

## Существует ли альтернатива кортикостероидам в лечении саркоидоза органов дыхания?

ГУ "НИИ пульмонологии и фтизиатрии" МЗ РБ, Минск

В обзоре представлены современные данные о лечении саркоидоза без использования кортикостероидов. Проведен анализ литературных данных об их эффективности и перспективах использования в качестве альтернативы кортикостероидам. Ключевые слова: саркоидоз, кортикостероиды, альтернативные методы лечения, антицитокиновая терапия, трансплантация.

Благодаря своей высокой эффективности системная терапия кортикостероидами остается основным методом лечения саркоидоза на протяжении многих десятилетий, являясь по сути лишь патогенетической, и не обладая способностью влиять на причину болезни [5,13,14,26]. Эффект достигается, прежде всего, за счет подавления воспалительной реакции и предотвращения фиброзной трансформации гранулем [1, 8]. Однако, как известно отрицательной стороной широкого использования кортикостероидов являются многочисленные осложнения и побочные эффекты, которые иногда оказываются тяжелее самого заболевания [22]. Кроме того, окончательно не подтверждено их влияние на прогноз заболевания и отдаленные результаты лечения [29]. Неясным также остается вопрос способности гормональной терапии индуцировать в будущем рецидивы процесса [19].

В последние годы в связи с интенсивным развитием молекулярной биологии, генетики и иммунологии достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза саркоидоза. Раскрыты многие иммунологические механизмы и генетические факторы, влияющие на его развитие. Что же может современная наука противопоставить глюкокортикоидам, и существует ли в настоящий момент реальная альтернатива кортикостероидам?

**Иммуносупрессанты.** В зарубежной практике наиболее часто в качестве альтернативы стероидам при тяжелых формах саркоидоза, называют иммуносупрессивные средства. Иммуносупрессанты обычно применяются в качестве второй линии терапии саркоидоза у пациентов, не отвечающих на терапию кортикостероидами [21, 25]. Наибольший клинический опыт накоплен по применению цитостатиков метотрексата, азатиоприна и циклофосамида. Эти препараты официально рекомендованы в качестве альтернативных средств при рефрактерности или недостаточном эффекте глюкокортикоидов в материалах международного консенсуса по саркоидозу [8]. Иммуносупрессоры могут использоваться в виде монотерапии или в сочетании с низкими дозами кортикостероидов. Непосредственная эффективность такой терапии, как представлено на рисунке 1, составляет 52-70%. Однако высокая токсичность данных препаратов, множество побочных эффектов и осложнений включая риск развития злокачественных новообразований, делает их использование ограниченным. Кроме того, иммуносупрессоры, так же как и кортикостероиды, не предотвращают развитие рецидивов после отмены препарата.

Показания для иммуносупрессивной терапии:

- Прогрессирование заболевания
- Рефрактерность к кортикостероидам
- Непереносимость кортикостероидов
- Тяжелые внелегочные поражения (нейросаркоидоз, нефросаркоидоз, поражение опорно-двигательного аппарата, панувеит)

## Эффективность иммуносупрессантов при саркоидозе



ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis. American Respiratory Critical Care Medicine 1999;

Достаточно широко, особенно на постсоветском пространстве, при саркоидозе применяются противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) [1,2,6]. Иногда их называют "малыми" иммуносупрессантами. Основанием для их применения при саркоидозе является иммуносупрессивное действие, преимущественно за счет влияния на метаболизм иммунокомпетентных клеток и соединительной ткани. Хлорохин и гидроксихлорохин могут использоваться самостоятельно или в составе комплексной терапии в сочетании с низкими дозами стероидов. Хлорохин обычно используется в дозе 500-750 мг/сутки в течение 2-6 месяцев, а гидроксихлорохин - 200 мг/сутки или через день в течение 9 месяцев. Показаны преимущественно при поражении кожи, слизистой носа, нейросаркоидозе и гиперкальциемии. Эффективность данных препаратов при лечении легочного саркоидоза не высока и не может быть признана удовлетворительной [14], что существенно ограничивает их использование. Наиболее опасным побочным эффектом данных препаратов является влияние на сетчатку глаза, поэтому при длительном использовании хлорохина и гидроксихлорохина необходимо наблюдение офтальмолога. К другим нежелательным эффектам хлорохина относят нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта гематологические нарушения, темно-синее окрашивание кожи, однако при соблюдении указанных доз препарат обычно переносится хорошо.

