медицинского университета Южной Каролины (США) M.F. Judson [9] предложил выделять 6 фаз в лечении саркоидоза ГКС:

- начальная доза для контроля воспалительного процесса;
- снижение начальной дозы до поддерживающей, которая продолжает подавлять воспаление, но снижает риск нежелательных реакций, характерных для ГКС;

- продолжение терапии поддерживающей дозой ГКС до принятия решения об их отмене;
- отмена ГКС;
- наблюдение за возможным появлением рецидива;
- лечение рецидивов.

Точка зрения о сроках применения ГКС и показаний к ним за последнее время существенно изменилась. Если ранее при выявлении саркоидоза почти сразу назначали преднизолон в сочетании с химиопрофилактикой изониазидом [10], то в настоящее время появляется все больше данных за то, что системные ГКС показаны только при тяжёлом прогрессирующем саркоидозе, сопровождающемся выраженными лёгочными и внелёгочными проявлениями. Ответ на терапию преднизолоном обычно становится видимым через 4–12 нед. При отсутствии у пациента ответа на системные ГКС спустя 3–4 мес от начала лечения продолжение их применения является нецелесообразным [11]. D.G. James, один из мировых экспертов по вопросам интерстициальных заболеваний органов дыхания, достаточно давно предложил использовать следующие показания к применению ГКС при саркоидозе: поражение глаз, нарастающее ухудшение рентгенологической картины, одышка, персистирующая гиперкальциурия, обезображивающие поражения кожи, поражение нервной системы и нарушение функции слюнных желез [12].

Доказано, что ГКС могут приводить к временной ремиссии гранулематозного воспаления, но не влияют на формирование фиброза [13]. Некоторые исследователи считают, что больных саркоидозом с впервые выявленными ограниченными изменениями в виде опухолевидного увеличения всех лимфатических узлов грудной полости, преимущественно корней легких и с нормальной функцией внешнего дыхания, можно не лечить и наблюдать в течение 1 года [14]. Назначение ГКС в ранние сроки после выявления саркоидоза дает скорее плохие отдаленные результаты, чем пользу; у лиц со средней продолжительностью саркоидоза их эффект близок к нейтральному; и только пациенты с хроническим прогрессирующим саркоидозом, по данным относительно длительных наблюдений, хорошо реагируют на такое лечение [15]. В то же время существуют и иные мнения. Так, С.Е. Борисов и соавт. не считают саркоидоз заболеванием, склонным к спонтанной ремиссии, поскольку в течение 3 мес наблюдения за 998 пациентами с саркоидозом спонтанная клинико-рентгенологическая регрессия имела место только у 9,9% больных [5].

Завершая обсуждение системных ГКС, необходимо вспомнить о многообразии и серьезности

развивающихся при назначении этих препаратов нежелательных реакций, которые необходимо сопоставить с тяжестью проявлений самого саркоидоза.

Ингаляционные ГКС пока можно отнести к препаратам, требующим изучения при назначении их при саркоидозе. Отмечена целесообразность последовательного и комбинированного применения ингаляционных и системных ГКС при II и III стадии саркоидоза [16]. Однако в соответствии с критериями доказательной медицины рекомендовать терапию ингаляционными ГКС в качестве базисного лечения этого заболевания в настоящее время преждевременно [17].

**Иммунодепрессанты и цитостатики. Метотрексат** – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов – антагонист фолиевой кислоты, обладает противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. При его применении в малых дозах (5–15 мг 1 раз в неделю в течение 6–24 мес), в которых он хорошо переносится, целесообразно снижение дозы ГКС у больных с хроническим саркоидозом [18]. При тяжёлом саркоидозном ирите у детей еженедельное применение метотрексата по 7,25–12,5 мг/м<sup>2</sup> внутрь в среднем в течение 28,8 мес позволило взять под контроль воспалительный процесс и снизить дозу ГКС [19]. В литературе имеется много описаний отдельных клинических случаев успешного применения метотрексата при рефрактерном к ГКС саркоидозе. В нашей клинике имеется успешный опыт несравнительного контролируемого применения метотрексата у 4 пациентов с хроническим саркоидозом II–III стадии.

В настоящее время продолжают пилотные исследования клинической эффективности при саркоидозе как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГКС для снижения дозы последних, таких, как **азатиоприн, циклофосфамид, хлорамбуцил, циклоспорин, микофенолат мофетил** (иммунодепрессант, представляющий собой морфолинэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой *Penicillium stoloniferum*) [20].

**Лучевая терапия.** В онкордиологическом отделении клиники Кливленда (США) проходили лечение 3 пациентов с нейросаркоидозом. В качестве метода лечения рефрактерного к ГКС нейросаркоидоза им было назначено облучение головы. Было отмечено, что даже низкие дозы облучения могут быть достаточно эффективными [21].

