

Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии

С целью изучения частоты противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов (ГКС), серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных с впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких обследованы 185 пациентов. В результате установлено, что в среднем каждому восьмому больному с впервые выявленным саркоидозом II–III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии в связи с наличием противопоказаний к применению ГКС. В ходе ГКС-терапии потребность в лечении иммуносупрессантами возрастает в связи с серьезными побочными действиями препарата, а также по причине резистентности к ГКС-терапии в среднем до 32,4 %. То есть каждому третьему пациенту на разных этапах лечения необходимо назначение иммуносупрессантов.

Изучение эффективности и переносимости метотрексата проведено у 33 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Применение метотрексата в лечении больных, имеющих противопоказания к проведению ГКС-терапии, позволяет достичь к концу 6-го месяца лечебного периода клинического излечения или регрессии процесса в среднем у 84 % больных. У пациентов с саркоидозом, резистентным к ГКС, монотерапия метотрексатом в большинстве случаев (71 %) является неэффективной, что обуславливает необходимость изучения возможности комбинированного применения метотрексата и других препаратов первой линии.

Серьезные побочные действия метотрексата, потребовавшие отмены препарата, наблюдались в двух случаях (лекарственно-индуцированный пневмонит и четырехкратное повышение уровня АЛТ в крови). В целом иммуносупрессивная терапия больных саркоидозом органов дыхания с использованием метотрексата в дозе 10 мг/нед характеризовалась удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова:

саркоидоз органов дыхания, глюкокортикостероиды, метотрексат, эффективность, переносимость.

Основными препаратами в лечении саркоидоза являются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [5, 11]. Их эффективность доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [8, 9], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучшении показателей легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС. В среднем около 50 % больных саркоидозом (от 30 до 80 %) принимают лечение с использованием ГКС [4, 10].

Показаниями к назначению ГКС-терапии являются все случаи впервые выявленного саркоидоза с поражением паренхимы легких (II и



**В.К. Гаврисюк,
Е.А. Меренкова,
Г.Л. Гуменюк,
О.В. Быченко,
Я.А. Дзюблик,
С.И. Лещенко,
А.И. Ячник,
Е.А. Беренда,
Н.Д. Морская,
О.В. Страфун,
О.В. Шадрина**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Гаврисюк
Володимир Костянтинович**
д. мед. н., проф.,
зав. клініко-функціонального відділу

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 270-35-59
E-mail: gavrysiuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
20 вересня 2016 р.

III стадии) независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания, а также редкие случаи саркоидоза I стадии (изолированная прикорневая лимфаденопатия) в сочетании с поражением сердца, центральной нервной системы и глаз [1].

ГКС не назначаются больным с впервые выявленным саркоидозом I стадии, в том числе в сочетании с суставным синдромом и узловатой эритемой (синдром Леффрена) [3].

У пациентов трех категорий проведение ГКС-терапии является невозможным. К первой из них относятся больные с наличием противопоказаний к лечению ГКС, ко второй – пациенты с серьезными побочными действиями ГКС, требующими отмены препарата, к третьей – больные с резистентностью к ГКС-терапии [3].

Противопоказаниями к назначению ГКС являются: аллергия к синтетическим стероидам, сахарный диабет, остеопороз, переломы, асептический некроз костей, тяжелая артериальная гипертензия, глаукома, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбофлебиты, системные микозы, хроническая гнойная инфекция, туберкулез, вирусные инфекции, системный микоз, психические заболевания, синдром Кушинга, тромбоэмболический синдром [3].

К серьезным побочным действиям, требующим отмены ГКС, относятся: аллергия к синтетическим стероидам, остеопороз, переломы, асептический некроз костей, стероидный диабет, стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, психозы, симптомы менингизма, эйфория, депрессия, бессонница, стероидный васкулит, обострение хронических инфекций, в том числе туберкулеза, присоединение вторичной инфекции, задняя субкапсулярная катаракта, глаукома [3].

Резистентность к ГКС-терапии подразделяется на *абсолютную* и *относительную*.

К случаям абсолютной резистентности относятся: 1) больные с признаками прогрессирования саркоидоза через 3 мес лечения метилпреднизолоном (МП) в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение первого месяца с последующим ее снижением до 0,2 мг/кг/сут к концу третьего месяца; 2) пациенты с отсутствием признаков регрессии через 6 мес лечения по схеме: МП в течение первых 3 мес терапии в указанном выше режиме, МП в течение последующих 3 мес в дозе 0,2 мг/кг/сут в сочетании с гидроксихлорохином по 200 мг 2 раза в сутки (подробно алгоритм лечения больных саркоидозом, дозы и режимы ГКС- и иммуносупрессивной терапии изложены нами

ранее [2]). Таким образом, абсолютная резистентность означает отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании адекватных доз препаратов и режимов терапии.

