

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛУЧЕВЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ ВНУТРИГРУДНЫМ САРКОИДОЗОМ

*А.А. Визель, Л.В. Исламова, Н.Б. Амиров, Ф.А. Мингалеев, О.Г. Катаев,
В.П. Потанин, М.Э. Гурылева, Г.Р. Насретдинова, Ф.М. Валитов*

*Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель) Казанского государственного
медицинского университета, Межрегиональный клинико-диагностический центр
(ген. директор — Р.И. Тушиев) МЗ РТ, Клинический онкологический диспансер
(директор — проф. Р.Ш. Хасанов) МЗ РТ, Казанский городской
противотуберкулезный диспансер (главврач — Ф.М. Валитов)*

Саркоидоз, отнесенный по МКБ-10 к классу III “Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм”, считается гранулематозом с относительно доброкачественным течением. Его распространенность составляет в Москве 11,5 на 100 тысяч населения [3], в Республике Беларусь — 38,0 [5]. По нашим данным (активное выявление), в Республике Татарстан распространенность саркоидоза в 2000 г. составляла 14,8 на 100 тыс. населения. Значимость obstructивных нарушений при этом заболевании была давно отмечена сотрудниками Центрального НИИ туберкулеза РАМН [4] и описана в наших предшествующих работах [2].

Лечение саркоидоза базируется прежде всего на применении по показаниям системных стероидов [1], однако, как свидетельствует обзор кохрейновских экспертов, доказательная база положительного влияния гормональной терапии в течение более 2 лет на дальнейшее прогрессирование болезни отсутствует. Системные стероиды достоверно улучшают состояние больных со II и III стадиями саркоидоза среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как при I стадии достоверных отличий в сравнении с нелеченными не выявлено [13]. В настоящее время большой интерес стали проявлять к применению препаратов, влияющих на фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), среди которых в состоянии изучения находится пентоксифиллин [12]. Зарубежные исследователи мало внимания уделяют антиоксидантам, тогда как в отечественных работах при монотерапии витамином Е отмечается улучшение состояния в 55% случаев и стабилизация — в 25% [1]. В связи с этим

актуальна оценка динамики клинических, лучевых и функциональных параметров у больных саркоидозом при различных вариантах их ведения в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань).

В период с 1999 по 2003 г. в динамике были обследованы 99 больных саркоидозом (21,5% мужчин и 78,5% женщин), средний возраст которых составлял $42,4 \pm 0,7$ года (от 21 до 73 лет). Наблюдение осуществлялось в среднем $16,3 \pm 0,9$ мес (до 3 лет). У одного (0,8%) пациента была 0 лучевая стадия, у 50 (40,8%) — I, у 66 (49,2%) — II, у 9 (6,9%) — III, у 4 (3,1%) — IV. Синдром Леффрена имел место у 22 (16,9%) пациентов. Гистологическая верификация диагноза на основании исследования биопсийного материала была проведена у 51,5% пациентов, у остальных диагноз был выставлен после исключения туберкулеза, опухолей и неспецифических заболеваний легких. Продолжительность заболевания к моменту обследования составляла в среднем $1,6 \pm 0,3$ года (от одного года до 22 лет). СОЭ — в среднем $13,9 \pm 0,9$ мм/ч, количество лейкоцитов в периферической крови — $5,6 \pm 0,2 \cdot 10^9$ /л. Средние параметры лейкоцитарной формулы периферической крови были следующими: п. н. — $2,3 \pm 0,2\%$ (0–13%), с. н. — $57,9 \pm 0,9\%$, эоз. — $2,6 \pm 0,2\%$, лимф. — $30,8 \pm 0,8\%$, мон. — $5,6 \pm 0,3\%$. По данным РКТ высокого разрешения, у 25,8% больных было выявлено изолированное поражение внутригрудных лимфатических узлов, у 68,2% — поражение внутригрудных лимфатических узлов и легких, у 6,1% — изолированное поражение легких. Изменения внутригрудных лимфатических узлов в 4,5% случаев были односторонними, а в 95,5% — двусто-

