

ИТОГИ ОДНОГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ САРКОИДОЗОМ

Ирина Юрьевна Визель, Александр Андреевич Визель

Кафедра фтизиопульмонологии (зав. – проф. А.А. Визель) Казанского государственного медицинского университета, e-mail: lordara@inbox.ru

Реферат

Обследовано 188 больных с гистологически подтверждённым саркоидозом лёгких и проведён поиск факторов, влияющих на прогноз заболевания. Сильным положительным прогностическим фактором было увеличение количества лимфоцитов периферической крови. Положительный лечебный эффект получен от применения метотрексата и пентоксифиллина, негативный – от противотуберкулёзных препаратов. Частота спонтанного улучшения рентгенологической картины в течение года составила 34,8%.

Ключевые слова: саркоидоз лёгких, лечение, рентгенологическая картина.

Саркоидоз (по МКБ-10 номинирован Д386.0) – болезнь неизвестной природы, характеризующаяся образованием в пораженных органах эпителиоидноклеточных гранулём без казеозного некроза. Стандартов лечения этого заболевания до настоящего времени не разработано, хотя в последние годы появились международные рекомендации, в частности объединённое руководство по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний лёгких торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии, в котором указывается высокая частота спонтанных ремиссий саркоидоза, поэтому бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза проводить лечение не рекомендуется (уровень доказательности «В»). Активная терапия также не показана бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадий при незначительных нарушениях функции лёгких и их стабильном состоянии (уровень доказательности «D») [7]. Кортикостероиды рекомендованы в качестве препаратов первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни, обоснованных данными рентгенологического и функционального исследований дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения (уровень доказательности «В»). Авторы руководства отметили, что другие иммуносупрессивные и

противовоспалительные средства имеют ограниченное применение в лечении саркоидоза, но могут рассматриваться в качестве альтернативы при неэффективности или непереносимости системных глюкокортикостероидов (СКС). Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат (уровень «С»). Среди других средств лечения саркоидоза можно выделить пентоксифиллин, рекомендованный R. Vauhman [5] и испытанный нами [2]. Прогноз течения саркоидоза весьма неоднозначен. Анализ 2840 случаев саркоидоза органов дыхания за 20 лет наблюдения показал, что реактивация процесса происходила у 16,3% больных. По данным швейцарских учёных, около 60% больных саркоидозом выздоравливали спонтанно, и только у некоторых развились фиброз и тяжёлые осложнения [6]. Предварительный анализ эффективности лечения больных саркоидозом в Республике Татарстан выявил высокую вариабельность результатов различных режимов лечения [2]. Приведённые данные литературы свидетельствуют об актуальности изучения эффективности различных видов терапии и оценки факторов, влияющих на прогноз течения саркоидоза.

В задачи данной работы входили оценка состояния больных саркоидозом и поиск отдельных факторов, влияющих на прогноз заболевания.

Нами были обследованы 188 больных саркоидозом: женщин – 135, мужчин – 53 (средний возраст – $42,5 \pm 0,7$ года). Во всех случаях диагноз был гистологически подтверждён. В 23,9% случаев проводилась трансбронхиальная биопсия, в 55,9% – видеоторакоскопическая биопсия, в 9,6% – открытая биопсия лёгкого или внутригрудного лимфатического узла, в 3,2% – биопсия кожи, в 6,9% – биопсия периферического лимфатического узла и в одном (0,5%) – биопсия другого органа

Параметры периферической крови больных саркоидозом при первом обследовании

Показатели	Гемограмма						
	лейкоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	эоз.,%	нейтрофилы		мон.,%	лимф.,%
				п.,%	с.,%		
Средние значения (М)	5,871	15,85	2,68	2,12	61,29	6,57	27,13
Ошибка средней (m)	0,1445	0,771	0,195	0,161	0,674	0,255	0,58
Максимум	15,6	72	15	12	93	18	51
Минимум	3,4	1	0	0	34	1	5

(удалённая селезёнка). В 84% случаев обнаружены эпителиоидноклеточные гранулёмы без казеозного некроза с гигантскими клетками Пирогова—Ланханса. В 2,7% наблюдений имели место гранулёмы, содержавшие участки некроза (без казеоза), в 13,3% — скопления эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток. У 30,8% обследованных отмечалась только внутригрудная лимфаденопатия (стадия I), у 60,1% — в сочетании с изменениями в лёгких (стадия II). Диссеминация в лёгких без видимой лимфаденопатии была у 8,5% больных и выраженный фиброз лёгких (стадия IV) — у одной (0,5%) Индекс массы тела больных варьировал от 16,6 до 42,1 кг/м² (25,4 ± 0,37 кг/м²).

