

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ САРКОИДОЗА

Савохина М.В.,¹ Киреев И.В.,¹ Книженко И.Б.,² Лаптий И.В.,² Крамаренко В.И.²
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков¹
КУОЗ «Харьковская городская студенческая больница», г. Харьков²

Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и макрофагов и образованием в них эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранулем, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов [2, 4].

Первооткрывателями этого заболевания были дерматологи. Первый случай в виде поражения кожи наблюдал в 1869 г. и описал в 1877 г. Дж. Гатчинсон. Он дал название выявленной патологии по фамилии одной из пациенток – болезнь Мортимер. Первый шаг к выделению саркоидоза как самостоятельной нозологической формы сделал французский дерматолог Э.А. Бенье. В 1899 г. Ц. Бек дал первое полное клиническое и гистологическое описание заболевания, названного им «саркоидозом». Первым концепцию саркоидоза как системного заболевания выдвинул шведский дерматолог Й. Шауманн. Им же описан привычный и высокоспецифичный в понимании современных врачей симптом саркоидоза – двустороннее увеличение лимфатических узлов (ЛУ) корней легких. В 1934 г. на международном съезде дерматологов в г. Страсбурге заболевание получило название «болезнь Бенье – Бека – Шауманна», а в 1948 г. на конференции врачей в Вашингтоне принято современное название болезни – саркоидоз.

С 70-х годов прошлого столетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости саркоидозом и смертности больных.

Заболеваемость саркоидозом в разных странах мира варьирует от 0,125 до 24,0 новых случаев на 100 000 населения в год, распространенность – от 1 до 64 на 100 000 населения.

Заболеваемость в США составляет 35,5 на 100 000 в год для чёрных и 10,9 на 100 000 для белых. Максимальный уровень заболеваемости наблюдается в возрасте от 35 до 55 лет, лица в возрасте до 25 и старше 75 лет болеют редко. У мужчин пик заболеваемости отмечается в возрасте 30–35 лет, у женщин регистрируется два возрастных пика – 35–40 лет и приблизительно 55 лет. Практически во всех эпидемиологических исследованиях отмечено, что среди больных саркоидозом преобладают женщины (примерно 65%) [1].

Самая большая распространённость саркоидоза в мире отмечена в Швеции, Дании и среди темнокожих жителей США. В то же время саркоидоз редко встречается в Испании, Португалии, Индии, Саудовской Аравии и Южной Америке. Симптомы и тяжесть течения варьируют в зависимости от пола и расы: у афроамериканцев саркоидоз протекает тяжелее, чем у представителей европеоидной расы. Внелегочные проявления различны в разных популяциях: у афроамериканцев чаще отмечается хронический увеит, у жителей Северной Европы – болезненные поражения кожи, у японцев – поражения сердца и глаз. Среди курильщиков саркоидоз встречался достоверно реже, однако курильщи-

ки, страдавшие саркоидозом, имели более низкие значения функции внешнего дыхания, чаще встречались интерстициальные изменения. У злостных курильщиков диагноз ставится поздно, поскольку саркоидоз скрывали другие симптомы [7].

В Украине до настоящего времени не проводилось эпидемиологических исследований по саркоидозу.

Было проведено сравнительное изучение заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания в южном (АР Крым) и северном (Житомирская область) регионах Украины по данным обращаемости и результатам профилактического рентгенологического обследования в 2011 году. В АР Крым число новых случаев составило 21 (14 женщин и 7 мужчин, средний возраст – 50,3 года). Показатель заболеваемости – 1,08 на 100 000 взрослого населения. Показатель распространенности – 4,59 на 100 000. В Житомирской области саркоидоз органов дыхания впервые выявлен в 2011 году у 27 больных (17 женщин и 10 мужчин, средний возраст – 36,4 года). Показатель заболеваемости (2,62 на 100 000) превышал аналогичный в АР Крым в 2,4 раза. Показатель распространенности (7,86 на 100 000) был выше, чем в АР Крым, в 1,7 раза.