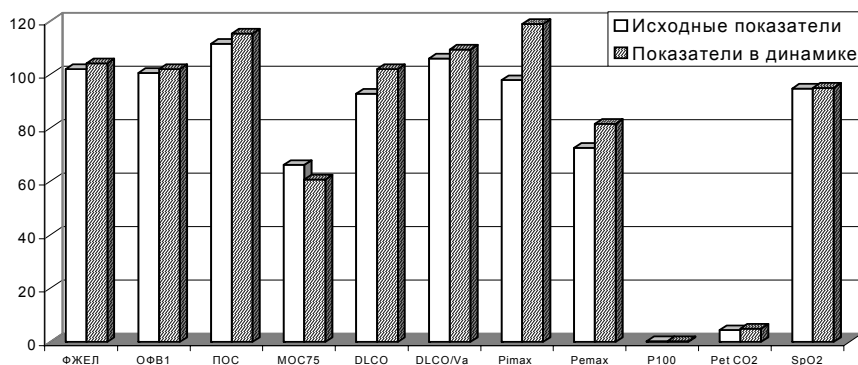


Рис.1. Динамика функционального состояния аппарата дыхания у всех больных саркоидозом (для ФЖЕЛ, МОС₇₅, DL_{CO}, DL_{CO}/VA, P_e max, P_{et} CO₂ — $p < 0,05$, для остальных показателей — $p > 0,1$).

Таблица 1

Характеристика больных внутригрудным саркоидозом при различных режимах лечения и наблюдения

Параметры	Преднизолон	ИКС	Метотрексат	Пентоксифиллин	Витамин Е	Без лечения
Число больных	17	12	4	16	41	9
Ср. возраст	46,0±2,9	46,7 ± 3,0	42,0 ± 3,7	42,9 ±2,1	43,5 ± 1,7	36,2 ± 3,9
Ср. срок лечения, мес	8,1±1,7	7,2 ± 1,5	4,3 ±0,3	4,2 ±0,7	7,1 ±0,7	17,0 ±3,7
Женщин, %	70,6	66,7	100	81,3	85,4	88,9
Давность саркоидоза, годы	4,14±0,59	1,9 ± 0,4	2,5 ±0,3	3,0 ± 1,4	2,5 ± 0,6	2,0 ±0,36
Синдром Лёфгрена, %	11,8	16,70	0	12,50	14,60	44,40
Внелегочное поражение, %	29,4	0	50	7,6	2,3	0
Стадии, %						
0	0	0	0	0	0	0
I	17,6	41,6	0	43,8	51,2	55,6
II	64,7	50	100	50	41,5	44,4
III	11,8	4,2	0	6,2	7,3	0
IV	5,9	4,2	0	0	0	0

ронными. Поражались преимущественно бронхопульмональная (92,4%), пара-трахеальная (62,1%) и бифуркационная (68,2%) группы внутригрудных лимфатических узлов. Изменения в легких в 60,6% случаев соответствовали синдрому диссеминации с преобладанием изменений в средних отделах. Симптом “матового стекла” имелся в 22,7% случаев, фиброзные изменения паренхимы легких — в 34,8%, интерстициальные изменения — в 19,7%, плевральные спайки — в 19,7%, участки утолщения плевры — в 13,6%, симптом “воздушной ловушки” на выдохе — в 10,6%, “сотовое легкое” — в 1,5%, буллезные изменения — в 3,0%.

Регистрацию кривой поток — объем форсированного выдоха проводили на аппарате “V max 20c” фирмы “Sensor Medics”, исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}), максимального респираторного давления на вдохе

(P_i max) и на выдохе (P_e max) и конечно-экспираторного давления окиси углерода (P_{et}CO₂) — на аппарате “V max 229” фирмы “Sensor Medics”. Сатурацию крови кислородом в покое оценивали с помощью пульсоксиметра “Sat Trak” фирмы “Sensor Medics”. Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью программы SPSS-10 в среде Windows-2000.

