

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЗАТИОПРИНА, ЛЕФЛУНОМИДА И МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ С ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ИЛИ СЕРЬЕЗНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ДЕЙСТВИЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

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

**ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ АЗАТІОПРИНУ,
ЛЕФЛУНОМІДУ І МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОІДОЗ
ЛЕГЕНЬ З ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АБО
СЕРІОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ**

**В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Я. А. Дзюблик, С. І. Лещенко,
А. І. Ячник, Е. А. Беренда, Г. Л. Гуменюк, Н. Д. Морська,
Н. В. Пендальчук, О. В. Страфун, О. В. Быченко, О. В. Шадріна**

Резюме

Противопоказания до назначения глюкокортикостероидов (ГКС) хворим на саркоїдоз легень спостерігаються в середньому у 12 % пацієнтів, серйозні побічні дії ГКС — у 3 %, резистентність до ГКС — у 17 %. Це обумовлює необхідність розробки методів альтернативної терапії препаратами з групи імуносупресантів.

Мета роботи — вивчення ефективності та частоти побічних дій азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Матеріал і методи. Обстежено 40 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії — 32 жінки і 8 чоловіків у віці від 31 до 69 років. У 29 пацієнтів імуносупресивна терапія застосовувалася в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС, в 11 випадках імуносупресант був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії.

Результати. Використання азатиоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної є неефективним у більшості хворих — регресія процесу через 3 міс терапії відзначалася лише у 2 з 10 пацієнтів, у 6 хворих спостерігалася прогресування захворювання. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатиоприном, є більш ефективним — частота регресії саркоїдозу через 3 міс терапії (4 випадки з 11) не відрізнялася від частоти прогресування, у 2 пацієнтів відзначалася стабілізація процесу. На відміну від азатиоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості хворих — 14 (73,7 %), в 4 випадках відзначалася стабілізація процесу, і тільки у 1 пацієнта — прогресування. Метотрексат відрізняється і більш сприятливим профілем безпеки. Серйозні побічні дії азатиоприну, які призвели до відміни препарату, спостерігалися у 2 пацієнтів, лефлуноміду — у 1, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів не спостерігалася.

Висновок. Отримані результати дають підставу вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями глюкокортикостероїдів.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, імуносупресивна терапія, азатиоприн, лефлуномід, метотрексат.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 4, С. 23–29.

Гаврисюк Владимир Константинович

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

Заведующий клинико-функциональным отделением

Член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrasyuk@ukr.net

**EFFICACY AND SAFETY OF AZATHIOPRINE, LEFLUNOMIDE
AND METHOTREXATE IN PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS
WITH CONTRAINDICATIONS FOR USE AND ADVERSE EFFECTS
OF GLUCOCORTICOSTEROIDS**

**V. K. Gavrasyuk, E. A. Merenkova, Y. A. Dziublyk, S. I. Leshchenko,
A. I. Yachnik, E. A. Berenda, G. L. Gumeniuk, N. D. Morska,
N. V. Pendalchuk, O. V. Strafun, L. V. Bychenko, O. V. Shadrina**

Abstract

Contraindications for use of glucocorticosteroids (GCS) in patients with pulmonary sarcoidosis are observed in general in 12 % of patients, serious adverse effects of GCS — in 3 %, resistance to GCS — in 17 %. This necessitates the development of alternative therapies, using immunosuppressive drugs.

The *aim* of the study was to evaluate the efficacy and the rate of adverse effects of azathioprine, leflunomide and methotrexate in patients with contraindications for use or side effects of GCS.

Material and methods. We examined 40 patients with stage II pulmonary sarcoidosis — 32 women and 8 men, aged 31–69 years. In 29 patients an immunosuppressive therapy was started initially because of evident contraindications for use of GCS. In 11 cases immunosuppressive drug was prescribed due to serious adverse effect of previously used GCS therapy.

Results. Use of azathioprine (50 mg/day with further escalation of dose by 25 mg/day after two weeks of therapy until maximum daily dose reached) was not effective in majority of patients. A regression of lung lesions after 3 months was observed in 2 of 10 patients. In 6 patients a progression of the disease was registered. Leflunomide (20 mg/day) in comparison with azathioprine was more effective. The regression rate after 3 months of therapy (4 out of 11 cases) was equal to the rate of progression. Stable disease was registered in 2 patients. In contrast to azathioprine and leflunomide a methotrexate (10 mg/week) was effective in majority of patients — 14 (73,7 %); stable disease was observed in 4 patients; progression — in 1 patient. Unlike its comparators, methotrexate had more favorable safety profile. Serious adverse effects, causing discontinuation of therapy, were registered in 2 patients, treated with azathioprine and in 1 patient on leflunomide. There were no serious side effects in methotrexate group.

