

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

МЕРЕНКОВА ЄВГЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.24-002.582-085.001.5

**ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ:
ПОКАЗАННЯ, РЕЖИМИ, ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕНОСИМІСТЬ
ТА АЛГОРИТМ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Київ –2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант

член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор

Гаврисюк Володимир Костянтинівич,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
завідувач клініко-функціонального відділення

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Басанець Анжела Володимирівна,

Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», завідувач відділу професійної патології

доктор медичних наук, професор

Конопкіна Людмила Іванівна,

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», завідувач кафедри внутрішньої медицини І

доктор медичних наук, професор

Яременко Олег Борисович,

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3

Захист відбудеться «10» червня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «08» травня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз посідає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень (Фещенко Ю. І. та співавт., 2006; Гаврисюк В. К. та співавт., 2015; Valeyre D. et al., 2010). Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань: у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на нього досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз (Valeyre D. et al., 2010; Duncan M. E. et al., 2012). З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих (Duncan M. E. et al., 2012; Erdal V. S. et al., 2012). В Україні щорічно реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу органів дихання, а кількість хворих із активною формою захворювання досягає 2500 (Гаврисюк В.К. та співавт., 2014).

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії (Гаврисюк В. К. та співавт., 2016; Гуменюк Г. Л., 2017; Judson M. A., 2014; Veltkamp M., Grutters J. C., 2014). Разом із тим не відмічається істотних досягнень в фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності їх лікування є актуальною для пульмонології (Judson M. A., 2012; Vaughman R. P., Drent M., 2014).

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми являють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, що розвиваються в умовах запалення (Gerse A. K., 2008). Гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, тому їх ще називають «іmunними», оскільки в них відбуваються іmunні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неіmunних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «іmunних» гранульом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що в разі саркоїдозу ініціюючий агент має властивості антигенів, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами і надається в імуногенній формі Т-лімфоцитам (Statement on Sarcoidosis, 1999). Недостатньо перетравлений антигенний подразник представляється макрофагом лімфоциту-хелперу (CD4⁺) з наступним утворенням комплексу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІФН-γ), що стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів в епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини. У міру трансформації макрофагів підвищується утворення ІЛ-1, ІЛ-6, TNF-α, що стимулює появу в вогнищі запалення нових моноцитів (Bargagli E. et al., 2008, Gerse A. K., 2008). Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для результату запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) (Gerse A. K., 2008).

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС), основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект (Schutt A. C., 2010; Vaughman R. P., 2014). Їх ефективність доведено в рандомізованих дослідженнях (Gibson, 1996; Pietinalho, 2002). Однак у

пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них належать хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої – пацієнти з серйозними побічними ефектами ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії (Interstitial lung disease guideline, 2008; Schutt A. C., 2010; Vaughman R. P., 2014). Разом із тим в літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлено реальну потребу в альтернативній імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких належать імуносупресантам – азатіоприну, лефлуноміду, метотрексату (Amin E. N. et al., 2014; Korsten P. et al., 2016). Однак відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності і переносимості цих препаратів у хворих на саркоїдоз.

Роботи по вивченню ефективності імуносупресантів в лікуванні хворих на саркоїдоз нечисленні – проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 чол.) (Vaughman R. P., 2000). Експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) проведено аналіз відомостей літератури про ефективність цього препарату в обмежених серіях спостережень і розроблені загальні рекомендації щодо його застосування (Cremers J. P. et al., 2013).

Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду при саркоїдозі проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність (Lewis S. J. et al., 1999; Müller-Quernheim J. et al., 1999; Vaughman R. P., 2004).

Все це зумовило необхідність вивчення і проведення порівняльного аналізу ефективності та частоти побічних дій азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС з метою визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Слід зазначити, що і в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворих є персоніфікований підхід до терапії.

Таким чином, проблема оптимізації імуносупресивної терапії, альтернативної традиційному лікуванню глюкокортикостероїдами, є досить актуальною у веденні хворих на саркоїдоз легень. Вона включає цілий ряд невирішених питань, які обумовили необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначили її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії

медичних наук України»: «Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, вивчити фактори ризику несприятливого перебігу захворювання та розробити нову технологію диференційованого лікування хворих» (номер державної реєстрації 0113U000260) та «Розробити схеми лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикостероїдами або протипоказаннями до їх призначення» (номер державної реєстрації 0116U000184). Здобувач була відповідальним виконавцем цих робіт.

Мета дослідження: розробити алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень на основі результатів вивчення ефективності і переносимості цитотоксичних засобів та визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії з урахуванням протипоказань, серйозних побічних дій та випадків резистентності до глюкокортикостероїдів (ГКС).

Завдання дослідження:

1. Визначити показання до застосування імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.
2. Вивчити ефективність і переносимість монотерапії азатиоприном хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами глюкокортикостероїдів.
3. Дослідити ефективність і переносимість лефлуноміду у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС.
4. Вивчити результати застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями і серйозними побічними ефектами ГКС-терапії.
5. Дослідити ефективність застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії.
6. Провести аналіз частоти і характеру побічних ефектів метотрексату у хворих на саркоїдоз легень.
7. Оцінити результати комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії.
8. Розробити алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень з урахуванням об'єктивних показань до проведення ГКС- і імуносупресивної терапії.
9. Провести аналіз віддалених результатів застосування ГКС- і імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.
10. Розробити рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

Об'єкт дослідження: саркоїдоз легень.

Предмет дослідження: показання до застосування імуносупресивної терапії, ефективність і переносимість препаратів імуносупресивної дії, ефективність комбінованої терапії метотрексатом та метилпреднізолоном, побічні ефекти метотрексату, віддалені результати глюкокортикостероїдної та терапії цитостатичними імуносупресантами (ЦІС).

Методи дослідження: клінічні, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини, спірометрія, бодіплетизмографія, визначення дифузійної здатності легень, аналіз вмісту іонізованого кальцію в крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у репрезентативній групі хворих на саркоїдоз легень із респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання було досліджено характер і частоту показань до проведення імуносупресивної терапії. Внаслідок протипоказань до призначення ГКС альтернативне лікування імуносупресантами в якості стартової терапії потрібно в середньому 12 % пацієнтів. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями ГКС, а також з причини резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32 %.

В результаті порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату отримано нові дані, які свідчать про переваги метотрексату у хворих із протипоказаннями і серйозними побічними ефектами ГКС-терапії як за рівнем ефективності, так і за профілем безпеки. Вперше встановлено, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС в низьких дозах, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах. При цьому встановлено, що можливості комбінованої терапії у хворих із ГКС-резистентним саркоїдозом є досить обмеженими, оскільки у 33 % хворих комбінована терапія неефективна, що обумовлює необхідність пошуку нових підходів до фармакотерапії рефрактерного саркоїдозу.

Вперше проведено вивчення профілю безпеки метотрексату в режимі низькодозової терапії (10 мг/тиждень). Встановлено, що частота серйозних побічних ефектів препарату, що вимагають його відміни, становить 6,1 %, що більш ніж в два рази перевищує аналогічний показник для метилпреднізолону (2,7 %). В цілому ж імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

Порівняльний аналіз частоти рецидивів у хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу, яким ГКС-терапія була призначена після встановлення діагнозу, і у пацієнтів, яким ГКС-терапія призначалася тільки у випадках прогресування після 3-місячного періоду спостереження, показав п'ятикратне збільшення частоти рецидивів у хворих із ГКС-терапією в порівнянні з аналогічним показником в групі порівняння. Отримані результати підтверджують відомості літератури про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу.

