

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

С.А. Терпигорев, Ф.Н. Палеев

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Для выделения прогностически значимых факторов течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов у 113 больных в течение 4 лет проводилась динамическая оценка параметров, отражающих активность и тяжесть заболевания. Наблюдения показали, что при саркоидозе внутригрудных лимфоузлов использование глюкокортикостероидов не влияет на исход заболевания. При бессимптомном течении саркоидоза внутригрудных лимфоузлов их назначение нецелесообразно.

Ключевые слова: саркоидоз, факторы прогноза, компьютерная томография, противовоспалительная терапия.

PROGNOSTIC FACTORS OF SARCOIDOSIS OF LUNG AND INTRATHORACIC LYMPHATIC NODES

S.A. Terpigorev, Ph.N. Paleev

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

To determine significant prognostic factors of the course of the lung and intrathoracic-lymphatic-node sarcoidosis, dynamic assessment of parameters reflecting activity and severity of the disease was carried out in 113 patients during 4 years. Observations showed that glucocorticosteroid treatment of intrathoracic lymphatic node sarcoidosis doesn't influence the outcome of the disease. Their prescription is inadvisable for asymptomatic patients.

Key words: sarcoidosis, prognostic factors, computed tomography, anti-inflammatory therapy.

Саркоидоз относится к группе воспалительных гранулематозных заболеваний неизвестной этиологии, поэтому основу его терапии составляют препараты с противовоспалительным действием [1, 2, 3]. В настоящее время накоплен большой опыт применения при саркоидозе системных глюкокортикостероидов (ГКС), который указывает на существование различий в чувствительности пациентов к лечению [3, 4, 5]. Стероиды довольно эффективно подавляют симптомы активности воспалительного гранулематозного процесса, однако убедительных доказательств их влияния на отдаленный прогноз заболевания не получено [4, 5].

Учитывая склонность саркоидоза к спонтанной ремиссии, многие исследователи не рекомендуют назначать ГКС после выявления саркоидоза при отсутствии прогностически неблагоприятных симптомов болезни и хорошем самочувствии пациентов [3]. В одном из исследований было показано, что у 39% больных через 6 месяцев с момента диагностики саркоидоза наступила спонтанная ремиссия заболевания, и лишь у 22% пациентов сохранялась необходимость назначения стероидов [8]. Однако выжидание оказы-

вается целесообразным лишь при высокой вероятности спонтанной ремиссии, когда заболевание хорошо переносится, в других случаях такая тактика не только продлевает существование болезни, но может способствовать ее прогрессированию.

Альтернативой или дополнением к стероидной терапии может быть использование антималярийных препаратов (хлорохина и гидроксихлорохина), поскольку они обладают иммуносупрессивной активностью, нарушая процессы образования и транспорта молекул главных комплексов гистосовместимости в антигенпрезентирующих клетках. Показанием к их применению считается саркоидоз, протекающий с поражением кожи, нервной системы или осложненный гиперкальциемией. Назначение этих препаратов практикуется при хроническом течении внутригрудного саркоидоза и с целью снижения поддерживающей дозы системных стероидов [4, 5, 7, 9].

Невозможность унифицированного подхода к лечению саркоидоза свидетельствует о целесообразности использования прогностических алгоритмов, позволяющих обосновать выбор и изменение лечеб-

ной тактики при этом заболевании. В основе создания алгоритмов прогноза лежит выявление факторов, наиболее значимых для течения и исхода болезни. В настоящем исследовании оценена прогностическая значимость ряда клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных параметров у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов при лечении системными ГКС, гидроксихлорохином или на фоне естественного течения болезни, без влияния лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 113 некурящих пациентов (85 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет (в среднем – 46,2±12,4 лет), более полугода страдавших саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и легких. Исходные характеристики КТ-паттернов (узелковых теней, «матового стекла», консолидаций, ретикулярных затемнений, утолщений перибронховаскулярного интерстиция и нарушений архитектоники) и их динамика оценивались в баллах – от 0 до 16. Кроме того, в качестве оценочных параметров использовали уровень лимфоцитов, эозинофилов, эпителиоидных клеток и гистиоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), значение неоптерина плазмы крови, функциональные параметры дыхания, полученные при бодиплетизмографии и измерении диффузионной способности легких (DLco).

После начального обследования больные были распределены в три группы в соответствии с выбранной тактикой их ведения: 36 пациентам (31,9%) был назначен преднизолон в суточной дозе 3-4 мг/кг в течение 2-4 месяцев с последующим снижением до поддерживающей дозы 10-12,5 мг/сутки (1-я группа); 21 больной (18,6%) получал плаквенил в суточной дозе 400 мг (2-я группа); 56 больным (49,5%) лечение не проводилось (3-я группа – наблюдения). Определение пациентов в группы не было рандомизированным и

определялось произвольно лечащим врачом. Оценка эффективности лечения выполнялась через 1 год от начала исследования. Отдаленный результат анализировался спустя 3 года, в течение которых пациенты не получали иммуносупрессивного лечения.