В целом по Украине заболеваемость саркоидозом органов дыхания составляет в среднем от 1,1 до 2,6 на 100 000 взрослого населения, а распространенность – от 4,6 до 7,9 на 100 000, что соответствует уровню южноевропейских стран. Если учесть, что взрослое население страны составляет около 38 млн. человек, то можно предположить, что ежегодно в Украине регистрируется около 700 новых случаев саркоидоза, а общее количество больных с активным саркоидозом составляет около 2500 тыс.

Необходимо отметить, что последняя цифра отражает распространенность только зарегистрированных случаев саркоидоза. Это пациенты, обратившиеся за медицинской помощью или выявленные при профилактическом рентгенологическом обследовании. Случаи бессимптомного течения болезни со спонтанным излечением остаются вне поля зрения врачей [1].

Заболеваемость саркоидозом в г. Харькове в 2010 году составила 7 на 100 000 населения, а распространенность – 20 на 100 000 населения. Среди болеющих преобладают женщины – 64 %. Возраст – от 22 до 70 лет, большинство (94 %) – до 50 лет [3].

Зарубежные авторы отмечали, что летальность от нелеченного саркоидоза составляет не более чем 5–8%. В США смертность от саркоидоза составляет 0,16–0,25 на 100 тыс. взрослого населения [5].

Причины развития саркоидоза до сих пор остаются не известными, несмотря на возможности современной медицины. Гранулематозное воспаление в легких может возникать по многим причинам, среди которых – присутствие некоего специфического антигена, индуцирующего гранулематозный ответ.

Первое международное соглашение по саркоидозу, которое было опубликовано в 1999 г. [11], сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

Современные методы диагностики позволяют с достаточно высокой точностью установить диагноз. Однако лечение этого заболевания – предмет постоянных дискуссий, итогом которых является одно общее резюме: если мы не

знаем причины болезни, не способны на нее повлиять, то лечение должно быть направлено на предупреждение или контроль над повреждением органов, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. При назначении лечения необходимо взвесить ожидаемую пользу с возможными нежелательными явлениями и отдаленными последствиями.

Ведение больных саркоидозом, как правило, происходит при участии врача-пульмонолога, а при внелегочных проявлениях требует мультидисциплинарного подхода. Пациент нуждается в консультации офтальмолога при поражении глаз, кардиолога – при поражении сердца, невролога – при вовлечении нервной системы, нефролога – при поражении почек и т. д.

Выбор лечения определяется локализацией процесса, степенью тяжести воспаления и наличием внелегочных поражений.

В большинстве случаев впервые обнаруженного саркоидоза органов дыхания нужно соблюдать выжидательную тактику с проведением повторного клинического, рентгенологического, функционального и лабораторных исследований каждые 3 месяца. На сегодняшний день международные эксперты по саркоидозу признают, что значительная часть больных саркоидозом не нуждается в лечении, тогда как есть пациенты, безусловно требующие терапии [8].

При оценке эффективности лечения важно верно выбрать параметры, на которые мы будем опираться при оценке активности процесса и прогнозировании вероятных обострений и рецидивов. В качестве объективных критериев оценки используют ухудшение лучевой картины и функции дыхания (форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность по окиси углерода), усиление одышки и увеличение потребности в системной терапии.

В качестве современных и надежных критериев активности процесса и эффективности терапии предлагается оценивать уровень растворимого рецептора интерлейкина (ИЛ) -2 сыворотки крови и результат позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). В недавно опубликованном исследовании была показана возможность мониторинга больных саркоидозом путем оценки уровня растворимого рецептора ИЛ-2 и ПЭТ ФДГ. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих положений, но их результаты могут иметь большую клиническую и финансовую значимость. ПЭТ ФДГ – дорогое исследование, но разумное применение этого метода позволит клиницистам ограничить применение других более дорогих или более потенциально опасных режимов терапии [13]. Более того, постоянно повышенный уровень растворимого рецептора ИЛ-2 и изменения на ПЭТ ФДГ подтверждают предположение о том, что многие обострения саркоидоза в реальности являются проявлением хронически текущего саркоидоза, который отчасти подавляется иммуносупрессивной терапией, и реальная ремиссия болезни не достигается [9].