Conclusion. The results of the study give reasons to consider methotrexate a drug of choice in pulmonary sarcoidosis patients with contraindications for use or side effects of GCS.

Key words: pulmonary sarcoidosis, immunosuppressive therapy, azathioprine, leflunomide, methotrexate.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 4:23–29.

Volodymyr K. Gavrasyuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Corresponding member of NAMS of Ukraine

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrasyuk@ukr.net

По данным проведенного в Украине эпидемиологического исследования [1], ежегодно в стране регистри-

руется около 700 новых случаев саркоидоза, а общее количество больных с активным саркоидозом составляет около 2500 тыс.

В 5,0–10,0 % случаев заболевание приобретает непрерывнопрогрессирующий характер с переходом в распространенный фиброз легких (IV стадия) [2, 3, 4, 5, 6,

© Гаврисюк В. К., Меренкова Е. А., Дзюблик Я. А., Лещенко С. И., Ячник А. И., Беренда Е. А., Гуменюк Г. Л., Морская Н. Д., Пендальчук Н. В., Страфун О. В., Быченко О. В., Шадрина О. В., 2017

7, 8]. Кроме того, у 18,0 % лиц, клинически излеченных от саркоидоза I–III стадии, отмечаются неудовлетворительные результаты лечения в виде умеренного ограниченного интерстициального фиброза легких [1].

Основной причиной развития прогрессирующего течения саркоидоза и неудовлетворительных результатов лечения является резистентность к традиционной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), противопоказания к ее проведению, серьезные побочные действия ГКС [1, 9, 10, 11, 12, 13].

В случаях резистентности, наличия противопоказаний или серьезных побочных эффектов ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место среди которых занимают иммунодепрессанты — метотрексат, азатиоприн и лефлуномид [3, 14, 15].

С целью изучения частоты противопоказаний к назначению ГКС, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких нами ранее было обследовано 185 пациентов. В результате установлено, что в среднем у каждого восьмого больного саркоидозом II–III стадии (12,4 %) требуется назначение иммуносупрессивной терапии уже в момент установления диагноза 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.

Вместе с тем работы по изучению эффективности иммуносупрессантов в лечении больных саркоидозом органов дыхания немногочисленны — проведено только одно рандомизированное исследование эффективности метотрексата на небольшой группе больных (24 чел.) [16]. Экспертами Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных поражений (WASOG) проведен анализ сведений литературы об эффективности этого препарата в ограниченных сериях наблюдений и разработаны общие рекомендации по его применению [17].

Работы по изучению эффективности азатиоприна и лефлуномида проводились в группах больных с ограниченным числом пациентов, при этом препараты применялись в сочетании с ГКС, что не позволило установить их истинную эффективность [19, 20, 21].

Все это обусловило необходимость изучения и проведения сравнительного анализа эффективности и частоты побочных действий азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС с целью определения оптимального препарата иммуносупрессивной терапии больных саркоидозом органов дыхания.

Материал и методы

Обследовано 40 больных саркоидозом органов дыхания II стадии — 32 женщины и 8 мужчин в возрасте от 31 до 69 лет.

У 29 пациентов иммуносупрессивная терапия применялась в качестве стартовой в связи с наличием про-

тивопоказаний к назначению ГКС — гипертонической болезни (9 пациентов), сахарного диабета II типа (12), ожирения II–III степени (6), язвенной болезни желудка (1), психических расстройств (1).

В 11 случаях иммуносупрессант был назначен вследствие серьезного побочного действия предшествующей ГКС-терапии — остеопороза (7), стероидного диабета (2), депрессии и бессонницы (2).

Критерии включения объектов в исследование:

- больные саркоидозом органов дыхания с противопоказаниями к назначению ГКС;

- больные саркоидозом органов дыхания с серьезными побочными действиями ГКС, которые требовали отмены препарата.

Критерии исключения:

- больные саркоидозом органов дыхания с противопоказаниями к назначению иммуносупрессивных препаратов.

Наряду с общеклиническим обследованием применяли дополнительные методы инструментальной и лабораторной диагностики.

