

Е. А. Меренкова ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ

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

ПРОГРЕСЮЮЩИЙ САРКОИДОЗ ЛЕГЕНЬ

Е. О. Меренкова

Резюме

Прогресуючий саркоїдоз легень (Advanced pulmonary sarcoidosis) спостерігається не менш ніж у 5–6 % всіх хворих на саркоїдоз органів дихання. Якщо із загального числа хворих виключити випадки саркоїдозу I стадії (ізолювана прикоренева лімфаденопатія), то частота прогресуючого саркоїдозу у хворих з ураженням паренхіми легень (II і III стадії) зростає до 12–15 %.

Прогресуючий саркоїдоз легень тривалий час може перебігати з мінімальними клінічними проявами і лише на етапі розвитку поширеного фіброзу легень з грубими порушеннями архітектури, формуванням тракційних бронхоектазів і стенозів повітрепроводних шляхів (IV стадія — End stage sarcoidosis) розвивається тяжка респіраторна недостатність.

Однією з причин прогресуючого перебігу саркоїдозу є пізня діагностика і, як наслідок, відсутність специфічної терапії. Найбільш часто це обумовлено встановленням помилкового діагнозу туберкульозу легень і проведенням тривалої протитуберкульозної терапії.

Більш серйозною причиною розвитку прогресуючого саркоїдозу легень є резистентність до лікування глюкокортикостероїдами (ГКС). У відділенні інтерстиціальних захворювань легень Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського було обстежено 185 хворих вперше виявленим саркоїдозом з ураженням паренхіми легень.

Глюкокортикостероїдна (метилпреднізолон) і імуносупресивна (метотрексат) терапія проводилася відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

У результаті встановлено, що резистентність до ГКС-терапії спостерігалася у 32 (17,3 %) хворих, при цьому у 9 пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність, у 23 — відносна. Резистентність до ГКС-терапії була найбільш частою причиною призначення метотрексату.

У статті представлено опис двох випадків прогресуючого саркоїдозу легень, один з яких є наслідком відсутності специфічної терапії в зв'язку з пізньою діагностикою захворювання, а інший — результатом абсолютної резистентності до ГКС-терапії.

Ключові слова: прогресуючий саркоїдоз легень, резистентність до глюкокортикостероїдної терапії.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 1, С. 25–30.

Меренкова Евгения Александровна
ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Клинико-функциональное отделение
Кандидат мед. наук
Старший научный сотрудник
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680
Тел./факс: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

ADVANCED PULMONARY SARCOIDOSIS

E. A. Merenkova

Abstract

Advanced pulmonary sarcoidosis is observed in less than 5–6 % of all patients with pulmonary sarcoidosis. If stage I sarcoidosis (root lymphadenopathy) were excluded from total number of the disease cases, than the prevalence of advanced pulmonary sarcoidosis with lung parenchyma lesions (stages II and III) would increase to 12–15 %.

Advanced pulmonary sarcoidosis may long time manifest with minimal clinical signs and only at the stage of extensive pulmonary fibrosis with rough disturbances of lung architecture in form of traction bronchiectases and stenosis of bronchi (stage IV or end stage sarcoidosis) a severe respiratory failure appears.

Late diagnosis and, as a consequence of this, a hesitation with a start of specific therapy, is a major cause of advanced pulmonary sarcoidosis. In most cases a wrong diagnosis of pulmonary tuberculosis is established and long-term anti-tuberculosis therapy conducted.

A resistance to glucocorticosteroids (GCS) is more serious cause of advanced pulmonary sarcoidosis.

185 patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis were examined at interstitial lung diseases department of F. G. Yanovsky National Institute of phthysiology and pulmonology. Glucocorticosteroid (methylprednisolone) and immunosuppressive therapy (methotrexate) were administered in accordance with Unified clinical protocol "Sarcoidosis".

The results demonstrated the resistance to GCS in 32 (17,3 %) patients; in 9 of them — absolute resistance, in 23 — relative resistance. GCS resistance was a most frequent indication for methotrexate administration.