**Противомалярийные препараты.** А.Г. Хоменко относил хлорохин (делагил) и гидроксихлорохин (плаквенил) к малым иммунодепрессантам и рекомендовал назначать больным саркоидозом по

0,25 г 2 раза в сутки в течение 2–3 мес в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном [4]. По мнению исследователей из университета МакГилла (Квебек, Канада), можно достичь как клинического эффекта, так и уменьшить число рецидивов саркоидоза при использовании следующего режима терапии хлорохином: 750 мг/сут с последующим снижением на 250 мг каждые 2 мес и поддерживающей дозы 250 мг/сут [22]. Было показано, что хлорохин и гидроксихлорохин наиболее эффективны при кожных проявлениях, поражении нервной системы и гиперкальциемии, связанной с саркоидозом [20], однако они могут вызвать необратимое поражение зрения, что требует постоянного наблюдения офтальмологом [23].

**Средства, влияющие на фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ).** В концепцию подавления гранулематозного воспаления укладывается применение препаратов, подавляющих выработку ФНО- $\alpha$ , который является ключевым цитокином, участвующим в формировании гранул при саркоидозе [24]. В течение последних 5–7 лет это направление интенсивно разрабатывается, идет накопление клинических данных по таким препаратам, как пентоксифиллин и талидомид, и моноклональным антителам – этанерсепту и инфликсимабу [25].

Данные по эффективности **талидомида** представлены, как правило, описаниями отдельных случаев. В контролируемом исследовании, в которое было включено 14 пациентов с рефрактерным к традиционному лечению саркоидозом и тяжелыми кожными проявлениями, талидомид проявил себя как препарат, способный заменить ГКС [26]. При лечении талидомидом (100–200 мг/сут) 12 пациентов с саркоидозом изменения регрессировали в течение 1–5 мес (в среднем в течение 2–3 мес) у 10 больных, из них у 4 пациентов ответ был полным, у 6 – частичным, и у 2 больных ответа на терапию получено не было [27]. Описана эффективность лечения низкими дозами талидомида (50 мг/сут) 36-летнего мужчины с резистентным саркоидозом и длительно существующей контрактурой, миопатией, поражением кожи и изменениями в лёгких [28].

Несравнительное исследование влияния **пентоксифиллина** на активность макрофагов у 14 пациентов с активным лёгочным саркоидозом показало перспективность его применения как в качестве средства, позволяющего снизить дозу ГКС, так и препарата для монотерапии этого заболевания [29]. В другом исследовании пентоксифиллин в виде монотерапии или в комбинации с малыми дозами ГКС позволил достичь значительного улучшения показателей функции внешнего дыхания у пациен-

тов с лёгочным саркоидозом [20]. Применение пентоксифиллина в нашей клинике у 37 больных с вновь выявленным лёгочным саркоидозом I–II стадии позволило достичь клинического улучшения у 72% пациентов [30].

При использовании **инфликсимаба** получены хорошие результаты у больных с хроническим резистентным лёгочным саркоидозом и внелегочным саркоидозом, резистентным к терапии ГКС и цитостатиками [20]. Эффект его был сопоставим с эффектом ГКС, однако требуется проведение дополнительных исследований, основанных на принципах доказательной медицины.

**Этанерсепт** – димерное белковое соединение, которое специфически связывает ФНО- $\alpha$ , делая его биологически неактивным. Ученые из клиники Мейо (Рочестер, США) провели II фазу открытого проспективного клинического исследования, в котором изучалась эффективность этанерсепта при лечении прогрессирующего лёгочного саркоидоза II и III стадии. Исследователи сделали вывод о том, что препарат недостаточно эффективен при лечении саркоидоза, в связи с чем его изучение в крупном многоцентровом исследовании в сравнении с ГКС является нецелесообразным [31]. В то же время в другом исследовании был отмечен хороший эффект этанерсепта при саркоидозном поражении суставов и кожи [32].

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).** По-видимому, НПВС не играют никакой роли при прогрессирующем лёгочном саркоидозе [11]. Тем не менее опубликованы результаты одной работы, в которой сравнивался преднизолон (20 мг), оксифенбутазон и плацебо, при этом оба режима терапии отличались от плацебо даже по данным рентгенографии [12].

**Влияние на гиперкальциемию.** Одним из проявлений саркоидоза является нарушение кальциевого обмена. Гиперкальциемия и гиперкальциурия считаются маркерами активности саркоидоза. Нераспознанные вовремя гиперкальциемия и гиперкальциурия могут привести к нефрокальцинозу, образованию камней в почках и почечной недостаточности. ГКС непосредственно влияют на эти метаболические нарушения. В тех случаях, когда эффект ГКС недостаточен или развиваются опасные нежелательные реакции, препаратами выбора являются хлорохин, гидроксихлорохин и кетоконазол [33]. Кетоконазол обладает фунгицидным и антиандрогенным действием, а также оказывает дозозависимый эффект на уровень 1,25-дигидрокальциферола у больных саркоидозом с гиперкальциемией, однако на гранулематозное воспаление этот препарат не влияет [11].

