

Глюкокортикостероиды в терапии саркоидоза

Саркоидоз ввиду выраженной вариабельности в вовлечении различных органов и систем, распространенности гранулематозного воспаления и фиброза и неопределенности отдаленного прогноза создает немало проблем для врача. Несмотря на очевидный клинический эффект и более чем 50-летний опыт использования **глюкокортикостероидов** (ГКС) для лечения саркоидоза, не существует режима терапии ГКС, неизменно приводящего к излечению и предотвращающего рецидивы после их отмены. Второй проблемой служит большое число побочных явлений от применения **системных ГКС** (СГКС) и трудность оценки соотношения между пользой и возможным вредом от терапии. Обзор Grutters J.C. и van den Bosch J.M.M. суммирует имеющуюся на сегодняшний день информацию по лечению саркоидоза ГКС.

Современные представления о саркоидозе

Основные характеристики патологического процесса при саркоидозе:

- в основе заболевания лежит гранулематозный процесс, нередко с фибриноидным некрозом;
- в очагах гранулематозного воспаления содержатся активированные Т-лимфоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которые продуцируют большое число провоспалительных цитокинов, ответственных за клеточно-опосредованный иммунный ответ и формирование гранулем;

- в начале заболевания характерен иммунный ответ, ассоциированный с Т-хелперами типа 1;
- олигоклональная пролиферация Т-клеток связана с иммунным ответом, стимулированным определенными антигенами;
- в качестве источников антигенов рассматриваются многие этиологические факторы, в том числе и *Propionibacterium acnes*, но какого-либо определенного агента не установлено.

Следующие положения являются ключевыми для понимания **клинического течения саркоидоза**:

- образование гранулем определяет клиническое течение заболевания и развитие органной недостаточности, а подавление образования гранулем ведет к сохранению функции органов;
- фиброз при саркоидозе является исходом воспаления, а не самостоятельным процессом;
- ГКС эффективно подавляют образование гранулем у большинства пациентов;
- для большинства пациентов существует пороговая доза ГКС, а использование ГКС в дозах ниже пороговой неэффективно и не останавливает процесс образования гранулем;
- кинетика образования гранулем варьирует у разных пациентов;
- органы и ткани, вовлекаемые в воспалительный процесс, по-разному отвечают на различные иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты.

Клиническое течение саркоидоза

Спонтанные ремиссии наблюдаются примерно у трети пациентов, у остальных саркоидоз имеет прогрессирующее течение. Внегочный саркоидоз с вовлечением в процесс серд-

ца, центральной нервной системы (ЦНС), печени наблюдается у 4–7% пациентов. Саркоидоз приводит к летальному исходу у 1–5% больных, обычно вследствие дыхательной недостаточности, поражения сердца или нервной системы. Течение саркоидоза зависит от расовой принадлежности и имеет более благоприятный характер у белой расы.

Механизм действия ГКС при саркоидозе

ГКС подавляют экспрессию провоспалительных генов, ведут к снижению продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора α некроза опухолей (ФНО- α), молекул адгезии и рецепторов к ним, увеличивают экспрессию противовоспалительных генов (ген, кодирующий антагонист рецептора к ИЛ-1). При саркоидозе ГКС восстанавливают баланс между цитокинами, продуцируемыми Т-хелперами типов 1 и 2. Резистентность к ГКС при саркоидозе обычно связана с повышенной продукцией ФНО- α альвеолярными макрофагами, и при этом потенциально эффективны моноклональные антитела к ФНО- α (например, инфликсимаб).

Показания к назначению ГКС при саркоидозе

С учетом высокой частоты спонтанных ремиссий и относительно низкой вероятности тяжелых осложнений и летального исхода показания к назначению СГКС зависят от степени вовлечения различных органов и систем.

Саркоидоз органов дыхания

При саркоидозе органов дыхания наиболее часто поражаются медиастинальные и прикорневые лимфатические узлы, что, как правило, не ведет к развитию значимой клинической симптоматики и дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность и общий прогноз заболева-

Подготовила к.м.н. **О.Н. Бродская** по материалам: Grutters J.C., van den Bosch J.M.M. Corticosteroid treatment in sarcoidosis // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. P. 627–636.

ния зависят от степени вовлечения в процесс паренхимы легких.

К февралю 2005 г. база данных Cochrane содержала информацию о 6 рандомизированных клинических исследованиях, посвященных эффективности СГКС при саркоидозе легких. На основании этих исследований был сделан вывод о том, что терапия СГКС в течение 3–24 мес приводит к уменьшению выраженности симптомов, улучшению биохимических и функциональных показателей, а также рентгенологической картины. Положительное влияние СГКС было особо значимо у пациентов с вовлечением в процесс паренхимы легких: в этой подгруппе пациентов при применении СГКС жизненная емкость легких (ЖЕЛ) увеличивалась в среднем на 4,2%, диффузионная способность легких (D_{LCO}) – на 5,7% по сравнению с пациентами, не получавшими терапии. К сожалению, ни в одном из 6 исследований не было получено информации о влиянии терапии СГКС на долгосрочный прогноз и развитие фиброза легких.