Спирометрия форсированного выдоха проводилась при первой консультации пульмонологом и повторно спустя один год наблюдения на приборах открытого типа «MasterScreen» (Erich Jaeger, Германия) и «Spirobank-II» (MIR, Италия). Результаты функциональных и клинических исследований заносили в специально разработанную базу данных с автоматическим сравнением с должными величинами, разработанными для России [3]. Параметры форсированного выдоха в исходной точке имели большой разброс, хотя средние по группе величины были в пределах нормы (рис.1). Так, форсирован-

ная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) варьировала от 20,8 до 141,0% от должных значений, тогда как средние величины — от 95,1 ± 1,3% от должных.

Насыщение крови кислородом (сатурация, SaO₂%) измерялось у 90 пациентов с помощью пульсоксиметра прибора Spirobank-II. Значения SaO₂ варьировали от 90 до 99% (в среднем 95,1±0,17%), т. е. по данному критерию больные госпитализации не подлежали. Диффузионная способность лёгких измерялась методом задержки дыхания «single breath» на аппарате «Vmax 229» фирмы «Sensor Medics» и была выражена в процентах от должных значений (DLco %). Значения колебались от 42 до 157% от должных (в среднем 89,9±1,9%).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) варьировала от 49 до 100 в 1 мин (78,8±0,7), систолическое артериальное давление (СД) — от 80 до 210 мм Hg (123,6±1,4), а диастолическое (ДД) — от 60 до 140. СД составляло 160 мм Hg и выше у 9,6% пациентов. АД измеряли на плече посредством звукового метода Н.Н. Короткова. Параметры гемограммы также имели большие вариации (табл. 1).

Повторное обследование было проведено через один год. Достоверно снизились МОС₇₅ (МОС₇₅ — мгновенная объемная скорость на уровне 75% от начала форсированного выдоха) и количество сегментоядерных нейтрофилов; увеличились количество лимфоцитов, а также значения сатурации крови и диффузионной способности лёгких.

Ухудшение рентгенологической картины отмечалось у 13 (6,9%) больных, динамики не прослеживалось у 81 (43,1%), улучшение наступило у 94 (50%). Достоверно лучшим оказался прогноз улучшения рентгенологической картины у боль-

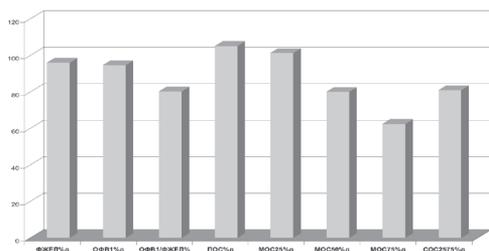


Рис. 1. Параметры спирометрии форсированного выдоха при первом обследовании.

ных на стадии I с синдромом Лёфгрена в сравнении с таковой у пациентов с III стадией саркоидоза (68,4% против 33,3%; $p < 0,05$). Синдром Лёфгрена имел место у 15,4% больных с ухудшением лучевой картины, у 19,8% без динамики, у 28,7% — с улучшением. Среди больных с синдромом Лёфгрена рентгенологическая картина улучшалась к концу первого года наблюдения достоверно чаще, чем у пациентов без этого синдрома (69,0% против 46,9%; $p < 0,05$).

У всех обследованных произошло достоверное снижение мгновенной объёмной скорости на уровне 75% от начала форсированного выдоха (MOC_{75}) с $66,1 \pm 2,3\%$ до $58,5 \pm 1,9\%$ от должных величин ($p < 0,05$), тогда как остальные параметры спирограммы достоверной динамики не имели. Клинический анализ периферической крови показал незначительное, но достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов с $61,3 \pm 0,7\%$ до $58,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$) и увеличение доли лимфоцитов с $27,1 \pm 0,5\%$ до $29,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), тогда как общее количество лейкоцитов в периферической крови достоверно не изменилось ($5,9 \pm 0,1 \cdot 10^9$ /л и $6,1 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л, $p > 0,1$).