Диагноз саркоидоза был верифицирован методом компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП), выполненной на КТ-сканере Aquilion TSX-101A (Toshiba).

Состояние функции внешнего дыхания оценивали на основе анализа данных спирометрии, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких на спирометрической системе MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») с соответствующими модулями.

Анализировали следующие показатели: жизненную емкость легких (VC, % к должн.), форсированную жизненную емкость легких (FVC, % к должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁, % к должн.), показатель FEV₁/FVC (%). Изучение структуры общей емкости легких (TLC, % к должн.) по данным бодиплетизмографии проводилось с расчетом функциональной остаточной емкости легких (ITGV, % к должн.), остаточного объема легких (RV, % к должн.), показателя RV/TLC (%). Диффузионная способность легких оценивалась с помощью метода одиночного вдоха с расчетом показателя диффузии (DLCO, % к должн.).

Результаты монотерапии азатиоприном больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС

Обследовано 10 больных саркоидозом органов дыхания II стадии — 9 женщин и 1 мужчина в возрасте от 27 до 60 лет. У 4 пациентов причиной назначения иммуносупрессивной терапии были противопоказания к ГКС, у 6 больных — серьезные побочные действия ГКС, потребовавшие отмены препарата.

Всем пациентам был назначен азатиоприн по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы на 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения максимальной — 150 мг/сут. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определяли концентрацию АСТ, АЛТ, уровень билирубина и креатинина.

Результаты лечения оценивали через 3 месяца с учетом клинических, функциональных данных и результатов КТ.

У двух пациентов в процессе лечения азатиоприном в дозе 75 мг/сут развились серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата: в одном случае — лейкоцитопения ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($90 \times 10^9/\text{л}$), во втором случае — увеличение содержания АЛТ (147 Ед/л), более чем в 3 раза превышающее норму, и лейкоцитопения ($3,0 \times 10^9/\text{л}$). После нормализации гемограммы и содержания АЛТ в крови больным была назначена терапия метотрексатом.

В 2 случаях через 3 мес терапии азатиоприном наблюдалась регрессия саркоидоза с уменьшением плотности узелковой диссеминации в легких по результатам КТ. Больным было рекомендовано продолжать лечение с ежемесячным контролем гемограммы, содержания трансаминаз и билирубина в крови.

У 6 пациентов на фоне лечения азатиоприном развилось выраженное прогрессирование саркоидоза — значительное увеличение плотности узелковой диссеминации в легких по данным КТ. В 3 случаях прогрессирование процесса имело клинические проявления — у 2 пациентов при первоначальном отсутствии респираторных симптомов появилась одышка во время выполнения привычной физической нагрузки, у 3 — усиление общей слабости.

В качестве иллюстрации ниже приведено описание случая прогрессирования саркоидоза органов дыхания на фоне лечения азатиоприном.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 1973 года рождения, история болезни — ЕМК 75006863.

В августе 2015 года при профилактическом обследовании были выявлены изменения на рентгенограмме органов грудной полости. Для установления диагноза была госпитализирована в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии (НИФП) им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины. На основании данных КТ, фибробронхоскопии с трансbronхиальной биопсией легкого и последующим гистологическим исследованием биоптата больной был установлен клинический диагноз: саркоидоз органов дыхания, II стадия, впервые выявленный,

саркоидоз периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

Назначен метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут в течение одного месяца с последующим снижением дозы на 2 мг/сут каждые 10 дней.

На последующих визитах наблюдалась медленная регрессия процесса, однако при снижении дозы до 10 мг/сут появились КТ-признаки прогрессирования, в связи с чем доза метилпреднизолона была повышена до 16 мг/сут.

В январе 2017 года стала беспокоить жажда и полиурия. Обследовалась у эндокринолога, установлен диагноз: вторичный сахарный диабет II типа на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Принято решение снижать дозу метилпреднизолона до полной отмены и назначить азатиоприн по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы на 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения максимальной — 150 мг/сут; перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводить мониторинг количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрации АСТ, АЛТ, билирубина и креатинина.

На момент назначения иммуносупрессивной терапии жалоб не было. Объективно состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки без высыпаний, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Температура тела — $36,5^\circ\text{C}$. ЧД — 16 в 1 мин, ЧСС — 78 в 1 мин. АД — 123/78 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Отеков нет.