Относительная резистентность к ГКС-терапии констатируется в случаях прогрессирования или стабилизации процесса при снижении дозы МП до поддерживающей (0,1 мг/кг/сут) при наличии признаков регрессии на этапах стартовой терапии при использовании первоначально более высоких доз МП.

В случаях наличия противопоказаний, серьезных побочных действий и резистентности к ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммуносупрессанты: метотрексат, азатиоприн и лефлуномид [3].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют сведения о частоте противопоказаний, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных с впервые выявленным саркоидозом II и III стадии, в связи с чем не известны истинные показатели эффективности ГКС-терапии, а также не установлена реальная потребность в иммуносупрессивной терапии.

Частота противопоказаний к назначению ГКС, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных с впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких

Обследованы 185 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких: 80 мужчин (43,2 %) и 105 женщин (56,8 %) в возрасте от 20 до 67 лет ((42,3 ± 0,8) года). II стадия заболевания была установлена у 173 (93,5 %) больных, III стадия – у 12 (6,5 %). У всех пациентов диагноз саркоидоза органов дыхания был верифицирован результатами компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

При отборе больных строго придерживались двух принципов: во-первых, в исследование включались пациенты только с впервые выявленным саркоидозом без какой-либо предшествующей специфической терапии; во-вторых, важным критерием отбора, позволяющим с максимальной возможностью исключить больных с длительно текущим процессом, было отсутствие КТ-признаков интерстициального фиброза легких.

В табл. 1 представлено распределение больных в зависимости от состава фармакотерапии. Глюкокортикостероидная (метилпреднизолон) и иммуносупрессивная (метотрексат) терапия проводилась в соответствии с положениями

Таблиця 1. Распределение больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II—III стадии в зависимости от состава фармакотерапии

Категория больных в зависимости от состава фармакотерапии	Количество больных	
	Абс.	%
Иммуносупрессивная терапия в связи с противопоказаниями к ГКС	23	12,4
Иммуносупрессивная терапия в связи с серьезными побочными действиями ГКС	5	2,7
Иммуносупрессивная терапия в связи с резистентностью к лечению ГКС	32	17,3
ГКС-терапия (успешная)	125	67,6
Всего пациентов с впервые выявленным саркоидозом II—III стадии	185	100

Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз» [3].

У 23 (12,4 %) пациентов иммуносупрессивная терапия применялась в качестве стартовой в связи с наличием противопоказаний к назначению ГКС: гипертонической болезни в сочетании с ожирением (9 пациентов), сахарного диабета II типа (7), ожирения II—III степени (6), язвенной болезни желудка (1).

Серьезные побочные действия ГКС развились у 5 пациентов, что явилось причиной отмены метилпреднизолона и назначения метотрексата. У 4 больных (3 женщины в возрасте 47 лет и старше и 1 мужчина 37 лет) причиной отмены ГКС был остеопороз. Диагноз был подтвержден в специализированных ортопедических учреждениях на основании рентгенологических данных, а также результатов денситометрии. Больным была назначена специфическая терапия. Причиной отмены ГКС у пятого пациента (мужчина 33 лет) было развитие сахарного диабета на фоне длительного лечения метилпреднизолоном.

Наиболее частой причиной назначения метотрексата была резистентность к ГКС-терапии (32 больных — 17,3 %). При этом у 9 пациентов отмечалась абсолютная резистентность, у 23 — относительная.

Таким образом, ГКС-терапия, проведенная на протяжении не менее 12 мес с достижением клинического излечения, подтвержденного данными КТВР, была успешно завершена только у 125 больных (67,6 %).

У 60 пациентов (32,4 %) в связи с противопоказаниями к назначению, серьезными побочными действиями и резистентностью к лечению ГКС была применена иммуносупрессивная терапия, при этом у 23 (12,4 %) она имела стартовый характер.

Необходимо отметить, что такие высокие цифры потребности в иммуносупрессивной

терапии больных с впервые выявленным саркоидозом II—III стадии явились в значительной мере неожиданными для авторов работы. Вместе с тем, принимая во внимание жесткие критерии отбора больных (только впервые выявленные случаи без какой-либо предшествующей специфической терапии, отсутствие КТ-признаков интерстициального фиброза легких), можно сделать следующие выводы.

1. На этапе установления диагноза саркоидоза с поражением паренхимы легких в среднем каждый восьмой пациент требует назначения иммуносупрессивной терапии в связи с наличием противопоказаний к применению ГКС.
2. В ходе ГКС-терапии потребность в лечении иммуносупрессантами возрастает в связи с серьезными побочными действиями препарата, а также по причине резистентности к ГКС-терапии в среднем до 32,4 %. То есть каждый третий пациент на разных этапах лечения требует назначения иммуносупрессантов.