Two cases of advanced pulmonary sarcoidosis are presented in current report. One of them is an example of delay of specific therapy due to late diagnosis. Another case illustrates an absolute GCS-resistance.

Key words: advanced pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroid resistance.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 1:25–30.

levgeniia A. Merenkova
National institute of phthysiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Clinical-functional department
PhD, senior research assistant
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044 270-90-44, merenkova1@gmail.com

Прогрессирующий саркоидоз легких (Advanced pulmonary sarcoidosis) наблюдается не менее чем у 5–6 % всех больных саркоидозом органов дыхания [1, 2, 3, 4]. Если из общего числа больных исключить случаи саркоидоза I стадии (изолированная прикорневая лимфаденопатия), то частота прогрессирующего саркоидоза у больных с поражением паренхимы легких (II и III стадии) возрастает до 12–15 % [5, 6].

Прогрессирующий саркоидоз легких длительное время может протекать с минимальными клиническими проявлениями и лишь на этапе развития распростра-

ненного фиброза легких с грубыми нарушениями архитектуры легких с формированием тракционных бронхоэктазов и стенозов воздухопроводящих путей (IV стадия — End stage sarcoidosis) развивается тяжелая респираторная недостаточность [3].

Одной из причин прогрессирующего течения саркоидоза является поздняя диагностика и, как следствие, отсутствие специфической терапии. Наиболее часто это обусловлено установлением ошибочного диагноза туберкулеза легких и проведением длительной противотуберкулезной терапии. По нашим данным [7], частота ошибочного диагноза диссеминированного туберкулеза легких у больных саркоидозом III стадии достигает 40 %.

Нижче представлено описання клінічного випадку прогресуючого саркоїдоза легких, розвившегося внаслідок грубої діагностичної помилки.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Р., 1977 року народження, була направлена в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України (НИФП НАМНУ) для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

Больна жалувалася на одышку при ходьбі на відстань до 50 м по рівній місцевості, періодично відчуваючи жження за грудиною при фізичній навантаженні, набуття опухлості голеней і стоп ввечері, виражену загальну слабкість і втомлюваність.

Анамнез захворювання. В 2003 році з'явилася загальна слабкість, швидка втомлюваність. При огляді гінекологом виявлена киста лівого яєчника. Після детального обстеження був встановлений діагноз: високодиференційована аденокарцинома матки з розповсюдженням на цервікальний канал. В жовтні 2003 року була проведена операція пангістеректомії, пройшла курс хіміотерапії.

В лютому 2009 року при профілактичній флюорографії органів грудної порожнини був виявлений диссемінований процес в легенях. З урахуванням даних анамнезу була призначена біопсія легень, від якої больна відмовилася.

В березні 2009 року пацієнтці проведена комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (КТ ОГП). Висновок: диссемінований процес в легенях; збільшення лімфатических вузлів середостення. Більше даних за лімфогенний диссемінований туберкульоз в фазі інфільтрації.

На зображенні 1А представлено аксіальний зріз томограми на рівні правої легочної артерії.

Незважаючи на низьку якість зображення, отриманого з рентгеновської плівки, на зображенні присутні як мінімум два високоспецифічних КТ-ознаки саркоїдоза — двостороння прикорнева лімфаденопатія і розподілення вузловидної диссемінації вздовж бронхо-судинних пучків з утворенням чітко виражених утолщень [4, 8]. Разом з тим больній був встанов-

лено помилковий діагноз диссемінованого туберкульозу легень, призначено протитуберкульозна терапія, яку було скасовано тільки через 1,5 (!) року в зв'язку з відсутністю позитивного ефекту.

Згідно рекомендацій фтизіатрів, пацієнтка щорічно проходила рентгенологічне обстеження, результати якого трактувалися як відсутність динаміки патологічних змін.

Суттєве погіршення самопочуття відзначає в червні 2016 року: збільшилася одышка, стали турбувати періодичні болі за грудиною при фізичній навантаженні, з'явилася набуття опухлості голеней і стоп ввечері.