По данным КТ ОГП (рис. 1): билатерально в легких, преимущественно в верхне-средних отделах, определяются многочисленные мелкие узелки. Лимфатические узлы не увеличены (диаметром от 3 до 7 мм). В плевральной полости жидкости нет. Заключение: саркоидоз органов дыхания, II стадия.

Бодиплетизмография и спирометрия: TLC — 108,7 % к должн., RV — 106,4 %, RV/TLC — 108,4 %, VC — 98,0 %, FVC — 101,0 %, FEV₁ — 93,0 %, FEV₁/FVC — 92,0 %.

Диффузионная способность легких: DLCO — 78,8 % к должн.

Через три месяца пациентка приехала на повторное обследование. Жалоб не предъявляла. Переносимость

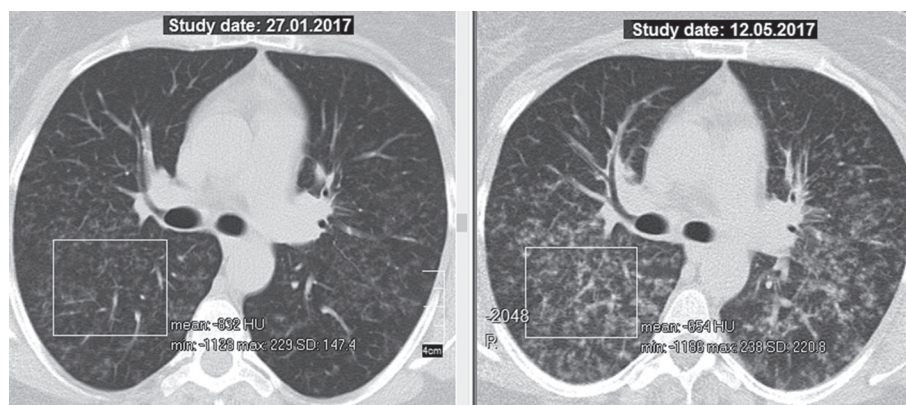


Рис. 1. КТ больной Н., саркоидоз органов дыхания, II стадия; слева — до назначения азатиоприна, справа — через 3 мес лечения азатиоприном: значительное увеличение плотности узелковой диссеминации легких (денситометрия паренхимы до лечения — -832 HU , через 3 мес терапии — -654 HU).

терапии хорошая: нежелательных явлений не было. Достигла дозы азатиоприна 125 мг/сут. Результаты клинических и биохимических анализов крови в пределах нормы. Глюкоза крови — нормализовалась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Температура тела — 36,6° С. ЧД — 18 в 1 мин. ЧСС — 80 в 1 мин. АД — 120/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Отеков нет.

КТ ОГП (рис. 1): значительное увеличение площади и плотности узелковой диссеминации легких. Заключение: саркоидоз органов дыхания, II стадия, прогрессирование.

Бодиплетизмография: TLC — 104,3 %, RV — 108,4 %, RV/TLC — 108,4 %, VC — 100,0 %, FEV₁ — 87,1 %, FVC — 93,8 %, FEV₁/FVC — 80,1 %. Без динамики.

Диффузионная способность легких: DLCO — 74,2 % — снижение на 4,3 %.

В связи с прогрессированием заболевания лечение азатиоприном было отменено, назначен метотрексат. Препарат назначен в дозе 15 мг однократно в неделю, фолиевая кислота по 5 мг на следующий день после приема метотрексата. Рекомендовано проводить исследование крови на содержание АЛТ, креатинина, количество лейкоцитов и тромбоцитов. Следующий визит — через 3 мес.

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что положительный эффект азатиоприна наблюдался только у 2 из 10 больных саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких. У 2 пациентов лечение азатиоприном было прекращено в связи с серьезными побочными действиями препарата, у 6 пациентов — вследствие прогрессирования заболевания на фоне лечения. Учитывая высокую частоту прогрессирования заболевания на фоне лечения азатиоприном, дальнейшее включение больных в исследование эффективности препарата было прекращено.

Результаты применения лефлуномида у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС

Обследовано 11 больных саркоидозом органов дыхания II стадии — 9 женщин и 2 мужчин в возрасте от 30 до 69 лет. У 9 пациентов наблюдались противопоказания к назначению ГКС, в 2 случаях отмечались серьезные побочные действия ГКС, требующие отмены препарата.