Работы по изучению эффективности иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны, проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата на малочисленной группе больных (24 чел.) [6]. Экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) проведен анализ сведений литературы об эффективности метотрексата в ограниченных сериях наблюдений и разработаны общие рекомендации по его применению [7].

С целью изучения эффективности и переносимости метотрексата у больных с противопоказаниями к применению ГКС и у пациентов с резистентностью к ГКС-терапии проведен анализ результатов лечения 33 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. 19 больным метотрексат был назначен в связи с наличием противопоказаний к проведению ГКС-терапии, в 14 случаях иммуносупрессивная терапия проводилась вследствие резистентности к традиционному лечению ГКС.

Результаты применения метотрексата у больных с противопоказаниями к проведению ГКС-терапии

Обследованы 19 пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии: 14 женщин и 5 мужчин в возрасте от 31 до 67 лет.

У 16 больных терапия метотрексатом применялась в качестве стартовой в связи с наличием противопоказаний к назначению ГКС: гипертонической болезни в сочетании с ожирением (6 пациентов), сахарного диабета II типа (6),

Таблиця 2. Результати терапії метотрексатом больних с протиполоказаннями к ГКС-терапії (n = 19)

Результаты лечения	V2 (3 мес терапии) в сравнении с V1	V3 (6 мес терапии) в сравнении с V2
Клиническое излечение с нормализацией КТ-данных	—	6
Регрессия	14	10
Стабилизация	4	1
Прогрессирование	1	2

ожирения II–III степени (3), язвенной болезни желудка (1).

В трех случаях метотрексат был назначен вследствие серьезного побочного действия предшествующей ГКС-терапии — остеопороза, что является противопоказанием для дальнейшего применения ГКС.

Остеопороз был диагностирован у трех женщин в возрасте 47 лет и старше. Заболевание клинически проявлялось болью в поясничной области, крестце, в тазобедренных и других крупных суставах, а также в мышцах. Вначале боль беспокоила только при физических нагрузках, в дальнейшем она приобретала более стойкий, зачастую круглосуточный характер. Диагноз остеопороза был подтвержден в специализированных ортопедических учреждениях на основании рентгенологических данных, а также результатов денситометрии. Больным была назначена специфическая терапия.

Клинические признаки саркоидоза наблюдались у 16 пациентов, в трех случаях диагноз был установлен после проведения профилактического рентгенологического обследования.

Диагноз был установлен на основании наличия у больных высокоспецифичных симптомов при проведении КТВР: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия наблюдалась во всех случаях, увеличение медиастинальных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа и в области аортопульмонального окна отмечалось у 10 пациентов, ретикулоузелковый и узелковый паттерны поражения паренхимы легких с перилимфатическим распределением узелков наблюдались у 18 больных.

Атипичные КТ-проявления саркоидоза были выявлены в семи случаях: участки консолидации — у 4 пациентов, легочные узлы — у 2, диффузное снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла — у 1. Вместе с тем атипичные КТ-признаки во всех случаях сочетались с классическими высокоспецифичными симптомами и в связи с этим не требовали применения дополнительных методов исследования.

Всем пациентам был назначен метотрексат в дозе 10 мг 1 раз в неделю. Для снижения вероятности побочных эффектов применяли фолие-

вую кислоту в дозе 5 мг в неделю. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови, определяли концентрацию АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, креатинин.

Результаты лечения оценивали с учетом клинических и функциональных данных по результатам компьютерной томографии, которую проводили перед началом терапии, через 3 (визит 2 — V2) и 6 (визит 3 — V3) месяцев лечебного периода. При каждом визите проводили клиническое обследование, спирометрию, контролировали развитие возможных побочных эффектов терапии.

В табл. 2 представлены результаты лечения.

Через 3 мес терапии метотрексатом у большинства пациентов (14 — 73,7 %) наблюдались признаки регрессии саркоидоза, в четырех случаях отмечена стабилизация процесса, у одного пациента наблюдалось прогрессирование — увеличение распространенности и плотности узелковой диссеминации в паренхиме. Лечение больных со стабилизацией было продолжено в прежнем режиме, у больного с прогрессированием доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед.

Через 6 мес лечения у шести пациентов (31,6 %) достигнуто клиническое излечение с исчезновением КТ-признаков двусторонней прикорневой и медиастинальной лимфаденопатии, узелковой диссеминации в паренхиме легких. Нормализация КТ-данных означает исчезновение скоплений саркоидных гранул в виде узелков, узлов и консолидаций, однако у большинства больных гранулемы еще сохраняются в легких на ультраструктурном уровне, недоступном для визуализации радиологом [12]. Прекращение терапии на этом этапе часто приводит к рецидивам саркоидоза. В связи с этим терапия больных с клиническим излечением была продолжена еще в течение 6 мес, при этом доза метотрексата оставалась прежней (10 мг/нед).