Анамнез життя. В дитинстві росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Професійних шкідливостей не було. Проживає в зоні радіологічного контролю. Аллергічна реакція в формі ангіоневротического набуття опухлості на пенициліни. Дані про хронічні захворювання легень у родичів відсутні. Супутніх захворювань немає.

Об'єктивно: загальне стан середньої ступеня тяжкості. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферическі лімфатическі вузли не збільшені. Маса тіла — 65 кг, зростання — 169 см. Температура тіла — 36,5 °С. ЧД — 17 в хв. ЧСС — 84 в хв. АД — 107/76 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, над нижніми відділами легень тріскучі хрипи. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Пастозність голеней і стоп.

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності — КТВР (рис. 1Б). Білатерально в легенях, більше в верхніх відділах, визначається значне посилення і сітчаста-вузлова деформація легочного малюнка за рахунок інтерстиціального фіброзу, розширення і деформація бронхів в формі циліндрических бронхоектазів, ділянок обмеженого пневмофіброзу (в прикорневих зонах). Розширені гілки легочної артерії до 4-го порядку. Внутрігрудні лімфатическі вузли не збільшені, деякі з кальцинатами. Трахея і великі бронхи проходять. В плевральних порожнинах рідини не визначається.

Висновок: Саркоїдоз органів дихання, IV стадія.

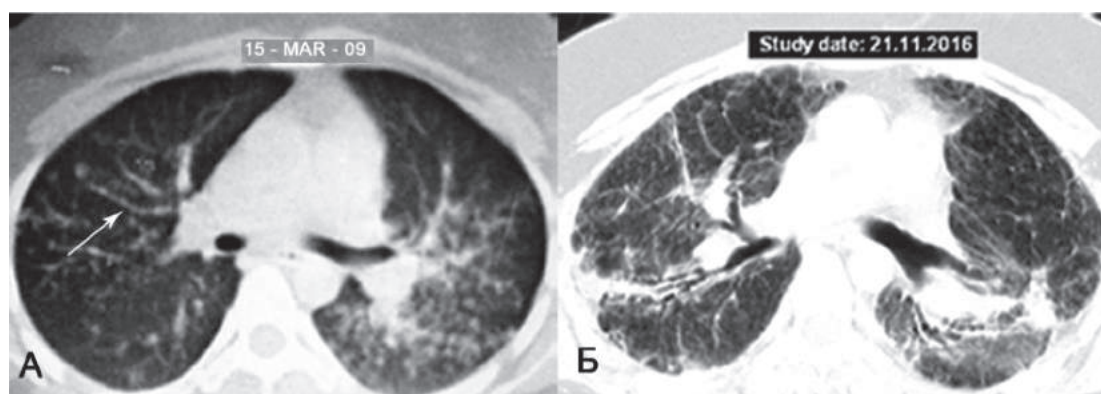


Рис. 1. КТ ОГП больній Р., 1977 року народження. А — саркоїдоз II стадії: двостороння прикорнева лімфаденопатія, вузлова диссемінація з розподіленням вузлів вздовж бронхо-судинних пучків з утворенням чітко виражених утолщень (стрілка); Б — саркоїдоз IV стадії: розповсюджений очаговий і інтерстиціальний фіброз легень з тракційними бронхоектазами.

Спирометрия: жизненная емкость легких (VC) — 46,1 % должной, форсированная VC (FVC) — 47,0 %, объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁) — 45,3 %, индекс Генслера (FEV₁/FVC) — 83,5 % (умеренное снижение вентилационной функции легких по рестриктивному типу).

Диффузионная способность легких: DLCO — 27,5 % (резко снижена).

Эхокардиография: признаки легочной гипертензии.

Результаты биохимического анализа крови без особенностей. Общий анализ крови: лейкопения ($3,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (15,8 %), признаки компенсаторного эритроцитоза (эритроциты — $5,28 \times 10^{12}/\text{л}$), СОЭ — 24 ммоль/л.

Больной установлен клинический диагноз: саркоидоз органов дыхания, IV стадия, респираторная недостаточность (MRC3), хроническое легочное сердце.

Пациентке назначено симптоматическое лечение: фуросемид, тивортин, предуктал, кардиомагнил.

Поздняя диагностика саркоидоза и, как следствие, отсутствие специфической терапии в данном случае связаны с низким профессиональным уровнем врачей, что является распространенным явлением, но вместе с тем относится к разряду решаемых проблем. Более серьезной причиной развития прогрессирующего саркоидоза легких является резистентность к лечению глюкокортикостероидами (ГКС).

Резистентность к ГКС-терапии подразделяется на абсолютную и относительную [9].

К случаям абсолютной резистентности относятся: 1) больные с признаками прогрессирования саркоидоза по данным клинико-функционального обследования и КТВР через 3 мес лечения метилпреднизолоном (МП) по схеме, представленной в Унифицированном клиническом протоколе «Саркоидоз» [10]: МП в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение первого месяца с последующим снижением дозы 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. 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 МП в первоначально более высоких дозах.

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 [10].

В отделении интерстициальных заболеваний легких НИФП нами было обследовано 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 КТВР.

При отборе больных строго придерживались двух принципов: во-первых, в исследование включались пациенты только 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 таблице представлено распределение больных в зависимости от состава фармакотерапии. Глюкокортикостероидная (метилпреднизолон) и иммуносупрессивная (метотрексат) терапия проводилась в соответствии с положениями Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз» [10].

Таблица

Распределение больных 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

Как видно из таблицы, 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.

Клиническое наблюдение 2 демонстрирует случай прогрессирующего саркоидоза легких, обусловленного резистентностью не только к глюкокортикостероидной, но и к иммуносупрессивной терапии.

Клинический случай 2

Пациент С., 1988 года рождения, направлен на консультацию в НИФП НАМНУ с жалобами на сухой кашель, повышенную утомляемость, потливость, общую слабость.

Анамнез заболевания. В 2011 году пациенту по данным КТ ОГП установлен диагноз саркоидоза органов дыхания I стадии. Лечение проводилось далагиллом по 250 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев. Рентгенологический контроль результатов лечения не проводился. Со слов больного, жалоб в момент установления диагноза и после завершения терапии не было.

В декабре 2013 года появился сухой кашель. При рентгенологическом исследовании выявлена двусторонняя мелкоочаговая диссеминация, увеличение прикорневых лимфатических узлов билатерально. Пациенту

был назначен метилпреднизолон по 24 мг в сутки в течение 1 месяца с последующим снижением дозы по 2 мг в 2 недели до полной отмены (в августе 2014). Общая длительность ГКС-терапии составила 7 месяцев. На фоне лечения перестал беспокоить кашель. Рентгенологический контроль по неизвестным причинам не проводился.

В феврале 2015 после переохлаждения повысилась температура тела до 38° С, появился сухой кашель, стала беспокоить одышка при физической нагрузке. Больной был госпитализирован в стационар по месту жительства. В результате проведенного обследования (общеклинические методы, КТ ОГП, бронхоскопия) был установлен диагноз: внебольничная пневмония средней доли правого легкого, нетяжелое течение; саркоидоз органов дыхания, II стадия. После проведения антибактериальной терапии был назначен метилпреднизолон (МП) 32 мг в сутки, который пациент начал принимать 24 февраля 2015.

Анамнез жизни. В раннем возрасте рос и развивался нормально. Никогда не курил. Профессиональных вредностей нет и не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Сопутствующих заболеваний нет. Сведений о хронических заболеваниях легких у родственников нет.

Объективно: общее состояние пациента удовлетворительное. Гиперстеник. Кожа и видимые слизистые оболочки без высыпаний. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Вес — 100 кг, рост — 180 см. Температура тела — 36,8 °С. ЧДД — 19 в мин. ЧСС — 84 в мин. АД — 134/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под реберной дуги на 2–4 см, край безболезненный при пальпации. Отеков нет.