Диагноз саркоидоза был верифицирован методом КТ ОГП. Проведено также исследование функции внешнего дыхания методами спирометрии, бодиплетизмографии, оценки диффузионной способности легких. Перед началом терапии и ежемесячно в процессе терапии проводили общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, определяли концентрацию АСТ, АЛТ, уровень билирубина и креатинина. Результаты лечения оценивали через 3 месяца с учетом клинических, функциональных данных и результатов КТ.

У одной пациентки в процессе лечения лефлуномидом развились серьезные побочные эффекты (выраженная пирогенная реакция, увеличение АЛТ, более чем в 3 раза превышающее норму), в связи с чем препарат был отменен, больной назначено лечение метотрексатом. Еще в одном случае прием лефлуномида периодически сопровождался тошнотой, иногда рвотой. Вместе с тем пациент продолжал лечение и завершил 3-месячный курс.

У 4 пациентов из 11 (36,4 %) через 3 мес лечения лефлуномидом наблюдалась регрессия саркоидоза — уменьшение плотности узелковой диссеминации паренхимы легких, у 2 (18,2 %) — стабилизация процесса (отсутствие изменений КТ-данных), а у 4 (36,4 %) больных — прогрессирование.

Рисунки 2 и 3 демонстрируют радиологическую семиотику случаев ремиссии и прогрессирования саркоидоза после 3-месячного курса лечения лефлуномидом.

Таким образом, монотерапия лефлуномидом больных с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС была успешной у 4 из 11 пациентов, у 2 больных наблюдалась стабилизация процесса, в 1 случае лечение было прекращено из-за серьезных побочных действий препарата и у 4 пациентов на фоне терапии лефлуномидом отмечалось прогрессирование заболевания.

Результаты применения метотрексата у больных с противопоказаниями или серьезными побочными действиями ГКС

Обследовано 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 противопоказа-

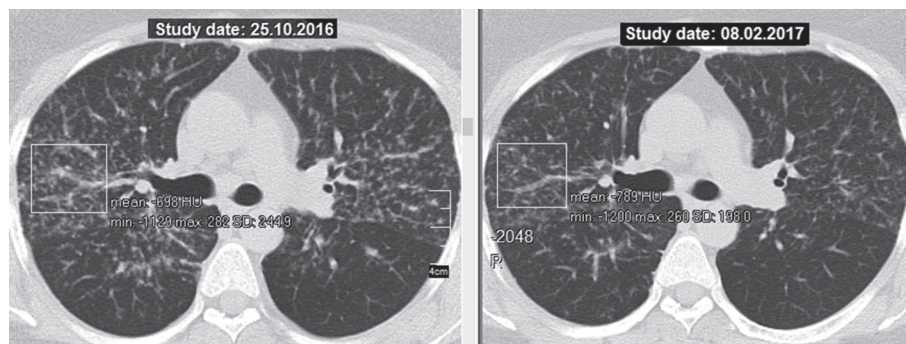


Рис. 2. КТ больной К. (ЕМК 75021949), саркоидоз органов дыхания, II стадия; слева — до назначения лефлуномида, справа — через 3 мес лечения лефлуномидом: уменьшение плотности узелковой диссеминации легких (денситометрия паренхимы до лечения — (-698 HU), через 3 мес терапии — (-789 HU)).

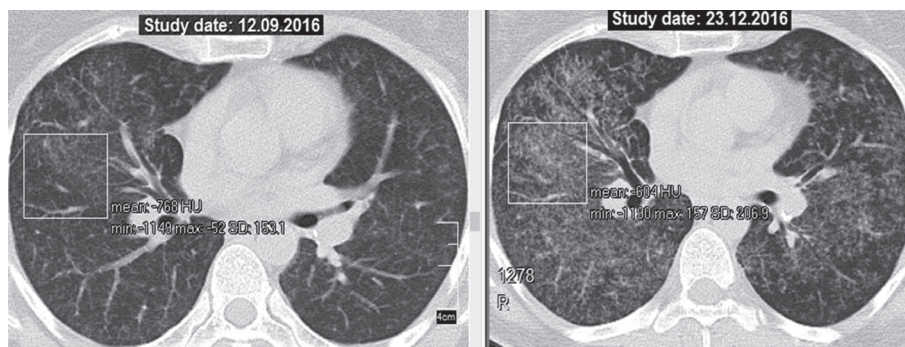


Рис. 3. КТ больной Г. (ЕМК 77029192), саркоидоз органов дыхания, II стадия; слева — до назначения лефлуномида, справа — через 3 мес лечения лефлуномидом: значительное увеличение плотности узелковой диссеминации легких (денситометрия паренхимы до лечения — (-768 HU), через 3 мес терапии — (-604 HU)).