У 10 пациентов (52,6 %) через 6 мес терапии по сравнению с предыдущим визитом (V2) отмечались признаки регрессии, лечение этих больных было продолжено в прежнем режиме.

В одном случае при третьем визите наблюдалась стабилизация процесса, в связи с чем доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед.

Таблиця 3. Частота регресії, стабілізації і прогресивного вперше виявленого саркоїдоза з поразенням паренхіми легких через 3 міс монотерапії метотрексатом і метилпреднізолоном

Результати лікування	Група хворих			
	Метилпреднізолон (n = 94)		Метотрексат (n = 19)	
	Абс.	%	Абс.	%
Регресія	76	80,9 ± 4,1	14	73,7 ± 10,1; t = 0,66
Стабілізація	14	14,9 ± 3,7	4	21,0 ± 9,3; t = 0,61
Прогресивне	4	4,2 ± 2,1	1	5,3 ± 5,1; t = 0,20

У двох пацієнтів з прогресивним саркоїдозом наряду з увеличенням дози метотрексата був додатково назначен препарат першої лінії пентоксифілін в максимальній дозі (1200 мг/сут).

Суммує результати досліджень, можна заключити, що застосування метотрексата в лікуванні хворих саркоїдозом, існуючим протипоказання до проведення ГКС-терапії, було ефективним (досягнення клінічного излечения или регресии процесса) у 16 из 19 обслєдованих хворих (84,2 %).

С целью сравнительного изучения эффективности применения ГКС и иммуносупрессивной терапии хворих с вперше виявленим саркоїдозом з поразенням паренхіми легких нами був проведений аналіз частоти регресії, стабілізації і прогресивного захворювання через 3 міс монотерапії метотрексатом і метилпреднізолоном.

Групу хворих, в лікуванні яких застосовували метилпреднізолон, склали 94 пацієнта (43 чоловіки і 51 жінка в віці від 20 до 67 років). Діагноз саркоїдоза органів дихання II стадії був встановлений у 88 хворих, III стадії — у 6.

Метилпреднізолон використовували в дозі 0,4 мг/кг маси тіла на протязі 4 нед з наступним поступовим зниженням дози до 0,2 мг/кг к концу третього місяця (ко второму візиту).

Результати оцінки ефективності представлені в табл. 3.

Як видно из таблиці, регресія захворювання в результаті лікування метилпреднізолоном була досягнута у 80,9 % хворих, аналогічний показатель в групі хворих, которым проводилась монотерапія метотрексатом, склав 73,7 %. Різниця частоти регресії процесу в обоєх групах пацієнтів була статистично недостовірною (t = 0,66). В зв'язі з цим можна зробити висновок про те, що застосування метотрексата в якості монотерапії хворих з вперше виявленим саркоїдозом з поразенням паренхіми легких не поступає по ефективності терапії метилпреднізолоном.

Суммує результати досліджень, можна заключити, що застосування метотрексата в лікуванні вперше виявлених хворих саркоїдозом з поразенням паренхіми легких, існуючих протипоказання до проведення ГКС-терапії, дозволяє досягти к концу 6-го місяця лікувального періоду клінічного излечения или регресии процесса в середньому у 84 % хворих. Застосування метотрексата в якості монотерапії хворих з вперше виявленим саркоїдозом з поразенням паренхіми легких не поступає по ефективності терапії метилпреднізолоном.

Результати застосування метотрексата у хворих з резистентністю до ГКС-терапії

Метотрексат в якості монотерапії був назначен 14 хворим з резистентністю до передбачуваного лікування ГКС (9 жінок і 5 чоловіків в віці від 26 до 68 років). Из них у 13 був діагностований саркоїдоз органів дихання II стадії, у одного — саркоїдоз III стадії.

У двох пацієнтів відзначалась абсолютна резистентність, у 12 — відносна резистентність до ГКС-терапії.

Клінічні прояви саркоїдоза на старте терапії метотрексатом (перший візит — V1) спостерігались у 13 пацієнтів, в одному випадку відзначалось бессимптомное течение захворювання.

При аналізі даних КТВР, проведенної при першому візиті, типові для саркоїдоза ознаки двосторонньої прикорневої лімфаденопатії спостерігались у 13 пацієнтів, в восьми випадках виявлена медіастинальна лімфаденопатія — увеличення лімфатических вузлів нижньої паратрахеальної групи справа і групи аортпульмонального вікна. У всіх пацієнтів відзначались високоспецифічні для саркоїдоза ретикуло-вузловий или вузловий паттерни поразення паренхіми з перилімфатическим розподілом вузлів. У двох пацієнтів спостерігалося поєднання вузлового паттерна з атипичними КТ-проявами саркоїдоза: участками консолидації паренхіми і легочними вузлами в комбінації з участками консолидації.