Режимы лечения и наблюдения были следующими: преднизолон назначали внутрь из расчета 0,5 мг/кг в сутки в течение 3 месяцев с последующим снижением по 5 мг в 6–8 недель. Будесонид (бенакорт-циклохалер) — по 1200–1600 мкг в сутки (на 3–4 ингаляции), метотрексат — по 10–20 мг один раз в неделю, пентоксифиллин — по 0,2 г 3 раза в сутки, витамин Е — в капсулах по 200 мг 2 раза в сутки. Работа по дизайну была простым сравнительным контролируемым нерандомизированным исследованием.

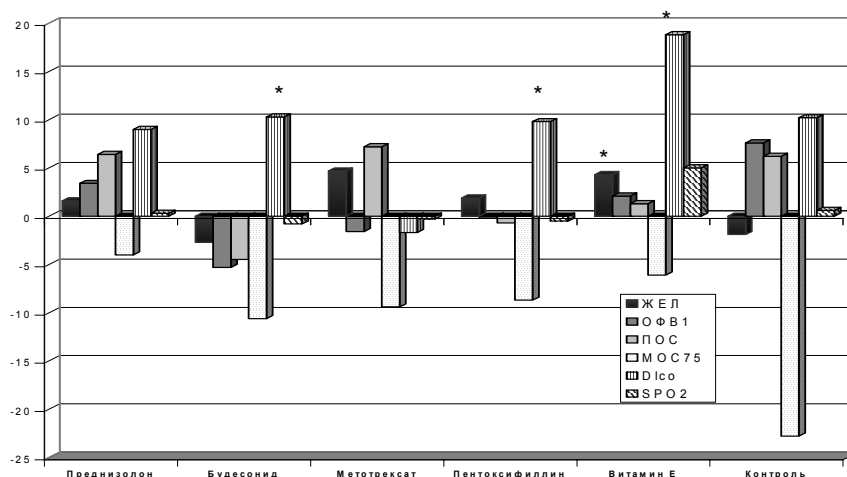


Рис.2. Динамика показателей функции внешнего дыхания (в % от исходных) при различных вариантах лечения больных саркоидозом.

Таблица 2

Динамика нарушений у больных внутригрудным саркоидозом при различных режимах лечения и наблюдения

Параметры, %	Преднизолон	ИКС	Метотрексат	Пентоксифиллин	Витамин Е	Без лечения
Динамика размеров увеличенных ВГЛУ	—20	—18	—44	—21	—25	—12,5
Интерстициальные изменения (частота)	—9	0	0	0	0	(не встречались)
Симптом "матового стекла" (частота)	—18	—14,3	—25	0	0	—
Плевральные изменения в виде утолщения (частота)	+0,6	0	+25	0	0	—
"Воздушная ловушка"	+9,1	+14,3	0	+11	+10	—

При первичном обследовании ФЖЕЛ менее 80% от должной наблюдалась у 11,0% пациентов, ОФВ₁ и ПОС менее 80% от должных — соответственно у 18,1% и 16,2%, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ менее 60% от должных — соответственно у 7,9%, 20,5% и 50,4%. Снижение DLco, DLco/VA ниже 80% от должной величины регистрировалось при первичном обследовании у 26,0% и 7,1% пациентов, Pi max, Pe max — у 32,3% и 55,1%.

При повторном обследовании (вне зависимости от типа воздействия на пациентов) ФЖЕЛ была ниже 80% в 9,2% случаев, ОФВ₁ — в 8,7%, ПОС — в 6,9%, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ менее 60% от должных — в 6,9%, 22,3% и 56,9%, DLco, DLco/VA ниже 80% — у 15,4% и 4,6%, Pi max, Pe max — соответственно у 14,6% и 46,9%.

При сопоставлении показателей форсированного выдоха в динамике отме-

чалась тенденция к увеличению значений ФЖЕЛ ($p < 0,05$), ОФВ₁, ПОС на фоне снижения значений МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$), СОС_{25—75}. Наблюдался достоверный прирост показателей диффузионной способности легких и респираторного усилия на выдохе, величина которого была менее 80% от должной величины. Средние величины P100 и Pet CO₂ также имели тенденцию к увеличению в динамике ($p < 0,05$). Средние показатели функции внешнего дыхания в динамике представлены на рис. 1.