КТВР ОГП от 06.03.2015 (рис. 2 а — правое легкое, аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи; на всех последующих рисунках представлены идентичные срезы, позволяющие объективно оценить динамику процесса): в средних отделах левого легкого — немногочисленные мелкие узелки, справа — мелкие узелки в большом количестве, единичные — более крупные; участок

консолидации в S₄ справа; значительно увеличены бронхопульмональные лимфатические узлы с обеих сторон, паратрахеальные справа, бифуркационные, парааортальные. Заключение: саркоидоз, II стадия.

Проведена ФБС: признаки перибронхиального сдавления бронхов обоих легких с сужением просвета до II степени. Взята биопсия слизистой оболочки бронхов и паренхимы легких.

Результаты гистологического исследования биоптата: длительно существующий саркоидоз с явлениями фиброза предшествующих гранулем.

УЗД органов брюшной полости: признаки умеренной гепатомегалии, солевого диатеза.

Бодиплетизмография: TLC — 95,1 %, RV — 115,3 %, RV/TLC — 117,1 %, VC — 89 %, FEV₁ — 90,3%, FVC — 93,2 %, FEV₁/FVC — 81,4 %.

Диффузионная способность легких DLCO — 100,1 %.

Кальций крови — 1,30 ммоль/л.

Газовый состав крови: PaO₂ — 67 мм рт. ст., PaCO₂ — 39 мм рт. ст., SaO₂ — 93 %.

Результаты клинических и биохимических анализов крови без особенностей. СОЭ не увеличена.

Больному установлен клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия.

Пациенту было назначено лечение: МП по 32 мг/сут в течение 1 месяца с постепенным снижением дозы до 16 мг/сут к концу 3 месяца.

Визит 2 (26 мая 2015 г.). Жалобы на сухой кашель, общую слабость, повышенную утомляемость. Переносимость терапии хорошая, нежелательных явлений не было.

Данные физикального обследования прежние.

КТВР ОГП от 26.05.2015 г. (рис. 2b): без существенной динамики.

Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза стабилизации.

В соответствии с Унифицированным протоколом «Саркоидоз» [10] пациенту было рекомендовано продолжить терапию МП по 16 мг/сут без снижения дозы, к лечению добавить гидроксихлорохин (ГХ) 200 мг 2 раза в сутки.

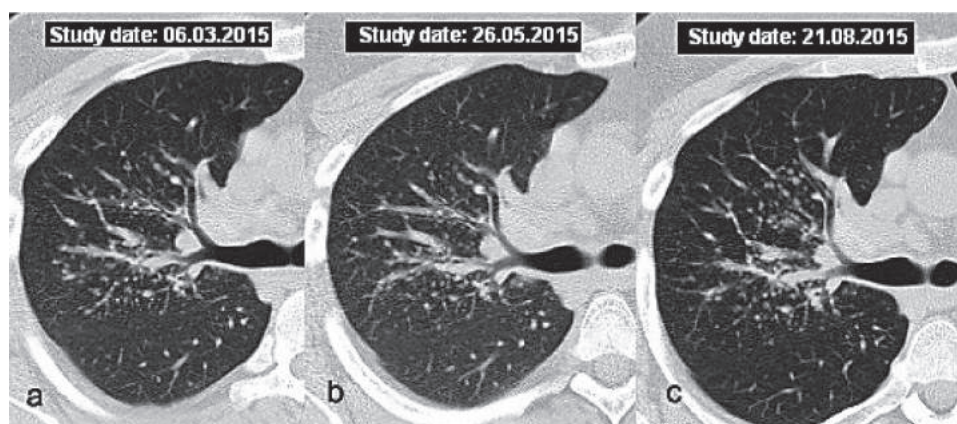


Рис. 2. КТВР больного С., саркоидоз органов дыхания, II стадия.