При постоянном стабильном бессимптомном течении, стадия I (паренхима легких не изменена), при компенсированном состоянии пациента без прогрессирования процесса, при тщательном квалифицированном наблюдении можно оставить больного без лечения, или назначить препараты с минимальными побочными эффектами (например, витамин E).

Витамин Е (альфа–токоферола ацетат) является природным антиоксидантным средством и участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Особенно ценным при лечении саркоидоза органов дыхания является его свойство нормализовать процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, нарушения которых при активном саркоидозе приводят к повреждению мембран клеток и развитию пневмофиброза. Противопоказания к лечению витамином Е не описаны.

Витамин Е назначается перорально, ежедневно, в дозе 100–200 мг/кг в сутки в один или два приема. Длительность курса терапии составляет 32–40 недель [6].

Только прогрессирующего заболевания или внелегочные поражения жизненно важных органов, является показанием к гормональной или цитостатической терапии.

Абсолютным показанием к началу системного лечения саркоидоза является: прогрессирующее гистологически верифицированное саркоидоза легких (нарастание клинических симптомов, увеличение поражения паренхимы легких при рентгенографии, снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких); поражение сердца (нарушение ритма или проводимости); неврологические поражения; поражение глаз (увеит, сухой кератоконъюнктивит и др.); постоянная гиперкальциемия [8,12].

В 2013 г. Международная ассоциация по саркоидозу и легочным гранулематозам (WASOG) разработала согласительные рекомендации по лечению саркоидоза [8].

Глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первой линии для больных саркоидозом, которым лечение показано. Оральные ГКС у большинства больных уменьшают системное воспаление, тем самым замедляют, прекращают и даже предупреждают повреждение органа. ГКС могут быть назначены в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Рекомендуемая суточная доза варьируется от 3 до 40 мг/сут (и только при пульс-терапии по 1000 мг разово) со снижением в течение не менее 9–12 мес. Последствиями применения ГКС могут быть сахарный диабет, артериальная гипертензия, увеличение массы тела, катаракта, глаукома. При длительном применении ГКС рекомендуется выявлять и лечить остеопороз, проходить осмотр у офтальмолога. Также требуется контролировать АД, массу тела, глюкозу крови, плотность костей.

Препаратом выбора является преднизолон. В большинстве случаев, начальная доза преднизолона составляет 0,3–0,5 мг/кг (20–40 мг) в сутки *per os*, ежедневно, в течение 1–3 месяцев, с разделением дозы на две части (в 8.00–9.00 часов – 2/3 дозы, а в 12.00–13.00 часов – 1/3 суточной дозы). Такой режим дозирования ГКС максимально приближен к естественным колебаниям секреции ГКС. Прием преднизолона рекомендован непосредственно после или во время приема пищи.

При достижении положительного эффекта проводится снижение дозы преднизолона на 5 мг в месяц до поддерживающей дозы 5–15 мг в сутки еще 6–9 месяцев, до их полной отмены. [2, 3, 6, 7, 8, 12].

Наряду с преднизолоном возможно использование его производного: метилпреднизолон в дозах эквивалентных преднизолону. Метилпреднизолон назначают по 4–32 мг в сутки 3–24 месяца. Дозу снижают на 4 мг каждый месяц, поддерживающая терапия – до 8 мг в сутки. [3, 12].

Возможно использование интермиттирующей схемы – метилпреднизолон назначают по 4–8 мг/сутки в утренние часы, через день, не увеличивая дозу.

Отчетливо установлена более высокая эффективность и хорошая переносимость метилпреднизолон по сравнению с другими ГКС. Эффективность лечения: полный эффект (выраженное рассасывание изменений в легких, уменьшение количества и размеров ВГЛУ и бронхопупмональных ЛУ) получен у 53 % больных [3].

Ингаляционные ГКС могут быть полезны при доказанной гиперреактивности бронхов и кашлевом синдроме [8, 12].