Диффузионная способность лёгких увеличилась с $89,9 \pm 1,8$ до $95,9 \pm 1,9\%$ от должных ($p < 0,05$), а сатурация не менялась (в среднем 95,2% и 95,7%).

У 13 больных саркоидозом через год была отмечена отчётливая отрицательная рентгенологическая динамика, проявлявшаяся нарастанием патологических изменений в лёгких. Все параметры спирографии имели тенденцию к снижению, но ввиду малого числа наблюдений статистически значимой динамики не было. Наиболее чувствительным показателем оказалась диффузионная способность лёгких, снизившаяся с $77,3 \pm 10,1\%$ до $68,5 \pm 7,5\%$ от должной ($p < 0,05$). Имела место тенденция к снижению числа лимфоцитов в периферической крови с $29,6 \pm 2,4\%$ до $27,6 \pm 2,0\%$ ($p > 0,1$) при отсутствии достоверной динамики общего количества лейкоцитов. У 81 больного не было существенной рентгенологической динамики. Ни один из изученных в течение года показателей функции дыхания и гемограммы достоверной динамики не имел.

У 94 больных рентгенологическая

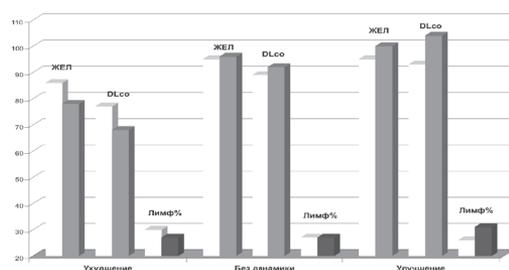


Рис. 2. Изменения ЖЕЛ, диффузионной способности лёгких (DLco) и процента лимфоцитов в лейкоформуле у больных саркоидозом с вариантами рентгенологической динамики в течение одного года.

динамика была положительной (рис. 2); уменьшились объём корней лёгких и изменения в лёгочных полях. В этой подгруппе прослеживалась отчётливая тенденция к увеличению ЖЕЛ, снизилась CO_2 (с $16,1 \pm 1,1$ до $11,2 \pm 0,7$ мм/ч, $p < 0,001$) и доля сегментоядерных нейтрофилов (с $62,5 \pm 0,9$ до $57,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$), достоверно возросла доля лимфоцитов в лейкоформуле (с $26,6 \pm 0,8$ до $30,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$), тогда как общее количество лейкоцитов не менялось ($5,9 \pm 0,2$ и $5,8 \pm 0,2 \cdot 10^9$ Гига/л, $p > 0,1$).

Диффузионная способность лёгких увеличилась с $93,4 \pm 2,9$ до $105,0 \pm 2,3\%$ от должных ($p < 0,01$).

Среди больных со снижением количества лимфоцитов частота скиалогического улучшения составляла 33,8%, а при увеличении количества лимфоцитов — 62,0% ($p < 0,01$). Отношение шансов улучшения лучевой картины при увеличении количества лимфоцитов периферической крови в течение года наблюдения составило 3,19 (CI 95% 1,69–6,03).

Следующей задачей было изучение влияния различных вариантов терапии на лучевую картину саркоидоза лёгких.

Системные стероиды. Характер изменений на рентгенограммах и РКТ органов грудной клетки среди больных саркоидозом, получавших и не получавших системные глюкокортикостероиды — СКС (в начальной дозе 25–30 мг преднизолона в сутки с последующим снижением в течение 9–12 месяцев) при анализе всех 188 случаев (без исключения других лекарственных препаратов) не различался. Отношение шансов улучшения составляло 1,7 (95% CI 0,9–3,1), а ухудшения — 1,5 (95% CI 0,47–4,87). Частота улучшения лучевой картины среди пациентов, полу-

чавших СКС, составляло 58,9%, а среди не получавших – 46,2% ($p > 0,1$).