а — первичное (в НИФП) обследование, назначен МП 32 мг/сут в течение 1 месяца с последующим снижением дозы до достижения 16 мг/сут к концу третьего месяца; б — визит 2: фаза стабилизации, продолжена терапия МП по 16 мг/сут без снижения дозы, к лечению добавлен гидроксихлорохин по 200 мг 2 раза в сутки; в — визит 3: фаза стабилизации, назначена комбинированная терапия метотрексатом (МТХ) по 10 мг/нед и МП по 12 мг/сут.

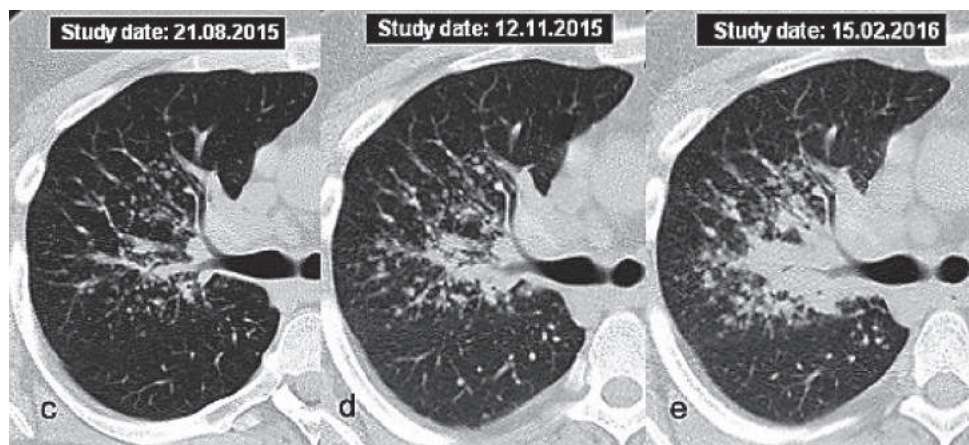


Рис. 3. КТВР больного С., саркоидоз органов дыхания, II стадия.

с — визит 3: фаза стабилизации, назначена комбинированная терапия метотрексатом (MTX) по 10 мг/нед и МП по 12 мг/сут.; **д** — визит 4: фаза прогрессирования, продолжено лечение MTX по 10 мг/нед, доза МП увеличена до 16 мг/сут.; **е** — визит 5: фаза дальнейшего прогрессирования, доза MTX увеличена до 15 мг/нед в сочетании с МП по 16 мг/сут.

Визит 3 (21 августа 2015 г.). Отмечает уменьшение кашля, однако продолжает беспокоить общая слабость, повышенная утомляемость. Переносимость терапии хорошая: нежелательных явлений не было.

Данные физикального обследования без изменений. КТВР ОГП от 21.08.2015 г. (рис. 2 с): без динамики.

Кальций крови — 1,24 ммоль/л.

Бодиплетизмография: TLC — 94,7 %, RV — 103,4 %, RV/TLC — 105,2 %, VC — 92,1 %, FEV₁ — 90 %, FVC — 92,3 %, FEV₁/FVC — 81,81 %: без динамики.

DLCO — 91,6 % — в пределах нормы, однако несколько снижена по сравнению с визитом 1.

Диагноз: саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза стабилизации.

Учитывая отсутствие каких-либо положительных изменений в течении болезни на протяжении 6 месяцев ГКС-терапии, усиленной ГХ на визите 2, больному была назначена (в соответствии с рекомендациями WASOG [11]) комбинированная терапия метотрексатом (MTX) по 10 мг/нед и МП по 12 мг/сут в сочетании с фолиевой кислотой по 5 мг/нед и мониторингом АЛТ, креатинина

и клеточного состава крови каждые 4 недели.

Визит 4 (12 ноября 2015 г.). Жалобы на сухой кашель, общую слабость. Переносимость терапии удовлетворительная: нежелательных явлений не было. Данные лабораторных анализов в пределах нормы.

КТВР ОГП от 12.11.2015 г. (рис. 3 д): увеличение плотности узелковой диссеминации в прикорневых зонах — прогрессирование процесса.

Учитывая то, что максимальный эффект MTX обычно развивается через 6 мес его применения, терапия была усилена только увеличением дозы МП до 16 мг/сут.