Таблиця 4. Результати терапії метотрексатом
больних с резистентністю к ГКС-терапії (n = 14)

Результаты лечения	V2 (3 мес терапии) в сравнении с V1	V3 (6 мес терапии) в сравнении с V2
Клиническое излечение с нормализацией КТ-данных	—	1
Регрессия	2	3
Стабилизация	11	6
Прогрессирование	1	4

Всем пациентам было назначено лечение метотрексатом в дозе 10 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 5 мг/нед.

В табл. 4 представлены результаты лечения.

Через 3 мес лечения метотрексатом только у двух (14,3 %) пациентов наблюдались признаки регрессии саркоидоза, в 11 случаях отмечалась стабилизация процесса, в одном случае — прогрессирование, которое стало причиной увеличения дозы метотрексата до 15 мг/нед.

Через 6 мес терапии у одной пациентки достигнуто клиническое излечение с нормализацией КТ-данных, у трех больных отмечалась регрессия заболевания, у шести — стабилизация процесса и у четырех — прогрессирование.

Таким образом, у 10 больных (71,4 %) с КТ-признаками стабилизации и прогрессирования лечение метотрексатом в дозе 10 мг/нед в виде монотерапии было неэффективным. В дальнейшем в лечении этих больных применялась комбинированная терапия с использованием метотрексата и препаратов первой линии.

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что у пациентов с саркоидозом, резистентным к ГКС, монотерапия метотрексатом в большинстве случаев (71 %) является неэффективной, что обуславливает необходимость изучения возможностей комбинированного применения метотрексата и других препаратов первой линии.

Побочные действия метотрексата в лечении больных саркоидозом органов дыхания

Побочные действия метотрексата в дозе 10 мг/нед наблюдались у 10 из 33 пациентов (30,3 %).

У трех пациентов (9,1 %) отмечались побочные эффекты препарата с клиническими проявлениями, из них только в одном случае (3,0 %) выявлено серьезное побочное действие (метотрексат-индуцированный пневмонит), которое потре-

бовало отмены препарата. У двух пациентов (6,1 %) в начале лечебного периода наблюдались желудочно-кишечные расстройства: в одном случае — тошнота, в другом — диарея в день приема препарата. Больным было рекомендовано распределить дозу препарата на два приема — по 5 мг 2 раза в неделю, в результате указанные желудочно-кишечные нарушения не наблюдались.

Метотрексат-индуцированный пневмонит развился после 11 мес успешного лечения *больной С.*, 31 года, с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Клинически саркоидоз проявлялся сильным сухим кашлем, одышкой при выполнении привычной физической нагрузки, общей слабостью, периодически — артралгиями.

При КТВР органов грудной полости (рис. 1) выявлена массивная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия и резко выраженное увеличение медиастинальных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа, а также мелкоузловая диссеминация паренхимы легких преимущественно в верхних и средних отделах.

Метотрексат в дозе 10 мг/нед был назначен в качестве стартовой терапии в связи с наличием противопоказания к проведению длительной ГКС-терапии — ожирения II степени. Препарат был назначен в комбинации с фолиевой кислотой (5 мг/нед) с мониторингом концентрации АЛТ, креатинина и клеточного состава крови каждые 4 нед.

В результате лечения уже при третьем визите (3 мес от начала терапии) клинические симптомы заболевания исчезли, при КТВР отмечалась регрессия патологических изменений лимфатических узлов и паренхимы. Переносимость терапии метотрексатом удовлетворительная — общий анализ крови, концентрация АЛТ, АСТ, креатинина в пределах нормы.

На третьем визите (6-й месяц) положительная динамика КТ-данных сохранялась — отмечалась значительная регрессия медиастинальной и прикорневой лимфаденопатии в сочетании с уменьшением плотности узелковой диссеминации (рис. 1). Концентрация АЛТ, креатинина, количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови — в норме. Лечение было продолжено в прежнем режиме.

Через 4 мес после третьего визита появились одышка и приступообразный кашель с выделением скудной мокроты, иногда с прожилками крови, стала беспокоить общая слабость. При КТВР в S₈ левого легкого был выявлен участок консолидации, а в околосердечных сегментах (S₇) с обеих сторон определялось снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла (рис. 2).