ний к назначению ГКС, в 3 случаях метотрексат был назначен вследствие серьезного побочного действия предшествующей ГКС-терапии.

Клинические признаки саркоидоза наблюдались у 16 пациентов, в 3 случаях диагноз был установлен после проведения профилактического рентгенологического обследования.

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

Атипичные КТ-проявления саркоидоза были выявлены в 7 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 фолиевую 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 билиру-

бин, креатинин.

Результаты лечения оценивали, с учетом клинических и функциональных данных, по результатам компьютерной томографии, которую проводили перед началом терапии и через 3 месяца лечебного периода. На каждом визите проводили клиническое обследование, спирометрию, контролировали развитие возможных побочных эффектов терапии.

Через 3 месяца терапии метотрексатом у большинства пациентов (14 — 73,7 %) наблюдались признаки регрессии саркоидоза, в 4 случаях отмечена стабилизация процесса, у 1 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.

Рисунок 4 демонстрирует регрессию саркоидоза в процессе лечения метотрексатом пациентки К.

Сравнительная характеристика эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС

В таблице представлены результаты сравнительного изучения эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов.

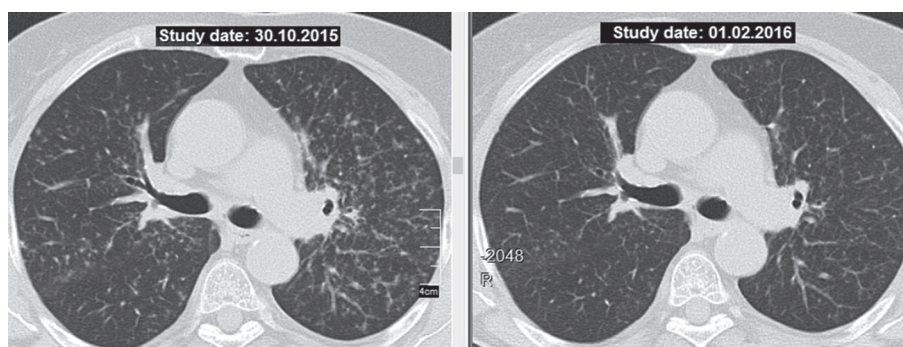


Рис. 4. КТ больной К. (№ 1626, ЕМК 78002761), саркоидоз органов дыхания, II стадия; слева — до назначения метотрексата, справа — через 3 мес лечения метотрексатом: уменьшение плотности узелковой диссеминации легких.

Таблиця

Эффективность и переносимость азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями ГКС (3 мес терапии)

Результаты лечения	Азатиоприн (n = 10)		Лефлуномид (n = 11)		Метотрексат (n = 19)	
	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%
Регрессия	2	20,0	4	36,6	14	73,7
Стабилизация	—	—	2	18,2	4	21,1
Прогрессирование	6	60,0	4	36,4	1	5,2
Отмена препарата в связи с серьезным побочным эффектом	2	20,0	1	9,0	—	—

Из таблицы видно, что монотерапия азатиоприном была неэффективной у большинства больных — регрессия процесса отмечалась только у 2 из 10 пациентов, у 6 больных наблюдалось прогрессирование заболевания. В группе пациентов, которые лечились лефлуномидом, частота регрессии саркоидоза не отличалась от частоты прогрессирования. В отличие от азатиоприна и лефлуномида, метотрексат был эффективным у большинства больных — 14 (73,7 %), в 4 случаях отмечалась стабилизация процесса, и только у 1 пациента — прогрессирование.