При стадии I частота положительной лучевой динамики при назначении СКС и без применения СКС составляла соответственно 83,3% и 54,8% (гормоны назначали чаще при синдроме Лёфгрена), при стадии II – 47,1% против 37,3%, при стадии III – 40% против 0% (у нелеченных пациентов динамики не было). После исключения больных, леченных пентоксифиллином, метотрексатом и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), частота положительной динамики на фоне СКС имела тенденцию к более высоким значениям, чем среди не получавших лечения пентоксифиллином, метотрексатом, СКС и ИГКС (50,0% против 34,6%, $n = 52$). После исключения других факторов активного лечения не было достигнуто достоверности в значениях отношения шансов на улучшение рентгенологической картины под влиянием СКС при контроле с интервалом в один год ($OR = 1,8$; 95% CI 0,62–5,76). При стадии I частота положительной лучевой динамики при лечении СКС и без лечения составляла 75% и 50% (чаще гормоны назначали при синдроме Лёфгрена), при стадии II – 47,1% и 37,3%, при стадии III – 40% и 0% (у нелеченных динамики не было).

Ингаляционные глюкокортикостероиды. При сравнении больных, получавших и не получавших ИГКС в дозе 1000-1500 мкг в сутки в эквиваленте беклометазона (без исключения других факторов лечения), частота улучшения рентгенологической картины встречалась чаще среди не получавших ИГКС (36,6% против 53,7%; $p < 0,01$). Вероятность положительной лучевой динамики при применении этой группы препаратов была низкой ($OR = 0,49$; 95% CI 0,28–0,88; $RR = 0,67$; 95% CI 0,49–0,93). При выделении подгруппы из 37 больных, которым не назначались пентоксифиллин, метотрексат и СКС, соотношение частот не изменялось – 11,1% против 34,6%. Отношение шансов на улучшение (OR) при лечении ИГКС в сравнении с лицами, которые не получали эти препараты, составляло 0,21 (95% CI 0,02–1,93), т.е. доказать самостоятельное влияние ИГКС на течение саркоидоза нам не удалось.

N-ацетилцистеин был назначен 22

больным в дозе 600–1200 мг в сутки в течение 4–6 месяцев. Среди получавших его частота улучшения рентгенологической картины составляла 36,4%, среди остальных – 51,8% ($p > 0,1$). Вероятность положительной динамики при терапии этим антиоксидантом равнялась 29,8% ($RR = 0,7$; 95% CI 0,4–1,24), а отношение шансов (OR) на улучшение – 0,53 (CI 95% 0,21–1,33).

При создании выборки, не получавшей ИГКС, СКС, пентоксифиллин и метотрексат, рентгенологическая картина при приеме N-ацетилцистеина уменьшилась на 33,3% (из 3 больных), а без этого препарата – на 34,8% (из 23 больных; $p > 0,1$). Расчет риска также свидетельствовал об отсутствии самостоятельного эффекта этого препарата ($RR = 0,95$; CI 95% 0,18–5,22; $OR = 0,93$; 95% CI 0,07–12,0).

Пентоксифиллин был использован по 0,2 г 3 раза в день в течение 6–9 месяцев. При сравнении больных, применявших пентоксифиллин (115 чел.) и не применявших его (73), положительная рентгенологическая динамика чаще наблюдалась у первых (55,7% против 41,1%; $p = 0,05$). Отношение шансов (OR) на положительную рентгенологическую динамику в течение года составляло 1,79 (95% CI 0,99–3,26).

При исключении из выборки больных, леченных метотрексатом, СКС и ИГКС ($n = 103$), частота положительной скиалогической динамики после пентоксифиллина увеличилась в сравнении с таковой у пациентов, не получавших это производное диметилксантина (57,1% против 34,6%; $p < 0,05$). Отношение шансов (OR) на положительную рентгенологическую динамику в течение года составляло 2,52 (95% CI 1,0–6,4).

У 25,5% среди 115 больных саркоидозом на фоне пентоксифиллина развились нежелательные осложнения (тошнота, слабость, головокружение) и лечение было прекращено. У 24,3% с менее выраженными побочными реакциями лечение было пролонгировано. 74,7% больных завершили лечение пентоксифиллином. Среди хорошо переносивших этот препарат и получивших курс лечения не менее 6 месяцев частота скиалогического улучшения достигла 61,7%, а ухудшения – 5,0% ($p < 0,05$). Отношение шансов на положительную рентгенологическую динамику в

течение года у больных, получавших препарат, составило 2,96 (95% CI 1,13–7,74).