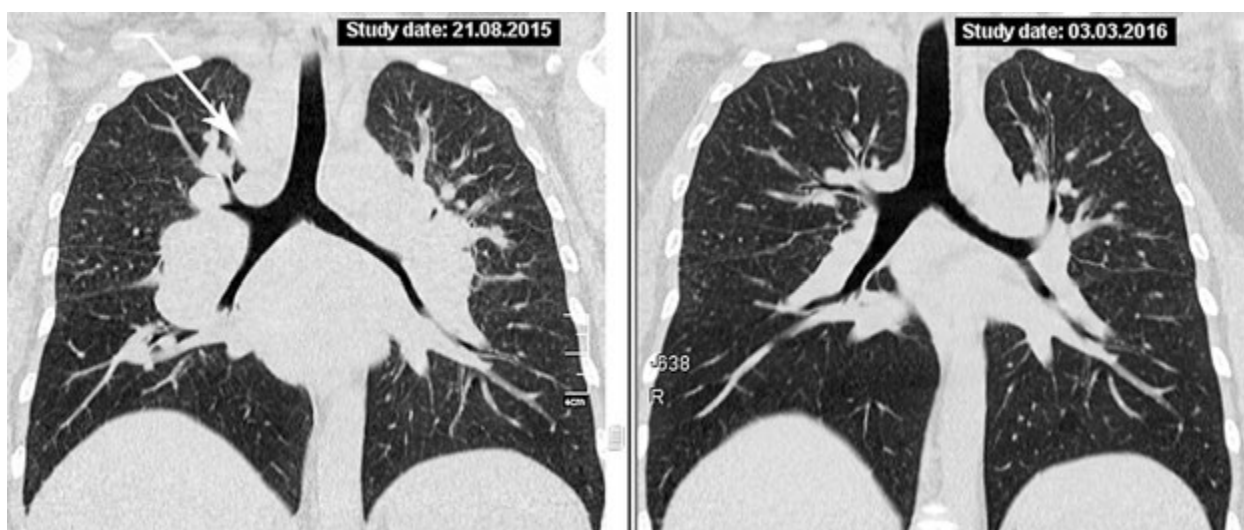


Рис. 1. КТВР (реконструкция во фронтальной плоскости) больной С., 31 год: саркоидоз органов дыхания II стадии

Слева — до лечения: массивная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, резкое увеличение медиастинальных узлов паратрахеальной группы справа (стрелка); справа — через 6 мес после лечения метотрексатом: выраженная регрессия лимфаденопатии, уменьшение плотности узелковой диссеминации в паренхиме

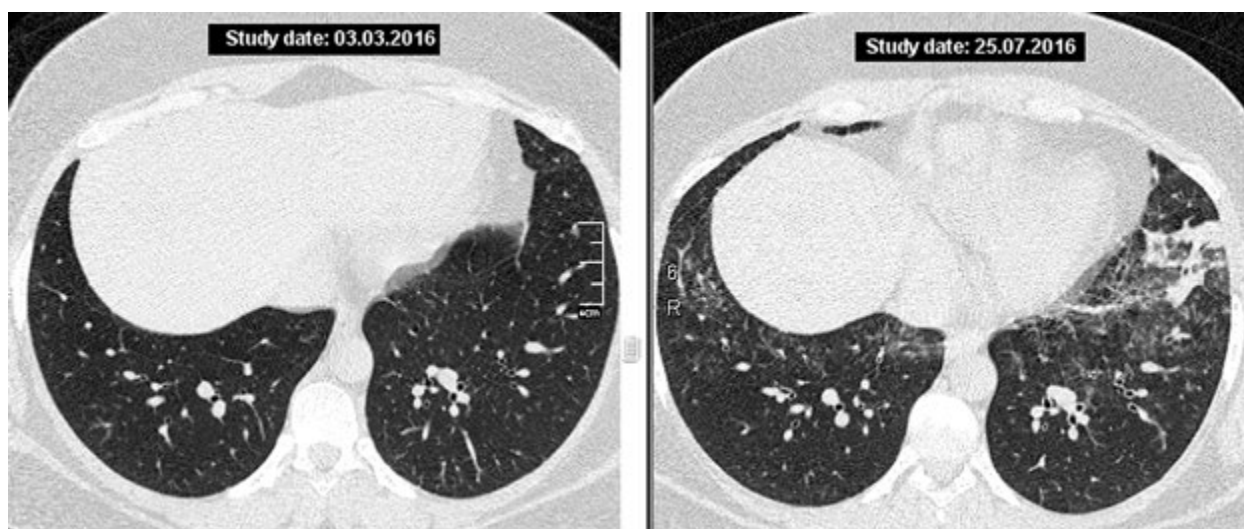


Рис. 2. Больная С., 31 год: саркоидоз органов дыхания II стадии

КТВР (аксиальные срезы на уровне базальных отделов сердца) при третьем (слева) и четвертом (справа) визитах — участок консолидации в S₆ левого легкого, снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла и мелкосетчатые изменения в S₇ с обеих сторон при четвертом визите

Учитывая то, что ни характер выявленных изменений, ни их локализация (базальные сегменты) не были характерными для саркоидоза, а также принимая во внимание потенциальный пневмотоксический эффект метотрексата, патологические изменения в паренхиме расценены как проявление лекарственно-индуцированного пневмонита, вызванного приемом метотрексата. Несмотря на наличие относительного противопоказания к проведению длительной ГКС-терапии (ожирение II степени), больной был назначен метилпреднизолон в дозе 20 мг/сут в течение 1 мес с последующим КТ-контролем.