В исследовании Thorax 2008 – 77 пациентов со стабильным течением саркоидоза органов дыхания получали ингаляционно флутиказон пропионат в течение 6 месяцев. Сорок четыре из этих пациентов, в начале исследования, принимали оральные ГКС. Другая группа пациентов получала в течение трех месяцев оральные ГКС с последующим переходом на ингаляционный будесонид на 15 месяцев. Исследования не показали значительное преимущество терапии с ингаляционными ГКС [12].

Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты. Алендронат – ингибитор костной резорбции при остеопорозе – регулирует фосфорно-кальциевый обмен. Назначают алендронат в дозе 70 мг – внутрь 1 раз в неделю, 1 р./сутки, не разжевывая, натощак, желательно за 2 часа (но не менее чем за 30 минут) до первого приема пищи или через 2 часа после еды [12].

В 2013 г. эксперты WASOG разработали рекомендации по применению метотрексата при саркоидозе. [10].

Согласно рекомендациям метотрексат при лечении саркоидоза рассматривается либо как препарат второй линии (при рефрактерности к стероидам; при побочных реакциях, вызванных стероидами; как средство снижения дозы стероида), либо как препарат первой линии в качестве моно- или комбинированной со стероидами терапии.

Особенно часто метотрексат рекомендуется при нейросаркоидозе. При саркоидозе метотрексат принимают внутрь в дозе 2,5–15 мг 1 р./нед. При нейросаркоидозе и саркоидозе сердца и глаз дозы могут составлять до 25 мг 1 р./нед. Подкожное введение может быть предложено в случаях непереносимости или неадекватного ответа. Препарат обладает токсичностью в отношении печени и системы крови, способен вызывать фиброз легких. Выводится преимущественно с мочой. Каждые 1–3 мес. нужно проводить общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени и почек. Коррекция дозы или переход на другой препарат требуется при почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови >1,5; клубочковая фильтрация <50 мл/мин). Для снижения токсичности назначают внутрь фолиевую кислоту в дозе 5 мг 1 р./нед. через 24 ч после приема метотрексата либо ежедневно 1 мг.

Азатиоприн столь же эффективен, как метотрексат, при лечении саркоидоза. Его применяют при таких противопоказаниях к лечению метотрексатом, как почечная или печеночная дисфункция. Препарат назначают в дозе 50–200 мг/сут.

Лефлуноמיד – цитотоксический агент, применяемый в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом для лечения ревматоидного артрита. При саркоидозе показаниями для его назначения служат поражения глаз и легких. Рекомендуемые дозы – 10–20 мг/сут. Вероятны реакции со стороны системы крови и гепатотоксичность. Хотя опыт применения этого препарата ограничен, он может быть альтернативой для пациентов с непереносимостью метотрексата.

Циклофосфамид ввиду его высокой токсичности обычно оставляют в резерве для больных с тяжелым саркоидозом, рефрактерным к метотрексату и азатиоприну. В отдельных наблюдениях показано, что циклофосфамид эффективен при тяжелом нейросаркоидозе, устойчивом к другим видам лечения, включая в/в введение ГКС и терапию препаратами, подавляющими активность фактора некроза опухолей (анти-ФНО).

Инфликсимаб. Ингибитор ФНО- α , инфузионный инфликсимаб одобрен для применения. Он уменьшает симптомы саркоидоза у больных с рефрактерностью к другим видам лечения. Рекомендуют 3–5 мг/кг изначально через 2 нед., затем каждые 4–8 нед. При лечении инфликсимабом больных саркоидозом прекращение приема препарата с очень высокой вероятностью приводит к рецидиву.

Амалимумаб. Ингибитор ФНО адалимумаб (подкожные инъекции) уменьшает проявления саркоидоза. Рекомендованные дозы – 40–80 мг каждые 1–2 нед. Адалимумаб можно назначать больным, успешно леченным инфликсимабом, у которых сформировались антитела. До начала применения адалимумаба рекомендуется постановка кожной туберкулиновой пробы, в случае наличия признаков активной инфекции его не применяют.

Пентоксифиллин. Препарат был зарегистрирован для лечения перемежающейся хромоты, а при саркоидозе в дозировке 1200–2000 мг/сут он может быть использован для снижения дозы ГКС.

Особенности терапии саркоидоза легких.