Характеристики подгрупп пациентов, получавших различные режимы лечения, приведены в табл. 1.

Сопоставляемые группы были неоднородны, поскольку назначенное лечение проводилось в соответствии с тяжестью процесса без рандомизации. Наиболее выраженная клиническая симптоматика (слабость, одышка, боль в грудной клетке) была у больных, по-

Таблица 3

Исходные значения и изменения параметров функции дыхания у больных саркоидозом при их ведении по различным схемам

Параметры, %	Преднизолон	ИКС	Метотрексат	Пентоксифиллин	Витамин Е	Без лечения
ЖЕЛ исх.	101,0±27	93,1± 4,6	98,1±5,9	106,6±4,2	102,2 ± 2,5	111,7±3,2
ЖЕЛ в динамике	+1,6	—2,7	+4,7	+1,9	+4,3(p<0,05)	—1,9
ОФВ ₁ исх.	94,1±5,3	88,0±4,9	89,4±10,2	107,4±4,6	103,5±2,8	104,1±11,3
ОФВ ₁ в динамике	+3,4	— 5,3	—1,6	—0,2	+2,1	+7,6
ПОС исх.	109,1±8,6	108,7±7,7	98,5±13,6	115,8±4,8	116,6±3,4	111,8±11,8
ПОС в динамике	+ 6,4	— 4,5	+7,2	—0,7	+1,3	+6,2
МОС ₇₅ исх.	50,1±6,1	44,5±5,4	43,3±10,1	69,9±7,9	66,1±4,2	107,2±16,2
МОС ₇₅ в динамике	—4	— 10,6	—9,4	—8,7	—6,1	—22,8
DLco исх.	93,6±7,8	76,2±7,2	90,5±8,8	92,3±5,2	88,8±4,2	92,8±5,7
DLco в динамике	+9	+10,3	—1,7	+9,8	+18,8	+10,2
		(p<0,05)		(p<0,05)	(p<0,05)	
SPO ₂ исх.	95,0±0,5	94,0±1,1	95,0±0,8	95,0±0,4	90,3±3,2	94,7±0,5
SPO ₂ в динамике	+0,3	—0,8	—0,3	+0,5	+5	+0,6

лучавших преднизолон и метотрексат. IV лучевая стадия была только у тех больных, которым были назначены системные или топические глюкокортикоиды. Внегочные проявления саркоидоза имели место у половины больных, леченных метотрексатом, и у 1/3 — преднизолоном. Во всех подгруппах преобладали женщины и больные саркоидозом II стадии (средний возраст варьировал от 36,2 до 46,7 лет).

Клиническое улучшение было достигнуто у 15 (88,2%) из 17 больных, получавших преднизолон, у 13 (81,3%) из 16 — пентоксифиллин, у 35 (85,3%) из 41 — витамин Е и у 9 (75%) из 12 — вдыхавших будесонид. Оценивать динамику у лиц, не получавших лечение, было бы некорректным, поскольку они ни на что не жаловались.

Изменения в лучевой картине заболевания, согласно РКТ высокого разрешения, отражает табл. 2.

У обследованных всех групп уменьшались размеры внутригрудных лимфатических узлов, тогда как на интерстициальные изменения влиял только преднизолон. Как гормоны, так и иммунодепрессант существенно снижали частоту симптома “матового стекла”, который, как правило, соответствует альвеолиту. В то же время был отмечен и ряд негативных явлений. Так, несмотря на лечение метотрексатом, нарастали плевральные изменения, тогда как при остальных режимах лечения их частота не менялась. При использовании преднизолона, будесонида, пентоксифиллина и витамина Е несколько нарастала частота симптома “воздушной ловушки”

на выдохе, что принято считать признаком нарушений бронхиальной проходимости.

