

## Е. А. Меренкова, Н. А. Власова РЕЦИДИВЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

### РЕЦИДИВЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГЕНЬ

Е. О. Меренкова, Н. А. Власова

Резюме

Саркоидоз — це мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоідноклітинних гранулом. Патологічний процес може вражати очі, шкіру, печінку, селезінку, лімфатичні вузли, слинні залози, серце, нервову систему, м'язи, кістки та інші органи, але більш ніж в 90 % випадків спостерігається ураження легень. Причина саркоїдозу невідома, тому лікування спрямоване проти гранульоматозного запалення.

Однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень є висока частота рецидивів захворювання, за даними різних авторів, у 15–68 % хворих. Настільки значний розкид показника частоти рецидивів пов'язаний із багатьма факторами: формою і стадією процесу, ступенем залучення інших органів та систем, супутніми фоновими захворюваннями та ін. Поряд з цим важливе значення в розвитку рецидивів має характер і тривалість попередньої специфічної терапії хворих.

У статті представлені дані літератури, які свідчать про те, що рецидиви саркоїдозу достовірно частіше розвиваються після проведення тривалої глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії і тривалому застосуванню антицитокінового препарату інфліксимабу. На відміну від ГКС та інфліксимабу, застосування препарату другої лінії метотрексату значно рідше пов'язане з рецидивами. Про це свідчать результати нечисленних досліджень, в тому числі проведених і за участю авторів статті, з вивчення найближчих і віддалених результатів застосування терапії метотрексатом хворих, що мають протипоказання до призначення ГКС. Разом з тим, автори підкреслюють, що отримані результати мають попередній характер і вимагають подальших спостережень.

**Ключові слова:** саркоїдоз легень, глюкокортикостероїди, метотрексат, інфліксимаб, рецидиви.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 2. С. 67–70.

Меренкова Євгенія Олександрівна  
ДУ «Национальний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
Клініко-функціональне відділення  
Старший науковий співробітник  
Доктор мед. наук  
10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна  
Тел./факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

### RELAPSES IN PULMONARY SARCOIDOSIS

I. A. Merenkova, N. A. Vlasova

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown cause, characterized by the formation of non-caseous epithelioid-cell granulomas in affected organs. The disease can involve the eyes, skin, liver, spleen, lymphatic nodes, saliva glands, heart, nervous system, muscles, bones and other organs. But in more than 90 % of cases the lungs are affected. The cause of sarcoidosis remains unknown; thus the therapy is aimed against granulomatous inflammation.

One of the most challenging problems of sarcoidosis therapy is high rate of relapses, which are occurring according to different authors in 15–68 % of patients. Such a significant variation is due to many factors, for instance, the form and the stage of disease, grade of other organs and systems involvement, concomitant conditions etc. Along with this the type and the duration of specific treatment is of great importance.

Current review presents the literature data, suggesting the significantly more often occurrence of relapses in association with long-term glucocorticosteroid (GCS) therapy and use of anti-cytokine medication infliximab. Unlike GCS and infliximab a second-line medication methotrexate cause the relapses much more rarely. This is confirmed by few studies, including those done by the authors of this article, dedicated to both short and long-term outcomes of methotrexate therapy in patients with contraindications for use of GCS. At the same time, the authors underline that these data are preliminary and require further investigation.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, methotrexate, infliximab, relapses.

Ukr. Pulmonol. J. 2020; 2: 67–70.

Ievgeniia O. Merenkova  
National institute of phthisiology and pulmonology  
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine  
Senior research assistant  
Doctor of medicine  
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine  
Tel./fax: 38 044270-90-44, merenkova1@gmail.com

Саркоидоз — это мультисистемное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием в пораженных органах неказеозных эпителиоидноклеточных гранулем. Патологический процесс может поражать глаза, кожу, печень, селезенку, лимфатические узлы, слюнные железы, сердце, нервную систему, мышцы, кости и другие органы, но более чем в 90 % случаев имеется поражение легких. Причина саркоидоза неизвестна, поэтому лечение направлено против гранулематозного воспаления.

Основными препаратами для лечения саркоидоза являются глюкокортикостероиды (ГКС), эффективность которых доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [1, 2]. К препаратам первой линии тера-

пии относят также противомаларийные средства. Однако, в связи с их низкой эффективностью, они, как правило, применяются в комбинации с ГКС [3]. Хлорохин и гидроксихлорохин наиболее эффективны для лечения саркоидоза кожи, где они используются в качестве монотерапии или в комбинации с ГКС [4, 5]. В настоящее время в лечении больных саркоидозом чаще применяется гидроксихлорохин, так как он обладает значительно меньшей ретинотоксичностью по сравнению с хлорохином [6]. Другим препаратом первой линии терапии саркоидоза является ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин, который подавляет спонтанную и индуцированную выработку альвеолярными макрофагами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [7, 8] — провоспалительный цитокин, играющий существенную роль в патогенезе саркоидоза. Пентоксифиллин является первым препаратом этой группы, эффективность которого была

изучена при саркоидозе [9]: представлены свидетельства эффективности препарата в дозе 1200 мг / сут как у впервые выявленных больных, так и у рефрактерных к применению ГКС.