Антицитокиновая терапия. Известно, что вырабатываемый альвеолярными макрофагами цитокин ФНО- $\alpha$  является одним из ключевых медиаторов, влияющих на формирование гранул при саркоидозе и прогрессирование заболевания. Это обстоятельство делает ФНО- $\alpha$  привлекательной мишенью для терапевтического воздействия, а использование в лечении саркоидоза препаратов, способных воздействовать на ФНО- $\alpha$ , представляется весьма перспективным. Благодаря широкому спектру воздействий ФНО- $\alpha$  можно прогнозировать быстрое распространение антицитокиновой терапии во многих областях медицины.

В настоящий момент известны лекарственные средства, ингибирующие выработку ФНО- $\alpha$  альвеолярными макрофагами (пентоксифиллин, талидомид, метотрексат и азатиоприн) и препараты, способные инактивировать ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб).

Широко известный кардиоваскулярными эффектами пентоксифиллин благодаря своей способности влиять на продукцию ФНО- $\alpha$  стал рассматриваться как новая альтернатива или в некоторых случаях спарринг партнер глюкокортикоидов [3,9,24,32]. Используется обычно перорально в дозе 25 мг/кг в течение 6 месяцев. Имеющийся собственный небольшой опыт применения пентоксифиллина свидетельствует о хороших результатах только при активном, преимущественно впервые выявленном процессе и легочно-медиастинальной

форме саркоидоза. При наличии фиброзных изменений эффективность оказалась невысокой. Перспективность дальнейших исследований по его применению не вызывает сомнений, однако его эффективность при саркоидозе в крупных многоцентровых исследованиях окончательно не доказана. Дополнительным сдерживающим моментом является довольно большое количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, нередко заставляющих прерывать терапию.

Талидомид использовался с 1957 года как седативное средство, но впоследствии было обнаружено, что он обладает тератогенным эффектом, что послужило основанием для прекращения его клинического применения. Талидомид вновь привлек внимание врачей около 2-х десятилетий тому назад, когда появились сообщения об успешном использовании препарата при саркоидозе кожи. Стало известно, что талидомид редуцирует гранулематозный ответ и уменьшает производство ФНО- $\alpha$ . В настоящее время имеются данные об его эффективности при таких тяжелых формах саркоидоза, как ознобленная волчанка [13], а также рефрактерный к стероидам хронический или осложненный саркоидоз [11,17]. Для больных с ознобленной волчанкой R. P. Vaughman, M. A. Judson, 2002 рекомендуют талидомид в дозе от 50 до 200 мг/сутки вечером в течение 4-х месяцев. Такая схема лечения оказалась эффективной у всех 14 больных, которые прошли полный курс лечения, причем авторы отметили низкий уровень побочных эффектов препарата.

Инфликсимаб относится к специфическим антагонистам ФНО- $\alpha$  и представляет собой химерные моноклональные антитела, которые ингибируют ФНО- $\alpha$ . Клиническое использование этого препарата только начинается, и опыт по его применению имеется практически только в экономически развитых странах Европы, США и Канады преимущественно в лечении ревматоидного артрита и болезни Крона. Существенным сдерживающим фактором распространения терапии инфликсимабом является очень высокая стоимость лечения.

Vaughman R.P, Lower, 2001 использовали инфликсимаб в лечении пациентов с хроническим рефрактерным к стероидам и иммуносупрессантам саркоидозом в дозе 5 мг/кг однократно затем на 2-й, 4-й и 12 неделях лечения [12]. После лечения инфликсимабом отмечено значительное визуальное улучшение кожных проявлений саркоидоза у пациентов с ознобленной волчанкой и увеличение жизненной емкости легких при наличии пневмофиброза. Важно отметить, что пациенты хорошо переносили лечение, и побочных эффектов не отмечалось.