**Экстракорпоральные методы лечения.** Экстракорпоральные методы лечения также имеют своей целью влияние на гранулематозное воспаление. Плазмаферез рекомендуется использовать у пациентов с плохой переносимостью ГКС, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.) по 2–5 процедур (за один сеанс удаляется 110–700 мл плазмы и заменяется 0,9% раствором хлорида натрия) с интервалом в 5–8 дней [34]. Эффект плазмафереза объясняется действием на иммунологические механизмы гранулематозного воспаления [34]. Кроме плазмафереза при лечении больных саркоидозом используются лимфоцитозферез и экстракорпоральная модификация лимфоцитов. Сущность последнего метода заключается в дробном выделении из 1,5–2 л крови центрифугата, содержащего 0,8–2,5 млрд лимфоцитов, и дальнейшей их инкубации с 30–60 мг преднизолона (из расчета 30 мг преднизолона на 1–1,5 млрд лимфоцитов) в течение 2 ч при температуре 37° С. Целью метода является создание в малом объеме (300–450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов глюкокортикоидами [35].

### **Иммунозаместительная и иммуномодулирующая терапия**

Обоснованием проведения при саркоидозе иммунокоррекции является развитие вторичного иммунодефицита, связанного либо с самой болезнью, либо с применением иммунодепрессантов. Вторичная иммунная недостаточность при саркоидозе на почве функционального повреждения и дефицита Т-лимфоцитов и повышения активности В-лимфоцитов породила гипотезу о том, что наиболее эффективным было бы применение иммунодепрессантов В-лимфоцитов и стимуляторов Т-клеточного звена иммунитета. Однако, например, данные об эффективности левамизола противоречивы, а корреляция клинического и иммунологического эффектов невысокая [36].

Имеются сообщения о применении при саркоидозе в качестве иммунокорректоров **препаратов тимуса** как во время, так и после отмены терапии ГКС [37]. Исходя из концепции вторичного иммунодефицита, различные исследователи пытались использовать тималин, нуклеинат натрия и метилурацил, а также УВЧ-индуктотермию на вилочковую железу и ультразвук на область грудины и вилочковой железы [38].

Сотрудники Института экологии и генетики микрорганизмов Уральского отделения РАН и обла-

стного клинического диспансера «Фтизиопульмонология» (Пермь) провели исследование иммунного статуса у 58 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом и оценку эффективности иммунокоррекции как самостоятельного метода лечения, так и в комплексной терапии [39]. Использовалась схема терапии, которая включала повторные курсы таких препаратов, как **полиоксидоний, Т-активин, иммунофан, витаминно-минеральные комплексы, дибазол, адаптогены** (элеутерококк, лимонник и др.). У всех пациентов с впервые выявленным заболеванием и не получавших ранее гормоны происходила нормализация состояния иммунной системы и отмечалась клиническая ремиссия. У пациентов, получавших ГКС, стойкой ремиссии достигнуть не удалось. Оптимальный результат (ремиссия до 3 лет) был получен только у больных с впервые выявленным саркоидозом, не получавших ранее глюкокортикоиды [39].

Следует, однако, подчеркнуть, что указанные работы и другие исследования в этом направлении в лечении саркоидоза проводились исключительно в России, а их дизайн **не соответствует** требованиям доказательной медицины.

### **Борьба с оксидативным стрессом**

При саркоидозе установлено наличие резкого увеличения активности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантных систем организма. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) повышается в 2–3 раза, причем нарушения ПОЛ и антиоксидантной защиты сохраняются длительно [40]. Учёные из университетского госпиталя Маастрихта (Нидерланды) предположили, что клинические проблемы, связанные с саркоидозом, могут быть следствием снижения антиоксидантной защиты, и провели измерение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), глутатионредуктазы (ГР) и не прямое измерение уровня НАДФ в эритроцитах больных саркоидозом. Авторы отметили, что среди женщин, больных саркоидозом, у каждой третьей был снижен уровень НАДФ в эритроцитах [41].

### **Концепция присутствия антигена-триггера (бактериально-вирусная теория)**

Саркоидоз – гранулематозное заболевание, которое имеет иммунопатологические признаки опосредованности антигеном. Он возникает при взаимодействии одного и более триггеров с иммунологически предрасположенным организмом. Предшествующие сообщения о семейных кластерах и вариациях распространённости саркоидоза в различных

популяциях позволяют предположить существование различий в этнической предрасположенности и/или в местных факторах окружающей среды. В связи с этим возникло мнение о том, что микроорганизмы являются вероятным триггером (но не причиной инфекционного заболевания), который инициирует гранулематозный ответ у генетически предрасположенных лиц [42].

