

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Саркоидоз органов дыхания

Саркоидоз – это системное заболевание, характеризующееся формированием в различных органах эпителиоидноклеточных гранул без казеозного некроза. Заболевание чаще всего проявляется вовлечением внутригрудных лимфатических узлов и легких, в редких случаях выявляют клинические признаки поражения глаз, кожи, сердца, печени, селезенки, почек, центральной нервной системы.

История изучения саркоидоза начинается с 1877 г., когда английский врач J. Hutchinson впервые описал заболевание кожи рук и ног, проявляющееся медленно растущими множественными пурпурными пятнами, которые он расценил как проявление подагры. В 1889 г. подобные изменения описал французский исследователь Е. Bernier, а в 1899 г. норвежский дерматолог С. Воеск впервые применил термин «доброкачественный саркоид», основываясь на сходстве гистологических изменений кожи с саркомой.

В начале XX ст. появились новые описания саркоида не только кожи, но и внутренних органов, что позволило шведскому дерматологу J. Schaumann объединить все описанные ранее случаи, включая поражение различных групп лимфатических узлов, термином «доброкачественная лимфогранулема». Длительное время для обозначения этого заболевания применялся термин «болезнь Бенье-Бека-Шауманна», однако в 1948 г. международная конференция в Вашингтоне приняла решение использовать термин «саркоидоз», который применяется в международной классификации болезней до настоящего времени.

В 1999 г. принято международное соглашение Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS) и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) [6], в котором унифицированы классификация, схемы диагностики и лечения.

Эпидемиология

Саркоидоз относится к достаточно распространенным заболеваниям – по обобщенным статистическим данным, частота саркоидоза в мире составляет 20 случаев на 100 тыс. населения (в США и Европе в среднем – от 10 до 40 случаев), заболеваемость достигает 6,0-6,5 случая на 100 тыс. населения в год. Саркоидоз органов дыхания встречается у лиц обоих полов (несколько чаще у женщин). Болезнь возникает преимущественно у лиц в возрасте от 20 до 40 лет [1, 7].

Отмечены определенные отличия в течении заболевания у разных рас: легкое, нередко бессимптомное течение или острое с благоприятным прогнозом у представителей европеоидной расы и более тяжелое, нередко в сочетании с внелегочными поражениями (кожи, глаз и др.) у лиц афро-американской популяции.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что саркоидоз распространен в географических зонах с умеренным и холодным климатом. Эта же тенденция наблюдается в Украине – внутригрудная локализация саркоидоза в 8-10 раз чаще диагностируется в северных областях по сравнению с южными [3]. В целом показатель распространенности саркоидоза в Украине колеблется от 10 до 40 случаев на 100 тыс. населения в разных областях Украины [3].

Этиология и патогенез

Причина возникновения саркоидоза до настоящего времени остается неизвестной, несмотря на многочисленные исследования, продолжающиеся более 100 лет. В течение многих десятилетий в литературе доминировало представление о саркоидозе как об «особой форме туберкулеза». Однако в 50-70 годах прошлого столетия многие ученые стали

рассматривать саркоидоз как самостоятельную нозологическую форму, вызываемую каким-то еще неизвестным агентом. В настоящее время большинство исследователей придерживается мнения о полиэтиологичности саркоидоза. Накоплено много научных фактов, свидетельствующих о том, что в основе развития саркоидоза лежат нарушения иммунных механизмов, ведущие к повреждению соответствующих органов и тканей (аккумуляция Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, формирование неказеозных эпителиоидноклеточных гранул с последующей их фиброзной трансформацией) [1].

В ранних стадиях формирование гранулемы характеризуется скоплением иммунокомпетентных клеток – активированных Т-клеток и макрофагов, что чаще всего наблюдается в легких. У большинства больных это Т-лимфоциты CD4+, в некоторых случаях преобладают Т-лимфоциты CD8+, которые продуцируют интерлейкин-2 и другие цитокины. Далее происходит избыточная активация легочных макрофагов с приобретением ими способности продуцировать воспалительные хемокины, интерлейкины и факторы роста [3].

К настоящему времени проведены многочисленные исследования о роли различных иммунных факторов в развитии саркоидоза. Вместе с тем ни одно исследование не дало ответ на вопрос, почему у одних пациентов болезнь персистирует с развитием фиброза, а у других – нет.