Метотрексат был назначен 9 пациентам в дозе 15 мг в неделю в течение 6-9 месяцев, у 8 (88,9%) из которых скиагогическая картина улучшилась, а у одного (11,1%) осталась к концу года без динамики. У остальных 179 больных улучшение имело место в 48,0% случаев ($p < 0,01$ в сравнении с получавшими метотрексат), динамики не было у 44,7%, состояние ухудшилось у 7,3%. Отношение шансов на улучшение рентгенологической картины было высоким (OR = 9,73; 95% CI 1,21–78,43), как и относительная вероятность положительной динамики (RR = 1,87; 95% CI 1,45–2,42). При исключении больных, получавших СКС, ИГКС и пентоксифиллин, метотрексат был применен только у 2 больных: у одного было улучшение, у другого – без динамики. Среди остальных 35 больных лучевая картина улучшилась в 28,6% случаев. Несмотря на малое число наблюдений, частота отношения шансов на улучшение (OR) составила 2,5 (95% CI 0,14–43,9), а вероятность улучшения при назначении метотрексата – 75% (RR=1,75; 95% CI 0,4–7,7).

Противотуберкулёзные препараты. В 46 случаях были назначены противотуберкулёзные препараты (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол), в 142 они не применялись (рис. 3). Достоверно чаще они использовались при синдроме диссеминации, достоверно реже – при

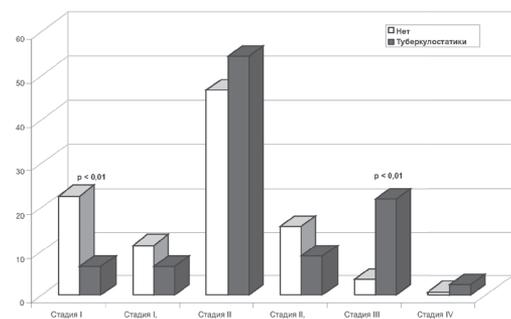


Рис. 3. Частота применения противотуберкулёзных препаратов у больных с разными лучевыми стадиями саркоидоза и наличием синдрома Лёфгрена (n = 188).

изолированном увеличении внутригрудных лимфатических узлов.

Динамика картины на рентгенограммах и РКТ органов грудной клетки у больных саркоидозом на фоне противотубер-

кулёзных препаратов и без них отражена на рис. 4. Скиагогическое улучшение у первых отмечалось в 57% случаев, тогда как у вторых – только в 28,3% ($p < 0,01$). Среди больных с ухудшением рентгенологической картины в течение первого года наблюдения противотуберкулёзные препараты были назначены в 38,5% случаев, при отсутствии динамики – в 34,6%, при улучшении – только в 13,8%.

Отношение шансов (OR) на ухудшение при использовании противотуберкулёзных препаратов в течение года составило 2,04 (95% CI 0,63-6,59), осталось без динамики – 2,6 (95% CI 1,32-5,17), улучшилось – 0,29 (95% CI 0,14–0,61). Относительный

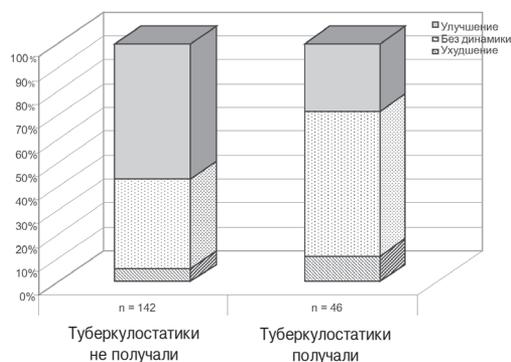


Рис. 4. Динамика изменений на рентгенограммах и РКТ органов грудной клетки у больных саркоидозом на фоне противотуберкулёзных препаратов и без них (n = 188).

риск (RR) ухудшения рентгенологической картины был равен 92,9%.

Среди 46 пациентов, получавших противотуберкулёзные препараты, применение СКС привело к улучшению рентгенологической картины в 41,2% случаев (без применения – только в 20,7%). Среди 142 больных, которым противотуберкулёзная терапия не проводилась, положительная динамика при использовании СКС отмечалась в 66,7% случаев, без стероидов – в 53,4%.