Мнение о единстве происхождения туберкулёза и саркоидоза принадлежит одному из основателей учения об этом заболевании Цезарю Беку, который в 1905 г. утверждал, что саркоидоз – это «бациллярное инфекционное заболевание, которое либо полностью идентично туберкулёзу, либо тесно с ним связано». F.M. Burnet предполагал, что микобактерия может существовать в виде протопласта (иногда упоминаемого как L-форма), персистирующего как внутриклеточный организм в эпителиоидных клетках бесказеозных гранулём [43]. Еще в 1960-е гг. из клинического материала, полученного от больных саркоидозом, были выделены формы микобактерий с дефицитом клеточной стенки [44]. В последующих исследованиях они обнаруживались не только в тканях внутренних органов [45], но и в крови [46], коже [47], лаважной жидкости и в жидкости передней камеры глаза [48], полученных от больных саркоидозом. Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН при микроскопии выявляли микобактерии у 61,7% пациентов с саркоидозом [14], определявшихся преимущественно при рецидивирующем течении саркоидоза с вовлечением в процесс других органов. Однако в исследовании, проведенном в Новой Зеландии, где туберкулез является крайне редким заболеванием, поиск ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР в тканях, взятых от больных саркоидозом (биооптат легких или лимфатических узлов) с исключенным туберкулезом, во всех случаях дал отрицательный результат, тогда как в группе пациентов с доказанным туберкулезом реакция во всех случаях была положительной [49]. Применение противотуберкулёзных препаратов не препятствует прогрессированию саркоидоза, их назначают только с профилактической целью на 2–3 мес при положительной реакции Манту или при наличии посттуберкулёзных изменений [50]. По данным польских исследователей, при лечении больных саркоидозом туберкулостатическими препаратами не было зарегистрировано рентгенологического улучшения ни у одного пациента [51]. Мексиканские исследователи полагают, что в странах с большой распространенностью туберкулеза применение изониазида в дозе 300 мг/сут в течение 6 мес у больных, получающих преднизон в дозе более 15 мг/сут в течение 3 мес и более, является эффек-

тивной мерой профилактики туберкулеза независимо от чувствительности больного к туберкулину. Однако эти предположения требуют проведения адекватных контролируемых клинических исследований [52].

«Лечебный» эффект на больных саркоидозом может оказывать их изоляция от больных туберкулёзом. Такая гипотеза возникла при проведении следующего сопоставления. При наблюдении и лечении больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях частота спонтанных ремиссий составила от 6,9 до 12% [53], тогда как при ведении таких больных в условиях многопрофильного неинфекционного медицинского центра в Нидерландах – до 93,3% [54]. Этот факт свидетельствует в пользу значимости такого триггера как микобактерии в патогенезе саркоидоза.

Согласно данным литературы потенциальными триггерами могут быть *Borrelia burgdorferi* (возбудитель болезни Лайма) и риккетсии. Гипотеза о связи саркоидоза и боррелиоза была построена на сопоставлении географической распространённости и семейных случаев этих двух заболеваний [55]. Другие исследователи утверждают, что пропионибактерии обнаруживаются в тканях, поражённых саркоидозом, и считают, что эти возбудители являются более вероятной причиной саркоидоза, чем микобактерии [56]. Сотрудники отделения гистологии и эмбриологии Афинского университета (Греция) сообщали о выделении ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* и *Propionibacterium granulosum* от значительной части пациентов с саркоидозом [57]. В Швеции в материале, полученном на аутопсии двух пациентов с саркоидозом, методом ПЦР был обнаружен генетический материал *Rickettsia helvetica* [58]. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование (с применением 3 разных видов антител) образцов тканей, давших положительный результат ПЦР, выявили разную степень формирования гранулём и присутствие риккетсия-подобных микроорганизмов, локализованных преимущественно в эндотелии и макрофагах. Электронная микроскопия позволила идентифицировать риккетсия-подобные микроорганизмы внутри гранулём с очевидными признаками имеющегося инфекционного процесса. Авторы высказали гипотезу о том, что риккетсии могут быть причиной хронического васкулита при саркоидозе [58]. Результаты некоторых исследований указывают на то, что *Chlamydomphila pneumoniae* является микробным триггером саркоидоза. На основании серологических исследований, проведенных в Финляндии, было сделано предположение о наличии взаимосвязи между присутствием хламидий и саркоидозом [59].

В группу потенциальных триггеров входят и вирусы, действие которых может реализоваться за счет нескольких механизмов. Вирусные белки, выступая в качестве антигенов, могут приводить к развитию соответствующего иммунного ответа. Также вирусы могут вести себя как трансактивирующие факторы контроля экспрессии различных генов, участвующих в иммунном ответе, клеточном росте или синтезе матриксных белков [60].

В пользу инфекционной, или «триггерной», теории развития саркоидоза свидетельствуют факты передачи саркоидоза от пациента к пациенту. При введении мышам саркоидных гомогенатов через 15 мес развивались эпителиоидноклеточные гранулемы с наличием в них гигантских клеток. От мышей с саркоидными гранулёмами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. «Фактор образования саркоидных гранулём» инактивировался при автоклавировании и облучении, но проходил через ультрафильтры (0,2 нм). Было высказано предположение о том, что он представляет собой вирус или форму бактерий с дефицитом клеточной стенки [61]. Передача саркоидоза от донора к реципиенту отмечена при пересадке почки [62], печени [63], костного мозга [64], легких [65, 66].

