

САРКОИДОЗ И КУРЕНИЕ: ОТ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ К СОБСТВЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (+7-843-272-16-61; e-mail: tatpulmo@mail.ru)

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (+7-843-272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru)

Реферат. Проведен анализ литературы, посвященной влиянию курения на частоту возникновения и тяжесть течения саркоидоза. Выполнен ретроспективный анализ 329 случаев гистологически доказанного саркоидоза. Установлено, что среди курильщиков саркоидоз встречается реже, но курение отрицательно влияет на функцию дыхания этих больных.

Ключевые слова: саркоидоз, курение, спирометрия.

SARCOIDOSIS AND SMOKING: FROM PUBLICATION ANALYSIS TO ORIGINAL INVESTIGATION

I. YU. VIZEL, A. A. VIZEL

Abstract. The analysis of the literature devoted to influence of smoking on frequency of occurrence and severity of clinical manifestation of sarcoidosis is carried out. The retrospective analysis of 329 cases histologically proved sarcoidosis is made. It is established that among smokers sarcoidosis is found less often, smoking negatively influences function of breath of these patients.

Keywords: sarcoidosis, smoking, spirometry.

Актуальность исследования. Курение сигарет считается ведущей причиной смертей, которые можно было бы предотвратить. Курение приводит к изменениям во многих органах и системах, но прежде всего — в легких. Ведущими последствиями курения являются карцинома легких (КЛ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которые определяют болезненность и смертность среди курильщиков. В большинстве случаев курение отрицательно сказывается на органах дыхания, однако имеются данные, что среди постоянно курящих людей саркоидоз выявляется редко (Murin S. et al., 2000). В 1986 г. исследователи из США показали, что саркоидоз достоверно реже встречался среди курящих (21,9%) по сравнению с общей популяцией (Douglas J., 1986). В 1988 г. было высказано предположение о том, что курение либо уменьшает вероятность развития саркоидоза, либо уменьшает выраженность его проявлений настолько, что больные не обращаются за помощью. При изучении 64 случаев вновь выявленного саркоидоза было установлено, что курение встречалось достоверно реже (30%), чем в группе контроля (46%), однако течение саркоидоза у курильщиков не было более легким в течение первого года наблюдения. Курение сигарет было связано с существенным увеличением уровня АПФ и количества CD₈⁺-лимфоцитов (но не CD₄⁺) в бронхоальвеолярном лаваже, что обеспечивало более низкое соотношение CD₄/CD₈ у курящих. Работа подтвердила предположение, что у курящих, особенно с существенным накоплением альвеолярных макрофагов в респираторном тракте, менее вероятно возникновение саркоидоза (Valeyre D.

et al., 1988). Сравнение 60 больных саркоидозом с 60 здоровыми добровольцами, проведенное в Хорватии, показало, что курение, возможно, имеет протективное влияние на возникновение саркоидоза, однако не облегчает течения и исходов болезни (Peros-Golubicić T., Ljubić S., 1995).

Во Фрайбурге при оценке влияния курения на демографические данные, функцию легких и данные БАЛ было установлено, что больные саркоидозом реже были курильщиками, а курильщики с саркоидозом были моложе, чем некурящие. Имело место отрицательное влияние курения на изменения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с увеличением возраста, чего не было среди некурящих. Было высказано предположение о протективном влиянии курения на развитие саркоидоза, поскольку в жидкости БАЛ у куривших было ниже содержание альбумина и тенденция к меньшей выраженности лимфоцитоза и альвеолита, чем у некурящих (Schildge J., 2003). Румынские пульмонологи обследовали 317 больных саркоидозом в течение 1998—2004 гг. и отметили, что курильщиками были только 25,9% (Ionita D. et al., 2006).

Интересно, что курение является фактором риска развития легочного гистиоцитоза Х. 90% пациентов с гистиоцитозом Х были курильщиками, в контрольной группе — 46%, а среди куривших доля саркоидоза составила только 31%. Количество макрофагов у курящих больных саркоидозом было значительно меньше, чем у здоровых курильщиков (Hance A.J. et al., 1986). Различие в ответе на курение больных гистиоцитозом Х и саркоидозом пульмонологи из Медицинского университета центра Фрайбурга (Германия) связывали с

противоположной динамикой уровня остеопоэтина, зависящего от экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Prasse A. et al., 2009). Шведские ученые исследовали легочный клиренс диэтилентриаминпентауксусной кислоты, меченной ^{99m}Tc (^{99m}Tc -ДТРА) у курящих больных саркоидозом и у курильщиков без саркоидоза и других болезней. Исследование клиренса проводили более 180 мин, т.е. дольше, чем обычно. У курящих больных саркоидозом скорость элиминации ^{99m}Tc -ДТРА была достоверно выше на этапе медленного компонента в сравнении со здоровыми курильщиками (Bradvik I. et al., 2002).