Однако, в 2000 г. Европейское Агентство по контролю над медицинскими препаратами официально заявило о том, что у пациентов, получающих инфликсимаб, высок риск реактивации туберкулеза. Всего было зарегистрировано 9 случаев реактивации в Северной Америке и 19 в Европе, причем один из них имел летальный исход. Тяжелое течение туберкулеза в данной ситуации объясняется тем, что нейтрализация инфликсимабом ФНО- $\alpha$  приводит к прогрессированию заболевания, в то время как при обычном течении процесс срабатывает защитный механизм по ограничению распространения инфекции внутри организма. Из активизированных Т-лимфоцитов и макрофагов под действием ФНО- $\alpha$  формируются гранулемы, и туберкулез приобретает локальный характер, предотвращая таким образом генерализацию заболевания.

После этого сообщения инфликсимаб был рекомендован для использования только в странах с низким уровнем распространения туберкулеза. В связи с риском реактивации латентных инфекций перед назначением терапии инфликсимабом необходимо исключить не только туберкулез, но и другую инфекционную патологию, в том числе грибковую и

вирусную (прежде всего герпес), а также учитывать потенциальную возможность онкологических и аутоиммунных осложнений.

Несмотря на небольшое количество данных, свидетельствующих об эффективности инфликсимаба в качестве альтернативы кортикостероидам, и сведения о возможности серьезных побочных эффектах препарата, предварительные результаты его использования в случаях рефрактерного саркоидоза позволяют с оптимизмом смотреть в будущее [30, 33].

Препараты для лечения подагры. При саркоидозе с поражением опорно-двигательного аппарата с успехом был использован противоподагрический препарат колхицин [15]. Его эффект обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов и снижением образования лактата. Более широко применяемый противоподагрический препарат аллопуринол оказался эффективным при таких внелегочных проявлениях заболевания, как саркоидоз почек, печени и кожи. Однако за исключением отдельных публикаций системное влияние этих препаратов на течение саркоидоза в настоящее время не подтверждено.

Антифибротическая терапия. При переходе процесса в стадию интерстициального фиброза обычно в качестве антифибротического препарата применяется Д-пеницилламин на фоне снижения дозы кортикостероидов. К сожалению, ожидания, связанные с этим препаратом не вполне оправдались, так как убедительных доказательств его влияния на формирование пневмофиброза не получить не удалось.

Новым направлением является возможность использования в таких случаях интерферона- $\gamma$ . В пилотном исследовании A. Rapti et al, 2003 успешно использовали рекомбинантный интерферон- $\gamma$  в лечении 12-и пациентов с рефрактерным к стероидам персистирующим саркоидозом II-IV стадий [28]. Интерферон- $\gamma$  назначался по 100 мг 3 раза в неделю подкожно в течение 6 месяцев. Первые результаты этого исследования свидетельствуют не только о клинико-рентгенологической эффективности, но и безопасности применения этого препарата, однако исследование продолжается, и окончательное мнение о целесообразности его применения не сформировано.

Антиоксидантная терапия. Известно, что для саркоидоза характерны значительные нарушения процессов перекисного окисления липидов, играющие важную роль в механизмах повреждения мембран и развития пневмофиброза. Важно отметить, что при саркоидозе чрезмерная интенсификация процессов пероксидации на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности не только не исчезает в процессе лечения стероидами, но даже прогрессирует. Наиболее широко применяется природный антиоксидант витамин E.  $\alpha$ -токоферол способен нормализовать процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, препятствуя окислению ненасыщенных липидов и повышать антиоксидантную защиту организма [6]. Однако он противопоказан при длительной гиперкальциемии и гиперкальциурии в связи с вероятностью развития нефрокальциноза [1]. Имеется определенный опыт по использованию в качестве антиоксидантной терапии при саркоидозе тиосульфата натрия и ацетилцистеина. Но в связи с невысокой эффективностью самостоятельного значения в лечении саркоидоза эти препараты не имеют [2].