Исходя из «триггерной» гипотезы, предпринимались попытки терапии саркоидоза антимикробными препаратами. Сотрудники Исследовательского института по изучению кожи (Париж, Франция) провели нерандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности миноциклина у 12 больных саркоидозом кожи. Клинический эффект антимикробной терапии был зарегистрирован в 10 случаях (полное излечение у 8 пациентов и частичное – у 2) [67]. Первый год исследований, проведенных в Калифорнии, показал эффективность применения комбинации миноциклина и азитромицина в лечении саркоидоза [68]. Группа исследователей из Болгарии установила, что у больных с острым течением саркоидоза (артрит, иридоциклит, узловатая эритема и другие изменения кожи) повышен титр антител к *Chlamydoxiphila (Chlamydia) pneumoniae*. У некоторых из этих больных лечение ГКС не приводило к улучшению, тогда как добавление в терапию макролидов существенно улучшало течение саркоидоза [69]. Однако авторы этих работ осторожны в своих заключениях и указывают на необходимость проведения хорошо спланированных клинических исследований.

Можно встретить рекомендации о применении при саркоидозе кожи антибиотиков, обладающих иммуномодулирующими свойствами [70]. Репримун (производное рифамицина SV), позволяя у па-

циентов с вновь выявленным саркоидозом достичь ремиссии в 94,7% случаев, а у пациентов с неэффективной терапией ГКС и рецидивирующим течением – в 78,4% [71]. В то же время попытка лечения саркоидоза кожи у трех больных кларитромицином (1 г/сут) и ципрофлоксацином (1 г/сут) в течение 6 мес не дала результата: не было ответа у двух пациентов, у третьего отмечалось ухудшение [72].

### **Влияние стресса, образа жизни и питания**

Если обратиться к форумам больных саркоидозом, которые имеются в Интернете, то изменение образа жизни, рациональное питание, пересмотр жизненных ценностей нередко способствуют спонтанной ремиссии. Направление больного при выявлении саркоидоза к фтизиатру и онкологу может усугублять этот стресс. При наблюдении в противотуберкулезных учреждениях у больных саркоидозом с более выраженной симптоматикой чаще выявлялся диффузный тип заболевания с преобладанием сенситивной, ипохондрической и неврастенической составляющей. У 50% больных саркоидозом женщин был выявлен повышенный уровень невротизации. В связи с этим некоторые отечественные авторы рекомендуют проведение индивидуальной психотерапии таким больным [73]. Проведенные за рубежом исследования показали, что у нелеченых больных саркоидозом встречаются тревожность с депрессией, агрессивность, им требуется проведение психотерапии даже при отсутствии необходимости в медикаментозном лечении [74]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, среди больных, страдавших саркоидозом, пациенты с манифестной формой заболевания и женщины подвержены риску развития депрессии, в связи с чем им рекомендована помощь психолога [75]. Многолетнее исследование *качества жизни (КЖ)* больных саркоидозом, проведенное в России и за рубежом, показало, что КЖ больных саркоидозом снижено по всем параметрам жизнедеятельности и по большинству показателей ниже по сравнению с больными, страдающими заболеваниями со сходной клинической симптоматикой (бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легкого, легочный туберкулез, неспецифические артриты, хронические дерматозы). Факторами, коррелирующими со снижением КЖ, являются женский пол (по шкале психологического здоровья) и отсутствие семьи (по шкале общего КЖ и шкале социальных взаимоотношений) [76].

Оптимизация питания также способствует улучшению состояния пациентов. В Нидерландах было проведено исследование, показавшее, что применение препаратов ведической медицины

Махариши при саркоидозе облегчает состояние пациентов [77].

Результаты исследования, проведенного во Владивостоке, показали, что разгрузочно-диетическая терапия в течение 10–14 дней приводит к неоднородным изменениям легочной гемодинамики больных саркоидозом легких I–II стадий [78].

### Проблема ятрогении

При обсуждении проблемы саркоидоза следует учитывать факторы лечения других заболеваний, способные спровоцировать развитие саркоидоза. Так, во время лечения гепатита С, ВИЧ-инфекции, множественной миеломы, лимфомы, хронической миелоидной лейкемии при появлении признаков саркоидоза до начала применения преднизолона или цитостатиков целесообразно отменить интерферон и противовирусные препараты, что иногда может привести к ремиссии саркоидоза [79]. В наше время во многих регионах России отмечается рост заболеваемости саркоидозом. Это происходит в то время, когда фармацевтические компании широко рекламируют безрецептурные препараты, представляющие собой наборы антигенов различных патогенных бактерий, синтетические и природные индукторы эндогенного интерферона (ИРС-19, рибомунил, препараты эхинацеи пурпурной, арбидол и др.), и население относится к ним, как к витаминам и пищевым добавкам. Французские учёные провели изучение причин, клинических проявлений и путей лечения наиболее часто встречающихся изменений со стороны костно-суставной системы, вызванных лекарствами. Они включают в себя:

- артикулярные и периартикулярные изменения, вызванные фторхинолонами, НПВС, инъекциями ГКС и ретиноидов;
- мультисистемные проявления, такие как волчанка и артрит, вызванные введением вакцин (БЦЖ, краснушная вакцина) и цитокинов;
- нарушения метаболизма костной ткани (остеопороз при лечении ГКС, остеомаляция и остеонекроз, индуцированные приемом лекарств);
- ятрогенный комплекс регионарных болевых синдромов.