Известно, что никотин является мощным модификатором воспалительного ответа, но специально проведенное в Швеции исследование показало, что этот эффект проявлялся только при курении сигарет, его не было при использовании нюхательного табака. Они отметили, что постоянное курение в 2,1 раза повышало вероятность развития ревматоидного артрита, в 1,5 раза — болезни Крона, в 1,9 раза — рассеянного склероза и в 1,3 раза — язвенного колита, но в то же время в 2 раза снижало риск развития саркоидоза по сравнению с некурящими людьми. В той же популяции постоянное использование нюхательного табака не имело достоверного влияния ни на одно из изученных заболеваний (для саркоидоза RR) (Carlens C. et al., 2010). Исследования начала XIX в. привели к пониманию важности взаимодействия между нервной системой и воспалительным ответом на молекулярном уровне, особенно никотиновом противовоспалительном пути, опосредованном ацетилхолином (ACh), зависящим от альфа7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7\text{nAChR}$). Агонистом $\alpha 7\text{nAChR}$ является никотин, исследования которого при лечении воспаления слизистых оболочек вызывают дебаты, особенно при воспалении толстого кишечника. Понимание никотинового противовоспалительного пути и других эндогенных противовоспалительных механизмов открывает путь для развития более совершенных и специфических подходов к лечению таких воспалительных заболеваний, как периодонтит, псориаз, саркоидоз и язвенный колит (Scott D.A., Martin M., 2006). Более того, на официальном сайте клинических исследований представлена работа, начатая в 2008 г., по оценке влияния пластыря с никотином на течение саркоидоза [<http://www.clinicaltrials.gov/CT00701207>, Университет Огайо (США)] посредством влияния на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Основанием к проведению этого исследования было положение о том, что никотин — основной компонент табачного дыма — сильно подавляет иммунную систему и уменьшает тип воспаления, характерный для саркоидоза легких. Было предположено, что лечение никотином посредством применения кожного пластыря способно уменьшить тяжесть течения легочного саркоидоза, улучшить функцию внешнего дыхания (ФВД), рентгенологическую картину и выраженность воспалительного процесса. Авторы отметили, что если их гипотеза будет подтверждена на малой выборке больных, то они предпримут дополнительные исследования на больших группах для прогнозирования ответа на никотин и никотиноподобные средства. Если никотин окажется эффективным в лечении саркоидоза, то он сможет заместить существующие средства лечения, которые оказываются неэффективными и обладают значительными побочными эффектами. Длительность лечения в этом исследовании составляла 3 мес. Оце-

нивали общие признаки воспаления и экспрессию $\beta 7\text{nAChR}$ на моноцитах/макрофагах, взятых из периферической крови/легких, и ее корреляцию с тяжестью саркоидоза легких.

Если ряд работ указывал на более редкую частоту саркоидоза у курильщиков, то другие работы указывали, что вновь выявленные курящие больные саркоидозом имели более тяжелое состояние: более низкие значения ФВД, более частые интерстициальные изменения, более высокий уровень нейтрофилов в жидкости БАЛ. У злостных курильщиков в Румынии диагноз ставился поздно, поскольку саркоидоз скрывал другие симптомы (Ionita D. et al., 2006). Негативное влияние курения на данные спирометрии и резонансно-компьютерной томографии (РКТ) больных саркоидозом было доказано радиологами медицинской школы университета Куруме (Япония). У курильщиков была больше распространенность эмфиземы и воздушной ловушки, чем у некурящих; курение сигарет было главной детерминантой снижения СОС_{25-75} и МОС_{50} (Terasaki H. et al., 2005).

Редкость саркоидоза среди курильщиков и отягчающее влияние курения на состояние пациентов создают интригу, делающую изучение курения при саркоидозе актуальной проблемой. В связи с этим мы провели ретроспективный анализ больных в собственной базе клинических наблюдений для оценки частоты и значимости курения у больных саркоидозом.