Визит 5 (15 февраля 2016 г.). Жалобы на сухой кашель, общую слабость. Переносимость терапии удовлетворительная: нежелательных явлений не было. Данные лабораторных анализов в пределах нормы.

КТВР ОГП от 15.02.2016 г. (рис. 3 е): увеличились признаки прогрессирования процесса — в прикорневой зоне наблюдается образование участка консолидации.

Рекомендовано увеличить дозу MTX до 15 мг/нед, продолжить прием МП по 16 мг в сутки.

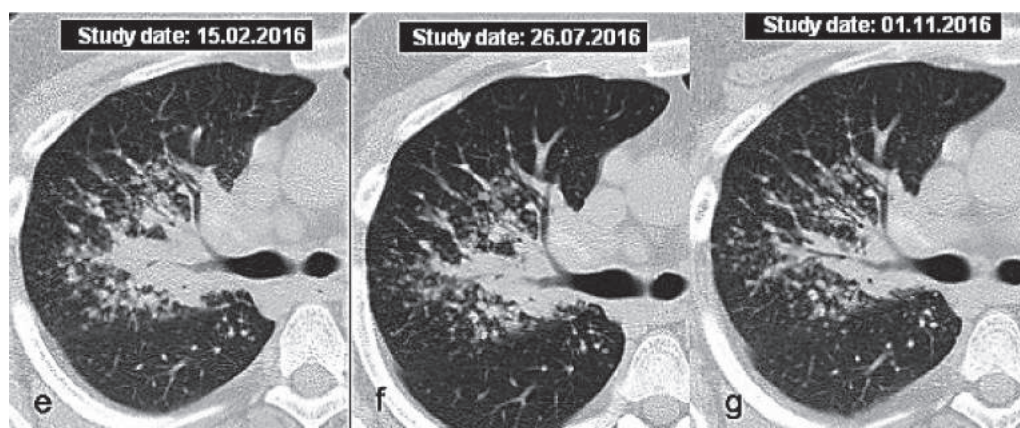


Рис. 4. КТВР больного С., саркоидоз органов дыхания, II стадия.

е — визит 5: фаза дальнейшего прогрессирования, доза MTX увеличена до 15 мг/нед в сочетании с МП по 16 мг/сут.; **ф** — визит 6: фаза регрессии, продолжено лечение MTX по 15 мг/нед в сочетании с МП по 16 мг/сут.; **г** — визит 7: фаза стабилизации. MTX отменен, рекомендовано постепенное снижение дозы МП по 2 мг в две недели до полной отмены, назначено лечение лефлуномидом (20 мг/сут).

Визит 6 (26 июля 2016 г.). Жалобы на сухой кашель, общую слабость. Переносимость терапии удовлетворительная: нежелательных явлений не было. Данные лабораторных анализов в пределах нормы.

КТВР ОГП от 26.07.2016 г. (рис. 4 f): отмечается незначительная регрессия процесса — уменьшение зоны консолидации в правой прикорневой области.

Продолжено лечение МТХ по 15 мг/нед в сочетании с МП по 16 мг/сут.

Визит 7 (1 ноября 2016 г.). Жалобы на редкий сухой кашель, общую слабость. Переносимость терапии удовлетворительная: нежелательных явлений не было. Данные лабораторных анализов в пределах нормы, незначительное повышение уровня АЛТ до 52 Ед/л (норма — 0–40 Ед/л).

КТВР ОГП от 01.11.2016 г. (рис. 4 g): без существенной динамики.

Бодиплетизмография: TLC — 87,0 %, RV — 106,3 %, RV/TLC — 117,4 %, VC — 81,2 %, FEV₁ — 75,6 %, FVC — 77,8 %, FEV₁/FVC — 81,37 %: снижение показателей по сравнению с предыдущими визитами.

DLCO — 87,4 %: в пределах нормы, снижение по сравнению с предыдущими визитами.