Врачи должны знать об этих нарушениях (симптомах и синдромах), чтобы своевременно их диагностировать и лечить, а главное – отменить вызвавший их лекарственный препарат. С внедрением таких методов фармакотерапии, особенно таких как введение рекомбинантных цитокинов и антиретровирусных препаратов, число ятрогенных изменений костно-суставной системы вероятно возрастёт [80].

### Необходимость разработки системы наблюдения за больными саркоидозом

Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких предусматривает широкий круг инвазивных и неинвазивных методов исследования [81]. Приказ Минздрава России № 109 (2003 г.) вывел больных саркоидозом из обязательного контингента противотуберкулёзных учреждений. Учитывая полиорганность поражения и применение иммуносупрессивной терапии, оптимальным является создание центров по ведению таких пациентов при крупных многопрофильных неинфекционных учреждениях.

В Татарстане в течение 5 лет отработывалась интегральная модель диагностики и лечения больных саркоидозом. Фтизиатрической службе отводилась ведущая роль в раннем выявлении состояний, сходных с саркоидозом, и исключении туберкулеза (3–5 дней амбулаторного обследования), что таким образом исключало дорогостоящее пребывание во фтизиатрическом стационаре. Современный диагностический центр обеспечил всестороннее обследование пациентов, позволяющее выявить точную локализацию и характер внутригрудных изменений с оценкой степени функциональных нарушений, а также внелегочные изменения. Этот этап пациенты также проходили амбулаторно (не более 3 дней). Видеоторакоскопическая или трансбронхиальная биопсия требовала госпитализации на 4 дня в торакальное отделение онкологического диспансера или в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы. Координирующую роль играл пульмонолог (сотрудник кафедры фтизиопульмонологии КГМУ), который вёл наблюдение за всеми выявленными больными саркоидозом, принимал решение о коррекции лечения и повторных визитах к врачу. Предложенная модель существенно снижала расходы за счёт исключения пребывания больного в противотуберкулёжном стационаре и превентивного применения туберкулостатических препаратов, обеспечивала эпидемиологическую безопасность больных (особенно лиц, получающих иммуносупрессивную терапию), способствовала более достоверной диагностике саркоидоза, в том числе его внелегочных форм. Так, в ходе данной работы были выявлены больные с саркоидозом сердца, ЦНС, селезенки, желудка [82]. Эта концепция созвучна заключению исследователей из Нидерландов, которые отмечают, что при лечении больных саркоидозом рекомендуется многосторонний подход с учетом как соматических, так и психосоциальных аспектов этого заболевания. Таким образом, необходимо стимулировать включение всех



существующих медицинских дисциплин в мультидисциплинарный подход изучения саркоидоза. Преимущества такого подхода будут видны в самом ближайшем будущем [83].

### Заключение

Таким образом, обзор подходов к терапии саркоидоза полон противоречий. Теория антигенных бактериальных триггеров, среди которых существенная роль отводится микобактериям, не мешает помещать этих больных в противотуберкулёзные учреждения и назначать туберкулостатические препараты с превентивной целью. Сообщения о высокой эффективности витаминов, лечебного голодания и высокой частоте спонтанных ремиссий свидетельствуют о том, что мы ещё очень далеки от понимания этиологии этого заболевания.

На сегодняшний день врач должен отчётливо представлять себе, что первое применение системных ГКС при саркоидозе является очень ответственным шагом. Даже при хорошей переносимости и начальном клиническом успехе они снижают эффективность более щадящих методов лечения, а рецидивы после гормональной терапии требуют более интенсивного медикаментозного лечения. Вполне очевидно, что пребывание больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях не

обосновано ни классификацией МКБ, ни этиологией заболевания. Более того, целесообразна полная изоляция больных саркоидозом от больных туберкулезом и другими инфекциями.

Ни в коей мере нельзя сопоставлять протокол лечения саркоидоза с таковым при туберкулезе или пневмонии. Если при инфекционной патологии отказ от лечения в большинстве случаев приводит к опасным для пациента последствиям, то целесообразность лечения вновь выявленного и особенно остро текущего изолированного внутригрудного саркоидоза трудно считать доказанной. Только прогрессирующие формы саркоидоза и вовлечение в процесс жизненно важных органов с угрозой их дисфункции очевидно требуют применения медикаментозного лечения. В остальных случаях выбор «лечить или активно наблюдать» остается за опытным врачом, много лет занимающимся саркоидозом и понимающим вред и пользу назначенных препаратов.

В настоящее время необходимо проведение рандомизированных многоцентровых контролируемых клинических исследований эффективности лечения саркоидоза как традиционными, так и новыми методами, а также реальная оценка вероятности спонтанной ремиссии и развития нежелательных лекарственных реакций.