Британским торакальным обществом было инициировано исследование влияния СГКС на прогноз при саркоидозе легких. При 5-летнем наблюдении обнаружено, что применение СГКС улучшает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и ЖЕЛ примерно на 10% по сравнению с контрольной группой; также была отмечена тенденция (статистически недостоверная) к меньшей выраженности легочного фиброза. Однако в метаанализе Reich J.M. была выявлена более высокая летальность у пациентов, получавших СГКС, что не исключает отрицательного влияния СГКС на прогноз у некоторых категорий больных. С учетом столь противоречивых результатов очевидна необходимость в дальнейших исследованиях в этой области.

Патологический процесс при саркоидозе распространяется вдоль лимфатических сосудов и отчасти – ветвей бронхов, что создает предпосылки к использованию **ингаляционных ГКС** (ИГКС). К настоящему моменту проведено 6 рандомизированных клинических исследований ИГКС при сар-

коидозе. В 4 работах не было обнаружено никакой пользы от применения ИГКС, в 1 исследовании в качестве первичных конечных точек рассматривались суррогатные лабораторные параметры. И наконец, в большом рандомизированном исследовании наблюдалось значимое улучшение симптомов саркоидоза и увеличение ЖЕЛ на фоне 6-месячной терапии ИГКС по сравнению с плацебо (без влияния на рентгенологическую картину и D_{LCO}). К сожалению, в настоящее время нет доказательных исследований, посвященных эффективности ИГКС при различных фенотипах саркоидоза. Поэтому нельзя исключить, что ИГКС окажутся эффективными при обструктивном и/или гиперреактивном вариантах заболевания или при выраженном кашлевом синдроме.

Внелегочный саркоидоз

Некоторые клинические проявления саркоидоза не имеют непосредственной связи с локальным образованием гранул. К ним относятся: гиперкальциемия, возникающая из-за повышенной продукции активной формы витамина D_3 макрофагами гранул; дистальная полинейропатия, развивающаяся из-за потери нервных окончаний в эпидермисе; аутоиммунный тиреоидит и витилиго, часто сопутствующие саркоидозу. За исключением гиперкальциемии, эти проявления саркоидоза нечувствительны к терапии СГКС ввиду отсутствия связи с гранулематозным воспалением.

Саркоидоз сердца

Поражение сердца является абсолютным показанием к терапии СГКС. Необходимо помнить, что ремиссия легочного саркоидоза не всегда сопровождается регрессом саркоидных гранул в сердце, поэтому необходим тщательный мониторинг симптомов саркоидного поражения сердца. В трех ретроспективных исследованиях были продемонстрированы благоприятные исходы саркоидного поражения сердца на фоне терапии СГКС. В одном из них было показано, что саркоидные гранулы в сердце бо-

лее чувствительны к терапии СГКС, чем гранулы иной локализации.

Нейросаркоидоз

Для нейросаркоидоза характерно преимущественное поражение основания мозга, но нередки и другие состояния: парезы черепно-мозговых нервов, гранулематозный менингит, поражения гипофиза, гипоталамуса, спинного мозга, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и периферическая нейропатия. Большинство этих состояний традиционно рассматриваются как абсолютные показания к терапии СГКС. Однако данные об эффективности подобной терапии весьма противоречивы. Так, в одном из исследований терапия СГКС при нейросаркоидозе была эффективна у 84% пациентов, а в другом – более чем у половины больных нейросаркоидоз продолжал прогрессировать, несмотря на лечение СГКС.

Саркоидоз глаз

При саркоидозе могут поражаться любые отделы глаза и глазницы. Наиболее часто наблюдается увеит. Передний увеит, как правило, не ведет к развитию осложнений, для его лечения достаточно использовать топические ГКС, чтобы предотвратить развитие синехий между радужкой и хрусталиком. Задний увеит и панuveит угрожают потерей зрения, требуя перили интраокулярных введений ГКС или системной терапии ГКС. Саркоидоз глаз может протекать также в виде кератоконъюнктивита, конъюнктивального фолликулита, дакриоцистита, поражения слезных желез, глазодвигательных нервов, зрительного нерва, что также является абсолютным показанием к терапии СГКС.

Другие внелегочные проявления саркоидоза

Терапия СГКС назначается и при других тяжелых внелегочных проявлениях саркоидоза: обезображивающих кожных поражениях, обструкции горлани, тяжелых поражениях суставов и костей, вовлечении печени и почек с угрозой развития недостаточности.

Доказательных исследований, на основании которых можно было бы выработать универсальные рекомендации к назначению СГКС в подобных ситуациях, не существует.