Учитывая отсутствие положительной динамики в течении саркоидоза, МТХ был отменен, рекомендовано постепенное снижение дозы МП по 2 мг в две недели до

полной отмены. Назначено лечение лефлуномидом (20 мг/сут) — иммуносупрессантом, который отличается от МТХ механизмом фармакодинамического действия. Рекомендован мониторинг АЛТ, креатинина и клеточного состава крови каждые 4 недели. Повторная консультация в НИФП — через 3 месяца.

Заключение

Клинические наблюдения демонстрируют два случая прогрессирующего саркоидоза легких, один из которых является следствием отсутствия специфической терапии в связи с поздней диагностикой заболевания, а другой — результатом абсолютной резистентности к ГКС-терапии.

Прогрессирующий саркоидоз легких длительное время может протекать с минимальными клиническими проявлениями (случай 2) и лишь на этапе развития распространенного фиброза легких развивается тяжелая респираторная недостаточность (случай 1).

Учитывая полученные нами данные о достаточно высокой (17,3 %) частоте резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких, представленные наблюдения, надеемся, в определенной мере помогут развеять миф о саркоидозе, как доброкачественном гранулематозе легких.

ЛИТЕРАТУРА

- Nagai S. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis [Text] / S. Nagai, M. Shigematsu, K. Hamada, T. Izumi // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 293–298.
- Moller, D. R. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas [Text] / D. R. Moller // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 21 (3 Suppl). — S.37–41.
- Patel, D. C. Advanced (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis [Text] / D. C. Patel, M. Budev, D. A. Culver // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 79–110.
- Саркоидоз органов дыхания [Текст] / Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2015. — 192.
- Chappell, A. G. Sarcoidosis: a long-term follow up study [Text] / A. G. Chappell, W. Y. Cheung, H. A. Hutchings // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2000. — Vol. 17. — P. 167–173.
- Гаврисюк, В. К. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк и др. // *Укр. терапевт. журн.* — 2014. — № 2. — С. 95–100.
- Очерки клинической пульмонологии [Текст] / Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2016. — 336 с.
- Veltkamp, M. The pulmonary manifestations of sarcoidosis [Text] / M. Veltkamp, J. C. Grutters // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 19–40.
- Гаврисюк, В. К. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк и др. // *Укр. пульмонол. журн.* — 2016. — № 3. — С. 21–23.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Creemers, J. P. 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 [Text] / J. P. Creemers, M. Drent, A. Bast et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 545–561.

REFERENCES

- Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999;5:293–298.
- Moller DR. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003;21(3):37–41.
- Judson MA, Patel DC, Budev M, Culver DA. Advanced (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis*. Humana Press — brand of Springer. 2014;79–110.
- Gavrysyuk VK. *Sarkoidoz organov dykhaniiya* (Respiratory sarcoidosis). Kiev. 2015;192.
- Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17:167–173.
- Gavrysyuk VK, Merenkova YeA, Gumenyuk GL, et al. *Sarkoidoz organov dykhaniiya: epidemiologiya, struktura bolnykh, rezul'taty lecheniya* (Respiratory Sarcoidosis: epidemiology, patient structure, treatment outcomes). *Ukr. terapevt. zhurnal.* 2014;No 2:95–100.
- Gavrysyuk VK. *Ocherki klinicheskoy pulmonologii* (Essays of clinical pulmonology). Kiev. 2016;336 p.
- Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis*. Humana Press — brand of Springer. 2014;19–40.
- Gavrysyuk VK, Merenkova YeA, Gumenyuk GL, et al. *Vozmozhnosti glyukokortikosteroidnoy terapii i pokazaniya k primeneniyu immunosupressantov u bolnykh vpervye vyvlyenym sarkoidozom* (Use of glucocorticosteroid therapy and indications for administration of immunosuppressants in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with lung lesions). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2016;No 3:21–23.
- Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy «Sarkoyidoz»*. *Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014* (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care “Sarcoidosis”. Decree of MOH of Ukraine № 634 from 08.09.2014).
- Creemers JP, 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;19:545–561.