При отборе больных, не получавших СКС, метотрексата, пентоксифиллина (n=35), вероятность улучшения рентгенологической картины среди больных, не принимавших противотуберкулёзные препараты, была в 3 раза выше, чем у принимавших (OR=3,125; 95% CI 0,17–55,9); среди леченных ими вероятность улучшения была достоверно низкой (OR=0,23; 95% CI 0,11–0,49). Среди не получавших противот-

туберкулёзные препараты положительная скалиогическая динамика имела место у 34,6% больных, леченных ими — у 11,1% ($0,1 > p > 0,05$). Относительный риск ухудшения состояния после противотуберкулёзной терапии составил 188,9%, т.е. обычное наблюдение без активного лечения было в прогностическом отношении лучше, чем пробная терапия противотуберкулёзными препаратами.

Спонтанные ремиссии. Для оценки спонтанной динамики состояния больных саркоидозом в течение года были обследованы 23 пациента, не получавших СКС, ИГКС, метотрексат, пентоксифиллин или N-ацетилцистеин. У 8 больных была стадия I (у одного синдром Лёфгрена), у 14 — II и у одного — III. Через год рентгенологическая картина ухудшилась только у 2 (8,7%), динамики не было у 13 (56,5%) и улучшение наступило у 8 (34,8%).

6 больных получали пробную или превентивную противотуберкулёзную терапию, 17 — нет. Частота изменений лучевой картины в этих подгруппах была следующей: улучшение — 16,7% против 41,2%, ухудшение — 16,7% против 5,9%, без динамики — 66,7% против 52,9% соответственно. Малое число наблюдений не позволило получить статистической достоверности, но тенденции были очевидными: при использовании противотуберкулёзных средств в терапии саркоидоза отношение шансов на ухудшение лучевой картины (OR) составило 3,2, вероятность ухудшения (относительный риск, RR) — 2,8.

Таким образом, наше исследование подтвердило мнение большинства исследователей, что саркоидоз является относительно благоприятно протекающим гранулематозом, для которого всё очевиднее роль прогностических факторов. Спонтанное улучшение состояния происходило у каждого третьего обследованного. Результативная рентгенологическая динамика сопровождалась достоверным увеличением содержания лимфоцитов в периферической крови, ЖЕЛ, диффузионной способности лёгких.

Нами продемонстрировано положительное значение применения метотрексата и пентоксифиллина при саркоидозе. Работа подтвердила также справедливость изменения подхода МКБ к этому заболеванию: перевод саркоидоза из инфекци-

онных и паразитарных болезней (МКБ-9) в группу иммунологической патологии (МКБ-10). Более того, факт применения противотуберкулёзных средств в качестве пробной терапии имел негативное прогностическое значение. Саркоидоз становится управляемым заболеванием, однако необходимо продолжить исследования на больших выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vizel A. A., Guryleva M. Э., Vizel E. A., Nasret-dinova G. P.* Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // *Клин.мед.* — 2003. — № 9. — С.4-7.
2. *Vizel A.A., Исламова Л.В., Амиров Н.Б. и др.* Оценка влияния различных режимов лечения на клинические, лучевые и функциональные параметры у больных внутригрудным саркоидозом // *Казанский мед. ж.* — 2004. — № 2. — С. 90—95.
3. *Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян А.А. и др.* Инструкции по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. — Л.: Медицина, 1986. — 90 с.
4. *Antoniu S.A.* Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis // *Expert. Opin. Ther. Targets.* — 2010. — Vol. 14. — P.21—29.
5. *Baughman R.P.* Therapeutic options for sarcoidosis: new and old // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P.464—469.
6. *Schoni M.H.* On the edge of facts and hypotheses // *Respiration.* — 2000. — Vol. 67. — P. 135—136.
7. *Wells A.U., Hirani N.* and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P. v1—v58.

Поступила 09.04.2010.

THE RESULTS OF ONE-YEAR MONITORING OF THE PATIENTS WITH HISTOLOGICALLY VERIFIED SARCOIDOSIS

I.Yu. Vizel, A.A. Vizel

Summary

Examined were 188 patients with histologically confirmed lung sarcoidosis and conducted was a search for factors influencing the prognosis of the disease. A strong positive prognostic factor was the increase in the number of peripheral blood lymphocytes. Positive therapeutic effect was obtained from the use of methotrexate and pentoxifylline, a negative effect - from anti-tuberculosis drugs. The frequency of spontaneous improvement of X-ray images during the year was 34,8%.

Key words: lung sarcoidosis, X-ray imaging.