Созданные группы больных оказались сопоставимы по возрасту, полу, длительности болезни, исходным функциональным параметрам (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС, ИТ, ООЛ, DLco) и параметрам цитограммы жБАЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень неоптерина в 1-й группе был достоверно выше, чем в 3-й ($p=0,003$), и недостоверно выше, чем во 2-й ($p=0,11$). Перед началом исследования у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с пациентами 3-й группы достоверно чаще ($p=0,039$) отмечались признаки рентгенологического прогрессирования болезни (табл. 1).

Согласно рентгенографическим данным, увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) без признаков поражения легочной паренхимы (I стадия саркоидоза) выявлялось у 39 больных (34,5%), симптомы II стадии (увеличение ВГЛУ в сочетании с легочной диссеминацией) и III стадии (только легочная диссеминация) – соответственно у 57 (50,4%) и 15 (13,2%). У 2 больных (1,7%) выявлены признаки IV стадии саркоидоза (фиброзные изменения легочной паренхимы). В 3-й группе число пациентов с I стадией болезни было больше, чем в остальных. В 1-й и 2-й группах преобладали больные со II стадией саркоидоза (табл. 2).

При проведении КТ у 16 из 39 больных с I стадией болезни выявлялись различные изменения легочной паренхимы в виде узелковых и ретикулярных затемнений, зон «матового стекла», а также утолщений перибронховаскулярного интерстиция минимальной степени, «невидимые» при обычном рентгенографическом исследовании. Поражение легких, по данным КТ, у пациентов 1-й группы зафиксировано в 91,6%, во

Таблица 1

Сопоставление групп больных саркоидозом по ряду основных параметров

Группа	Женский пол		Возраст, М±σ, лет	Наличие одышки		Неоптерин, М±σ, нмоль/л	Прогрессирование рентгенологических проявлений перед включением в исследование	
	абс.	%		абс.	%		абс.	%
1-я (n=36)	27	75	48±10,2	20	44,4	25,2±26,1	16	44,4
2-я (n=21)	17	81	49±9,5	9	42,9	14,2±10,8	9	42,9
3-я (n=56)	41	73	44±14,3	14	25	10,9±5,7*	12	21,4**

* $p=0,003$; ** $p=0,039$.

Таблица 2

Рентгенологические стадии саркоидоза у больных разных групп

Группа	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	6	16,7	24	66,7	4	11,1	2	5,6
2-я	7	33,3	11	52,4	3	14,2	0	0
3-я	26	46,4	22	39,3	8	14,3	0	0

2-й – у 90,5%, в 3-й группе – только у 67,9% больных (отличие 3-й группы по этому признаку было достоверным: $p=0,009$).

За время исследования одышка исчезла у 26 из 39 больных. Значимых различий по частоте уменьшения одышки между группами не было, хотя внутри групп снижение числа пациентов с одышкой оказалось достоверным ($p<0,03$). Отличия по параметрам ЖБАЛ внутри групп и между ними были незначимыми.

При исходно сниженных значениях ОФВ₁, ФЖЕЛ и DLco терапия преднизолоном давала наилучший результат. Многофакторный анализ показал, что значимое изменение этих параметров определялось их исходным уровнем ($p<0,0005$), а не лабораторными показателями воспалительной активности и рентгенологической стадией болезни ($p>0,2$). Наиболее значимым для прогноза течения заболевания оказался показатель диффузионной способности легких DLco (DLco beta=0,542).

Динамика внутригрудной лимфаденопатии не зависела от выбранного метода ведения пациентов (табл. 3). По истечении срока лечения или наблюдения увеличение ВГЛУ сохранялось у 26 больных (23%). Из них только 8 пациентов (30,1%) выздоровели в течение последующих трех лет.

Эффективность лечения преднизолоном была наибольшей при I и III рентгенологических стадиях болезни (соответственно 83 и 75% больных выздоровели), в то время как при II стадии число выздоровевших было 29,2%, а при IV стадии выздоровления не было. На фоне терапии плаквенилом различий в частоте выздоровления у пациентов с разными стадиями болезни не выявлено, тогда как в группе наблю-

дения обнаружено высокодостоверное различие в частоте выздоровления между пациентами с I и II стадиями (соответственно 92,3 и 50%, $p=0,0014$), свидетельствовавшее о высокой вероятности спонтанного выздоровления при наличии у больных саркоидозом только внутригрудной лимфаденопатии.