В результате лечения метилпреднизолоном состояние больной значительно улучшилось — исчез кашель, уменьшилась одышка. При КТВР отмечалось почти полное разрешение участка консолидации с восстановлением пневматизации базальных сегментов легких (рис. 3).

ГКС-терапия продолжена в режиме постепенного снижения дозы метилпреднизолона.

У пяти пациентов (15,2 %) наблюдалось повышение уровня АЛТ в крови, из них только в одном случае (3,0 %) оно было значительным, более чем в 4 раза превышающим норму. Это явилось причиной временной отмены метотрек-

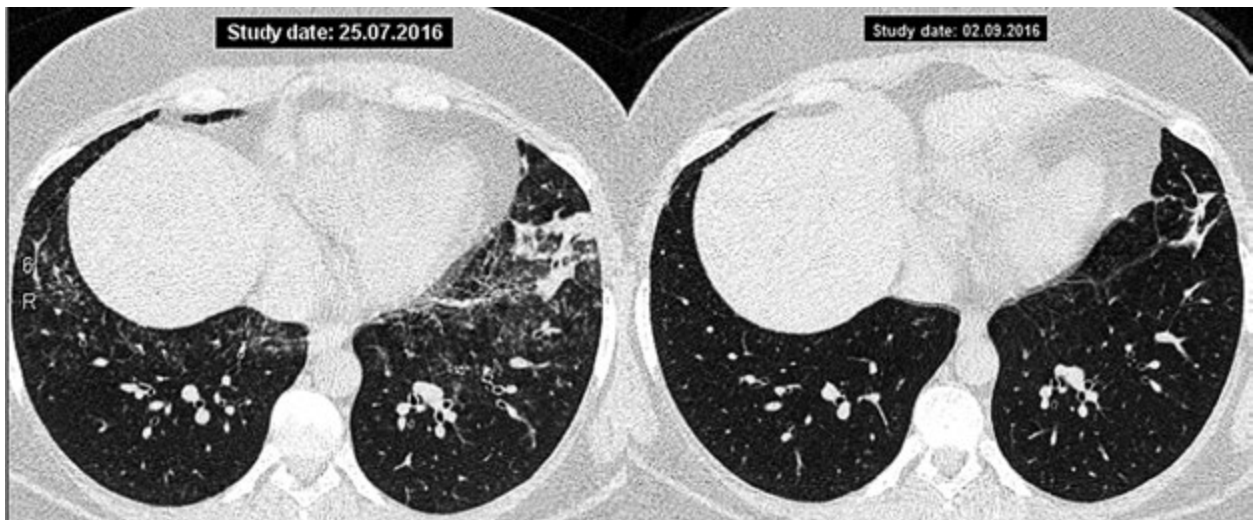


Рис. 3. Больная С., 31 год: саркоидоз органов дыхания II стадии

КТВР (аксиальные срезы на уровне базальных отделов сердца). Слева — до лечения метилпреднизолоном, справа — после ГКС-терапии в течение 5 нед: почти полное разрешение участка консолидации с восстановлением пневматизации базальных сегментов легких

сата, лечение в половинной дозе (5 мг/нед) продолжено после нормализации величины АЛТ. В четырех случаях (12,1 %) уровень АЛТ незначительно превышал границу нормы, в связи с чем лечение продолжено в прежнем режиме. Указанное побочное действие метотрексата развивалось во всех случаях в промежутке от 3 до 6 мес лечебного периода.

У двух больных (6,1 %) через 6 и 12 мес, соответственно, наблюдалась незначительная тромбоцитопения ($162 \cdot 10^9/\text{л}$ в одном случае и $171 \cdot 10^9/\text{л}$ в другом случае при норме $180\text{--}390 \cdot 10^9/\text{л}$).

Суммируя результаты, можно заключить, что иммуносупрессивная терапия больных саркоидозом органов дыхания с использованием мето-

трексата в дозе 10 мг/нед характеризуется удовлетворительной переносимостью.

Перспективы дальнейших исследований. У больных саркоидозом, резистентным к ГКС, монотерапия метотрексатом в большинстве случаев является неэффективной, что обуславливает необходимость изучения возможностей комбинированного применения метотрексата и других препаратов первой линии. Актуальной задачей также является изучение эффективности и переносимости других препаратов иммуносупрессивной терапии (азатиоприна и лефлуномида) в лечении больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии.

Конфликта интересов нет. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В.К. Гаврисюк, Е.О. Меренкова, Г.Л. Гуменюк; сбор материала — Е.О. Меренкова, Г.Л. Гуменюк, А.В. Быченко, А.А. Беренда, Н.Д. Морская, О.В. Страфун, О.В. Шадрин; обработка материала — В.К. Гаврисюк, Е.О. Меренкова, Г.Л. Гуменюк; написание текста — В.К. Гаврисюк; статистическая обработка данных — С.И. Лещенко; редактирование текста — В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник, Я.А. Дзюблик.