Метотрексат (в дозе 10 мг/нед) отличался и более благоприятным профилем безопасности. Серьезные побочные действия азатиоприна, которые явились причиной отмены препарата, наблюдались у 2 пациентов, лефлуномида — у 1, в группе больных, которые принимали метотрексат, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гумениук ГЛ, и др. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения. Укр. терапевт. журнал. 2014;(2):95–100.
2. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001;164(10):1885–1889.
3. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. Clin. Pulm. Med. 2016;23(2):67–75.
4. Nagai S. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 1999;5(5):293–298.
5. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. AJR Am. J. Roentgenol. 2000;174(6):1751–1757.
6. Moller DR. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. Am. J. Respir. Mol. Biol. 2002;29(3 Suppl.):S37–41.
7. Patel DC, Budev M, Culver DA. Advanced (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis. Pulmonary Sarcoidosis. Judson MA. Editor : Humana Press — brand of Springer, 2014;79–110.
8. Гаврисюк ВК. Саркоидоз органов дыхания. Киев. 2015;192 с.
9. Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Pulmonary sarcoidosis. Judson MA. Editor. Humana Press — brand of Springer. 2014;41–64.
10. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis. 1998;15(1):52–58.
11. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161:646–664.
12. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63:1–58.
13. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
15. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. Ther. Adv. Respir. Dis. 2014;8(4):111–132.
16. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2000;17(1):60–66.
17. Cremers 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

Выводы

1. Использование азатиоприна (50 мг/сут с дальнейшим повышением дозы на 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения максимальной) в лечении больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов является неэффективным у большинства больных — регрессия процесса через 3 мес терапии отмечалась только у 2 из 10 пациентов, у 6 больных наблюдалось прогрессирование заболевания.

2. Лефлуномид (20 мг/сут), по сравнению с азатиоприном, является более эффективным — частота регрессии саркоидоза через 3 мес терапии (4 случая из 11) не отличалась от частоты прогрессирования, у 2 пациентов отмечалась стабилизация процесса.

3. В отличие от азатиоприна и лефлуномида, метотрексат (10 мг/нед) был эффективным у большинства больных — 14 (73,7 %), в 4 случаях отмечалась стабилизация процесса, и только у 1 пациента — прогрессирование.

4. Метотрексат отличается и более благоприятным профилем безопасности. Серьезные побочные действия азатиоприна, которые явились причиной отмены препарата, наблюдались у 2 пациентов, лефлуномида — у 1, в группе больных, которые принимали метотрексат, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

5. Полученные результаты дают основание считать метотрексат препаратом выбора в лечении больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов.

REFERENCES

1. Gavrisyuk VK, Merenkova YEA, Gumenyuk GL, et al. Sarcoidosis of the respiratory organs: epidemiology, the structure of patients, the results of treatment. Ukr. terapevt. zhurnal. 2014;(2):95–100.
2. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001;164(10):1885–1889.
3. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. Clin. Pulm. Med. 2016;23(2):67–75.
4. Nagai S. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 1999;5(5):293–298.
5. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. AJR Am. J. Roentgenol. 2000;174(6):1751–1757.
6. Moller DR. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. Am. J. Respir. Mol. Biol. 2002;29(3 Suppl.):S37–41.
7. Judson MA, Patel DC, Budev M, Culver DA. Pulmonary sarcoidosis. Advanced (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;79–110.
8. Gavrisyuk VK. Sarcoidosis of the respiratory system. Kiev. 2015;192 p.
9. Judson MA, Baughman RP, Drent M. Pulmonary sarcoidosis. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;41–64.
10. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis. 1998;15(1):52–58.
11. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161:646–664.
12. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63:1–58.
13. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.
14. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoy, vtorynnoy (spetsializovanoiy) ta tretynnoy (vysokospetsializovanoiy) medychnoy dopomogy «Sarkoyidoz». Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid “Sarcoidosis”. Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 from 09.08.2014).
15. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. Ther. Adv. Respir. Dis. 2014;8(4):111–132.

- sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013;19:545–561.
18. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, и др. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии. *Укр. терапевт. журнал.* 2016;(4):22–30.
 19. Müller-Quernheim J, Kienast R, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen. *Eur. Respir. J.* 1999;14: 1117–1122.
 20. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004;25(3):521–532.
 21. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87–92.
 16. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000;17(1):60–66.
 17. Cremers 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.
 18. Gavrisyuk VK, Merenkova YeA, Gumenyuk GL, et al. *Effektivnost i perenosimost metotretksata u bolnykh sarkoidozom s protivopokazaniyami ili rezistentnostyu k glyukokortikosteroidnoy terapii* (Efficacy and tolerability of methotrexate in patients with sarcoidosis with contraindications or resistance to glucocorticosteroid therapy). *Ukr. terapeut. zhurnal.* 2016;(4):22–30.
 19. Müller-Quernheim J, Kienast R, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen. *Eur. Respir. J.* 1999;14: 1117–1122.
 20. Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004;25(3):521–532.
 21. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87–92.