### Литература

1. Sones M., Israel H.L., Dratman M.B., Frank J.H. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244:209-13.
2. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1301-7.
3. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999; 14:735-7.
4. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. М.: Медицина; 1999. 39 с.
5. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Пособие для фтизиатров и пульмонологов. Проблемы туберкулеза 2003; (6):51-64.
6. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:52-8.
7. Добош К.В. Определение эффективности ингаляционных кортикостероидов, на примере ингалятора, в лечении больных саркоидозом легких. Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 1999.
8. Дауров Б.И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения. Пульмонология 2002. Приложение. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 255.
9. Judson M.A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115:1158-65.
10. Бурухина Л.В., Светлаков Б.И., Порсева Л.П. и др. Особенности клиники и течения саркоидоза в условиях Западного Урала. Проблемы туберкулеза 2002; (11): 37-40.
11. Baughman R.P., Sharma O.P., Lynch J.P. 3rd. Sarcoidosis: is therapy effective? *Semin Respir Infect* 1998; 13:255-73.
12. James D.G. Sarcoidosis. *Curr Med Drugs* 1967; 7(9):10-21.
13. Fanburg B.L. Drug therapy reviews: treatment of sarcoidosis. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36:351-4.
14. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения. Проблемы туберкулеза 1996; (6):64-8.
15. Reich J.M. Adverse long-term effect of corticosteroid therapy in recent-onset sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:227-34.
16. Илькович М.М., Добош К.В., Перлей В.Е. и др. Комплексная оценка эффективности различных способов

- кортикостероидной терапии в лечении саркоидоза лёгких. Пульмонология 1999; (3):71-5.
17. Milman N. Oral and inhaled corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis: A critical reappraisal. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:150-7.
  18. Lower E.E., Baughman R.P. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299:153-7.
  19. Shetty A.K., Gedalia A. Sarcoidosis: a pediatric perspective. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:707-17.
  20. Fazzi P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Med* 2003; 2:311-20.
  21. Kang S., Suh J.H. Radiation therapy for neurosarcoidosis: report of three cases from a single institution. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7:309-12.
  22. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:192-7.
  23. Belfer M.H., Stevens R.W. Sarcoidosis: a primary care review. *Am Fam Physician* 1998; 58:2041-50, 2055-6.
  24. Ziegenhagen M.W., Fitschen J., Martinet N., et al. Serum level of soluble tumour necrosis factor receptor II (75 kDa) indicates inflammatory activity of sarcoidosis. *J Intern Med* 2000; 248:33-41.
  25. Baughman R.P., Lynch J.P. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med* 2003; 253:41-5.
  26. Baughman R.P. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:464-9.
  27. Nguyen Y.T., Dupuy A., Cordoliani F., et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:235-41.
  28. Walter M.C., Lochmuller H., Schlotter-Weigel B., et al. Successful treatment of muscle sarcoidosis with thalidomide. *Acta Myol* 2003; 22:22-5.
  29. Tong Z.H., Dai H.P., Chen B.M., et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2003; 26 (7):5-8.
  30. Nasretdinova G.R., Vizek A.A., Gouryleva M.E., Amirov N.B. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis. *Eur Resp J* 2002; 20(Suppl 38):433s.
  31. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S., et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124:177-85.
  32. Khanna D., Liebling M.R., Louie J.S. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30:1864-7.
  33. Sharma O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:442-7.
  34. Озерова Л.В. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение. *Проблемы туберкулеза* 1995; (4):51-4.
  35. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом. *Проблемы туберкулеза* 2001; (3):45-9.
  36. Wilton J.M. Levamisole in chronic inflammatory diseases. *J Rheumatol* 1978; 4(Suppl):101-13.
  37. Шаповалова Т.В., Дорошенкова А.Е., Сигидина А.Н. Иммунокоррекция в лечении саркоидоза. *Пульмонология* 1995. 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 273.
  38. Костина З.И., Браженко Н.А., Герасимова Е.В. и др. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности лечения больных с рецидивирующими формами саркоидоза органов дыхания. *Проблемы туберкулеза* 2001; (3):37-42.
  39. Кеворков Н.Н., Горовиц Г.А., Бахметьев С.А. Ликопид в комплексном иммунокорректирующем лечении больных саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов. *Тер архив* 2002; (3):55-8.
  40. Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С. и др. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология* 1996; (2):50-4.
  41. Rothkrantz-Kos S., Drent M., Vuil H., et al. Decreased redox state in red blood cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:114-20.
  42. Du Bois R.M., Goh N., McGrath D., Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253:4-17.
  43. Burnet F.M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
  44. Mankiewicz E., van Walbeek R. Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch Environ Health* 1962; 5:122-8.
  45. Cantwell A.R. Jr. Histologic observations of variably acid-fast pleomorphic bacteria in systemic sarcoidosis: a report of 3 cases. *Growth* 1982; 46:113-25.
  46. Almenoff P.L., Johnson A., Lesser M., Mattman L.H. Growth of acid fast L-forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51:530-3.
  47. Graham D.Y., Markesich D.C., Kalter D.C. Isolation of cell wall-deficient acid fast bacteria from skin lesions in patients with sarcoidosis. In: Grassi C., Rizzato G., Pozzi E., editors. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1998. p. 161-4.
  48. Barth C.L., Judge M.S., Mattman L.H., Hessburg P.C. Isolation of an acid-fast organism from the aqueous humour in a case of sarcoidosis. *Henry Ford Hosp Med J* 1979; 27:127-33.
  49. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53:871-4.
  50. Озерова Л.В., Романов В.В., Рыбакова Н.П. и др. Излечение саркоидоза по данным диспансерного наблюдения 1992-1999 гг. *Пульмонология* 1999; (3):57-61.
  51. Puscinska E., Goljan A., Zych D., et al. Evaluation of effects of antituberculous treatment on the course of sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64:261-6.
  52. Hernandez-Cruz B., Ponce-de-Leon-Rosales S., Sifuentes-Osornio J., et al. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases: A case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:81-7.
  53. Борисов С.Е., Купавцева Е.А. Лечение саркоидоза. Сборник научных трудов, посвящённый 80-летию института. М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова; 1998. с. 62-8.