Список литературы

1. Гаврисюк В.К., Гуменюк Г.Л., Меренкова Е.А., Быченко О.В. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания // Укр. пульмонол. журн.— 2015.— № 4.— С. 5—8.
2. Саркоидоз органов дыхания / Под ред. В.К. Гаврисюка.— К., 2015.— 192 с.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
4. Vaughn R.P., Judson M.A., Teirstein A. et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis // QJM.— 2006.— Vol. 99.— P. 307—315.
5. Vaughn R.P., M. Drent The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis. M.A. Judson Editor.— Humana Press — brand of Springer, 2014.— P. 41—64.
6. Vaughn R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.— 2000.— Vol. 17.— P. 60—66.
7. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // Curr. Opin. Pulm. Med.— 2013.— Vol. 19.— P. 545—561.
8. Gibson G.J., Prescott R.J., Muers M.F. et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment // Thorax.— 1996.— Vol. 51.— P. 238—247.
9. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahela T. et al. The Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function // Chest.— 2002.— Vol. 121.— P. 24—31.
10. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids // Sarcoidosis.— 1998.— Vol. 15.— P. 52—58.

11. Schutt A.C., Bullington W.M., Judson M.A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study // *Respir. Med.*— 2010.— Vol. 104 (5).— P. 717—723.
12. Veltkamp M., Grutters J.C. The pulmonary manifestations of sarcoidosis // *Pulmonary sarcoidosis*. M.A. Judson Editor.— Humana Press — brand of Springer, 2014.— P. 19—40.

В.К. Гаврисюк, Є.О. Меренкова, Г.Л. Гуменюк, О.В. Биченко, Я.О. Дзюблик, С.І. Лещенко, А.І. Ячник, О.А. Беренда, Н.Д. Морська, О.В. Страфун, О.В. Шадріна

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Ефективність і переносимість метотрексату у хворих на саркоїдоз із протипоказаннями або резистентністю до глюкокортикостероїдної терапії

З метою вивчення частоти протипоказань до призначення глюкокортикостероїдів (ГКС), серйозної побічної дії та випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень обстежено 185 пацієнтів. Установлено, що в середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II—III стадії (12,4 %) доцільне призначення імуносупресивної терапії в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. У ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку із серйозною побічною дією препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідне призначення імуносупресантів.

Вивчення ефективності та переносимості метотрексату проводилось у 33 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Застосування метотрексату в лікуванні хворих, котрі мають протипоказання до проведення ГКС-терапії, дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного виліковування або регресії процесу в середньому у 84 % осіб. У пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

Серйозна побічна дія метотрексату, що вимагала відміни препарату, спостерігалася в двох випадках (лікарсько-індукований пневмоніт і чотирикратне підвищення рівня АЛТ у крові). У цілому імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз органів дихання з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиж характеризувалася задовільною переносимістю.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїди, метотрексат, ефективність, переносимість.

V.K. Gavrysiuk, E.O. Merenkova, G.L. Gumeniuk, O.V. Bychenko, Ya.O. Dziublyk, S.I. Leshchenko, A.I. Yachnik, O.A. Berenda, N.D. Morska, O.V. Strafun, O.V. Shadrina

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovski of NAMS of Ukraine», Kyiv

Efficacy and tolerability of methotrexate in sarcoidosis patients with contraindications or resistance to glucocorticosteroid therapy

In order to study a rate of glucocorticosteroid (GCS) therapy contraindications, serious adverse reactions and resistance in patients with newly diagnosed sarcoidosis, affecting lung parenchyma, we examined 185 patients. There have been established that on average one of 8 patients with newly diagnosed stage II—III sarcoidosis (12.4 %) required administration of immunosuppressive therapy due to apparent GCS therapy contraindications. Among patients already on GCS therapy the need in immunosuppressants increases due to serious adverse reactions, as well as due to GCS-resistance (32.4 % on average). Hence, every third patient requires use of immunosuppressants at different stages of treatment.

In 33 sarcoidosis patients with lung parenchyma lesions we evaluated the efficacy and tolerability of methotrexate. Use of methotrexate in patients with contraindications for GCS therapy allowed to achieve clinical cure at the end of 6th month of treatment, or regression in about 84 % of patients. In GCS-resistant sarcoidosis patients methotrexate monotherapy was mostly not effective (71 %), requiring further investigation of possible combining of methotrexate with other firstline drugs.

Serious adverse reactions of methotrexate resulted in its discontinuation were observed in 2 cases (drug-induced pneumonitis and 4fold increase of blood ALT level). In general, immunosuppressive therapy of patients with pulmonary sarcoidosis using methotrexate 10 mg a week was tolerated quite well.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, methotrexate, efficacy, tolerability.