За период лечения и наблюдения за пациентами динамика ретикулярных затемнений и нарушений архитектоники легочной паренхимы была недостоверной ($p=0,25$ и $p=0,69$, табл. 4). Из остальных паттернов узелковые затемнения и изменения по типу «матового стекла» характеризовались наиболее выраженной динамикой на фоне терапии преднизолоном ($p=0,0000003$ и $p=0,0001$), в то время как назначение плаквенила достоверно не влияло на изменение этих паттернов ($p=0,14$).

Через год после начала исследования у 15 больных (13,3%) на КТ сохранялись небольшие (до 4 баллов) зоны консолидации. У пациентов 2-й и 3-й групп уменьшение степени выраженности консолидаций в баллах было недостоверным (соответственно $p=0,059$ и $p=0,23$), в отличие от больных 1-й группы ($p=0,006$).

Утолщение перибронховаскулярного интерстиция сохранялось у 31 пациента (27,6%), отрицательная динамика утолщений отмечена у 4 (3,5%), а уменьшение выраженности этого паттерна – у 24 (21,2%). При этом оказалось, что терапия плаквенилом привела к достоверно худшему результату ($p=0,004$).

На фоне лечения преднизолоном признаки заболевания исчезли в течение года у 12 из 36 больных (33,3%). Терапия плаквенилом привела к выздоровлению 3 из 21 пациента (14,3%). В группе наблюдения через год выздоровели 31 из 56 больных (55,4%). За

Таблица 3

Динамика внутригрудной лимфаденопатии у больных саркоидозом 1, 2 и 3 групп

Группа	Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии		Сохранение внутригрудной лимфаденопатии	
	абс.	%	абс.	%
1-я (n=36)	28	77,8	8	22,2
2-я (n=21)	13	61,9	8	38,1
3-я (n=56)	46	82,1	10	17,9

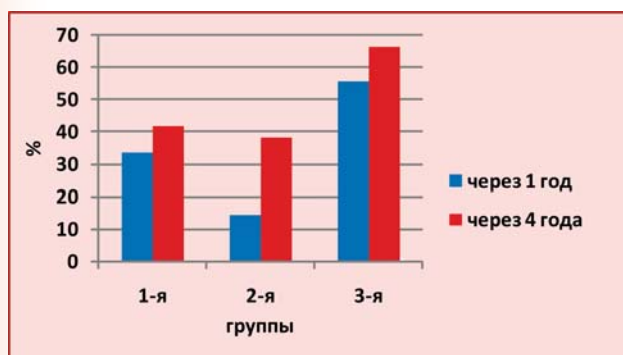
Таблица 4

Динамика изменений КТ-паттернов у больных разных групп

КТ-паттерн	Исходная степень выраженности, баллы			Степень выраженности через 1 год, баллы		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=56)	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=56)
Узелковые затемнения	4 (2-6)	4 (2-5)	3 (0-5)	1,1 (0-2)	2 (0-3)	1,6 (0-2,5)
«Матовое стекло»	2 (0-5)	1,8 (0-3)	1,2 (0-2)	0,7 (0-0)	1,0 (0-2)	0,4 (0-0)
Периферические консолидации	0,9 (0-2)	0,8 (0-1)	0,3 (0-0)	0,4 (0-0)	0,4 (0-0)	0,2 (0-0)
Ретикулярные затемнения	1,5 (0-3)	2 (0-4)	1,4 (0-2)	0,5 (0-2)	2 (0-4)	0,7 (0-0,5)
Нарушение архитектоники	0,5 (0-0)	0,3 (0-0)	0,08 (0-0)	0,4 (0-0)	0,6 (0-0)	0,1 (0-0)
Утолщение перибронхо-васкулярного интерстиция	1 (0-2,5)	1,9 (0-2)	0,5 (0-0)	0,9 (0-1)	1 (0-2)	0,2 (0-1)

3 последующих года число выздоровевших пополнилось за счет трех пациентов 1-й группы, пяти – 2-й и шести – 3-й.

Это изменило характер взаимоотношений между группами (см. рисунок). Различие между 1-й и 2-й группами стало незначимым ($p=0,35$), тогда как в 3-й группе относительное число выздоровевших по-прежнему достоверно превышало показатели 2-й группы ($p<0,006$).



Частота выздоровления в группах через 1 и 4 года от начала исследования, %

Выраженная вариабельность и длительность развития проявлений саркоидоза затрудняет создание математической модели его течения и существенно влияет на точность прогноза этого заболевания. С целью определения прогностически значимых факторов течения внутригрудного саркоидоза проведена динамическая оценка ряда клинических, функциональ-

ных, рентгенологических и лабораторных параметров на фоне естественного течения болезни, а также при лечении больных преднизолоном либо гидроксихлорохином.