Вперше проведено порівняльний аналіз віддалених результатів терапії ЦІС і ГКС-терапії. Визначено, що у хворих після лікування метотрексатом частота рецидивів достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном.

Практичне значення отриманих результатів. З метою підвищення ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень рекомендується використання алгоритму персоніфікованої терапії, розробленого з урахуванням протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на проведену терапію в кожному окремому випадку.

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості імуносупресивних препаратів азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих із

протипоказаннями чи серйозними побічними ефектами ГКС дозволили встановити, що оптимальним за ефективністю і профілем безпеки препаратом імуносупресивної терапії є метотрексат.

В алгоритмі викладено режими монотерапії метотрексатом хворих із протипоказаннями чи серйозними побічними ефектами ГКС, а також принципи комбінованого лікування хворих із резистентністю до ГКС-терапії з використанням метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах. Застосування алгоритму терапії хворих на саркоїдоз легенів із використанням ГКС- і ЦІС- терапії дозволяє досягти клінічноговилікування у абсолютної більшості хворих.

За результатами роботи отримано патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами» (№ 121726)

Встановлена висока частота рецидивів саркоїдозу в перше півріччя після закінчення лікування вказує на неповне клінічневилікування хворих.

Впровадження результатів роботи в практику.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», пульмонологічне відділення Київської міської клінічної лікарні № 3, перше відділення комунальної установи «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер».

За результатами дисертаційної роботи видано методичний посібник «Лікування хворих на саркоїдоз легень» (м. Київ, 2018), інформаційні листи «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень» (м. Київ, 2015), «Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії» (м. Київ, 2017), «Особливості застосування шкали оцінки рівня втоми у хворих на саркоїдоз органів дихання» (м. Київ, 2017), та «Ступінчате лікування хворих на саркоїдоз органів дихання II–III стадії при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії» (м. Київ, 2018), видано 2 медико-біологічні нововведення, які рекомендовані до впровадження, «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії» (м. Київ, 2018) та «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень» (м. Київ, 2015). Результати дослідження ввійшли до Наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі».

Особистий внесок здобувача. Планування дослідження та обговорення отриманих результатів проводилося разом з науковим консультантом член-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором В. К. Гаврисяком.

Дисертація є самостійною роботою автора. На підставі даних аналізу світової медичної літератури дисертантом розкрито актуальність проблеми саркоїдозу легень, визначено напрям наукових досліджень, розроблено методологію виконання дисертаційної роботи. Автором разом зі співробітниками клініко-функціонального

відділення Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» проведено збір та аналіз матеріалів для вивчення ефективності та віддалених наслідків ГКС-терапії хворих на саркоїдоз легень. Здобувачем особисто проводився відбір тематичних хворих та архівних матеріалів, обстеження пацієнтів, призначення і контроль лікування, реєстрація даних обстеження та їх подальша обробка. Самостійно створено бази наукових даних для проведення статистичного аналізу. Здобувач підготувала наукові публікації, доповідала результати досліджень на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на IX Конгресі Евро-Азиатського респіраторного общества (г. Ташкент, 2016), науково-практичній конференції із міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 2017), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress» (Мілан, Італія, 2017), на міжнародному конгресі «WASOG 2017 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases» (Пекін, Китай, 2017), на VII національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 2018), на міжнародному конгресі WASOG 2018 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases (Крит Греція, 2018), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress» (Париж, Франція, 2018), на I Національному конгресі пульмонологів України (Київ, Україна, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукові праці: 2 монографії, 21 стаття у виданнях, атестованих МОН України та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних (4 статті – одноосібних), 10 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 327 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 42 рисунками, містить 35 таблиць.

Складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», одинадцяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 297 джерела (9 вітчизняних та 288 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 202 хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Чоловіків було 78 (38,6 %), жінок – 124 (61,4 %) у віці від 20 до 67 років ((42,6 ± 0,9) року). II стадія захворювання відзначалася у 195 (96,5 %) хворих, III стадія – у 7 (3,5 %)

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- підписана інформована згода пацієнта;
- вік хворих ≥ 18 років;
- хворі на вперше виявлений саркоїдоз легень без попередньої специфічної

терапії;

– відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень.

Критерії невключення:

- дитячий вік хворих (менший за 18 років);
- хворі на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення імуносупресивних препаратів;
- хворі на саркоїдоз легень, які отримували будь-яку специфічну терапію;
- відмова від участі в дослідженні на будь-якому етапі;
- невиконання режиму лікування.

Діагноз саркоїдозу був встановлений відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014). Діагноз був верифікований методом КТ високої роздільної здатності, а в 5 випадках – методом хірургічної біопсії легені.

Серед обстежених хворих переважали особи у віці від 40 до 59 років. Пацієнти похилого віку склали всього 5 % від загальної кількості хворих.

Всім хворим проводили загальноприйнятні методи клінічного дослідження: опитування, фізикальне обстеження, антропометричні виміри, термометрія, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску. З метою вивчення своєчасності встановлення діагнозу саркоїдозу й початку специфічної терапії, якості проведеного лікування на предмет відповідності сучасним стандартам проводився детальний опит хворих із вивченням даних доступної медичної документації.

Разом із загальноклінічним обстеженням застосовували додаткові методи інструментальної та лабораторної діагностики.

Рентгенографію органів грудної порожнини проводили з використанням рентгенапарату «Bucky Diagnost» (Philips).

Всі хворі обстежені методом мультислайсової (багатозрізової) КТ на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів КТ проводили з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters (2014).

Атипові зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і паренхіми легень при КТ в переважній більшості випадків поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами, у зв'язку з чим не створювали особливих труднощів для діагностики. Однак в 5 випадках атипові КТ-симптоми були єдиними проявами захворювання, що зумовило необхідність застосування відеоторакоскопічної біопсії (відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики, зав. – д. мед. н. професор М. С. Опанасенко) з наступним гістологічним дослідженням біоптатів (лабораторія патоморфології, зав. – д. мед. н. І. В. Ліскіна).

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми K-Rads шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. З метою об'єктивізації оцінки даних використовували метод комп'ютерної денситометрії легенів.

Щільність тканин визначали в одиницях (HU) за шкалою, запропонованою Г. Хаунсфілдом. Шкала дозволяє зіставляти коефіцієнти поглинання рентгенівського випромінювання тканин з поглинаючою здатністю води, коефіцієнт якої прийнятий

за «0». Нижня межа шкали відповідає ослабленню рентгенівських променів при проходженні їх у повітрі (-1000 HU), верхня – послаблення у кістках (+1000 HU). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії наближається до (-1000 HU).

Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

По кривій потік-об'єм форсованого видиху розраховували наступні показники: життєву ємність легень (VC, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁, % до належн.), показник FEV₁/FVC (%), середню об'ємну швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC (MMEF₂₅₋₇₅, % до належн.), пікову об'ємну швидкість (PEF, % до належн.) і швидкість видиху на рівні 25 % FVC (MEF₂₅, % до належн.), 50 % FVC (MEF₅₀, % до належн.), 75 % FVC (MEF₇₅, % до належн.).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодіплетизмографії проводилися з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ITGV, % до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), показника RV/TLC, резервного об'єму видиху (ERV, % до належн.), загального бронхіального опору (R tot, % до належн.).

Дифузійну здатність легень оцінювали за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.).

Глюкокортикостероїдна терапія метилпреднізолоном проводилася з використанням схеми, розробленої в клініко-функціональному відділенні Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Схема включена в Уніфікованій клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Метилпреднізолон призначали за наступною схемою: спочатку в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 24 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,2 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступного періоду лікування дозу зберігають незмінною. Після досягнення клінічноговилікування з нормалізацією КТ-даних ГКС-терапія в дозі 0,1 мг/кг метилпреднізолону триває не менше 6 місяців. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних наступала на третьому візиті (через 6 місяців лікування), загальна тривалість ГКС-терапії зазвичай становила не менше одного року.

Азатиоприн призначали хворим у дозі 50 мг/добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу. Перед початком терапії і кожні два тижні в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів. Щомісяця визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, білірубину, креатиніну.

Лефлуномід призначали в дозі 20 мг на добу, щодня протягом 3-х місяців. Метотрексат застосовували у дозі 10 мг/тиждень у поєднанні з фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиждень для зниження ймовірності побічних ефектів. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, рівень білірубину і креатиніну.

Результати лікування оцінювали через 3 місяця з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ органів грудної порожнини.

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних методів досліджень за допомогою програми Microsoft® Excel® 2000 (№ ліцензії 17016297).

Результати досліджень та їх обговорення. Завданням першого фрагменту роботи було вивчення частоти показань до призначення ЦІС терапії хворим на вперше виявлений саркоїдоз легень.

Обстежено 185 хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів – 78 чоловіків (42,2 %) і 107 жінок (57,8 %) у віці від 20 до 67 років ($42,3 \pm 0,8$ року).

У 23 (12,4 %) хворих на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії були виявлені протипоказання до призначення ГКС у зв'язку з чим в якості стартової терапії було призначено імуносупресивну терапію (табл. 1).

Таблиця 1

Показання до призначення імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень (n = 185)

Характер показань	Кількість хворих	
	абс.	%
Протипоказання до ГКС	23	12,4
Серйозні побічні ефекти ГКС	5	2,7
Резистентність до лікування ГКС	32	17,3
Всього	60	32,4

Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 5 (2,7 %) пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату.

Найбільш частою причиною призначення метотрексату була резистентність до ГКС-терапії (32 хворих – 17,3 %). При цьому у 9 пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність, у 23 – відносна.

Таким чином, на етапі встановлення діагнозу саркоїдозу легень в середньому кожен восьмий пацієнт вимагає призначення імуносупресивної терапії в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС.

В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні цитостатичними імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії до 32,4 %. Тобто кожен третій пацієнт на різних етапах лікування вимагає призначення імуносупресантів.

Проведено порівняльне вивчення ефективності та частоти побічних дій азатиоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС з метою визначення

оптимального препарату ЦС терапії хворих на саркоїдоз легень. Результати представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Ефективність і переносимість азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС (3 міс. терапії)

Результати лікування	Азатіоприн (n = 10)		Лефлуномід (n = 14)		Метотрексат (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Регресія	2	20,0	7	50,0	26	78,8
Стабілізація	–	–	2	14,2	6	18,2
Прогресування	6	60,0	4	28,6	1	3,0
Відміна препарату в зв'язку з серйозним побічним ефектом	2	20,0	1	7,1	–	–

Вивчення ефективності монотерапії азатіоприном було проведено у 10 хворих на саркоїдоз II стадії – 9 жінок і 1 чоловік у віці від 27 до 60 років. У 4 пацієнтів причиною призначення імуносупресивної терапії були протипоказання до ГКС (цукровий діабет – 2, гіпертонічна хвороба і ожиріння – 1, психічне захворювання – 1), у 6 хворих – серйозні побічні дії ГКС, що вимагали відміни препарату (стероїдний діабет – 2, остеопороз – 3, депресія і безсоння – 1).

Азатіоприн застосовували по 50 мг/добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу.

У 2 пацієнтів в процесі лікування азатіоприном в дозі 75 мг/добу розвинулися серйозні побічні ефекти, що вимагали відміни препарату: в одному випадку – лейкоцитопенія ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) і тромбоцитопенія ($90 \times 10^9/\text{л}$), у другому випадку – підвищення рівня АЛАТ (147 Од/л), що більше ніж в 3 рази перевищувало норму, і лейкоцитопенія ($3,0 \times 10^9/\text{л}$).

У 2 випадках через 3 місяця терапії азатіоприном спостерігалася регресія саркоїдозу зі зменшенням щільності вузликової дисемінації в легенях за результатами КТ.

У 6 пацієнтів на тлі лікування азатіоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу – значне збільшення щільності вузликової дисемінації в легенях за даними КТ. У 3 випадках прогресування процесу мало клінічні прояви.

Таким чином, монотерапія азатіоприном була успішною тільки у 2 з 10 пацієнтів, в 2 випадках вона була відмінена через серйозні побічні дії препарату, в 6 випадках – внаслідок прогресування захворювання. У зв'язку з цим подальше включення хворих у дослідження ефективності препарату було припинено.

З метою вивчення ефективності та переносимості монотерапії лефлуномідом обстежено 14 хворих на саркоїдоз легень II стадії – 12 жінок і 2 чоловіків у віці від 30 до 69 років. У 10 пацієнтів спостерігалися протипоказання до призначення ГКС (цукровий діабет – 5, гіпертонічна хвороба – 3, ожиріння – 1, загострення виразкової

хвороби шлунка – 1), що стало причиною призначення ЦІС терапії як стартової. У 4 випадках відзначалися серйозні побічні дії ГКС, що вимагали відміни препарату (остеопороз – 3, стероїдний діабет – 1).

Монотерапія лефлуномідом хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС була успішною у 7 з 14 пацієнтів (50,0 %), у 2 (14,3 %) хворих спостерігалася стабілізація процесу, у 4 (28,6 %) пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом відзначалося прогресування захворювання. Лефлуномід характеризувався задовільною переносимістю: частота побічних ефектів препарату склала 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

З метою вивчення ефективності та переносимості метотрексату у хворих із протипоказаннями до застосування і серйозними побічними ефектами ГКС обстежено 33 хворих на саркоїдоз II стадії – 20 жінок і 13 чоловіків у віці від 31 до 67 років. У 27 хворих терапія метотрексатом застосовувалася як стартова в зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС, зокрема, гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням (11 пацієнтів), цукрового діабету II типу (10), ожиріння II–III ступеня – індекс маси тіла ≥ 35 кг/м² (5), пептичної виразки шлунка (1). У 6 випадках метотрексат був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу, що є протипоказанням для подальшого застосування ГКС.

Через 3 місяці терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (26 осіб або 78,8 %) спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 6 випадках відзначена стабілізація процесу, у 1 пацієнта спостерігалася прогресування у вигляді збільшення поширеності і щільності вузликової дисемінації в паренхімі.