Другие иммуносупрессивные препараты при саркоидозе

Другие иммуносупрессивные и иммуномодулирующие препараты (метотрексат, гидроксихлорохин, азатиоприн, циклоспорин, инфликсимаб, талидомид) при саркоидозе используются обычно как альтернатива СГКС в случаях, резистентных к терапии СГКС. Метотрексат и азатиоприн могут быть также назначены в сочетании с СГКС для уменьшения дозы последних. Существует мнение, что некоторые внелегочные локализации саркоидоза более чувствительны к определенным иммуносупрессивным препаратам, чем к СГКС. Однако выбор препаратов в подобных случаях больше основан на личном опыте, чем на доказательствах. Например, считается, что метотрексат более эффективен при увеите и нейросаркоидозе, гидроксихлорохин – при кожных поражениях, талидомид – при ознобленной волчанке. Большие надежды возлагаются на инфликсимаб как на средство лечения рефрактерного к СГКС саркоидоза.

Критерии для назначения терапии СГКС

В соглашении по саркоидозу Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS), Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозам (WASOG) определены **показания к терапии СГКС**:

- прогрессирующий симптоматический саркоидоз легких;
- бессимптомный саркоидоз легких при наличии персистирующих инфильтратов или прогрессирующего снижения функции легких;
- саркоидоз сердца;
- нейросаркоидоз;
- саркоидоз глаз, не отвечающий на местную терапию;
- симптоматическая гиперкальциемия;

- другие симптоматические или прогрессирующие варианты внелегочного саркоидоза.

Так как не всегда очевидно, что следует понимать под прогрессирующим саркоидозом, авторы обзора приводят более подробные показания к назначению терапии СГКС, выработанные и используемые ими самими в St. Antonius Hospital (центр саркоидоза в Голландии). При определении стратегии ведения пациентов с саркоидозом эти авторы рекомендуют, прежде всего, ответить на следующие вопросы:

- связаны ли симптомы заболевания с саркоидозом?
- насколько выражены ограничения в повседневной жизни, вызванные саркоидозом?
- какие органы вовлечены в процесс и насколько нарушена их функция?
- какова активность заболевания?
- насколько вероятен исход в фиброз?
- будет ли польза от терапии СГКС превышать риск побочных явлений?

Непосредственные **показания к назначению СГКС** сформулированы следующим образом.

Абсолютные показания:

- поражение паренхимы легких с выраженными функциональными нарушениями (FEV_1 или $D_{LCO} < 50\%$ от должных);
- тяжелая обструкция ($ОФВ_1 < 50\%$ от должного);
- прогрессирующее поражение легких со снижением функциональных показателей за последние 6–12 мес (FEV_1 – на 10%, D_{LCO} – на 15%);
- выраженный и прогрессирующий фиброз легких;
- саркоидоз сердца;
- саркоидоз ЦНС;
- поражения глаз, угрожающие слепотой и не контролируемые топическими ГКС;
- тяжелая гиперкальциемия;
- гиперкальциурия с нефрокальцинозом;
- гранулематозный интерстициальный нефрит;
- саркоидоз печени с развитием холестаза, портальной гипертензии или печеночной недостаточности;

- поражение костного мозга с панцистопенией.

Относительные показания:

- симптоматическое поражение легких с легкими или умеренными функциональными нарушениями;
- обезображивающие поражения кожи;
- другие симптомы (лихорадка, слабость, потеря веса), ведущие к неприемлемому снижению качества жизни.

Режимы терапии СГКС

Авторы описали используемые ими режимы терапии СГКС. Исходная доза преднизолона составляет 30–40 мг/сут, затем проводится постепенное (в течение 6 мес) снижение дозы до 7,5–10 мг/сут. Высокие дозы (1 мг/кг/сут) назначаются обычно для стартовой терапии саркоидоза сердца, ЦНС и глаз, который угрожает потерей функции органа или смертью.

Рецидивы заболевания чаще всего происходят через 1–2 мес после отмены СГКС. В случае рецидива заболевания доза преднизолона увеличивается до необходимой для достижения контроля заболевания, а затем постепенно снижается, но поддерживающая доза, как правило, должна оставаться выше той, при которой произошел рецидив.

Профилактика остеопороза должна начинаться параллельно с назначением СГКС, выбор препаратов для его профилактики производится с учетом возможной гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Заключение

В настоящее время СГКС остаются препаратами первого выбора для лечения тяжелого саркоидоза. Клинические исследования показали несомненную пользу от назначения СГКС при прогрессирующем саркоидозе паренхимы легких. Эмпирически сформулированы абсолютные показания к назначению СГКС при саркоидозе сердца, ЦНС и глаз. Однако очевидна необходимость в многоцентровых клинических исследованиях влияния СГКС на развитие фиброза легких и выживаемость при саркоидозе. ●