К препаратам второй линии терапии больных саркоидозом легких относятся цитостатические иммуносупрессанты, которые назначаются при наличии противопоказаний к ГКС-терапии, в случаях резистентности или развития серьезных нежелательных явлений в процессе применения ГКС [10, 11, 12]. К ним относятся: азатиоприн, лефлуномид, метотрексат и микофенолата мофетил. Из этой группы наиболее эффективным при саркоидозе легких является метотрексат [13, 14, 15, 16, 17].

При неэффективности ГКС и / или иммуносупрессантов следующим этапом терапии саркоидоза является применение антицитокиновых препаратов, которые подавляют TNF- $\alpha$ . К ним относятся инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и голимумаб. Эффективность инфликсимаба и адалимумаба доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [18, 19]. Другие ингибиторы TNF $\alpha$ , такие как этанерцепт и голимумаб, не показали убедительных результатов в лечении больных саркоидозом [20, 21].

Одной из наиболее острых проблем в ведении больных саркоидозом легких является высокая частота рецидивов заболевания. По данным различных авторов, рецидивы наблюдаются у 15–68 % больных [22–24]. Столь значительный разброс показателей связан со многими факторами: формой и стадией процесса, режимом и методом лечения, сопутствующими фоновыми заболеваниями и т. д. Рецидивы чаще всего происходят в течение первого года после спонтанной регрессии или прекращения терапии [22, 24].

В 1986 году С. J. Johns et al. [24] при наблюдении за 181 пациентом выяснили, что рецидивы после окончания лечения ГКС встречаются в 75 % случаев, причем у каждого второго — неоднократные рецидивы. Среди больных, не получавших лечения, частота рецидивов не превышала 51 %.

В 1997 году J. T. Gottlieb и соавт. [23] опубликовали статью, в которой изложили результаты наблюдения за 337 больными с различными стадиями саркоидоза в течение 4 лет. Авторы установили более высокую частоту рецидивов у больных, лечение которых включало ГКС (74 %), по сравнению с пациентами, которые не принимали препараты (8 %). Однако сами авторы были осторожны с выводами и заметили, что, возможно, ГКС были назначены более тяжелым, склонным к рецидивам, больным. Но вместе с тем исследователи не исключили и возможность того, что ГКС при длительном применении могут способствовать увеличению риска рецидивов.

Данные о частоте рецидивов саркоидоза весьма переменчивы. Так, в Санкт-Петербургском противотуберкулезном диспансере под наблюдением находилось 5332 больных саркоидозом, из них 4256 пациентов получали лечение. 1820 больных наблюдались в течение 20 лет, и рецидивы были отмечены в 3,5 % случаев преимущественно у лиц с выраженными остаточными изменениями в легких [25]. Если при саркоидозе I стадии

рецидивы наблюдались в 1,2 % случаев, то при саркоидозе с поражением паренхимы легких и генерализованной форме — 10,7 % [26].

Одной из возможных причин высокой частоты рецидивов при саркоидозе предполагают короткие и незавершенные курсы ГКС-терапии [27–29]. По данным Б. И. Даурова [29, 30] частота рецидивов при длительности терапии 4–6 мес составила 42,2 %, в то время как при курсе лечения более 8 мес — 12,4 %.

Кроме того, назначение ГКС сразу после постановки диагноза саркоидоза является фактором риска более длительной терапии. По данным Vaughan R. P и соавт., у больных, принимавших ГКС с первого визита, общая продолжительность ГКС-терапии была более длительной, не менее двух лет [31]. Недавние генетические исследования показали, что присутствие определенных человеческих антигенов лейкоцитов, таких как Toll-подобные рецепторы, связаны с высокой частотой спонтанной регрессии [32] или хронизацией заболевания [33].

Установлено также, что рецидивы чаще наблюдаются у пациентов, принимавших ГКС в более высоких дозах [34].

Zheng Y. и соавт. проведено исследование по изучению факторов риска саркоидоза легких у больных, получающих ГКС. 96 пациентов получали терапию ГКС [35]. Рецидивы наблюдались у 30 пациентов, их частота составила 31,25 %. После корректировки, многомерный анализ показал, что значимыми предикторами рецидива саркоидоза легких при лечении ГКС были: история курения и увеличение процента циркулирующих нейтрофилов (> 70 %).

В ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» было проведено исследование по изучению частоты рецидивов у 116 больных саркоидозом легких после проведения ГКС терапии и у лиц со спонтанной регрессией заболевания [36, 37]. Отдаленные результаты оценивали на основании результатов клинического обследования и КТ-данных через 6, 12 и 24 месяцев после достижения состояния клинического излечения. Анализ полученных результатов показал, что у больных со спонтанной регрессией (42 чел.) рецидив заболевания наблюдался только у одного пациента (3,7 %) через 24 месяца после клиничко-рентгенологического излечения. В группе больных, которым проводилась ГКС-терапия (74 чел.), рецидивы наблюдались у 32 (43,2 %) пациентов, что многократно превышает аналогичный показатель в группе больных со спонтанной регрессией. При этом большинство случаев рецидивов (65,6 %) регистрируется в первое полугодие после окончания лечебного периода. Полученные данные свидетельствуют о том, что ГКС-терапия является потенциальным фактором риска рецидивов саркоидоза.

В то же время ведутся исследования по определению биомаркеров для прогнозирования рецидива и ремиссии заболевания у пациентов с саркоидозом. Так, Yongzhe Liu с соавт. установили, что у пациентов с саркоидозом легких, имеющих рецидив заболевания после лечения ГКС, количество циркулирующих регуляторных

Т-клеток было значительно увеличено одновременно с уменьшением циркулирующих клеток Th17. В то время как у больных в стойкой ремиссии после отмены ГКС, этого дисбаланса не наблюдалось [38].

Chuling Fang и соавт. проведено ретроспективное исследование по изучению эффективности, переносимости метотрексата в сочетании с ГКС и частоты рецидивов после окончания терапии у 60 больных саркоидозом [39]. У 49 пациентов (81,7 %) отмечали регрессию заболевания. Прием метотрексата был прекращен у 11 пациентов с полным восстановлением прозрачности легочной паренхимы, у двух из них наблюдали рецидив заболевания в течение 15,5 месяцев после отмены препарата.

В ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» было проведено исследование по изучению отдаленных результатов иммуносупрессивной терапии в течение 2 лет после окончания лечения у 15 больных саркоидозом легких с респираторными симптомами и / или нарушениями функции внешнего дыхания [37]. Всем пациентам на первом визите был назначен метотрексат в дозе 10 мг / нед. Причиной назначения препарата было наличие противопоказаний к ГКС-терапии. Продолжительность лечения составила не менее одного года. Анализ отдаленных результатов позволил выявить только один (6,7 %) случай рецидива. Вместе с тем, с нашей точки зрения, полученные результаты носят предварительный характер и требуют дальнейших наблюдений.

В последнее время появились работы по изучению частоты рецидивов после терапии инфликсимабом. Известно, что препарат является эффективным в лечении рефрактерного саркоидоза [18, 40, 41]. Однако лечение инфликсимабом часто прекращают из-за развития аллергических реакций, инфекционных осложнений или из-за высокой стоимости препарата [42]. По данным литературы, больные саркоидозом, которые получали инфликсимаб, имеют очень высокую вероятность рецидива заболевания [43]. В одном исследовании, в котором продолжительность терапии инфликсимабом была 1 год или меньше, у 90,0 % пациентов был рецидив заболевания [44]. Такой же высокий уровень рецидивов был

зарегистрирован при лечении инфликсимабом больных с ревматоидным артритом [45]. Vorselaars A. D. и соавт. [46] провели исследование по изучению терапии инфликсимабом у больных саркоидозом и определению прогностических факторов рецидива. Было обследовано 47 пациентов, у 30 из которых (64,0 %) было поражение легких. Рецидивы после отмены инфликсимаба наблюдались у 29 (62,0 %) из 47 пациентов; 23 из них была повторно назначена терапия инфликсимабом. Средний срок рецидива был 11 месяцев, 25 % рецидивов наблюдалось в течение первых 4 месяцев после отмены препарата.

Приведенные выше данные позволяют предположить, что эти обострения саркоидоза могут быть не рецидивами, а прогрессированием заболевания и болезнь на самом деле никогда не «уходила», а гранулематозный ответ был временно подавлен, пока применялась иммуносупрессивная терапия.

К сожалению, все доступные маркеры для определения активного гранулематозного воспаления, включая сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) [47], результаты сканирования галлия-67 [48] и анализ бронхоальвеолярного лаважа [49] подавляются при эффективной терапии и не являются прогностическими факторами рецидивов. В частности, поглощение галлия-67 быстро подавляется ГКС независимо от эффективности терапии саркоидоза [48].