Исходные проявления заболевания в группе наблюдения оказались более благоприятными: меньшее число больных с изменениями легочной паренхимы на КТ и прогрессированием рентгенологических изменений в анамнезе, меньший уровень неоптерина крови. Пациенты, получавшие преднизолон и гидроксихлорохин, были сопоставимы по всем основным параметрам. Различия в исходных признаках учитывались при оценке последующих результатов.

Поскольку детализация изменений легочной паренхимы позволяет точнее судить о течении патологического процесса, в качестве рентгенологических характеристик болезни использовались данные балльной оценки поражения легких при КТ. Наиболее динамичной рентгенологической характеристикой оказались узелковые затемнения, а остальные паттерны («матовое стекло», утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция, периферические консолидации) изменялись в меньшей степени. Самыми стойкими были изменения в виде нарушений легочной архитектоники и ретикулярные затемнения. Нарушение легочной архитектоники относится к очевидному признаку легочного фиброза, а ретикулярные затемнения отражают наличие утолщений междольковых перегородок легочной ткани любого генеза, в том числе воспалительного, поэтому могут быть обратимыми на фоне противовоспалитель-

тельной или иммуносупрессивной терапии. Следовательно, количественная характеристика КТ-паттернов наиболее точно отражает динамику течения болезни. Полученные данные позволяют обосновать целесообразность их включения в алгоритм прогноза саркоидоза.

При отсутствии поражения легочной паренхимы на КТ у больных с внутригрудной лимфаденопатией отмечена высокая вероятность спонтанного выздоровления в течение года (92,3%), тогда как лечение преднизолоном таких пациентов приводило к выздоровлению лишь в 83% случаев. Таким образом, назначение иммуносупрессивной терапии у больных с увеличением ВГЛУ при отсутствии поражения легочной ткани и признаков активности саркоидоза оказывалось нецелесообразным.

На фоне терапии преднизолоном прирост функциональных показателей (ОФВ₁, ФЖЕЛ, DLco) был достоверно выше. Вместе с тем оказалось, что динамика показателей через год от начала исследования определяется, главным образом, степенью их исходного снижения, а не лабораторными параметрами активности и не рентгенологической стадией болезни. Этот тезис согласуется с данными других исследователей [6, 10, 11]. Наиболее чувствительным функциональным параметром в оценке течения болезни оказалось значение DLco.

Исследование динамики течения саркоидоза за последние три года показало, что у пациентов, исходно получавших преднизолон, прогрессирование болезни отмечалось достоверно чаще, чем после лечения плаквенилом или в группе наблюдения ($p=0,033$). Это выравнивало различия по частоте выздоровления между 1-й и 2-й группами к концу исследования. Учитывая отсутствие достоверных различий в частоте выздоровления больных 1-й и 3-й групп, можно сделать вывод о том, что вероятность отдаленного прогрессирования болезни при терапии стероидами не увеличивается.

Таким образом, тактика наблюдения оказалась сопоставима по эффективности с отдаленными результатами стероидной терапии. Длительная терапия плаквенилом показала наилучший результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве прогностических факторов внутригрудного саркоидоза целесообразно использовать данные количественной оценки КТ-изменений легочной паренхимы и показатель диффузионной способности легких. Использование глюкокортикостероидов при саркоидозе ВГЛУ при бессимптомном течении болезни нецелесообразно, а назначение гидроксихлорохина оказывает недостоверное влияние на течение саркоидоза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А. (ред.) Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук РТ, 2004. 348 с.
2. Хоменко А. Г., Швайгер О. Саркоидоз. М.: Медицина, 1982. 292 с.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань, 2010. 58 с.
4. Baughman R., du Bois R. Treatment of sarcoidosis // Clin. Chest. Med. 2008. V.29. P.533-548.
5. Baughman R., Lower E. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis // Clin. Chest. Med. 1997. V.18. P.853-864.
6. Baughman R., Lower E. Therapy for sarcoidosis // Eur. Respir. Mon. 2005. V.32. P.301-315.
7. Hilton J., Cooper D., Henry R. Hydroxychloroquine therapy of diffuse pulmonary sarcoidosis in two Australian male children // Respirology. 1997. V.2. P.71-74.
8. Israel H., Fouts D., Beggs R. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis // Am. Rev. Respir. Dis. 1973. V.107. P.609-614.
9. Johns C., Zachary J., MacGregor M. et al. The longitudinal study of chronic sarcoidosis // Trans. Am. Clin. Climatol. Ass. 1986. V.82. P.173.
10. Rizzato G., Montemuro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patient previously treated with corticosteroids // Sarcoidosis. 1998. V.15. P.52-58.
11. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V.160. No.2. P.736-755.