Материал и методы. Было обследовано 329 больных с гистологически доказанным внутригрудным саркоидозом (33,1% — мужчины и 66,9% — женщины), средний возраст которых составил ($42,3 \pm 0,62$) года (от 15 до 76 лет). В 57,4% случаев диагноз был подтвержден при видеоторакоскопической операции, в 20,1% случаев — во время проведения бронхоскопии, в 12,2% случаев — при открытой биопсии легких, у 5,8% больных было проведено удаление периферического лимфатического узла, в 3,6% случаев была выполнена биопсия кожи, и в 0,9% случаев — биопсия другого органа (1 — узел щитовидной железы, 2 — селезенки). В 85,4% случаев в биоптатах патологи описывали неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы, в 9,7% случаев в материале, полученном при бронхоскопии, находили скопления эпителиоидных клеток, в 2,1% случаев — гигантские клетки Пирогова—Лангханса, в 2,7% случаев эпителиоидноклеточные гранулемы имели признаки некроза без казеоза.

В соответствии с рентгенологической картиной у 110 больных было поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), у 193 — поражение ВГЛУ и изменения в легких, у 22 — диссеминация и интерстициальные изменения в легких без поражения ВГЛУ, у 3 больных преобладали распространенные фиброзные изменения в легких, и у одного пациента был диагностирован изолированный саркоидоз плевры. Синдром Лефгрена встретился у 70 (21,2%) больных. У 5 больных был одновременно выявлен саркоидоз кожи. У одного больного в период выявления был изолированный паралич лицевого нерва, который быстро прошел; у 2 пациентов была периферическая нейропатия, характерная для саркоидоза. Всем больным была проведена спирометрия форсированного выдоха.

Результаты и их обсуждение. Средние значения параметров спирограммы были в пределах нормы.

Так, ЖЕЛ составила (94,4±1,0)% от должной, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — (93,8±1,1)% от должного, индекс Вотчала—Тиффно — (80,8±0,5)%, пиковая скорость выдоха (ПСВ) — (100,9±1,5)% от должной, мгновенные скорости на уровне 25, 50 и 75% от начала форсированного выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) — (97,8±1,6)%, (81,1±1,6)% и (68,4±1,8)% от должных соответственно, а средняя скорость на участке 25—75% (СОС₂₅₋₇₅) — (83,3±1,7)% от должной. Около 80% больных саркоидозом не имели нарушений функции дыхания. Однако у 21,9% пациентов ЖЕЛ была ниже 80%, а ОФВ₁ — у 23,7% больных. Наиболее часто снижалась МОС₇₅ — в 44,4% случаев была ниже 60% от должной.

Была предпринята попытка оценить факторы, приведшие к нарушениям ФВД на этапе первого обращения больного саркоидозом к врачу.

При разделении больных по рентгенологическим стадиям саркоидоза сравнение средних значений между больными с I, II и III стадиями различий не выявило. Достоверно более низкие значения ЖЕЛ [(78,5±4,1)% от должного], ПСВ [(71,1±1,6)% от должной] и МОС₂₅ [(69,6±4,3)% от должной] имели место у 3 больных с IV стадией в сравнении с I стадией. При I стадии саркоидоза у больных с синдромом Лефгрена достоверно ниже были ЖЕЛ, ОФВ₁ и МОС₇₅ ($p < 0,01$). При II стадии синдром Лефгрена не приводил к достоверному ухудшению параметров спирометрии форсированного выдоха.

Среди обследованных больных саркоидозом 70,2% никогда не курили, 19,1% курили ранее и бросили, 3% пациентов курили до 5 лет, и 7,6% были курильщиками со стажем более 5 лет. При сравнении не куривших никогда с курильщиками со стажем 5 лет и более было выявлено достоверное снижение индекса Вотчала—Тиффно — (81,1±0,6)% и (76,1±2,0)% ($p < 0,05$). Частота снижения индекса Вотчала—Тиффно ниже 70% среди курильщиков составляла 20%, а среди некурящих — 10,8% ($p > 0,1$). МОС₇₅ — показатель, наиболее часто снижающийся при саркоидозе, достоверных различий не имел. При делении больных по стадиям саркоидоза это снижение было значимым только при II и III стадиях, тогда как при I стадии курение не приводило к снижению индекса Вотчала—Тиффно вне зависимости от наличия синдрома Лефгрена.