Таким чином, результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату протягом 3 місяців терапії у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС дозволяють зробити висновок, що використання азатіоприну є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід, в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний – частота регресії саркоїдозу через 3 міс. терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (78,8 %). Метотрексат відрізнявся і більш сприятливим профілем безпеки. Серйозні побічні дії азатіоприну, які призвели до відміни препарату, спостерігалися у 2 пацієнтів, лефлуноміду – у 1, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів не спостерігалася.

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

З метою порівняльного вивчення ефективності застосування ГКС і ЦІС терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень нами було проведено аналіз частоти регресії, стабілізації та прогресування захворювання через 3 місяці монотерапії метотрексатом і метилпреднізолоном.

Групу хворих, в лікуванні яких застосовували метилпреднізолон, склали 94 пацієнта (43 чоловіки і 51 жінка у віці від 20 до 67 років). Метилпреднізолон використовували в дозі 0,4 мг / кг маси тіла протягом 4 тижнів із наступним поступовим зниженням дози до 0,2 мг / кг до кінця третього місяця.

Групу хворих, які отримували метотрексат, склали 33 пацієнта, з них – 20 жінок і 13 чоловіків у віці від 31 до 67 років. Препарат призначали хворим із протипоказаннями до застосування (27 осіб) і серйозними побічними ефектами ГКС (6 осіб). Метотрексат був призначений у дозі 10 мг 1 раз на тиждень протягом 3 місяців. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень.

Результати оцінки ефективності представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Частота регресії, стабілізації та прогресування вперше виявленого саркоїдозу легень через 3 місяці монотерапії метотрексатом і метилпреднізолоном

Результати лікування	Групи хворих			
	Метилпреднізолон (n = 94)		Метотрексат (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
Регресія	76	80,9 ± 4,1	26	78,8 ± 7,1 t = 0,26
Стабілізація	14	14,9 ± 3,7	6	18,2 ± 6,7 t = 0,43
Прогресування	4	4,2 ± 2,1	1	3,0 ± 2,9 t = 0,34

Як видно з даних таблиці 3, регресія захворювання в результаті трьох місяців лікування метилпреднізолоном була досягнута у 80,9 % хворих, аналогічний показник у групі хворих, яким проводилася монотерапія метотрексатом, склав 78,8 %. Таким чином, застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявленій саркоїдоз легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Через 6 місяців лікування метотрексатом у 10 (30,3 %) пацієнтів досягнуто клінічневилікування зі зникненням КТ-ознак двосторонньої прикореневої і медіастинальної лімфаденопатії, вузликової дисемінації в паренхімі легень. У 14 (42,4 %) пацієнтів через 6 місяців терапії в порівнянні з попереднім візитом відзначалися ознаки регресії, в 6 випадках спостерігалася стабілізація процесу, у 3 пацієнтів – прогресування. Таким чином, застосування метотрексату протягом 6 місяців у хворих на саркоїдоз із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії було ефективним (досягнення клінічноговилікування або регресії процесу) у 24 (72,7 %) з 33 обстежених хворих.

Метотрексат в якості монотерапії в дозі 10 мг/тиждень був призначений 14 хворим із резистентністю до попереднього лікування ГКС (9 жінок і 5 чоловіків у віці від 26 до 68 років). У 2 пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність –

відсутність будь-якого позитивного ефекту через 3 і 6 місяців лікування метилпреднізолоном в стартовій дозі 0,4 мг/кг/добу. У 12 пацієнтів спостерігалася відносна резистентність до ГКС-терапії – прогресування або стабілізація процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні більш високих доз препарату.

Через 3 місяці лікування метотрексатом тільки у 2 (14,3 %) пацієнтів спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 11 випадках відзначалася стабілізація процесу, в 1 випадку – прогресування, яке стало причиною збільшення дози метотрексату до 15 мг/тиждень.

Через 6 місяців терапії у 1 пацієнтки досягнуто клінічневилікування з нормалізацією КТ-даних, у 3 хворих відзначалася регресія захворювання, у 6 – стабілізація процесу і у 4 – прогресування.

Таким чином, у 10 (71,4 %) хворих із КТ-ознаками стабілізації та прогресування саркоїдозу лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень у вигляді монотерапії було неефективним.

Дані таблиці 4 показують динаміку показників спірометрії і DLCO після 6 місяців лікування метотрексатом.

Таблиця 4

Динаміка показників ФЗД після 6-місячної терапії метотрексатом хворих із резистентністю до ГКС-терапії (M ± m, n = 14)

Показник	До лікування	Через 6 міс. після лікування	t
VC (% до належн.)	91,3 ± 5,4	87,8 ± 4,4	0,50
FVC (% до належн.)	91,2 ± 5,0	89,2 ± 4,5	0,30
FEV ₁ (% до належн.)	80,7 ± 5,7	81,3 ± 5,5	0,08
FEV ₁ / FVC (%)	74,7 ± 2,0	76,5 ± 2,2	1,14
DLCO (% до належн.)	73,1 ± 5,0	72,2 ± 4,8	0,12

Якщо у хворих із протипоказаннями до проведення ГКС-терапії спостерігалася достовірне зменшення ступеня рестриктивних порушень легеневої вентиляції і виражена тенденція до нормалізації дифузійної здатності легень, то у хворих із резистентністю до ГКС-терапії будь-яких суттєвих змін показників спірометрії і DLCO після лікування метотрексатом не встановлено.

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що у хворих на саркоїдоз, резистентний до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71,4 %) є неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

Рекомендації WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз містять відомості про успішне використання цього препарату в поєднанні з ГКС в середніх дозах. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої

терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз із відносною резистентністю до ГКС-терапії.

Комбінована терапія була призначена 35 хворим із відносною резистентністю до попереднього лікування ГКС, у яких прогресування або стабілізація процесу наступила при зниженні лікувальної дози метилпреднізолону до 6–8 мг/добу. Чоловіків було 11, жінок – 24; вік – від 27 до 66 років.

Метотрексат застосовували в дозі 10 мг/тиждень, метилпреднізолон – в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії. Після досягнення нормалізації КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 місяців лікування) терапію метотрексатом продовжували протягом 6 місяців у дозі 10 мг/тиждень, а лікування метилпреднізолоном – в режимі зниження дози на 2 мг кожні 10 днів до повної відміни.

Аналіз результатів першого етапу терапії (3 міс. лікування) показав високу ефективність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону – у 27 (77,1 %) пацієнтів спостерігалася регресія процесу, у 8 (22,9 %) випадках істотних змін клінічних даних і результатів КТ не відзначалося (фаза стабілізації).