Исходные значения и изменения параметров функции дыхания у больных саркоидозом при различных схемах лечения приведены в табл. 3.

Средние значения параметров функции дыхания во всех подгруппах были в пределах нормы или снижены незначительно, за исключением МОС₇₅, который в подгруппах получавших преднизолон, будесонид и метотрексат, был ниже нормы. Влияние различных вариантов ведения больных на эти показатели отражает рис. 2.

Статистически значимое улучшение диффузионной способности легких произошло при ингаляциях будесонида, приеме пентоксифиллина и витамина Е. К достоверному приросту ЖЕЛ привел также прием витамина Е. Остальные параметры статистически значимой динамики не имели. Обращает на себя внимание тот факт, что при всех режимах ведения больных саркоидозом прослеживалась тенденция к снижению МОС₇₅ — показателю проходимости мелких бронхов, который в исходном состоянии был ниже нормы наиболее часто.

В заключение мы приводим два клинических примера.

Больной В., 37 лет, начало заболевания подострое. Были подъем температуры тела, артралгия, узловатая эритема на голенях. При лучевом обследовании выявились увеличенные внутригрудные узлы и диссеминация в легких. Диагноз был верифицирован при видеоторакоскопической биопсии. В противотуберкулезном учрежде-

Рис. 3. Параметры функции внешнего дыхания больного В. на фоне лечения преднизолоном и ингаляционными кортикостероидами (начало курса отмечено стрелками).

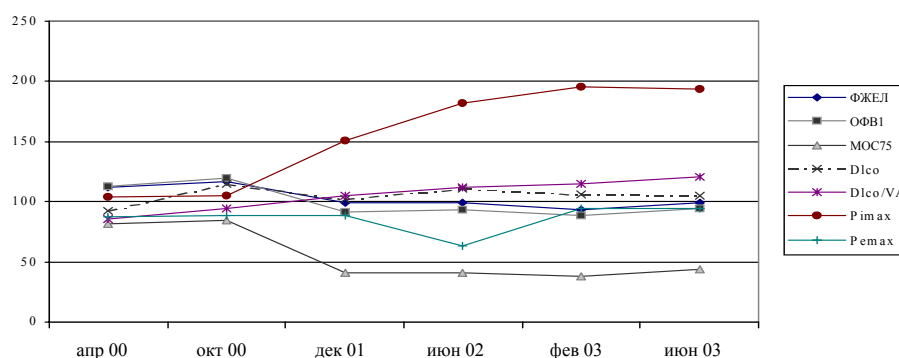


Рис. 4. Параметры функции внешнего дыхания больной Б., получавшей пентоксифиллин и витамин Е.

нии он получал преднизолон (30 мг/сут) под защитой изониазида в течение 3 месяцев, а при рецидивах – преднизолон с переходом на будесонид (бенакорт). На рис. 3 показана динамика параметров внешнего дыхания. За время наблюдения было отмечено 3 рецидива, которые сопровождались снижением функции легких. Возобновление стероидной терапии улучшило параметры спирометрии, за исключением МОС₇₅.

Больная Б., 51 года, с саркоидозом I стадии (морфологически верифицированным) находилась под наблюдением на протяжении одного года 4 месяцев на фоне приема пентоксифиллина в дозе 0,6 мг начиная с 06.02 г. (40 недель) и витамина Е в дозе 400 мг с 01.02 г. (64 недели). Динамика функционального обследования легких представлена на рис. 4. На фоне терапии были сохранены ЖЕЛ, ОФВ₁, улучшились диффузионная способность легких и респираторное усилие на вдо-

хе, тогда как влияние на МОС₇₅ было минимальным.