В связи с мощными антиоксидантными свойствами, определенными иммуномодулирующими эффектами и способностью благотворно влиять на состав легочного сурфактанта в терапии саркоидоза начали применяться препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды. Назначаются препараты курсами длительностью по 2-3 месяца, начиная с в/венного назначения, а затем переходя на пероральный прием [10].

Влияние на состав легочного сурфактанта. Хотя роль сурфактантной системы в развитии саркоидоза окончательно не установлена, снижение уровня основных фосфолипидов

сурфактанта является прогностически неблагоприятным признаком [4, 31]. В связи с этим представляется целесообразным включать в схему лечения препараты, способные стимулировать процессы образования и секреции альвеолоцитами II типа сурфактанта легких. Этим требованиям удовлетворяет широко известный муколитик амброксол обладающий дополнительно антиоксидантными, противовоспалительными свойствами и стимулирующим влиянием на функциональную активность фагоцитов [4]. Амброксол назначается в дозе 90-180 мг/день курсами по 20 дней. Клинический опыт по использованию амброксола свидетельствует о его успешном применении при активном вновь выявленном процессе (преимущественно I-II стадии), однако по своей эффективности не может рассматриваться как альтернатива кортикостероидам.

Трансплантация легких. В последние годы с развитием трансплантологии появился новый шанс и у больных с терминальной стадией саркоидоза при рефрактерности ко всем видам медикаментозной терапии [7, 26]. Описаны случаи успешных пересадок легких, печени, а также одновременно легких и сердца. Хотя известны также факты развития рецидивов саркоидоза в пересаженном органе и случаи развития саркоидоза у реципиента, если донором явился человек со спонтанной ремиссией саркоидоза в прошлом [20]. Пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких достигает 50%. К сожалению несмотря на первые оптимистические результаты трансплантации при тяжелых формах саркоидоза, широкое внедрение пересадки легких в клиническую практику в связи с сложностью метода в настоящий момент невозможно.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, можно заключить, что на сегодняшний день предложен целый ряд перспективных направлений по разработке новых методов лечения саркоидоза, но цель все еще ускользает от исследователей, и реальной альтернативы стероидам найти не удалось. Безусловно, ключевую роль в этом вопросе играет невыясненная до сих пор этиология саркоидоза. Однако, ощутимый прогресс, достигнутый за последнее время в этой области, позволяет надеяться на решение проблем оптимального лечения саркоидоза в обозримом будущем.

#### Литература

1. Борисов С.Е. и др./Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания//Пособие для фтизиатров и пульмонологов, Москва, 2003.
2. Дауров Б.И. Проблема реактивации саркоидоза и возможности ее решения //Автореф дисс. докт. мед наук,-М., 2004, 48с.
3. Визель А.А., Л.В. Исламова, Н. Б. Амиров и др. Оценка влияния различных режимов лечения на клинические, лучевые и функциональные параметры у больных внутригрудным саркоидозом // Казанский медицинский журнал-2004.-№2. - С.90-95.
4. Котович И.Л. Особенности метаболической активности макрофагов и компонент сурфактанта легких у больных саркоидозом: Автореф. дисс. канд. мед. наук,-Минск, 2001. 21с.
5. Степанян И.Э., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания. // Русский медицинский журнал, 1998.-№ 4,-с. 221-227
6. Озерова Л.В., Степанян И.Э., Романов В.Р, Киреева Т.А. Эффективность различных режимов медикаментозного лечения больных саркоидозом органов дыхания // Пробл туберкулеза.-1989.-N3.-С. 37-41.
7. ACCESS Research Group: Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) / J. Clin. Epidemiol., 1999. - Vol.52, N 12. - P.1173 - 1186.
8. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis. American Respiratory Critical Care Medicine 1999; Vol. 160; pp 736-755.

9. H. Baradzina, I. Kotovich, A. Taganovich, N. Petyovka. TNF-a release suppression by pentoxifylline in sarcoidosis // *Eur Respir J* 2003, Vol.22, Suppl.45, P731, p. 105.
10. H. Baradzina, N. Shpakovskaya, V. Kamyshnikov. Effects of Essential Phospholipids or Biochemical and Immunological Indices at Sarcoidosis of Respiratory Organs// *Eur Respir. J.* 2001, Vol.18, Suppl.33, P745.
11. Baughman RP, Lynch JP. Treatment of sarcoidosis difficult cases // *J Intern Med.* 2003 Jan 253(1):41-45.
12. Baughman R.P, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis // *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis.*-2001,-18(1)-P.70-74.
13. R. P. Baughman, M. A. Judson, A. S. Teirstein, D. R. Moller, E. E. Lower. Thalidomide for chronic sarcoidosis treatment // *Chest.* 2002;122:227-232
14. Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old.//*Curr. Opin Pulm Med*/2002-8-P.464-69.
15. Battafarano D. *Rheumatology secrets*, 1999.
16. U.Costabel. Sarcoidosis: clinical update. *European Respiratory Journal* 2001; Vol.18. suppl 32; pp 56-69.
17. O.Estines, J.Revuz, P.Wolkenstein et al. /Sarcoidosis: Thalidomide treatment of 10 patients/ *Ann Dermatol Venereol*-2001; 128: 611-3.
18. Gibson G.J., Prescott R.J., Muers M.F., Middleton W.G., Mitchell D.N., C.K., Harrison B.D British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment // *Thorax.* 1996.-51(3): P. 238-247.
19. J.E. Gottlieb; H. L. Israel, R.M. Steiner; J. Triolo; H. Patrick. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy // *Chest* 1997; 111:623-31
20. Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.*, 1994. - Vol. 14, N 1. - P.161 - 164.
21. Hof D., Hof P., Godfrey W. Long-term use of azathioprine as a steroid-sparing treatment for chronic sarcoidosis. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-1996.-153: P. 870-876.
22. Hunninghake G.W, Costabel U, Ando M et al. Statement on Sarcoidosis// *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis.*-1999;-16-P-149-173.
23. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the phases of treatment // *Chest.*-1999,-115(4) P. 1158-1165.
24. Moller D.R. Treatment of sarcoidosis - from a basic science point of view// *J. Intern. Med.* 2003.-Vol. 253. №.1-P. 31-40.
25. Lynch J.P., McCune W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-1997.-155-P. 395-420.
26. Padilla M., Schilero G. Teirstein A. Sarcoidosis and transplantation. // *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis.*,-1997.-v. 14.-p. 16-22.
27. Paramothayan S, Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary Sarcoidosis // *J. Am. Med Assoc*-2002.-287.-P. 1301-1307.
28. A. Rapti, S. Tsagouli, E. Tsagoucha et al. /Pilot study of recombinant interferon- $\gamma$  in the treatment of chronic refractory sarcoidosis // *Eur Respir J* 2003; Vol.22, Suppl.45, P. 1567, p234.
29. Siltzbach L.E., James D.G., Neville E. Et al. /Course and prognosis of sarcoidosis around the world // *American Journal of Medicine*, 1974, Vol. 57, p 847-852.
30. Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis// *Ann Pharmacother.* 2003 Apr; 37(4):577-581.
31. Stettner S., Ledwozyv A. The effect of ambroxol on bleomycin-induced changes in phospholipid composition of rat lung surfactant // *Acta Physiol. Hung.*-1995.-Vol. 83, № 2.-P. 181-187.

32. Tong Z., Chen H., Guzman J., Abdoh Z., Costabel U. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone // Eur Respir J 2001 Vol.18, Suppl.33, P1380, p. 195.
33. Yee AM, Pochapin MB. Infliximab treatment of complicated sarcoidosis // Ann Intern Med 2001 Jul 3; 135(1):27-31.

Репозиторий БГМУ