54. Drent M., Jacobs J.A., de Vries J., et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1999; 13:1338-44.
55. Jacob F. Could *Borrelia burgdorferi* be a causal agent of sarcoidosis? *Med Hypotheses* 1989; 30:241-3.
56. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354:120-3.
57. Gazouli M., Ikonomopoulos J., Trigidou R., et al. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3060-3.
58. Nilsson K., Pahlson C., Lukinius A., et al. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002; 185:1128-38.
59. Puolakkainen M., Campbell L.A., Kuo C.C., et al. Serological response to *Chlamydia pneumoniae* in patients with sarcoidosis. *J Infect* 1996; 33:199-205.
60. Nunes H., Deny P., Raphael M., Valeyre D. Chronic infiltrative lung disease and viruses. *Rev Mal Respir* 2001; 18:247-55.
61. Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:233-48.
62. Schmidt R.J., Bender F.H., Chang W.W., Teba L. Sarcoidosis after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 68:1420-3.
63. Hunt J., Gordon F.D., Jenkins R.L., et al. Sarcoidosis with selective involvement of a second liver allograft: report of a case and review of the literature. *Mod Pathol* 1999; 12:325-8.
64. Heyll A., Meckenstock G., Aul C., et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:161-4.
65. Padilla M.L., Schilero G.J., Teirstein A.S. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19:18-24.
66. Walker S., Mikhail G., Banner N., et al. Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53:281-4.
67. Bachelez H., Senet P., Cadranel J., et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
68. Marshall T.G., Marshall F.E. Antibiotics in sarcoidosis – reflections on the first year. *JOIMR* 2003; 1(3):2.
69. Frangova Youroukova V., Ivanov St., Popov G. *Chlamydia pneumoniae* and respiratory tract diseases in Bulgaria. *Eur Resp J* 1997; 10(Suppl 25):322-23s.
70. Rybojad M. Management of severe skin disorders in sarcoidosis. *Ann Med Interne (Paris)* 2001; 152: 89-95.
71. Anastasatu C., Albu A., Burnea D., et al. The advantages of Reprimun therapy in pulmonary sarcoidosis and other granulomatous diseases. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol* 1989; 38:259-64.
72. Toutous-Trellu L., Ninet B., Rohner P., et al. Three cases of cutaneous sarcoidosis: search for bacterial agent by the 16S RNA gene analysis and treatment with antibiotics. *Dermatol* 2000; 200:342-5.
73. Валиев Р.Ш., Филатова М.С. Психосоматические соотношения при саркоидозе. *Проблемы туберкулеза* 1999; (4):10-1.
74. Escande M., Gardes J.P., Gayral L.F. Reactions and psychic disorders in Besnier-Boeck-Schaumann disease: Clinical and psychological approach; application of a scale of aggressive behavior to the mental profile. *Ann Med Psychol (Paris)* 1980; 138:813-28.
75. Güneylioglu D., Özseker F., Baran A., et al. Sarcoidosis and depression. *Eur Resp J* 2002; 20(Suppl 38):435s.
76. Гурьлева М.Э., Визель Е.А., Казаков И.М. и др. Саркоидоз глазами пациента: результаты опросов больных. *Проблемы туберкулеза* 2003; (6):10-3.
77. Nader T., Rothenberg S., Averbach R., et al. Improvements in chronic diseases with a comprehensive natural medicine approach: a review and case series. *Behav Med* 2000; 26:34-46.
78. Селивонина Ж.Э., Катрушенков А.В., Сурженко И.О., Дементьева М.П. Динамика лёгочного кровотока у больных саркоидозом лёгких под влиянием разгрузочно-диетической терапии. *Пульмонология* 1995. Приложение. 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. Резюме № 268.
79. Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V., et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002; 146:320-4.
80. Vergne P., Bertin P., Bonnet C., et al. Drug-induced rheumatic disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 23:279-93.
81. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней лёгких. *Consilium medicum* 2003; 5:176-81.
82. Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б. и др. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях. *Пульмонология* 2003; (3):74-9.
83. Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003; 14:217-20.