Общая характеристика обследованных пациентов соответствует данным итальянских исследователей, согласно которым мозаичный паттерн на РКТ высокого разрешения при выдохе и нарушения диффузии в сочетании со снижением МОС₇₅ могут служить ранними признаками саркоидоза легких и критериями для оценки состояния в динамике [8]. Результаты исследования больных в динамике показали, что существующие методы лечения саркоидоза в пределах первых 2 лет наблюдения позволяют частично контролировать течение заболевания, прежде всего изменения, определяемые по РКТ высокого разре-

шения, а также диффузионную способность легких и ЖЕЛ. Именно эти параметры рассматриваются как основные критерии оценки состояния больных саркоидозом [10]. Улучшение под влиянием лечения диффузионной способности легких согласуется с результатами ранее проведенных исследований влияния преднизолона [14] и метотрексата [11]. Рефрактерность такого ключевого показателя обструкции, как ОФВ₁, к лечению ингаляционным стероидом была созвучна работе голландских исследователей [7]. Уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов, улучшение диффузионной способности легких под влиянием пентоксифиллина согласуются с мнением американских клиницистов, рассматривающих этот препарат как терапию выбора при саркоидозе [6]. Результаты работы и их сопоставление с данными литературы не позволяют сделать заключение, что какой-либо из выбранных подходов к больным саркоидозом оказывал более сильное воздействие на болезнь в целом при длительном наблюдении. Положительная динамика параметров РКТ при саркоидозе далеко не всегда сопровождалась улучшением показателей дыхания. Необходимы дальнейшее изучение эффективности существующих методов лечения саркоидоза, а также разработка новых подходов к данной проблеме. Справедливыми остаются положения международного соглашения по саркоидозу: "Отношение к лечению этого заболевания пока не вполне определено. Наиболее важно то, что причина болезни остается неизвестной" [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. // Пробл. туб. — 2003. — № 6. — С.51–64.
2. Визель А.А., Яушев М.Ф., Гурьева М.Э. и др. // Казанский мед. ж. — 1993. — № 5. — С.350–353.

3. Гармаш Ю.Ю., Колосовская В.П. Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. — М., 2003. — С.342.
4. Евфимьевский В.П., Романов В.В., Нефедов В.Б. // Пробл.туб. — 1982. — № 4. — С. 38–40.
5. Baradzina H.L., Kotovich I.L., Taganovich A.D. et al. // Europ.Resp.J. — 2002. — Vol. 20. — Suppl. 38. — Ref. P2338. — P.375s.
6. Baughman R.P., Ohmichi M., Lower E.E. // Sarcoidosis Vase. Diffuse Lung Dis. — 2001. — Vol. 18. — № 2. — P.133–137.
7. Burgers J.A., Melissant C.F., Lammers J.-W.J. // Eur.Resp.J. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 25. — Ref. № 1585. — P. 248s.
8. Fazzi P., Sbragia P., Solfanelli S. et al. // Chest. — 2001. — Vol. 119. — № 4. — P. 1270–1274.
9. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. // Amer. J. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P.736–755.
10. Laohabwanakit P., Chan A. // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2003. — Vol. 25. — P. 115–130.
11. Miloskovic V.R., Vucinic V.M., Ignjatovic S.S. et al. // Europ.Resp.J. — 2002. — Vol. 20. — P.232s.
12. Moller D.R. // J. Intern. Med. — 2003. — Vol.253. — P.31–40.
13. Paramothayan N.S., Jones P.W. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — № 2. — Ref. CD001114.
14. Zugic V., Vucinic V., Ivanov J. // Europ.Resp.J. — 2002. — Vol. 20. — Suppl. 38. — Ref.P.2748 — P. 433s.

Поступила 11.11.03.

ESTIMATION OF EFFECT OF VARIOUS TREATMENT REGIMES ON CLINICAL, RADIOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH INTRATHORACIC SARCOIDOSIS

A.A. Vigel, L.V. Islamova, N.B. Amirov, F.A. Mingaleev, O.G. Kataev, V.P. Potanin, M.E. Guryleva, G.R. Nasretdinova, F.M. Valitov

S u m m a r y

Dynamics of clinical, radiological and functional parameters is estimated in patients with sarcoidosis on various treatment. Treatment regimes included prednisolone, budesonide, methotrexat, pentoxiphilin, vitamin E and observation without treatment. As a whole positive dynamics of basic studied indices was noted. The advantage of any treatment regimes was not established.