З метою підвищення рівня об'єктивності в оцінці динаміки процесу використовували метод комп'ютерної денситометрії паренхіми легень. Денситометрію проводили в ділянці паренхіми розмірами 5 × 5 см в прикореневій зоні правої легені, яка зазвичай відрізняється найбільшою щільністю вузликової дисемінації у хворих на саркоїдоз легень. Дослідження проводили на 1-му візиті і через 3 міс. лікування. Контрольну групу склали особи, обстежені в період із 2009 по 2015 роки методом КТ за підозрою на різні патологічні процеси в легенях і визнані здоровими. Результати представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Динаміка щільності паренхіми легень в процесі комбінованої терапії (М ± m)

Показник	Група здорових (n= 18)	Група хворих до лікування (n= 18)	Група хворих через 3 міс. лікування (n= 18)	p
1	2	3	4	5
Коефіцієнт поглинання, НУ – прикоренева зона правої легені	-903,8± 5,6	-759,9 ± 14,5	-813,9 ± 12,4	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001

З таблиці 5 видно, що в період до призначення комбінованої терапії у хворих спостерігалася виражене зниження прозорості паренхіми легень за рахунок вузликової дисемінації. Через 3 міс. терапії коефіцієнт поглинання достовірно зменшився, що стало об'єктивним підтвердженням ефективності проведеного лікування. Динаміка показників ФЗД також підтверджувала ефективність проведеної комбінованої терапії.

Оцінку 12-місячного курсу комбінованого лікування метотрексатом і метилпреднізолоном проведено у 18 хворих. Результати представлено в табл. 6.

Таблиця 6

Результати комбінованого лікування метотрексатом і метилпреднізолоном хворих з відносною резистентністю до ГКС-терапії (n = 18)

Результат лікування	12-міс. терапії
Клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних	12 (66,7 %)
Стабілізація процесу (відсутність динаміки)	5 (27,8 %)
Прогресування	1 (5,5 %)
Вилікування з ознаками інтерстиціального фіброзу легень	3 (16,7 %)

Результати показали досить високу ефективність комбінованої терапії – у 12 (66,7 %) пацієнтів досягнуто клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних. Разом з тим у 6 пацієнтів ефекту від проведеного лікування не спостерігалось, тобто у цих пацієнтів, поряд із відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату.

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 (30,3 %) із 33 пацієнтів. Серйозні побічні дії, що вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт, який відображено на рисунку 1 або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням препарату в половинній дозі (більше ніж чотирикратне підвищення рівня АлАТ в крові) спостерігалися у 2 (6,1 %) пацієнтів.

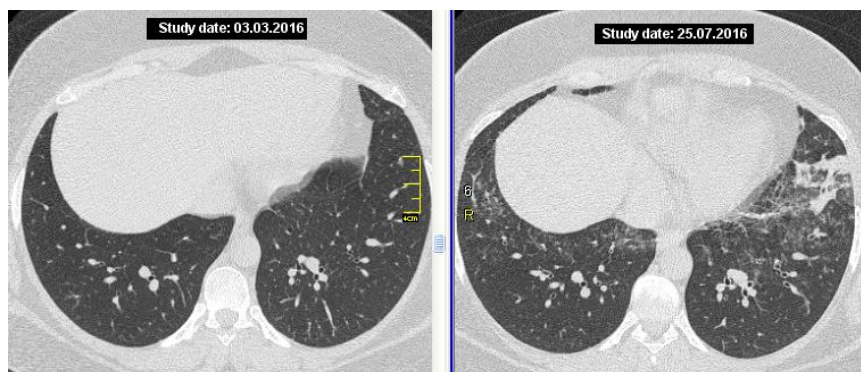


Рисунок 1. Хвора С., 31 рік: саркоїдоз легень II стадії. КТ (аксіальні зрізи на рівні базальних відділів серця) на третьому (ліворуч) і четвертому (праворуч) візитах. Ділянка консолідації в S8 лівої легені, зниження прозорості паренхіми за типом «матового скла» і дрібносітчасті зміни в S7 з обох сторін на четвертому візиті (11 міс. лікування метотрексатом)

Шлунково-кишкові розлади на початку лікувального періоду відзначалися в 2 випадках (6,1 %) і були куповані шляхом розподілу дози препарату на два прийоми по 5 мг 2 рази на тиждень. У 6 пацієнтів відзначено невелике підвищення рівня АлАТ (4 випадки – 12,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки – 6,1 %), які не вимагали змін режиму терапії.

Результати аналізу дозволяють зробити висновок, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

Алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень

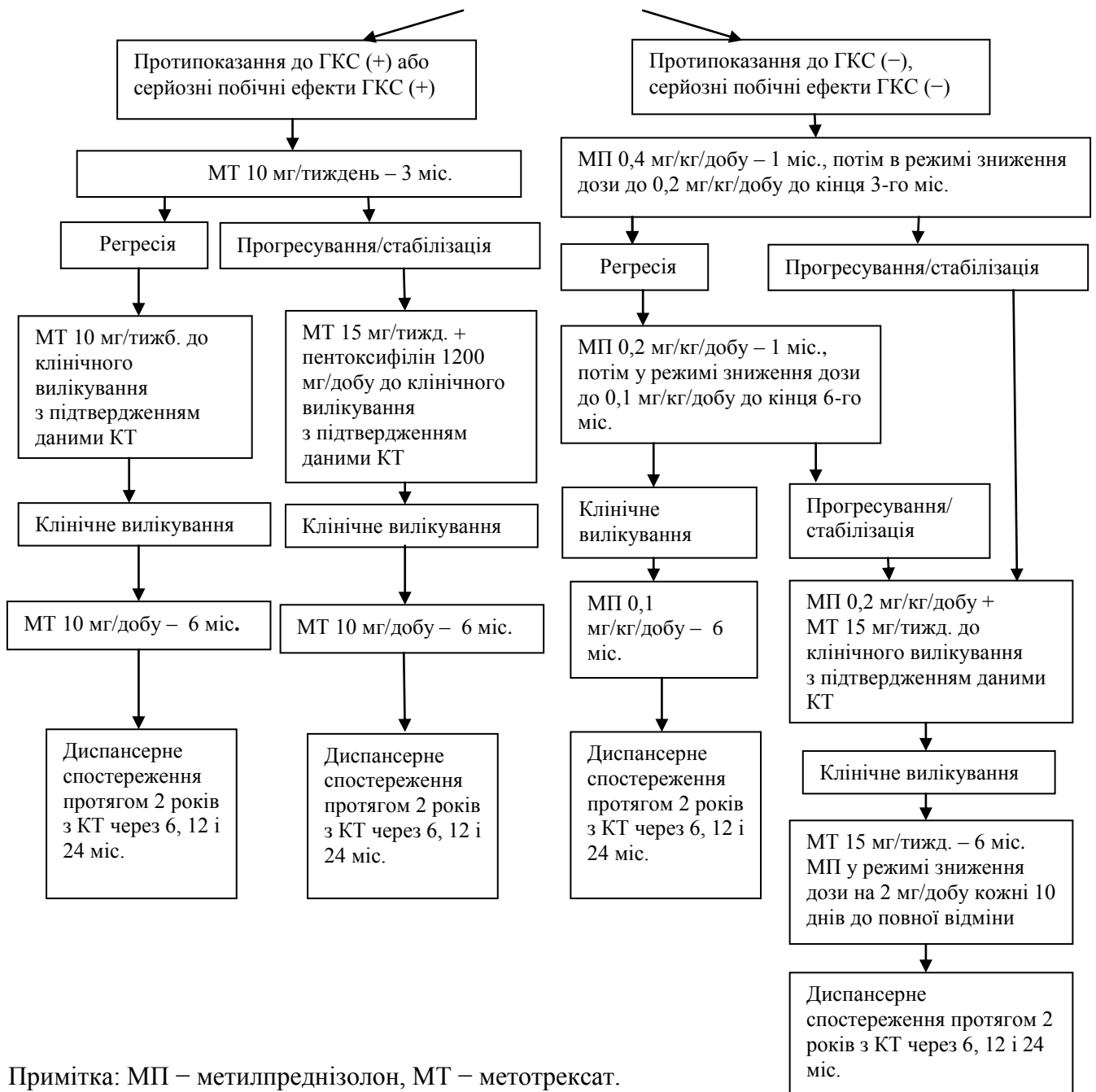


Рисунок 2. Алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень

На підставі отриманих результатів розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень (рис. 2), заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на лікування в кожному окремому випадку. Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного вилікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень (97 %). Однак у 6 (3 %) пацієнтів спостерігалася резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. У цих випадках було рекомендовано застосування препарату третьої лінії – інгібітору фактора некрозу пухлини- α інфліксимабу.