Таким образом, исходя из данных литературы, можно с уверенностью утверждать, что на частоту рецидивов оказывает влияние характер терапии. Так, после применения ГКС и антицитокиновой терапии, частота рецидивов значительно больше. С наибольшей вероятностью, имеет значение и длительность лечения. В то же время нельзя исключить и влияние других возможных факторов на риск развития рецидива, таких как генетическая предрасположенность, рентгенологическая стадия саркоидоза легких, вовлечение в патологический процесс более одного органа, характер течения заболевания (острое начало, бессимптомное течение или наличие респираторных симптомов), возможная причина развития саркоидоза, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014:19–40.
- Nunes H, Uzunhan Yu, Gille T, et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. Eur. Respir. J. 2012;40:750–765.
- McLoud TC, Epler GR, Gaensler EA, et al. A radiographic classification for sarcoidosis: physiologic correlation. Invest. Radiol. 1982;17:129–138.
- Визель АА, Тюрин ИЕ, Соколина ИА. Лучевая диагностика саркоидоза. Саркоидоз: Монография. Москва: Атмосфера. 2010:98–120.
- Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology. 1993;189:105–109.
- Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, et al. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: «sarcoid galaxy» sign. AJR Am. J. Roentgenol. 2002;178:1389–1393.
- Herraez OI, Orcajo NA, Lopez Gonzalez L. El «cumulo sarcoideo». Un Nuevo signo en tomografía computarizada de torax de alta resolución (The «sarcoid cluster sign». A new sign in high resolution chest CT). Radiología. — 2009;51:495–499.
- Voloudaki AE, Bouros DE, Froudarakis ME, et al. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Acta Radiol. 1996;37:889–892.
- Kirks DR, McCormick VD, Greenspan RH. Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150 patients. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1973;117:777–786.
- Sharma OP, Hewlett R, Gordonson J. Nodular sarcoidosis: an unusual radiographic appearance. Chest. 1973;64:189–192.

## REFERENCES

- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014:19–40.
- Nunes H, Uzunhan Yu, Gille T, et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. Eur. Respir. J. 2012;40:750–765.
- McLoud TC, Epler GR, Gaensler EA, et al. A radiographic classification for sarcoidosis: physiologic correlation. Invest. Radiol. 1982;17:129–138.
- Vizel AA, Tyurin IYe, Sokolina IA. *Luchevaya diagnostika sarkoidoza. Sarkoidoz: Monografiya* (Radiation diagnosis of sarcoidosis. Sarcoidosis: Monograph). Moskva: Atmosfera. 2010:98–120.
- Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. Radiology. 1993;189:105–109.
- Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, et al. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: «sarcoid galaxy» sign. AJR Am. J. Roentgenol. 2002;178:1389–1393.
- Herraez OI, Orcajo NA, Lopez Gonzalez L. El «cumulo sarcoideo». Un Nuevo signo en tomografía computarizada de torax de alta resolución (The «sarcoid cluster sign». A new sign in high resolution chest CT). Radiología. — 2009;51:495–499.
- Voloudaki AE, Bouros DE, Froudarakis ME, et al. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Acta Radiol. 1996;37:889–892.
- Kirks DR, McCormick VD, Greenspan RH. Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150 patients. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1973;117:777–786.
- Sharma OP, Hewlett R, Gordonson J. Nodular sarcoidosis: an unusual radiographic appearance. Chest. 1973;64:189–192.

11. Battesti JP, Saumon G, Valeyre D, et al. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. *Thorax*. 1982;37:448–452.
12. Murdoch J, Muller NL. Pulmonary sarcoidosis: Changes on follow-up CT examination. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992;159:473–477.
13. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology*. 1994;191:675–680.
14. Froudarakis ME, Buoros D, Voloudaki A, et al. Pneumotorax as a first manifestation of sarcoidosis. *Chest*. 1997;112:278–280.
15. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, et al. Imaging in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007;28:102–120.
16. Moller DR. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. *Am. J. Respir. CellMol. Biol.* 2003;21(3):37–41.
11. Battesti JP, Saumon G, Valeyre D, et al. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. *Thorax*. 1982;37:448–452.
12. Murdoch J, Muller NL. Pulmonary sarcoidosis: Changes on follow-up CT examination. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1992;159:473–477.
13. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology*. 1994;191:675–680.
14. Froudarakis ME, Buoros D, Voloudaki A, et al. Pneumotorax as a first manifestation of sarcoidosis. *Chest*. 1997;112:278–280.
15. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, et al. Imaging in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007;28:102–120.
16. Moller DR. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. *Am. J. Respir. CellMol. Biol.* 2003;21(3):37–41.