Подход к лечению больных саркоидозом легких зависит от наличия симптомов заболевания и тяжести их проявлений и функциональных нарушений. Бессимптомные больные с лучевыми стадиями саркоидоза 0 или I не требуют лечения. Зарубежные эксперты отмечают, что нет достаточных оснований применять ГКС больным с саркоидозом II–IV стадии без одышки. Если у больных функция внешнего дыхания нормальна или незначительно снижена, то они могут оставаться под наблюдением. Состояние около 70% этих пациентов остается стабильным или наблюдается спонтанное улучшение. Больным саркоидозом со стадиями 0 и I с одышкой рекомендуется проводить ЭхоКГ для установления причин одышки, в т. ч. кардиальных. Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить изменения паренхимы легких, не видимые на рентгенограмме органов грудной клетки. Если не доказано наличие застойной сердечной недостаточности или легочной гипертензии, следует рассмотреть применение ГКС.

ГКС остаются препаратами первого выбора при признаках поражения паренхимы легких с дыхательной недостаточностью. Начальной дозой является 20–40 мг преднизолона или ее эквивалент. Получающий ГКС пациент должен быть под контролем врача каждые 1–3 мес. В зависимости от состояния больного на этих визитах доза может быть снижена. Спустя 3–6 мес. доза ГКС должна быть снижена до физиологического уровня – например, преднизолона до 10 мг/сут или менее. Если такое снижение недостаточно для эффективного контроля или развились токсические реакции от применения ГКС, следует рассмотреть дополнительное лечение стероид-замещающими препаратами, такими как метотрексат или азатиоприн. Оба эти препарата применяют до 6 мес. для оценки их эффективности, которая обычно высока (2/3 пациентов). Имеются определенные обоснования для сочетания 2-х цитостатиков. Лефлуномид также может быть использован в сочетании с метотрексатом. Если в ответ на применение преднизолона в сочетании с цитотоксическими агентами эффект не получен, то клиницист должен оценить, является ли фаза поражения легких обратимой (гранулема или фиброз).

Кроме того, клиницист должен иметь в виду наличие легочной гипертензии как причины одышки. Имеются также и внелегочные причины одышки, такие как анемия, сердечная недостаточность, ожирение, другие системные заболевания и синдром усталости. Тест с 6-минутной ходьбой или кардиопульмональный тест с нагрузкой могут помочь в идентификации того, что именно происходит во время нагрузки. Необходимо определять больных, которым показана кислородная поддержка. Все эти препараты эффективны в лечении воспалительных процессов в легких, но не приводят к обратному развитию фиброза. Эффект обычно виден в течение 3–6 мес. от момента назначения одного из препаратов.

Литература

1. Гаврисюк В. К., Меренкова Е. А., Шадрина О. В., Беренда Е. А., Ячник А. И., ВКуц. В., Ульченко И. Г., Хвэлось С. И. «Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году» ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины».
2. Наказ МОЗ України №626 від 08.10.2007 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз»
3. Потейко П.И. Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области // «Болезни и антибиотики» – 2011. – №1 (04). – С. 88-91
4. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
5. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. А.Г. Чучалина, научные редакторы: А.А. Визель, Н.Б. Амиров. – Казань: 2010. – с. 58.
6. Фещенко Ю. І., Л. М. Процик, Ю. О. Чередник «Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми» // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – №3. – С. 5-10.
7. ATS/ERS/WASOG STATEMENT ON SARCOIDOSIS // Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases, 1999. – Vol. 16. – P.149-173.

8. Baughman R. P, Drent M., Judson M., Maier L., Moller D., Rossman M., Stern B. Sarcoidosis treatment guidelines // <http://www.sarcoidosisprotocol.org> 06.02.2014.
9. Baughman R.P., Judson M.A. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43 (2). P. 337–339.
10. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013. Vol. 19 (5). P. 545–561.
11. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis // *Amer. J. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160 (2). P. 736–755.
12. Thorax 2008. A.U. Wells and N. Hirani «Interstitial lung disease guideline:»
13. Vorselaars A.D.M., Verwoerd A., van Moorsel C.H.M. et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43 (2). P. 602–609.