В подальшому проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу легень у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ.

У 27 хворих із безсимптомним дебютом захворювання (17 чоловіків і 10 жінок; вік – від 22 до 53 років) спостерігалася спонтанне вилікування без застосування специфічної терапії.

34 пацієнта (чоловіків – 15, жінок – 19; вік – від 22 до 54 років) на першому візиті також не мали клінічних проявів саркоїдозу у вигляді респіраторних симптомів або порушень ФЗД, проте в зв'язку з відсутністю ознак спонтанної регресії процесу отримували ГКС-терапію.

40 хворих (чоловіків – 12, жінок – 28; вік – від 24 до 62 років) із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД отримували ГКС-терапію з першого візиту. 15 пацієнтів (чоловіків – 5, жінок – 10; вік – від 27 до 60 років) із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД з першого візиту отримували імуносупресивну терапію (метотрексат, 10 мг/тиждень) у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС.

Віддалені результати оцінювали на підставі результатів клінічного обстеження і КТ-даних через 6, 12 і 24 місяців після досягнення стану клінічного вилікування у осіб зі спонтанною регресією і після закінчення лікувального періоду у осіб, які лікувалися метилпреднізолоном або метотрексатом (після нормалізації клінічного стану і КТ-даних підтримуюча терапія тривала в середньому протягом 6 міс.).

У осіб зі спонтанною регресією тільки в одному випадку (3,7 %) спостерігався рецидив саркоїдозу через 24 місяця після клінічного вилікування. У хворих із безсимптомним початком захворювання, яким проводилася ГКС-терапія в зв'язку з відсутністю ознак спонтанної регресії, частота рецидивів склала 41,1 %, а у хворих із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД – 45,0 % випадків. Більшість випадків рецидивів (65,6 %) реєструється в перше півріччя після закінчення лікувального періоду, що може вказувати на неповне клінічне вилікування хворих.

Порівняльний аналіз частоти рецидивів у хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу, яким ГКС-терапія призначалася тільки у випадках прогресування після 3-місячного періоду спостереження і у хворих із безсимптомним дебютом, яким ГКС-терапія була призначена після встановлення діагнозу, показав достовірні відмінності частоти рецидивів – $(10,0 \pm 4,7) \%$ в першій групі і $(52,4 \pm 10,8) \%$ в групі з ГКС-терапією, $p < 0,001$.

При порівнянні частоти рецидивів саркоїдозу легень у осіб зі спонтанною регресією та у хворих, яким проводилась ГКС-терапія встановлено, що кількість рецидивів після проведення кортикостероїдної терапії статистично значимо вище, ніж у хворих зі спонтанною регресією захворювання, $p = 0,00008$. Отримані результати підтверджують свідчення літератури про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу, і дозволяють зробити висновок, що висока частота рецидивів у хворих із безсимптомним початком саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після 3-місячного періоду спостереження.

Вивчено частоту рецидивів після проведення імуносупресивної терапії ($(13,3 \pm 8,8) \%$) та встановлено, що частота рецидивів після проведення терапії метилпреднізолоном статистично значимо вище, ніж після лікування метотрексатом, $p = 0,04$. Порівняльний аналіз частоти рецидивів саркоїдозу легень у осіб зі спонтанною регресією та у хворих, яким проводилась терапія метотрексатом встановив, відсутність статистично значущих відмінностей частоти рецидивів в цих групах, $p = 0,28659$. Разом з тим, з нашої точки зору, отримані результати мають попередній характер і вимагають подальших спостережень.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи представляється досягнутою, а саме: розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень на основі результатів вивчення ефективності і переносимості цитотоксичних засобів та визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії з урахуванням протипоказань, серйозних побічних дій та випадків резистентності до глюкокортикостероїдів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичні передумови і на основі результатів клінічних, радіологічних, функціональних та лабораторних досліджень отримано нові дані, які в сукупності складають вирішення актуальної проблеми пульмонології щодо розробки показань, режимів і алгоритму застосування імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень. Методологічно робота заснована на аналізі результатів порівняльного вивчення ефективності та переносимості основних імуносупресивних засобів з метою визначення оптимального препарату в лікуванні хворих на саркоїдоз за наявності протипоказань до ГКС, а також розробці режимів комбінованого застосування цитостатичного імуносупресанта і ГКС в середніх дозах у випадках резистентності до ГКС-терапії.

1. Застосування імуносупресантів як стартової терапії показано в середньому у 12 % хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень, що мають протипоказання до ГКС. Під час проведення ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32 %. Тобто, кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

2. Результати вивчення ефективності та переносимості азатіоприну (50 мг/добу зі збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної 150 мг/добу) не дозволяють рекомендувати його застосування як монотерапії хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС в зв'язку з прогресуванням захворювання на тлі лікування і серйозними побічними ефектами препарату в абсолютній більшості хворих.

3. Монотерапія лефлуномідом (20 мг/добу) є ефективною в середньому у 50 % хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС. Препарат характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів становить 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) серйозний побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

4. Застосування метотрексату в дозі 10 мг/тиждень у хворих вперше виявленим саркоїдозом легенів із протипоказаннями до проведення ГКС-терапії дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного вилікування або регресії процесу в середньому у 73 % хворих. Застосування метотрексату як монотерапії хворих на саркоїдоз легенів не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

5. Результати порівняльного вивчення переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату протягом 3 місяців терапії хворих на саркоїдоз легень свідчать, що метотрексат відрізняється більш сприятливим профілем безпеки: на відміну від азатіоприну та лефлуноміду, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів, які потребують відміни препарату, не спостерігалось. Отримані результати дають підставу вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

6. Оцінка переносимості метотрексату при тривалому (> 3 міс.) його застосуванні свідчить, що побічні дії препарату розвиваються в середньому у 30 % хворих, при цьому серйозні побічні ефекти, котрі вимагали відміни метотрексату (лікарсько-індукований пневмоніт, більш ніж трикратне підвищення рівня АлАТ в крові) були виявлені у 6 % пацієнтів, що більше ніж в два рази перевищує аналогічний показник для метилпреднізолону. В цілому ж імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легенів із використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

7. У хворих на саркоїдоз, який резистентний до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого застосування метотрексату і препаратів першої лінії.