Частота развития различных стадий саркоидоза у куривших и некурящих не различалась. Преобладала II стадия — 55,8% среди никогда не куривших и 68,0% — среди курильщиков со стажем 5 лет и более. Синдром Лефгрена среди курильщиков встречался в 3 раза реже, чем у некурящих — 8% и 23,8% соответственно ($p < 0,05$).

Среди больных саркоидозом, куривших более 5 лет, синдром Лефгрена приводил к более низким значениям ЖЕЛ и МОС₇₅ в сравнении с курившими пациентами без этого синдрома [(79,2±5,6)% против (98,4±3,4)% и (44,0±3,78)% против (76,9±4,8)% от должных соответственно, $p < 0,05$]. Среди больных саркоидозом без синдрома Лефгрена курение 5 и более лет приводило к достоверному снижению индекса Вотчала—Тиффно с (81,1±0,7)% до (75,8±2,2)% ($p < 0,05$), тогда как при наличии этого синдрома этих различий не было.

Выводы. Частота постоянного курения в течение 5 лет и более на момент выявления саркоидоза ока-

залась ниже литературных данных — 7,6%, однако суммирование экс-курильщиков и курильщиков с малым стажем приводило к величине, соответствующей данным других авторов, — 29,7% (что существенно меньше, чем в общей популяции). Курение отрицательно влияло на параметры дыхания больных саркоидозом. Исследование позволило прийти к следующим выводам:

1. Курение не оказало влияния на частоту развития той или иной стадии саркоидоза.

2. Среди курильщиков в 3 раза реже встречалось острое течение саркоидоза — синдром Лефгрена.

3. Курение приводило к достоверному снижению индекса Вотчала—Тиффно у больных саркоидозом.

4. Среди курильщиков с синдромом Лефгрена достоверно ниже были ЖЕЛ и МОС₇₅ в сравнении с курившими пациентами без этого синдрома.

5. Вне зависимости от курения IV стадия саркоидоза и синдром Лефгрена при I стадии были факторами, приводившими к снижению параметров спирограммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bradvik, I. Kinetics of lung clearance of 99mTc-DTPA in smoking patients with sarcoidosis compared to healthy smokers / I. Bradvik, P. Wollmer, E. Evander [et al.] // *Respir. Med.* — 2002. — Vol. 96, № 5. — P. 317—321.
2. Carlens, C. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases / C. Carlens, M.P. Hergens, J. Grunewald [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181, № 11. — P. 1217—1222.
3. Douglas, J. Sarcoidosis a disorder commoner in non-smoker? / J. Douglas, W. Middleton, J. Gaddie [et al.] // *Thorax.* — 1986. — Vol. 41, № 10. — P. 767—791.
4. Hance, A.J. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis / A.J. Hance, F. Bassett, G. Saumon [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 465. — P. 643—656.
5. Ionita, D. Smoking is associated with more serious forms of pulmonary sarcoidosis / D. Ionita, C. Cilt, N. Bisca [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2006. — Vol. 28, suppl. 50. — Ref. E3140.
6. Murin, S. Other smoking-affected pulmonary diseases / S. Murin, K.S. Bilello, R. Matthay // *Clin. Chest Med.* — 2000. — Vol. 21, № 1. — P. 121—137.
7. Peros-Golubicic, T. Cigarette smoking and sarcoidosis / T. Peros-Golubicic, S. Ljubic // *Acta. Med. Croatica.* — 1995. — Vol. 49, № 4/5. — P. 187—193.
8. Prasse, A. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases / A. Prasse, M. Stahl, G. Schulz [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2009. — Vol. 174, № 5. — P. 1683—1691.
9. Schildge, J. The influence of smoking on clinical manifestation and composition of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis / J. Schildge // *Pneumologie.* — 2003. — Vol. 57, № 10. — P. 585—590.
10. Scott, D.A. Exploitation of the nicotinic anti-inflammatory pathway for the treatment of epithelial inflammatory diseases / D.A. Scott, M. Martin // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 46. — P. 745—749.
11. Terasaki, H. Pulmonary sarcoidosis: comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers / H. Terasaki, K. Fujimoto, N.L. Müller [et al.] // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2005. — Vol. 185, № 2. — P. 333—338.
12. Valeyre, D. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease / D. Valeyre, P. Soler, C. Clerici [et al.] // *Thorax.* — 1988. — Vol. 43, № 7. — P. 516—524.