Патологическая анатомия

Типичным морфологическим признаком саркоидоза являются неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы, образующиеся в различных органах, нередко в сочетании с васкулитами. На завершающей стадии формируется фиброз, выраженность которого определяет степень функциональных нарушений.

Легкие при саркоидозе поражаются в 90-95% случаев [1]. Изменения в легких протекают в две стадии – лимфоцитарного альвеолита и гранулематозного воспаления. Альвеолит при саркоидозе легких характеризуется минимально выраженными признаками воспаления со слабой лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Гранулемы в легочных тканях обычно располагаются по ходу бронхосудистого пучка, легочных вен, в междольковой, сегментарной и долево-плевре, в стенках легочной артерии. Их локализация соответствует расположению лимфатических сосудов легкого, что косвенно подтверждает иммунный патогенез саркоидоза. Тяжелая кистозно-фиброзная трансформация легких («сотовое легкое») при саркоидозе формируется в среднем у 10% больных. Саркоидные гранулемы состоят из клеток моноцитарного происхождения: макрофагов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, Т-лимфоцитов CD4+ и фибробластов. Примерно в 60% случаев в гранулемах обнаруживаются характерные включения и тельца. Астероидные тельца локализируются в цитоплазме гигантских многоядерных клеток и имеют вид звездчатых кристаллов [1, 4].

Сосудистое поражение при саркоидозе выявляется у 2/3 больных. Васкулиты имеют обычно гранулематозный характер, однако описаны и продуктивные

васкулиты с лимфоплазматочной инфильтрацией.

Следует отметить, что в гранулемах при саркоидозе редко можно найти мелкие очаги некроза. Морфологические изменения при некротизирующем саркоидозом гранулематозе отличаются от изменений при типичном саркоидозе: характерно гранулематозное поражение исключительно легких без вовлечения бронхопальмональных лимфоузлов. Васкулиты с поражением артерий и вен могут быть гранулематозными с некрозом и без него, гигантскими и деструктивно-продуктивными с фибриноидным некрозом и лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Классификация

В соответствии с международным соглашением [6] основу классификации саркоидоза органов дыхания составляют данные рентгенологического исследования органов грудной клетки.

– 0 стадия: изменения на рентгенограмме отсутствуют;

– I стадия: двухсторонняя прикорневая лимфаденопатия без изменений в паренхиме легких;

– II стадия: лимфаденопатия в сочетании с изменениями в легочной паренхиме;

– III стадия: изменения в легочной паренхиме без лимфаденопатии;

– IV стадия: фиброзные изменения включая формирование «сотового легкого», а также такие осложнения, как стеноз бронха и ателектаз.

У пациентов с 0 стадией отсутствуют изменения на рентгенограммах органов грудной полости, однако имеются экстраторакальные проявления саркоидоза. Тем не менее у значительной части этих больных могут быть выявлены гранулемы в биопсийном материале тканей легких [1]. По обобщенным статистическим данным, пациенты с 0 стадией составляют 5-10% от общего количества больных саркоидозом, I стадии – 40-60%, II стадии – 15-30%, IV стадии – 5-10% [1].

При первичном обращении больного и верификации заболевания в диагнозе указывается стадия саркоидоза, клиническая форма (первично-хроническая или острая), а при наличии соответствующих симптомов – степень легочной недостаточности и хроническое легочное сердце. Фазы развития заболевания (регрессии, стабилизации, прогрессирования) могут указываться в диагнозе не ранее чем через месяц после начала лечения и/или наблюдения.

Клиническая картина

Клинические проявления саркоидоза органов дыхания зависят от формы болезни: острая или хроническая. При первично-хронической форме бессимптомное течение отмечается у 40-50% больных и заболевание выявляется случайно при профилактическом флюорографическом обследовании. У другой половины заболевших начало болезни может быть малозаметным и постепенным. Больные отмечают слабость, повышенную утомляемость, потливость. Может быть малопродуктивный кашель. По мере прогрессирования болезни может возникнуть одышка, проявляющаяся при умеренной физической нагрузке.

При саркоидозе обращает на себя внимание отсутствие параллелизма между



В.К. Гаврисюк

выраженностью клинических проявлений и степенью рентгенологических изменений. Так, по данным М.М. Ильковича [1], 54% больных не отмечают одышки, несмотря на рентгенологически выявленный синдром легочной диссеминации.

Выраженная одышка наблюдается у больных в далеко зашедших стадиях заболевания (стадия формирования «сотового легкого»). Кровохарканье для больных саркоидозом нехарактерно. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр отмечают 25% больных.

Для острой формы саркоидоза наряду с лимфаденопатией средостения характерны: повышение температуры тела (у 23% больных), артралгии (75%), узловая эритема (66%), увеличение периферических лимфатических узлов (58%), боль в грудной клетке (50%), сухой кашель (41%), похудание (25%). В 70-90% случаев острая форма саркоидоза заканчивается спонтанным разрешением. Симптомкомплекс, включающий лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и увеличенную СОЭ, получил название синдрома Лефгрена.

При физикальном обследовании цианоз определяется только в далеко зашедшей стадии заболевания. На коже могут наблюдаться изменения по типу узловой эритемы (при синдроме Лефгрена) или подкожные уплотнения, увеличенные периферические лимфоузлы (надключичные, заднешейные и др.). У большинства больных саркоидозом (65%) аускультативная картина не отличается от нормы. Реже (20%) может возникнуть ослабление везикулярного дыхания. Крепитация для больных саркоидозом не характерна.

У части больных саркоидозом в патологический процесс вовлекаются верхние дыхательные пути. Узелковые изменения на слизистой оболочке носа выявляются у 20% больных, глотки в 5%.

Поражение плевры клинически проявляется у 2-4% больных. Это могут быть плевральные наслоения, спонтанный пневмоторакс, плевральный выпот (в 13% случаев).

При саркоидозе часто встречается поражение печени. Гепатомегалия определяется в 20-30% случаев, но обычно не проявляется субъективными симптомами и нарушениями функции печени. Спленомегалия регистрируется у 5-15% больных саркоидозом, редко сопровождается лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией.

Специфическое (гранулематозное) и неспецифическое (узловатая эритема) поражение кожи при саркоидозе наблюдается в 25-50% случаев. Поражение глаз (преимущественно передний и задний увеит), по данным разных авторов, встречается у 11-83% больных [4].

Частота специфического поражения сердца при саркоидозе, по данным

Продолжение на стр. 30.

В.К. Гаврисок, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Саркоидоз органов дыхания

Продолжение. Начало на стр. 29.

литературы, колеблется в широких пределах. Клинические симптомы саркоидоза сердца выявляются приблизительно у 5% больных, на аутопсии гранулемы выявляются в 30% случаев [1]. Саркоидоз сердца проявляется обычными нарушениями ритма и проводимости, могут развиваться желудочковые аневризмы, застойная сердечная недостаточность.

Реже при саркоидозе поражаются почки, костный мозг, кости, центральная нервная система, щитовидная железа, кора надпочечников, околоушные слюнные железы, желудок и кишечник. Все это может составить предмет отдельного обсуждения.

Диагностика

Для установления достоверного диагноза саркоидоза необходимо наличие трех критериев:

- клинические и рентгенологические проявления болезни соответствуют саркоидозу;
- при исследовании биопсийного материала выявляются эпителиоидные гранулемы без некроза;
- другие причины гранулематозных изменений исключены [1].

Типичных для саркоидоза изменений гемограммы нет. Лейкопения наблюдается приблизительно у 30-35% больных, лейкоцитоз и СОЭ выше 20 мм/ч определяются у больных острой формой саркоидоза (синдром Лефгрена). У более половины больных саркоидозом СОЭ не превышает 15 мм/ч [3, 4]. Уровень сиаловых кислот не выходит за пределы умеренных сдвигов, С-реактивный белок не выявляется у половины больных, у другой половины регистрируется в умеренном количестве.

В среднем у 15-18% больных регистрируется гиперкальциемия, у 18-40% гиперкальциурия. Эпителиоидными клетками саркоидных гранул усиленно продуцируется ангиотензинпревращающий фактор (АПФ), что приводит к повышению его уровня в сыворотке крови примерно у 50-75% больных. Вместе с тем использование определения содержания АПФ в крови в качестве диагностического теста и показателя активности патологического процесса подвергается сомнению.

При бронхоскопии примерно у 20% больных определяются бугорки на слизистой оболочке бронхов. Саркоидные гранулемы чаще всего располагаются субэпителиально. Сужение просвета долевых или сегментарных бронхов за счет сдавления извне увеличенными лимфоузлами встречается редко.

Цитологическое исследование жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) выявляет достоверное увеличение общего количества клеток, процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов. Так, при острой форме болезни лимфоцитоз лаважной жидкости может достигать 35-40%. По мере снижения активности патологического процесса снижается и процентное содержание лимфоцитов. Для альвеолярных макрофагов характерна противоположная динамика. Тем не менее диагностическую значимость лимфоцитоза жидкости БАЛ не следует переоценивать: лимфоцитоз, превышающий 15% клеточного состава, определяется при ряде других заболеваний.

Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных саркоидозом зависят от стадии заболевания. При I стадии показатели ФВД, как правило, не отличаются от нормы. По мере прогрессирования

заболевания развиваются преимущественно обструктивные нарушения легочной вентиляции, при IV стадии отмечаются выраженные расстройства преимущественно рестриктивного типа.

Основное значение в диагностике саркоидоза органов дыхания имеют рентгенологические методы исследования: рентгенография (РГ) и компьютерная томография высокого разрешения (ВРКТ) или мультислайсовая (МСКТ), а также гистологическая верификация диагноза.

При I стадии саркоидоза наблюдается увеличение лимфоузлов средостения, как правило, двухстороннее, которое проявляется четко очерченным, более-менее симметричным расширением корней легких (рис. 1; РГ проводила Л.Ф. Ломтева, МСКТ – Н.Н. Мусиенко).

Одностороннее увеличение лимфоузлов встречается приблизительно в 5-8% случаев, что нередко ведет к диагностическим ошибкам (лимфома, опухолевый процесс, туберкулез и др.).

Уже в этой стадии МСКТ и ВРКТ позволяют у части больных выявить изменения в легочной ткани.

Дальнейшее развитие патологического процесса может идти двумя путями: полная обратная динамика увеличенных лимфоузлов (иногда с рубцовым их уплотнением) или прогрессирование болезни с переходом во II стадию, при которой

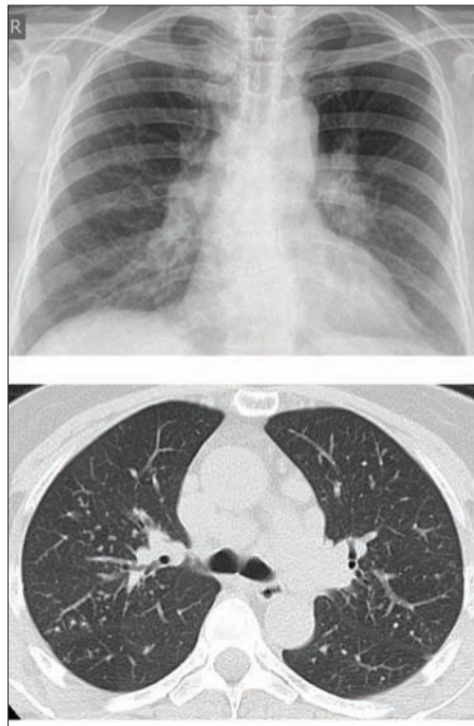


Рис. 1. Саркоидоз органов дыхания I стадии (РГ и МСКТ)

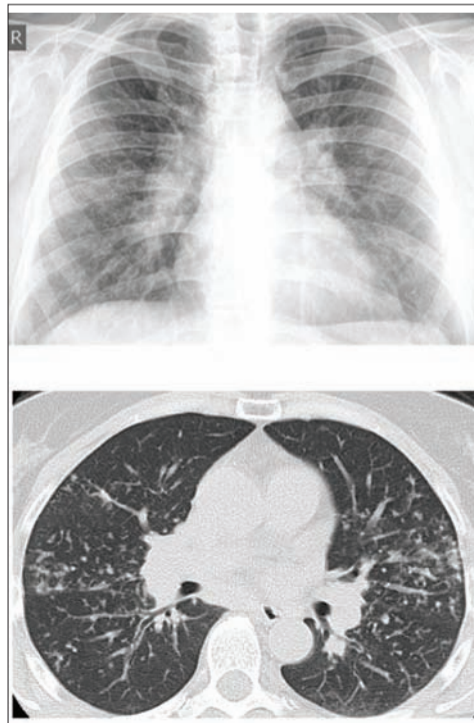


Рис. 2. Саркоидоз органов дыхания II стадии (РГ и МСКТ)

изменения на рентгенограммах (усиление и сетчатая деформация легочного рисунка, мелкоузловые образования) отмечаются преимущественно в средних легочных полях (рис. 2).

С течением времени лимфоузлы становятся все менее заметными. В дальнейшем изменения на рентгенограммах могут проявляться мелкоочаговыми затенениями, равномерно распространенными во всех легочных полях, нередко включая и верхушки легких (III стадия – рис. 3).

В тех случаях, когда заболевание прогрессирует, происходит трансформация инфильтративных и пролиферативных процессов в грубый интерстициальный фиброз и формирование «сотового легкого», проявляющегося рентгенологически ячеистой деформацией легочного рисунка – IV стадия (рис. 4).

Дифференциальная диагностика саркоидоза должна проводиться прежде всего с лимфомой Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинской лимфомой (лимфосаркома). В качестве опорных пунктов для диагноза могут быть использованы следующие. Лимфоузлы при лимфоме Ходжкина достигают значительных размеров. Уже один этот факт должен вызывать сомнение в диагнозе саркоидоза. При рентгенологическом исследовании лимфоузлы средостения представляют собой массивный конгломерат (при саркоидозе обычно можно видеть контуры отдельных увеличенных узлов). При лимфоме Ходжкина симметричное увеличение лимфоузлов наблюдается редко. Неходжкинские лимфомы также часто

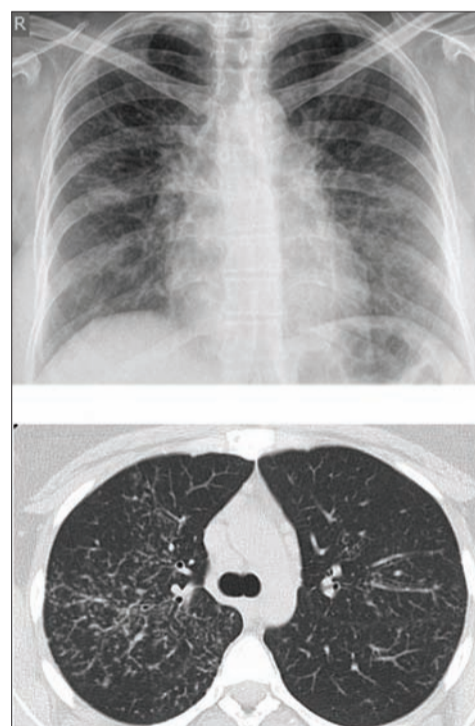


Рис. 3. Саркоидоз органов дыхания III стадии (РГ и МСКТ)

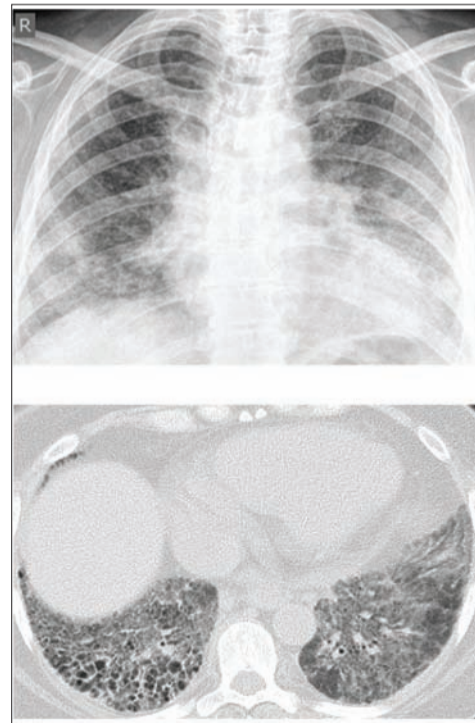


Рис. 4. Саркоидоз органов дыхания IV стадии (РГ и МСКТ)

характеризуются односторонней локализацией, при этом превалирует поражение периферических лимфоузлов.

Лечение

У больных острой формой саркоидоза (синдром Лефгрена) спонтанное излечение наступает в 85-90% случаев. При I стадии саркоидоза спонтанная ремиссия наблюдается в среднем у 75-80% пациентов, при II стадии у 50% больных. Такой высокий процент спонтанного излечения явился причиной многочисленных дискуссий о необходимости назначения активного противовоспалительного лечения, основу которого составляет глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, при первичном обращении больного к специалисту и верификации диагноза.

Большинство руководств по пульмонологии, в том числе международное соглашение по саркоидозу 1999 года, содержат много разночтений в отношении показаний к назначению ГКС, цитостатиков и продолжительности их применения.

Выжидательную позицию оправдывают достаточно высокой вероятностью самостоятельного излечения, забывая о том, что на месте гранулемы часто развивается фиброз с ограничением легочной вентиляции. Нам указывают на то, что ФВД при саркоидозе (за исключением IV стадии) снижается незначительно. Действительно, у большинства больных статические объемы и скоростные показатели сохраняются на уровне 80%. Но мы не располагаем результатами исследования ФВД до начала заболевания. Возможно, исходные показатели составляли 100-120% от должных величин.

Приведем цитаты из руководств.

«Выбор гормонального препарата, его доза, способ введения должны быть индивидуализированы».

По каким критериям? Такие препараты, как триамцинолон, по противовоспалительной активности не превосходят преднизолон и метилпреднизолон, но действует более 36 ч. В связи с этим адаптировать их фармакокинетику к ритму экскреции эндогенного кортизола невозможно. По этой причине применение триамцинолона очень быстро приводит не только к снижению функции, но и к необратимой атрофии коры надпочечников. Это же касается и пролонгированных ГКС на основе триамцинолона и бетаметазона.

Далее. «Начальная доза преднизолона составляет 20-40 мг в сутки на протяжении 1-3 месяцев». Так 20 или 40 мг? Один или три месяца? Ведь это очень важно в отношении эффективности лечения и риска нежелательных явлений. Все это вносит только путаницу в работу практикующих врачей.

Наша клиника имеет достаточный опыт лечения пациентов с более тяжелыми интерстициальными заболеваниями легких, требующими назначения ГКС и цитостатиков в максимальных дозах (при саркоидозе эти препараты назначаются в средних дозах). В связи с этим о побочных действиях ГКС-терапии и цитостатиков, в том числе с летальным исходом, мы знаем не понаслышке. На наш взгляд, это дает право сформулировать более конкретные и понятные практикующему врачу рекомендации по лечению больных саркоидозом органов дыхания.

Показания

ГКС не показаны в двух случаях:

- При первичном обследовании больному установлен диагноз саркоидоза I стадии при отсутствии экстраторакальных поражений. Больному назначается визит через 3 мес, при улучшении или отсутствии рентгенологической динамики рекомендуется контрольное обследование еще через 3 мес. При прогрессировании (увеличение лимфоузлов, переход во II стадию) назначается ГКС-терапия. Частота визитов –

1 раз в 3 мес, рентгенологическое исследование должно быть дополнено анализом крови и исследованием ФВД.

— При остром течении болезни по типу синдрома Лефгрена назначаются симптоматические средства (аналгетики, жаропонижающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств). У подавляющего большинства больных на втором визите отмечается улучшение. Следующее обследование (рентгенография, анализ крови, исследование ФВД) — через 2 мес.

При отсутствии положительной динамики через 1 мес после установления диагноза (сохраняются повышение температуры тела, эритема, артралгии, бронхообструкция) проводится рентгенологическое исследование, при прогрессировании лимфаденопатии или отсутствии изменений назначается ГКС-терапия.

ГКС-терапия назначается:

— При всех стадиях саркоидоза с экстраоракальными поражениями. Частота визитов — 1 раз в 3 мес.

— При II, III и IV стадиях саркоидоза. Близкие к норме показатели ФВД при II стадии не должны быть ограничением, так как врач, как правило, не располагает исходными данными ФВД, а риск развития фиброзных изменений в паренхиме легких достаточно высок. Частота визитов — 1 раз в 3 мес.

Дозы ГКС и режимы терапии

Рекомендуемые в большинстве источников литературы дозы преднизолона в пределах 20-40 мг соответствуют категории средних. С нашей точки зрения, они должны быть унифицированы применительно к массе тела больных так, как это сделано в международных соглашениях по другим заболеваниям [5]. В частности, средней дозой преднизолона считают 0,5 мг/кг так называемой тощей массы тела (без учета жировой клетчатки — приблизительно на 15% меньше). В среднем суточная доза преднизолона составляет 30 мг, метилпреднизолона — 24 мг. Эту дозу пациент принимает в течение первого месяца, затем постепенно снижает до достижения к концу третьего месяца лечения дозы, равной 0,25 мг/кг (15 мг преднизолона, 12 мг метилпреднизолона). В последующие три месяца проводится постепенное снижение дозы до 0,125 мг/кг к концу шестого месяца и полной отмены к концу девятого.

При отсутствии эффекта или прогрессировании болезни на фоне лечения рекомендуется комбинированная терапия ГКС и цитостатиками. Из группы цитостатических средств используются азатиоприн (2 мг/кг в сутки; максимальная доза — 150 мг в сутки; лечение начинают с 25 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы) или циклофосфамид (2 мг/кг в сутки; максимальная доза — 150 мг в сутки; лечение начинают с 25 мг, увеличивая дозу на 25 мг каждые 2 недели до достижения максимальной дозы).

Вместе с тем наш опыт показывает, что из-за побочных действий (тромбоцитопения) только единицы больных достигают максимальной дозы препарата. Обычная лечебная доза составляет в среднем 100 мг в сутки как для азатиоприна, так и для циклофосфамида.

Метотрексат вследствие потенциального пневмотоксического действия, циклоспорин А и хлорамбуцил из-за общей токсичности при интерстициальных заболеваниях легких не рекомендуются.

Важнейшим компонентом лечебного процесса является мониторинг нежелательных эффектов терапии.

До начала терапии пациенты должны быть информированы о потенциальном риске и побочных эффектах кортикостероидной и цитостатической терапии. Большинство больных переносят терапию

ГКС удовлетворительно. Однако у части пациентов (в основном при использовании высоких доз) развиваются побочные эффекты и осложнения, такие как пептическая язва желудка, катаракта, повышение внутриглазного давления, гипертонзия, эндокринные и метаболические нарушения (ожирение, лунообразность лица, расстройство менструального цикла, импотенция, гипергликемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, вторичная недостаточность надпочечников). Серьезными осложнениями являются повреждение костно-мышечной системы — остеопороз, компрессионные переломы позвоночника, асептический некроз головки бедренной и плечевой кости, миопатия. В более поздние сроки лечения могут повреждаться диафрагмальная и межреберные мышцы, что осложняет оценку эффективности терапии. Психические нарушения включают эйфорию, депрессию, у пожилых людей может развиваться психоз. Особое значение имеют методы профилактики остеопороза у женщин в период менопаузы, у которых даже относительно короткий курс терапии ГКС (от 3 до 6 мес) может вызвать уменьшение костной массы.

Лечение циклофосфамидом и азатиоприном требует еженедельного контроля количества лейкоцитов и тромбоцитов крови. Если количество лейкоцитов уменьшается до уровня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а содержание тромбоцитов — ниже $100\ 000/\text{мм}^3$, лечение следует приостановить или немедленно уменьшить дозу на 50%. Контроль темпов восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов проводится еженедельно. Если восстановления не наблюдается, цитостатики следует отменить до достижения нормализации клеточного состава крови.

Азатиоприн характеризуется более выраженным гепатотоксическим действием. В связи с этим пациентам, принимающим азатиоприн, необходимо ежемесячно определять уровень трансаминаз. Лечение следует приостановить или уменьшить дозу в случаях, когда содержание аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза превышает нормальный уровень.

У больных, принимающих циклофосфамид, иногда развивается геморрагический цистит. С целью его профилактики рекомендуется обильное питье с ежедневным контролем количества эритроцитов в моче.

Таким образом, терапия ГКС и цитостатиками сопряжена с риском развития серьезных побочных явлений и осложнений. В связи с этим и лечащий врач, и больной должны быть готовы к возможным нежелательным эффектам терапии. При этом необходимо учесть, что нет универсальных схем борьбы с нежелательными эффектами кортикостероидной и цитостатической терапии. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, и только искусство врача, понимание и терпение больного могут быть залогом успеха.

Литература

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
2. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство [Текст] / Под ред. Н.А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
3. Фешенко Ю.И. Саркоидоз органів дихання: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю.И. Фешенко, Л.М. Процик, Ю.О. Черненко // Укр. пульмонол. журнал. — 2006. — № 3 — С. 5-10.
4. Шмелев Е.И. Саркоидоз [Текст] / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. — № 2. — С. 3-10.
5. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646-664.
6. Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis [Text] / G.W. Hunninghake et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999. — Vol. 16. — P. 149-173.
7. James D.G. Epidemiology [Text] / D.G. James, ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York: Marcel Dekker Inc., 1994.

Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения

По материалам научно-практической конференции «ХОЗЛ — пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», 18 марта 2010 года, г. Киев

О возможностях применения донаторов оксида азота в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями легочного кровообращения, рассказал доктор медицинских наук, профессор Анатолий Иванович Ячник (ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»), доклад которого прозвучал на научно-практической конференции «ХОЗЛ — пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», состоявшейся 18 марта в Киеве.



Вторая половина XX столетия ознаменовалась новыми открытиями в области медицины и физиологии: в кардиологии группу известных и эффективных препаратов (нитраты, сиднонимины) дополнили селективные β -блокаторы; были открыты и изучены свойства новых вазоактивных соединений, синтезируемых в организме человека, существенно изменилась оценка роли таких факторов жизнедеятельности человека; как физические нагрузки, стресс, гипоксия. Что может объединять эти различные по своей сути факторы и состояния? Ответ один — оксид азота.

Активный интерес к роли оксида азота в организме животных и человека возник в середине 80-х годов прошлого столетия, и уже через несколько лет было открыто немало важнейших физиологических функций этой молекулы. В 1992 г. она была названа журналом Science молекулой года, а в 1998 г. трою американских ученых Роберт Ферчготт, Ферид Мюррад и Луис Игнарро получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы.

К NO-зависимым физиологическим процессам сегодня относят релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, передачу нервных импульсов, высшую нервную деятельность (память, обучение), выделение гистамина тучными клетками, перистальтику кишечника, эректильную функцию, активность натуральных киллеров. И это далеко неполный список.

Влиять на метаболизм оксида азота в организме человека в настоящее время можно с помощью лекарственных средств трех групп:

— донаторы оксида азота: нитраты (нитроглицерин), неорганические нитросоединения (натрия нитрит), сиднонимины (молсидомин, линсидомин), L-аргинин;

— стимуляторы синтеза оксида азота: β -адреноблокатор небиволол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, интерфероны, препараты магния, блокаторы M-холинорецепторов, динитрозильные комплексы железа и др.;

— ингибиторы синтеза оксида азота: глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и др.

При этом наибольшее внимание уделяется такому донатору оксида азота, как L-аргинин, так как эта частично незаменимая аминокислота является единственным субстратом для синтеза оксида азота в организме человека.

Кардиология — одно из наиболее перспективных направлений, в котором применяются лекарственные средства, влияющие на метаболизм оксида азота, так как NO является физиологическим ангиопротектором и вазодилататором. Механизм физиологической ангиопротекции NO: снижение адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и их повреждающего действия на эндотелий сосудов; снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и патологического ремоделирования стенки сосуда; угнетение агрегации

тромбоцитов и пристеночного тромбообразования. Механизм физиологической вазодилатации NO: образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез цГМФ, который в свою очередь обуславливает вазодилатацию.

В пульмонологии L-аргинин используют при следующих нозологических формах: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия, послеоперационная легочная гипертензия, легочная гипертензия новорожденных, легочная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия и узелковый периартериит). В ряде крупных исследований было показано, что применение L-аргинина у больных с легочной гипертензией способствует снижению систолического давления в легочной артерии более чем на 20%, среднего давления в ней — на 9% и более, легочного сосудистого сопротивления — более чем на 15%.

В Украине представлено несколько препаратов L-аргинина. Особого внимания среди них заслуживает Тивортин («Юрия-Фарм», Украина), содержащий оптимальную суточную дозу L-аргинина.

К областям лечебного применения Тивортин относится:

— кардиология и ангиология (атеросклероз сосудов сердца и головного мозга, атеросклероз периферических сосудов, в том числе с проявлениями перемежающейся хромоты, диабетическая ангиопатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, состояния после перенесенных острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, миокардиопатия, хроническая сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия, стенокардия);

— пульмонология (идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия);

— гепатология (острый и хронический гепатит различной этиологии);

— акушерство (задержка развития плода и преэклампсия).

Тивортин представляет собой 4,2% раствор L-аргинина гидрохлорида для инфузий (100 мл), Тивортин аспарат — раствор для приема внутрь (во флаконах по 100 и 200 мл), 5 мл которого содержит 1 г L-аргинина аспартата.

Две формы выпуска позволяют проводить более удобную для пациентов ступенчатую схему лечения донаторами оксида азота (переход с парентерального введения препарата на пероральный), которая без ущерба для клинической эффективности позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре и продолжить лечение в амбулаторных условиях. Схема лечения при этом выглядит следующим образом:

— 1-й этап: Тивортин 4,2% раствор для инфузий 100 мл в/в капельно в течение 7-10 дней;

— 2-й этап: Тивортин аспарат по 5 мл перорально 3-8 раз в сутки в течение 8-15 дней.

При необходимости длительность лечения может быть продолжена, например при постэмболической легочной гипертензии курс лечения составляет 2-3 месяца.

Подготовил Вячеслав Клиимчук