8. У хворих із відносною резистентністю до ГКС комбінована терапія метотрексатом (10 мг/тиждень) і метилпреднізолоном (0,2 мг/кг/добу) в оцінці її найближчих результатів (3 місяця лікування) є ефективною в середньому в 77 % випадків. Клінічне вилікування в результаті 12-місячного курсу терапії було досягнуто у 67 % хворих. Таким чином, у кожного третього хворого на саркоїдоз легенів із відносною резистентністю до ГКС спостерігається і резистентність до

метотрексату, що обумовлює необхідність застосування препаратів антицитокінової терапії.

9. На підставі отриманих результатів розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легенів, заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на проведене лікування в кожному окремому випадку. Застосування алгоритму терапії дозволило досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легенів (97 %).

10. Результати моніторингу клінічного стану пацієнтів і КТ-даних, проведеного через 6, 12 і 24 місяців після досягнення клінічного вилікування у осіб зі спонтанною регресією і у осіб, які приймали метилпреднізолон, показали, що у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легенів рецидиви захворювання спостерігаються в середньому у 33 % пацієнтів, при цьому у осіб зі спонтанною регресією рецидив спостерігався тільки в одному випадку (3,7 %) через 24 місяця після клінічного вилікування.

11. У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, рецидиви спостерігаються в середньому у 43 % пацієнтів, що багаторазово перевищує аналогічний показник у групі хворих зі спонтанною регресією. Більшість випадків рецидивів (66 %) реєструється в перше півріччя після закінчення лікувального періоду. Це може вказувати на неповне клінічне вилікування хворих, що підтверджується результатами ретроспективної оцінки якості лікування, проведеної за допомогою комп'ютерної томографічної денситометрії паренхіми легких.

12. Порівняльний аналіз частоти рецидивів у хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу, яким ГКС-терапія призначалася тільки у випадках прогресування після 3-місячного періоду спостереження і у хворих із безсимптомним дебютом, яким ГКС-терапія була призначена після встановлення діагнозу, показав достовірні відмінності частоти рецидивів – $(10,0 \pm 4,7) \%$ в першій групі і $(52,4 \pm 10,8) \%$ в групі з ГКС-терапією, $p < 0,001$. Отримані результати підтверджують відомості літератури про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу, і дозволяють зробити висновок, що висока частота рецидивів у хворих із безсимптомним початком саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після 3-місячного періоду спостереження.

13. Попередній порівняльний аналіз частоти рецидивів після проведення імуносупресивної і ГКС-терапії показав, що у хворих після лікування метотрексатом частота рецидивів $((13,3 \pm 8,8) \%)$ достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном $((45,0 \pm 7,9) \%; p < 0,01)$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Показаннями до призначення ЦІС терапії хворих на саркоїдоз легень є наявність протипоказань до застосування ГКС, розвиток серйозних побічних ефектів ГКС, випадків резистентності до ГКС-терапії. Оптимальним за

ефективністю і профілем безпеки препаратом імуносупресивної терапії є метотрексат.

2. За наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС слід призначати метотрексат в дозі 10 мг/тиждень. У разі відсутності ефекту (прогресування процесу) або недостатньої ефективності (стабілізація) дозу метотрексату слід збільшити до 15 мг/тиждень і додати препарат першої лінії пентоксифілін в дозі 1200 мг/добу.

3. У випадках резистентності до ГКС-терапії рекомендується застосування комбінованої терапії метотрексатом (15 мг/тиждень) і метилпреднізолоном в дозі 0,2 мг/кг/добу, які мають взаємопосилюючий ефект.

4. У випадках метотрексат-індукованих шлунково-кишкових розладів рекомендується розподілити пероральну дозу метотрексату на кілька прийомів за умови, що загальна доза буде прийнята протягом 12 годин. При збереженні шлунково-кишкових побічних ефектів слід перейти на застосування парентеральної форми препарату. Парентеральний шлях введення метотрексату також рекомендується при підвищенні рівня АлАТ/АсАТ.

5. Після клініко-рентгенологічного вилікування проводити диспансерне спостереження протягом двох років з КТ дослідженням органів грудної порожнини через 6, 12 та 24 місяці.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Саркоидоз органів дихання : монографія / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2015. 192 с. *Здобувач приймала участь у написанні всіх розділів.*

2. Очерки клинической пульмонологии / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2016. 336 с. *Здобувачем проведено написання окремих розділів (роздел 2 «Саркоидоз органів дихання», раздел 6 «Показания к применению глюкокортикостероидной терапии»).*

3. Случай семейного саркоидоза органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмон. журн. 2014. № 3. С. 45–48. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

4. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 27–31. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

5. Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмон. журн. 2015. № 2. С. 46–51. *Дисертантом здійснено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

6. . Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 4 (90). С. 5–8. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus*

7. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2016. № 1. С. 91–96. *Здобувачем зроблений підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

8. Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А. Результаты застосування метотрексату у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. К., 2016. Вип. 26. С. 426–431. *Здобувачем здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих. Збірник включено до міжнародної наукометричної бази Google Scholar.*

9. Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А. Перспективы применения метотрексата в лечении больных саркоидозом органов дыхания // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2 (92). С. 14–18. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

10. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 3 (93). С. 21–23. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

11. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2016. № 4. С. 24–32. *Здобувачем проведено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

12. Меренкова Е. А. Побочные действия метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 4. С. 37–41. *Здобувачем проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

13. Меренкова Е. А. Прогрессирующий саркоидоз легких // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 1. С. 25–31. *Дисертантом проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

14. Меренкова Е. А. Результаты монотерапии азатиоприном больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 15–19. *Здобувачем проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

15. Темпы регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии и возможные факторы / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2017. № 3. С. 65–71. *Здобувачем проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

16. Факторы прогноза темпов регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2017. № 3. С. 14–19. *Здобувачем проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

17. Эффективность и переносимость азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к назначению или серьезными побочными действиями глюкокортикостероидов / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 4. С. 23–29. *Здобувачем проведено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

18. Алгоритм лечения больных саркоидозом легких / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2018. № 1. С. 39–45. *Здобувачем проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

19. Merenkova I. A., Gavrisyuk V. K., Gumeniuk G. L. Efficiency and safety of Leflunomide treatment in patients with pulmonary sarcoidosis // Eureka: health sciences. 2018. №2. P 38–43. *Здобувачем проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.*

20. Лікування хворих на саркоїдоз легень: методичні рекомендації / В. К. Гаврисюк та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 2. С. 61–70. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

21. Меренкова Е. А. Частота рецидивов у лиц, клінічески излеченных от саркоидоза легких // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 3. С. 28–33. *Здобувачем проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

22. Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О. Можливості імуносупресивної терапії у хворих на саркоїдоз легень // Лікувальна справа. 2018. № 5–6 (1148). С. 64–67. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал індексується в Google Scholar, EBSCO Information Services.*

23. Эффективность и безопасность монотерапии метотрексатом у больных

саркоидозом легких / В. К. Гаврисюк и др. // *Georgian Medical News*. 2018. № 10 (283). Р. 34–38. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародній науково-метричній системі Scopus.*

24. Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А. Перспективы применения метотрексата при саркоидозе органов дыхания а // *Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского респираторного общества, VII Конгресса пульмонологов Центральной Азии, 25–26 мая 2016 г. Ташкент, Узбекистан, 2016. С. 262–263.*

25. Меренкова Е. А. Потребность в применении иммуносупрессивной терапии у больных саркоидозом органов дыхания // *Матер. науково-практич конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє», 20 квітня 2017. Харков, 2017. С. 186.*

26. Merenkova I. A., Y. A. Dziublyk. Safety of corticosteroid therapy in patients with pulmonary sarcoidosis // *ERS Annual Congress. 9–13 Sep 2017, Milan, Italy.*

27. Retrospective survey of pulmonary sarcoidosis incidence in Ukraine / I. A. Merenkova et al. // *WAGOS 2017 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases. Beijing, China. 19–20 October 2017.*

28. Merenkova I. A., Gumeniuk G. L., Gumeniuk M. I. Azathioprine therapy for pulmonary sarcoidosis / I. A. Merenkova, G. L. Gumeniuk, M.I. Gumeniuk // *WAGOS 2017 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases. Beijing, China. 19–20 October 2017.*

29. Leflunomide for management of pulmonary sarcoidosis / I. A. Merenkova et al. // *WAGOS 2018 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases. – Crete, Greece. 06–09 June 2018.*

30. Glucocorticosteroid therapy as predisposing factor for pulmonary sarcoidosis relapse / I. A. Merenkova et al. // *ERS Annual Congress. – Paris, France. 15–19 Sep 2018.*

31. Ефективність застосування глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії у хворих на саркоїдоз легень / В. К. Гаврисюк та ін. // *Материалы I Національного Конгресу пульмонологів України, 18–19 жовтня 2018 р. Київ, Україна, 2018. С. 38–39.*

32. Частота рецидивов у лиц, клінічески излеченных от саркоидоза легких / В. К. Гаврисюк та ін. // *Материалы I Національного Конгресу пульмонологів України, 18–19 жовтня 2018 р. Київ, Україна, 2018. С. 37.*

33. Гаврисюк В. К., Меренкова Е. А. Лікування хворих на саркоїдоз легень // *Укр. пульмонол. журн. 2018. № 4. С. 25–28.*

АНОТАЦІЯ

Меренкова Є.О. Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм персоніфікованого застосування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

У дисертаційній роботі досліджені характер і частота показань до проведення імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Встановлено, що застосування імуносупресантів показано в середньому у 32 % пацієнтів.

Проведене вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих із протипоказаннями і серйозними побічними діями ГКС. При порівнянні ефективності та переносимості даних імуносупресивних препаратів встановлено, що метотрексат є препаратом вибору в лікуванні даної групи хворих.

Проведене порівняльне дослідження ефективності застосування ГКС і імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Доведено, що застосування метотрексату не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Проведене вивчення ефективності метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії. Оскільки виявилось, що монотерапія метотрексатом в 71 % є неефективною, було досліджено комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах.

Проведений моніторинг небажаних явищ, які виникали при застосуванні монотерапії метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень протягом 12 місяців лікування.

З урахуванням протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії розроблений алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень.

Проведений аналіз частоти рецидивів саркоїдозу легень у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування з досягненням клінічноговилікування, підтвердженого даними КТ.

Ключові слова: саркоїдоз легень, імуносупресивна терапія, рецидиви, алгоритм.

ANNOTATION

I.O. Merenkova Immunosuppressive therapy of patients with pulmonary sarcoidosis: prescriptions, regimens, effectiveness, tolerability, and algorithm of personified application, - Manuscript.

Thesis for a Doctor's degree by specialty 14.01.27 – pulmonology – State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

This work presents the research of character and frequency of indications for carrying out of immunosuppressive therapy among patients in case of detection of sarcoidosis with lesion of lung parenchyma for the first time. It has been determined that application of immunosuppressants was prescribed for an average of 32 % of patients.

The study of the effectiveness and tolerability of azathioprine, leflunomide and methotrexate among patients with contraindications and serious side effects of GCS was conducted. It was determined that methotrexate is a medicine of choice for the treatment of this group of patients, when comparing the effectiveness and tolerability of these immunosuppressive medicines.

A comparative study of the effectiveness of the use of GCS and immunosuppressive therapy among patients in case of detection of sarcoidosis with lesion of lung parenchyma for the first time was conducted. It was affirmed that the use of methotrexate is not inferior to the effectiveness of therapy with the use of methylprednisolone.

The study of the effectiveness of application of methotrexate among patients with pulmonary sarcoidosis who have resistance to corticosteroids was conducted. Since it has been shown that monotherapy using methotrexate is ineffective in 71 % of cases. The combined use of methotrexate and methylprednisolone in medium doses was studied.

Monitoring of undesirable effects, that occurred when using monotherapy with application of methotrexate at a dose of 10 mg / week during 12 months of treatment, was conducted.

An algorithm for treating patients with pulmonary sarcoidosis has been developed taking into account the contraindications to the appointment, serious side effects of GCS and resistance to GCS therapy.

An analysis of the frequency of relapses of pulmonary sarcoidosis among 116 patients after the completion of the observation period (patients with spontaneous regression) or treatment with the achievement of clinical cure confirmed by CT data.

Keywords: pulmonary sarcoidosis, immunosuppressive therapy, relapses, algorithm.

АННОТАЦИЯ

Меренкова Е. А. Иммуносупрессивная терапия больных саркоидозом легких: показания, режимы, эффективность, переносимость и алгоритм персонифицированного применения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

В диссертационной работе исследованы характер и частота показаний к проведению иммуносупрессивной терапии у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. Установлено, что применение иммуносупрессантов показано в среднем у 32 % пациентов.

Проведено изучение эффективности и переносимости азатиоприна, лефлуномида и метотрексата у больных с противопоказаниями и серьезными побочными действиями ГКС. При сравнении эффективности и переносимости

даних іммуносупресивних препаратів установлено, що метотрексат є препаратом вибору в ліченні данної групи хворих.

Проведено порівняльне дослідження ефективності застосування ГКС і іммуносупресивної терапії у хворих вперше виявленим саркоїдозом з ураженням паренхіми легких. Доведено, що застосування метотрексату не поступає по ефективності терапії метилпреднізолоном.

Проведено дослідження ефективності метотрексату у хворих саркоїдозом легких з резистентністю до ГКС-терапії. Оскільки виявилось, що монотерапія метотрексатом в 71 % випадків є неефективною, було досліджено комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах.

Проведено моніторинг нежелательних явищ, які виникали при застосуванні монотерапії метотрексатом в дозі 10 мг / тиждень впродовж 12 місяців лічення.

З урахуванням протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії розроблено алгоритм лічення хворих саркоїдозом легких.

Проведено аналіз частоти рецидивів саркоїдоза легких у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі з спонтанною регресією) або лічення з досягненням клінічного излечения, підтвердженого даними КТ.

Ключеві слова: саркоїдоз легких, іммуносупресивна терапія, рецидиви, алгоритм.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланін амінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ГКС	– глюкокортикостероїди
ІЛ	– інтерлейкін
ІФН- γ	– інтерферон- γ
КТ	– комп'ютерна томографія
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ЦІС	– цитостатичні іммуносупресанти
DLCO	– дифузійна здатність легень за окисом вуглецю,
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
FVC	– форсована життєва ємність легень,
GCS	– глюкокортикостероїди,
HU	– одиниці Хаунсфілда
TLC	– загальна ємність легень
TNF- α	– фактор некрозу опухли-альфа
VC	– життєва ємність легень
WASOG	– Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших