НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

МЕРЕНКОВА ЄВГЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.24-002.582-085.001.5

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.27 – пульмонологія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Є. О. Меренкова

Науковий консультант: Гаврисюк Володимир Костянтинович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Меренкова Є. О. Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм персоніфікованого застосування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина) – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Дисертаційну роботу присвячено актуальній проблемі пульмонології – 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. 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 у 32,4 % пацієнтів. З них 12,4 % хворих мають протипоказання до глюкокортикостероїдів (ГКС) і потребують призначення препаратів другого ряду в якості стартової терапії. У 2,7 % пацієнтів на фоні прийому ГКС розвинулись серйозні побічні дії, внаслідок чого терапія була відмінена і призначений препарат другої лінії терапії. Найбільш частою причиною призначення імуносупресантів була резистентність до ГКС-терапії (17,3 %). При цьому у 28,2 % пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність, у 71,8 % – відносна. Резистентність до ГКС-терапії вважали за абсолютну при відсутності будь-якого позитивного ефекту через 3 і 6 місяців лікування метилпреднізолоном у стартовій дозі 0,4 мг/кг/добу протягом першого місяця зі зменшенням дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця третього місяця і застосуванням в наступні 3 місяці

комбінації метилпреднизолону (0,2 мг/кг/добу) із гідроксихлорохіном (400 мг/добу). Прогресування або стабілізація процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії розцінювали як відносну резистентність до ГКС-терапії.

Проведене вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих із протипоказаннями і серйозними побічними діями ГКС. Результати вивчення ефективності та переносимості азатіоприну (по 50 мг/добу зі збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної − 150 мг/добу) не дозволяють рекомендувати його застосування в якості монотерапії у хворих на саркоїдоз легень в зв'язку із прогресуванням саркоїдозу на тлі лікування і серйозними побічними ефектами препарату. Позитивний ефект азатіоприну спостерігався лише у 2 із 10 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легенів. У 2 пацієнтів лікування азатіоприном було припинено в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, у 6 пацієнтів – внаслідок прогресування захворювання на фоні лікування.

Монотерапія лефлуномідом (у дозі 20 мг/добу) є ефективною у 50,0 % хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС. При цьому у 14,3 % хворих спостерігалася стабілізація процесу та у 28,6 % пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом зазначалося прогресування захворювання. Препарат характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів становила 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) серйозний побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

Застосування метотрексату в дозі 10 мг на тиждень у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень 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.

Проведене порівняння ефективності та переносимості імуносупресивних препаратів. Встановлено, що використання монотерапії азатіоприном у хворих на саркоїдоз легень є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід, в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний – частота регресії саркоїдозу через 3 місяці терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (78,8 %). Крім того, метотрексат відрізняється 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 спостерігалося. Таким чином, метотрексат є препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями і серйозними побічними діями ГКС.

Проведене порівняльне дослідження ефективності застосування ГКС і імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів. Для цього проаналізували частоту регресії, стабілізації та прогресування захворювання через 3 місяці монотерапії метотрексатом і метилпреднізолоном. 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 (до візиту 2). Метотрексат застосовували в дозі 10 мг на тиждень протягом 3-ох місяців. Доведено, що застосування метотрексату не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Проведене вивчення ефективності метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії. Метотрексат призначали в дозі 10 мг на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Встановлено, що монотерапія метотрексатом в 71,4 % є неефективною, тому було досліджено комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону. Метотрексат призначали в дозі 10 мг на тиждень, метилпреднізолон – в дозі 0,2 мг/кг/добу. Аналіз найближчих результатів (3 місяця лікування) показав досить високу

ефективність комбінованої терапії – у 77,1 % пацієнтів спостерігалася регресія процесу. В результаті 12-місячного курсу терапії було досягнуто клініко-рентгенологічне вилікування у 66,7 % хворих. Разом із тим у 33,3 % пацієнтів ефекту від проведеного лікування не спостерігалося, тобто у цих пацієнтів, поряд із відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату.

Проведений моніторинг небажаних явищ, які виникали при застосуванні монотерапії метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень протягом 12 місяців лікування. Побічні дії препарату спостерігались у 30,3 % хворих. При цьому серйозні побічні ефекти, котрі вимагали відміни метотрексату (метотрексат-індукований пневмоніт, більш ніж трикратне підвищення рівня АлАТ в крові) були виявлені у 6,1 % пацієнтів, що більш ніж в два рази перевищує аналогічний показник для метилпреднізолону. Шлунково-кишкові розлади на початку лікувального періоду були зареєстровані у 6,1 % хворих і були куповані шляхом розподілу дози препарату на два прийоми: по 5 мг 2 рази на тиждень. У 12,1 % пацієнтів спостерігалось невелике підвищення рівня АлАТ і незначна тромбоцитопенія (6,1 %), які не вимагали зміни схеми терапії. В цілому ж, імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень із використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

На підставі отриманих результатів розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень, 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 дозволяє досягти клінічного вилікування у 97,0 % хворих на саркоїдоз легень. Однак у 3,0 % пацієнтів спостерігалася резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. Подібний варіант перебігу захворювання іменується в літературі прогресуючим саркоїдозом легень. У

цих випадках було рекомендовано застосування препарату третьої лінії терапії – інгібітора фактора некрозу пухлини (TNF-α) –інфліксімаба.

Проведений аналіз частоти рецидивів саркоїдозу легенів у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ ОГП. У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, рецидиви спостерігаються в середньому у 43 % пацієнтів, що багаторазово перевищує аналогічний показник в групі хворих зі спонтанною регресією (3,7 %). Більшість випадків рецидивів (66 %) реєструється в перше півріччя після закінчення лікувального періоду. 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 з безсимптомним дебютом, яким ГКС-терапія була призначена після встановлення діагнозу, показав достовірні відмінності частоти рецидивів − (10,0 ± 4,7) % в першій групі і (52,4 ± 10,8) % в групі з ГКС-терапією, $p < 0,001$. 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 з безсимптомним початком саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після 3-місячного періоду спостереження. Порівняльний аналіз частоти рецидивів після проведення імуносупресивної і глюкокортикостероїдної терапії показує, що у хворих після лікування метотрексатом частота рецидивів ((13,3 ± 8,8) %) достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном ((45,0 ± 7,9) %; $p < 0,01$).

Таким чином, поставлена мета роботи досягнута – розроблений 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. Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного вилікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень (97,0 %).

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

ANNOTATION

I.O. Merenkova. Immunosupressive therapy of patients with pulmonary sarcoidosis: prescriptions, regimens, effectiveness, tolerability, and algorithm of personified application. – Qualifying scientific work as manuscript.

Thesis for a Doctor's degree by specialty 14.01.27 – pulmonology (222 – medicine) – State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

The thesis work is dedicated to the actual problem of pulmonology – the development of an algorithm of personified therapy of patients with pulmonary sarcoidosis on the basis of the results of the study of the effectiveness and tolerability of cytotoxic remedies and the determination of the optimal medicine for immunosuppressive therapy, taking into account contraindications, serious side effects and cases of resistance to glucocorticosteroids. Thesis 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 32,4 % of patients. Of these, 12,4 % of patients have contraindications to glucocorticosteroids (GCS) and require the prescription of second-line agents as initial treatment. Among 2,7 % of patients serious side effects developed against the background of receiving GCS. The therapy was canceled as a result of it and a second-line agent for treatment was prescribed. The most common reason for the appointment of immunosuppressants

was resistance to GCS-treatment (17,3 %). At the same time, absolute resistance was observed among 28,2 % of patients; 71,8 % of patients indicated a relative resistance. Resistance to GCS-treatment was considered as absolute one in case of absence of any positive effect after 3 and 6 months of treatment using methylprednisolone in the starting dose of 0,4 mg / kg / day during the first month with a decrease in the dose to 0,2 mg / kg / day until the end of third month with an application during the next 3 month of combination of methylprednisolone (0,2 mg / kg / day) with hydroxychloroquine (400 mg / day). Progression or stabilization of the process in case of reducing the dose of methylprednisolone to the maintenance dose (0,1 mg / kg / day) in case of presence of signs of regression during the stages of initial treatment was considered as relative resistance to GCS-treatment.

The study of the effectiveness and tolerability of azathioprine, leflunomide and methotrexate among patients with contraindications and serious side effects of GCS was conducted. The results of the study of the effectiveness and tolerability of azathioprine (50 mg / day with an increase in the dose of 25 mg / day every 2 weeks up to a maximum of 150 mg / day) do not allow the use of it as monotherapy among patients with pulmonary sarcoidosis due to the progression of sarcoidosis against the background of treatment and the serious side effects of the medicine. Positive effect of azathioprine was observed only among 2 of 10 patients with sarcoidosis of respiratory organs with lesion of lung parenchyma. Treatment of 2 patients using azathioprine was stopped due to serious side effects of the medicine. At the same time, the same treatment of 6 patients was stopped due to the progression of the disease against the background of treatment.

Monotherapy using leflunomide (at a dose of 20 mg / day) is effective among 50,0 % of patients who have contraindications for prescription or suffer serious side effects of GCS. At the same time, there was a stabilization of the process among 14,3 % of patients; and there was a progression of the disease among 28,6 % of patients against the background of treatment using leflunomide. This medicine is characterized by a satisfactory tolerability: the frequency of side

effects was 42,8 %, while in one case (7,1 %), a serious side effect of leflunomide required the cancellation of application of medicine.

The use of methotrexate in a dose of 10 mg per week among patients with pulmonary sarcoidosis detected for the first time with contraindications to GCS-treatment can reach the end of the 6th month of the curative period of clinical cure or regression of the process on average among 73 % of patients.

A comparison of the effectiveness and tolerability of immunosuppressive medicines has been performed. It was determined that the use of azathioprine monotherapy among patients with lung sarcoidosis is ineffective for majority of patients. Leflunomide is more effective if compared to azathioprine. The frequency of regression of sarcoidosis after 3 months of treatment was observed in half of the cases. Unlike azathioprine and leflunomide, methotrexate (at a dose of 10 mg / week) was effective among majority of patients (78,8 %). In addition, methotrexate is also distinguished by a more favorable risk-benefit profile. Serious side effects of azathioprine application that led to the cancellation of use of medicine were observed among 2 patients, leflunomide – among 1 patient. No serious side effects were observed in the group of patients who were treated using methotrexate. Thus, methotrexate is an agent of choice during the treatment of patients with pulmonary sarcoidosis who have contraindications and suffer from serious side effects of GCS.

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. In order to do this, the frequency of regression, stabilization and progression of the disease after 3 months of monotherapy using methotrexate and methylprednisolone was analyzed. Methylprednisolone was administered at a dose of 0,4 mg / kg of body weight during 4 weeks followed by a gradual decrease in the dose to 0,2 mg / kg by the end of the third month (prior to the visit 2). Methotrexate was administered at a dose of 10 mg per week during 3 months. It was affirmed that the use of

methotrexate is not inferior to the effectiveness of treatment using methylprednisolone.

The study of the effectiveness of application of methotrexate among patients with pulmonary sarcoidosis who have resistance to GCS-treatment was conducted. Methotrexate was prescribed at a dose of 10 mg per week, folic acid – 5 mg once a week. It was determined that monotherapy using methotrexate is ineffective in 71,4 % of cases. Therefore, the combined use of methotrexate and methylprednisolone was studied. Methotrexate was prescribed at a dose of 10 mg per week, methylprednisolone – at a dose of 0,2 mg / kg / day. The analysis of the nearest results (3 months of treatment) indicated a high enough effectiveness of combination therapy – there was a regression of the process among 77,1 % of patients. Clinical-radiological treatment was achieved among 66,7 % of patients as a result of a 12-month course of therapy. However, the effect of treatment was not observed among 33,3 % of patients. This means that these patients had resistance to methotrexate along with the relative resistance to GCS-treatment.

Monitoring of undesirable effects that occurred during the application of monotherapy using methotrexate in a dose of 10 mg / week during 12 months of treatment was conducted. Side effects of the medicine were observed among 30,3 % of patients. At the same time, severe side effects requiring the cancellation of application of methotrexate (methotrexate-induced pneumonitis, more than triple excess of ALT in the blood) were detected among 6,1 % of patients. This is more than twice the same index for methylprednisolone. Gastrointestinal disorders at the beginning of the treatment period were recorded among 6,1 % of patients and were relieved by dividing the dose of medicine into two doses: 5 mg 2 times a week. There was a slight increase in ALT and insignificant thrombocytopenia (6,1 %) among 12,1 % of patients. They did not require a change in the treatment regimen. In general, immunosuppressive therapy of patients with pulmonary sarcoidosis using methotrexate in a dose of 10 mg / week was characterized by a satisfactory tolerability.

Based on the results obtained, an algorithm for personified therapy of patients with pulmonary sarcoidosis, based on the consideration of contraindications for appointment, serious side effects of GCS and resistance to GCS-treatment, as well as the nature of the response to treatment in each individual case, have been developed. The use of this therapy algorithm allows achieving clinical cure of 97,0 % of patients with pulmonary sarcoidosis. However, resistance not only to GCS-treatment, but also to treatment using methotrexate, was observed among 3,0 % of patients. Such course of the disease is referred to as progressive pulmonary sarcoidosis in the literature. In these cases, the recommended use of the third-line agent therapy – a tumor necrosis factor inhibitor (TNF-α) – infliximab.

The analysis of the frequency of relapse of pulmonary sarcoidosis among 116 patients after the completion of monitoring period (patients with spontaneous regression) or treatment with the achievement of clinical cure, confirmed by the data of CT scan. In the group of patients treated using GCS-treatment, relapses were recorded on average among 43 % of patients, which is many times higher than in the group of patients with spontaneous regression (3,7 %). Most cases of relapse (66 %) were recorded during the first half of the year after the end of the treatment period. A comparative analysis of the frequency of relapses among patients with asymptomatic onset of sarcoidosis, who were prescribed GCS-treatment only in cases of progression after a 3-month follow-up period, and among patients with asymptomatic onset, which had been prescribed GCS after diagnosis, showed a significant difference in the frequency of relapses - (10.0 ± 4,7) % in the first group and (52,4 ± 10,8) % in the group with GCS-treatment, $p < 0.001$. The obtained results confirm the evidence of literature sources that GCS-treatment is a risk factor for sarcoidosis relapses and suggest that the high rate of relapse among patients with asymptomatic onset of sarcoidosis necessitates the prescribing of GCS only in cases of progression or absence of positive dynamics after a 3-month monitoring period. A comparative analysis of the frequency of relapses after immunosuppressive and glucocorticosteroid therapies indicates that among patients after treatment using methotrexate, the frequency of relapses ((13,3

± 8,8) %) is significantly less than that among patients after treatment using methylprednisolone ((45,0 ± 7,9) %; $p < 0.01$).

Thus, the set goal of the work was achieved – the algorithm of the personified therapy of patients with pulmonary sarcoidosis was developed on the basis of the results of the study of the effectiveness and tolerability of cytotoxic agents and the definition of the optimal medicine for immunosuppressive therapy, taking into account contraindications, serious side effects and cases of resistance to glucocorticosteroids. The application of this algorithm of therapy allowed achieving the clinical cure of the vast majority of patients with pulmonary sarcoidosis (97,0 %).

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Саркоидоз органов дыхания : монография / 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 (раздел 2 «Саркоидоз органов дыхания», 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. Результати 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 терапиии 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, клинически 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). P. 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 иммуносупресивной 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, клинически 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.

ЗМІСТ

С.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 21

ВСТУП 25

РОЗДІЛ 1. ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ І СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури) 35

1.1. Епідеміологія саркоїдозу 36

1.2. Імунологічні механізми патогенезу саркоїдозу 38

1.3. Клінічна і радіологічна семіотика саркоїдозу легень 49

1.4. Значення бронхоскопії, біопсії і гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдозу органів дихання 55

1.5. Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень 58

1.6. Гіперкальціємія та інші маркери активності саркоїдозу 61

1.7. Принципи лікування хворих на саркоїдоз легень 64

1.7.1. Глюкокортикостероїдна терапія хворих на саркоїдоз легень 66

1.7.1.1. Показання для призначення системних ГКС 66

1.7.1.2. Дози та режими ГКС-терапії 67

1.7.1.3. Протипоказання до призначення ГКС 69

1.7.1.4. Побічні ефекти ГКС 70

1.7.1.5. Резистентність до ГКС-терапії 74

1.8. Імуносупресівна терапія хворих на саркоїдоз легень 74

1.8.1. Препарати імуносупресивної терапії 75

1.8.2. Відомості про результати застосування імуносупресивної терапії при саркоїдозі легень 89

1.9. Віддалені результати фармакотерапії хворих на саркоїдоз легенів 92

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 96
2.1. Загальна характеристика хворих 96
2.2. Методи досліджень та схеми лікування 97
РОЗДІЛ 3. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ 103
3.1. Клініко-радіологічна та функціональна характеристика хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень 105
3.2. Частота протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень 111
3.3. Узагальнення результатів дослідження 134
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ МОНОТЕРАПІЇ АЗАТІОПРИНОМ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АБО СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ 137
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯ ЧИ СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ 153
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ТА СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ЕФЕКТАМИ ГКС-ТЕРАПІЇ 164
6.1. Узагальнення результатів досліджень 179
РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ 181

РОЗДІЛ 8. РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ТА МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ВІДНОСНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ 197
8.1. Узагальнення отриманих результатів 221
РОЗДІЛ 9. ПОБІЧНА ДІЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ 223
9.1. Узагальнення результатів досліджень 242
РОЗДІЛ 10. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ 244
РОЗДІЛ 11. ЧАСТОТА РЕЦИДИВІВ В ОСІБ, ЯКІ КЛІНІЧНО ВИЛІКУВАНІ ВІД САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ 250
11.1. Частота рецидивів саркоїдозу легень у осіб зі спонтанним одужанням і пацієнтів після ГКС-терапії 251
11.2. Частота рецидивів саркоїдозу легень у осіб після цитостатичної імуносупресивної терапії 263
11.3. Узагальнення результатів дослідження 272
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 275
ВИСНОВКИ 296
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 300
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 301
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 328
Додаток Б КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ 333

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза,

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент,

АР – автономна республіка,

АсАТ – аспартатамінотрансфераза,

АТ – артеріальний тиск,

БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж,

БГР – бронхіальна гіперреактивність,

ГКС – глюкокортикостероїди,

ГРВІ – гостра респіраторно вірусна інфекція,

ГСТ – гіперчутливість сповільненого типу,

ДПЛ – двостороння прикоренева лімфаденопатія,

ЕКГ – електрокардіографія,

ЕМК – електронна медична картка,

ЕОС – електрична вісь серця,

ІЗЛ – інтерстиціальні захворювання легень,

ІЛ – інтерлейкін,

ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз,

ІФН-γ – інтерферон- γ,

КТ – комп’ютерна томографія,

КТВРЗ – комп’ютерна томографія високої роздільної здатності,

КТ ОГП – комп’ютерна томографія органів грудної порожнини,

ЛГ – легенева гіпертензія,

ЛН – легенева недостатність,

МБТ – мікобактерії туберкульозу,

МП – метилпреднізолон,

міс. – місяць,

МТ – метотрексат,

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби,

НІФП НАМНУ – ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”,

РГ – рентгенографія,

РНК – рибонуклеїнова кислота,

УЗД – ультразвукове дослідження,

ФБС – фібробронхоскопія,

ФГДС – фіброгастродуоденоскопія,

ФЗД – функція зовнішнього дихання,

ФК – функціональний клас,

ФНП-α – фактор некрозу пухлини-α,

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень,

ЦЗ – цитотоксичні засоби,

ЦІС – цитостатичні імуносупресанти,

ЧДР – частота дихальних рухів,

ЧСС – частота серцевих скорочень,

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів,

ЯЖ – якість життя,

DL – дифузійна здатність легень,

ATS – Американське торакальне товариство,

CXC, CC – родини хемокінів,

DLCO – дифузійна здатність легень за окисом вуглецю,

EBIЗ – цитокін індукований вірусом Епштейна-Барра

ERK – extracellular signal-regulated kinase – позаклітинна сигнальна регульована кіназа,

ERS – Європейське респіраторне товариство,

FEV_1 – об’єм форсованого видиху за першу секунду,

FVC – форсована життєва ємність легень,

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор,

Hb – гемоглобін,

HLA – людський лейкоцитарний антиген,

Ht – гематокрит,

HU – одиниці Хаунсфілда,

JNK C-Jun N-термінальна кіназа,

КСО – трансфер-коефіцієнт,

MIG – монокін, індукований у-ІНФ,

MIP-1 Макрофаговий запальний білок

MCP моноцит хемоатрактант білок-1,

mMRC – модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради (Modified Medical Reaearch Council Dyspnea Scale),

NFkB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерний фактор каппа-легкий ланцюг-активатор активованих В-клітин

6MWT – тест з 6-хвилинною ходьбою,

6MWD – дистанція, пройдена протягом 6 хв.,

PaO_2 – парціальна напруга кисню в капілярній крові,

$PaCO_2$ – парціальна напруга вуглекислого газу в капілярній крові,

PEF – пікова об’ємна швидкість видиху,

pH – від’ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню,

RANTES – регуляція активації, експресії і секреції нормальних Т-клітин,

RV – залишковий об’єм,

SaO_2 – насичення крові киснем,

SF-36 – загальний опитувальник якості життя (Short-Form Health Survey),

sICAM-1 – міжклітинна адгезіонна молекула-1,

TLC – загальна ємність легень,

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа,

TGF-β – трансформуючий ростовий фактор бета,

VA – альвеолярна вентиляція,

VATS – відеоторакоскопія,

VC – життєва ємність легень,

VLA – дуже пізній антиген,

WASOG – Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень

ВСТУП

Актуальність теми. У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень [1, 2, 3]. Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань – у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз [2, 4]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [4, 5]. В Україні щорічно реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу органів дихання, а кількість хворих із активною формою захворювання досягає 2500 [6].

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії [7, 8, 9, 10]. Разом із тим не відмічається істотних досягнень у фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною в пульмонології [11, 12].

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, що розвиваються в умовах запалення [13].

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імунних» 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 [14]. 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 [13, 15].

Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для результату запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) [13].

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС), основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект [16, 17]. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях [18, 19]. Однак у пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться 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 [16, 17, 20]. 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 встановлена реальна потреба в альтернативній імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти − азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [21, 22]. 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.) [23]. 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 [24].

Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність [25, 26, 27].

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.

Необхідно зазначити, що 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 в 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.

Завдання дослідження:

1. Визначити показання до застосування імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

2. Вивчити ефективність і переносимість монотерапії азатіоприном 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 глюкокортикостероїдів.

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 із 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. На підставі отриманих результатів 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 органів грудної порожнини, спірометрія, бодіплетизмографія, визначення дифузійної здатності легень, аналіз вмісту іонізованого кальцію в крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у репрезентативної групи 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

глюкокортикостероїдів 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 викладений режим 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- та імуносупресивної терапії дозволяє досягти клінічного вилікування 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 клінічне вилікування хворих.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії 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 виданий методичний посібник «Лікування хворих на саркоїдоз легень» (м. Київ, 2018), опубліковані 2 монографії «Саркоидоз органов дыхания» (г. Киев, 2015) та «Очерки

клинической пульмонологии» (г. Киев, 2016), 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), видані 2 медико-біологічні нововведення, які рекомендовані до впровадження «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикоїдної 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». Отримано патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикоїдної терапії».

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

Дисертація є самостійною роботою автора. На підставі даних аналізу світової медичної літератури дисертантом розкрита актуальність проблеми саркоїдозу органів дихання, 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 віддіалених 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 створені 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 Конгрессе Евро-Азиатского респираторного 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 (Кріт 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 науковометричних баз даних (4 статті – одноосібні), 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).

РОЗДІЛ 1
ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ І СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Саркоїдоз – полісистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах епітеліоїдноклітинних гранульом, які не казеіфікуються [14].

Перший крок до виділення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми зробив французький дерматолог Ернест Анрі Бенье (E. Besnier). У 1889 р. він представив пацієнта з пурпурно-фіолетовою інфільтрацією шкіри носа в поєднанні з ерозією слизової, набряканням вух і пальців і назвав цей стан «Ознобленний вовчак» (lupus pernio), а також вперше описав залучення в процес лімфатичних вузлів [28].

У 1899 р. норвезький дерматолог Цезар Пітер Бек (C. Boeck) вперше застосував термін «доброякісний саркоїд» [29]. Саме Ц. Бек дав перше повний клінічний та гістологічний опис захворювання, яке він назвав саркоїдозом (від грецьких слів «sark» і «oid», що означає «подібний до м'яса» – малося на увазі забарвлення і щільність шкірних елементів).

Першим концепцію саркоїдозу як системного захворювання висунув шведський дерматолог Йорген Шауманн (J. Schaumann). У 1916 р. Й. Шауманн описав хворих на саркоїдоз із множинними локалізаціями ураження. Однак Й. Шауманн, як і багато вчених в той час, вважав, що саркоїдоз є варіантом перебігу туберкульозу [30].

Тривалий час для позначення саркоїдозу застосовувався епонімічний термін «хвороба Беньє-Бека-Шумана», проте в 1948 р. на конференції у Вашингтоні був прийнятий термін «саркоїдоз», який в даний час використовується в міжнародній класифікації хвороб.

1.1.Епідеміологія саркоїдозу

У більшості країн світу, в тому числі й в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальніх захворювань легень [1, 2, 3]. У Бельгії саркоїдоз становить 27,0 % всіх випадків ІЗЛ [31], в Греції – 34,1 % [32], в Італії – 33,7 % [33], у Франції саркоїдоз і ідіопатичний легеневий фіброз разом – понад 50,0 % [2]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [4, 5, 34].

Саркоїдоз зустрічається у всьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах із холодним літом, холодною та помірною зимою [33, 35]. В цілому, поширеність саркоїдозу у всіх регіонах світу збільшується з півдня на північ [36, 37, 38].

Найбільш високий рівень захворюваності та поширеності саркоїдозу спостерігається в країнах північної Європи. За відомостями N. Milman, O. Selroos [37], захворюваність на саркоїдоз у Данії і Норвегії становить 14–15 випадків на 100 000 населення, а в Швеції – 24 на 100 000.

У Фінляндії в 1984 році було зареєстровано 1378 хворих на саркоїдоз, поширеність становила 28,2 на 100 тис. населення, захворюваність – 11,4 на 100 тис. населення [39].

Поширеність саркоїдозу в Ірландії в 1996–2005 роках склала 28,1 на 100 000, при цьому в північно-західних районах вона була значно вище – 44,0 на 100 000 [40].

Відзначено високий рівень захворюваності і більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великобританії, в зв'язку з чим був зроблений висновок про расові особливості епідеміології саркоїдозу. Однак у країнах Африки не встановлено більш високої поширеності та ступеню тяжкості саркоїдозу серед чорношкірих жителів [41].

При вивченні епідеміологічних показників саркоїдозу в Білорусії у 1997–2001 рр. було встановлено, що частота випадків захворювань на

легеневий саркоїдоз протягом 80–90 рр. швидко росла і збільшилася більш ніж у 3 рази в порівнянні з 1975 роком (у тому числі і в зв'язку з поліпшенням діагностики). У 2001 році захворюваність стабілізувалася на рівні 3,5–4,3 на 100 000 населення (в містах 5,4, в селах – 1,9). Поширеність саркоїдозу в Республіці Білорусь досягла в 2002 р. рівня 36,1 на 100 000 населення в порівнянні з 28,7 на 100 000 населення в 1997 р. [36].

У 1970 році в Данії було проведено звичайне скринінгове дослідження туберкульозу, яке спричинило зміни уявлень про клінічну картину саркоїдозу як малосимптомного та захворювання, яке рідко виявляється. Вибірка пацієнтів проводилась на підставі Датського національного реєстру хворих налічувала 5536 хворих (2816 чоловіків) на саркоїдоз, медіана віку чоловіків – 38, жінок – 45 років. Співвідношення жінки/чоловіки було 1,06. Захворюваність (на 100 000 населення в рік) поступово знижувалася з 8,1 в 1980–84 рр. до 6,4 в 1990–1994 рр. Середня захворюваність протягом 1980–1994 років була 7,2. Захворюваність зростала зі сходу на захід Данії. Пік захворюваності у чоловіків припадав на вік 30–34 роки (14,8). У жінок було два подібних піка у віці 25–29 років (10,5) і 65–69 років (11,0) [42].

Сезонні варіації моменту виникнення саркоїдозу відзначені в обох півкулях. Пік виникнення хвороби в Лондоні припадає на березень-травень, березень-квітень – в Афінах, січень-червень – в північних містах Фінляндії, квітень-червень – в Барселоні, квітень-серпень – в Японії і весняні місяці (серпень-грудень) – у Новій Зеландії і в південній півкулі. З точки зору сезонних кліматичних умов найбільша поширеність відзначена при холодному літі, холодній чи помірній зимі [35].

В Україні проведено порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу легень у південному (АР Крим) і північному (Житомирська область) регіонах України за даними зверненнями та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 2011 році [6, 10].

В АР Крим показник захворюваності склав 1,08 на 100 000 дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на 100 000. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази, поширеність (7,86 на 100 000) була вищою в 1,7 рази.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним із головних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному і північному регіонах із великою часткою ймовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз легень становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південно-європейських країн. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить близько 38 млн. осіб, то можна припустити, що щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих із активним саркоїдозом становить близько 2500 тис. Остання цифра відображає поширеність тільки зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися за медичною допомогою або виявлені при профілактичному рентгенологічному обстеженні. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним одужанням залишаються поза увагою лікарів [6].

1.2. Імунологічні механізми патогенезу саркоїдозу

Причина виникнення саркоїдозу залишається й понині невідомою, незважаючи на численні дослідження, що тривають більше 100 років. В даний час прийнято вважати, що саркоїдоз викликають зовнішні агенти, які є тригерами характерної імунної відповіді у генетично схильних людей [35, 43].

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах

запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів [13].

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імунних» 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 [14]. Недостатньо переварений 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 [13, 15].

Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для результату запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) [13].

Основу імунопатогенезу саркоїдозу легень становить реакція гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Цей тип імунного запалення являє собою ефекторну фазу специфічної клітинної відповіді. Класична реакція ГСТ включає наступні процеси імунореактивності: активацію цитокінами судинного ендотелію, рекрутування моноцитів і лімфоцитів із кров'яного русла і тканин в осередок ГСТ, активацію функцій альвеолярних макрофагів лімфокінами, елімінацію причинного антигену та пошкодження тканин продуктами секреції активованих макрофагів і лімфоцитів [44].

Численні дослідження, присвячені виявленню етіологічного агенту саркоїдозу легень, до теперішнього часу не були успішними [45]. Результати

епідеміологічних досліджень не виключають інфекційну природу саркоїдозу, оскільки відзначена сезонна «кластеризація» (в червні і липні), підвищена розповсюдженість цього захворювання у працюючих осіб і, нарешті, можливість передачі саркоїдозу при трансплантації, незважаючи на проведену реципієнтам імуносупресивну терапію [46, 47, 48,]. Причому саркоїдоз у реципієнтів розвивався після трансплантації легенів навіть у тих випадках, коли у донорів спостерігалася спонтанна ремісія цього захворювання [49, 50].

Найбільш часто ефекторним органом запалення при саркоїдозі є легені, також можуть спостерігатися ураження шкіри, серця, печінки, очей. У зв'язку з цим саркоїдоз визначають як поліорганне захворювання невстановленої етіології, яке характеризується Т-лімфоцитарно-моноцитарною інфільтрацією в уражених органах, формуванням гранульом і порушенням нормальної мікроархітектури тканини. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, які розвиваються в умовах запалення. Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними» на відміну від гранульом, що утворюються у відповідь на чужорідні неорганічні агенти, такі, наприклад, як кремній при силікозі або берилій при бериліозі. Д. Н. Маянський називав саркоїдні гранульоми «аварійними органами імунітету», так як в них відбуваються імунні реакції, які спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. Дійсно, в саркоїдних гранульомах виявлені антигенпрезентуючі клітини моноцитарно-макрофагального ряду, а також Т- і В-лімфоцити, які здійснюють імунні реакції [51].

У гострій фазі розвитку ГСТ антиген, який персистує в організмі та погано піддається руйнуванню, стимулює секрецію макрофагами ІЛ-12. Активація Т-лімфоцитів цим цитокіном призводить до пригнічення цитокінсекретуючої функції Th2-лімфоцитів і до посилення секреції Th1-лімфоцитами ІФН-γ, TNF-ά, ІЛ-3, GM-CSF, які активують

макрофаги/моноцити, сприяючи не лише стимуляції їх продукції, але і їх міграції з кров'яного русла у вогнище запалення. Нездатність ліквідувати антигенний стимул обумовлює диференціацію макрофагів в епітеліоїдні клітини, які секретують TNF-ά. Надалі деякі епітеліоїдні клітини зливаються, утворюючи багатоядерні гігантські клітини [51]. До теперішнього часу виявлено основні ефекти біологічної активності TNF-ά: вибіркова цитотоксичність щодо деяких пухлинних клітин, пригнічення синтезу ключового ферменту ліпогенезу – ліпопротеінкінази, участь в регуляції імунної відповіді і запалення. TNF-ά є основним прозапальним цитокіном. В період запуску запалення TNF-ά активує ендотелій; сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, шляхом експресії на ендотеліальних клітинах адгезійних молекул із подальшою трансендотеліальною міграцією лейкоцитів у вогнище запалення; активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити); індукує продукцію інших прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН-β, GM-CSF, що діють в синергізмі з TNF-ά; служить одним із сигналів, які зумовлюють тип Т-клітинної імунної відповіді [52]. Місцева продукція TNF-ά у осередку інфекції або запалення забезпечує хемотаксис гранулоцитів і моноцитів у вогнище, посилення фагоцитозу, бактерицидності та цитотоксичності фагоцитів, їх посилену дегрануляцію, продукцію і секрецію реактивних кисневих радикалів (супероксидних і нітроксидних). Т-лімфоцити в процесі активації інтенсивно експресують рецептори для ІЛ-12 і TNF-ά. У синергізмі з ІЛ-2 TNF-ά підсилює продукцію Т-клітинами ІФН-β. Таким чином, різноманітність біологічних функцій TNF-ά свідчить про те, що цей цитокін є поліпотентним фактором, що відповідає за розвиток запальної реакції як на місцевому рівні, так і на рівні всього організму.

Результати вивчення клітин моноцитарно-макрофагального ряду і лімфоцитів у легеневій тканині і периферичній крові хворих на саркоїдоз легень показали, що активація характерна лише для клітин, отриманих або з рідини бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), або з матеріалів трансбронхіальної біопсії легенів, в той час як в периферичній крові феномен

активації клітин відсутній [53, 54]. Ці спостереження дозволили створити концепцію про компартменталізації запального процесу в легеневій тканині.

На активований стан клітин моноцитарно-макрофагального ряду в легенях хворих на саркоїдоз вказує їх здатність до спонтанного ex vivo вивільнення ІЛ-1β, TNF-ά, ІЛ-6, MIP-1, MCP-1, RANTES [55, 56, 57]. Результати дослідження клітинних культур свідчать про те, що у свіжо виділених із БАЛ альвеолярних макрофагах хворих на саркоїдоз підвищена транскрипція мРНК TNF-ά та її рівень знижується протягом наступних 24 годин культивування клітин in vitro [54, 56]. Однак плейотропні ефекти TNF-ά, в тому числі його кахектичні властивості, не виявляються у хворих на саркоїдоз легень. Ці спостереження дозволяють припустити, що в легеневій тканині хворих поряд із звільненням в підвищених кількостях TNF-ά постійно звільняються TNF-ά-зв'язуючі або нейтралізуючі білки і протизапальні цитокіни. Зокрема, доведено, що в БАЛ хворих на саркоїдоз на відміну від інших інтерстиціальних захворювань легень (наприклад, ІЛФ) істотно підвищений рівень розчинних рецепторів до TNF-ά (sTNF-άR), які здатні до конкурентного зв'язування з TNF-ά, що призводить до зниження або усунення його токсичних ефектів [58]. Ці та інші дані лягли в основу розробки нової патогенетичної стратегії терапії саркоїдозу, заснованої на застосуванні препаратів, які є або блокаторами TNF-ά, або інгібіторами TNF-ά-сигнального каскаду (інгібітори p38, JNK, ERK, фактора активації NFkB) [59]. Можливо, антицитокінова та антисигнальна терапія буде в подальшому більш широко використовуватися в клінічній практиці.

Гранульоматозний тип запалення, в основі якого лежить реакція ГСТ, характеризується активацією Т-хелперів І типу. Одним із ключових цитокінів для індукції клітинної імунної відповіді в легенях є ІЛ-12. Взаємодія ІЛ-12 зі специфічними рецепторами на поверхневій мембрані лімфоцитів призводить до активації синтезу ІФН-γ і розвитку клону Th1-клітин. У хворих на саркоїдоз виявлені високі рівні експресії мРНК p70- та p40-субодиниць гетеродимеру ІЛ-12 [60]. За допомогою імуногістохімічних методів показано,

що ІЛ-12р40 експресується епітеліоїдними клітинами і макрофагами гранульом. Рівень експресії ІЛ-12р40 моноцитами крові також достовірно підвищений, причому встановлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІФН-γ та ІЛ-12 в сироватці крові хворих на саркоїдоз [61]. Поряд із ІЛ-12 в розвитку Thl-відповіді у хворих на саркоїдоз, мабуть, бере активну участь нещодавно відкритий член сімейства ІЛ-12 – гетеродимерний цитокін ІЛ-27, коекспресія двох субодиниць якого (р28 і EBI3) визначається в епітеліоїдних і гігантських багатоядерних клітинах саркоїдних гранульом [62].

У культурі клітин було виявлено, що альвеолярні макрофаги хворих на саркоїдоз на відміну від макрофагів здорових осіб експресують підвищену кількість молекул CD80 [54]. Одним із механізмів індукції експресії CD80 і CD86 є взаємодія молекул HLA II класу з Т-клітинним рецептором. Згідно однієї з гіпотез, причиною поляризації відповіді Т-хелперів поряд із переважанням тих чи інших регуляторних цитокінів у мікрооточенні Т-клітин є експресія молекул CD80 або CD86 антигенпрезентуючими клітинами, причому ко-стимуляція CD80 призводить до переважної активації Т-хелперів І типу, а експресія CD86 сприяє розвитку Th2-відповіді [63]. Таким чином, при саркоїдозі підвищена експресія молекул CD80 альвеолярними макрофагами не тільки свідчить про активацію їх акцесорних властивостей, але також може впливати на розвиток Th1-відповіді з переважним синтезом ІФН-γ в легеневій тканині хворих [54]. З іншого боку, відомо, що акцесорні функції альвеолярних макрофагів можуть посилюватися Т-клітинними цитокінами – ІЛ-2 і ІФН-γ. Встановлено, що Т-лімфоцити, виділені з БАЛ хворих на саркоїдоз, in vitro спонтанно звільняють ІЛ-2 і ІФН-γ [64−68].

Активація Т-лімфоцитів спостерігається не тільки в альвеолярних просторах у хворих на саркоїдоз, але також в гранульомах і в легеневих лімфатичних вузлах. Т-клітини саркоїдних гранульом експресують мРНК ІЛ-2, ІЛ-6, ІФН-γ, причому рівні експресії матричних РНК корелюють із

кількістю цих цитокінів, що визначаються в екстрактах лімфатичних вузлів [54]. Імуногістохімічні дослідження зразків трансбронхіальної біопсії легеневої тканини хворих на саркоїдоз вказують на те, що Т-лімфоцити в гранульомі розподіляються наступним чином: $CD4^+$-клітини, які експресують у підвищених кількостях маркери активації – HLA-DR, VLA-1 та CD25 (ІЛ-2R), знаходяться переважно у внутрішніх зонах гранульом, тоді як $CD8^+$-лімфоцити з невеликим числом маркерів активації – у зовнішніх зонах [69]. У рідині БАЛ хворих на саркоїдоз підвищена не тільки загальна кількість Т-лімфоцитів, але й також кількість Т-лімфоцитів-хелперів ($CD4^+$). При активному саркоїдозі співвідношення $CD4^+/CD8^+$ в рідині БАЛ, так званий «субпопуляційний індекс», може сягати 10 (в нормі 2,2) [70–73].

На відміну від «неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імунних» гранульом при саркоїдозі легень супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що в разі саркоїдозу ініціюючий агент має властивості антигенності, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами і надається в імуногенній формі Т-лімфоцитам [54]. Ці припущення підтверджуються результатами досліджень, в яких введення фрагментів мембран альвеолярних макрофагів хворих на саркоїдоз легень, в шкіру експериментальних тварин викликало розвиток шкірних саркоїдних реакцій, а також здатністю гранульом персистувати в ураженій тканині [54]. З усього викладеного стає зрозумілим, що імунна гранульома при саркоїдозі не є застиглим утворенням – є певна динаміка формування, росту, «дозрівання» гранульоми, і на всіх цих стадіях життєвого циклу гранульоми велику роль відіграють цитокіни, що забезпечують міжклітинні взаємодії макрофагів, лімфоцитів і на більш пізніх етапах фібробластів. Акцесорні та імунокомпетентні клітини, складові гранульоми, секретують цитокіни, які атрактують і активують фібробласти.

Для саркоїдозу характерний перигранульомний тип фіброзування [54]. Оскільки процес фіброзування легеневої тканини має незворотній характер,

із метою його можливого запобігання проводиться пошук маркерів інтенсивності процесу фіброзоутворення при саркоїдозі, який, на жаль, ще не привів до позитивних результатів. Такі показники, як активність колагенази, гіалуронідази, вміст проколагенового пептиду III типу і продуктів деградації фібриногену, не можуть служити достовірними диференціальними критеріями між процесом фіброзування та нормальним обміном сполучнотканинних структур легеневої тканини [74].

Прогресуючий перебіг саркоїдозу, на думку більшості дослідників, характеризують такі показники:

– високі рівні хемокінів в рідині БАЛ і в супернатантах клітин БАЛ – CXC-хемокінів (MIP-1, MCP-1, RANTES), а також CC-хемокіни – ІЛ-8. Саме ці хемокіни відповідальні за рекрутування ефекторних клітин запалення в легеневу тканину [75, 76];

– підвищені рівні експресії ІЛ-2 і ІФН-γ, а також CXCR3, CCR5, ІЛ-12R, ІЛ-18R $CD4^+$-лімфоцитами рідини БАЛ [54, 77–80];

– рівень синтезу TNF-ά альвеолярними макрофагами, що має найбільшу прогностичну цінність.

За допомогою цього критерію можна виділити групу хворих, у яких в найближчий час захворювання буде прогресувати і може перейти в стадію формування пневмофіброзу [54].

В останні роки увагу вчених привертають розчинні молекули, до числа яких відносяться рецептори цитокінів – sTNF-Rl, sTNF-R2, sІЛ-2R, а також рецепторний антагоніст ІЛ-1 (ІЛ-1ra) і міжклітинна адгезіонна молекула-1 (sICAM-1). Ці молекули синтезуються і звільняються різними клітинами запалення і визначаються в рідині БАЛ хворих із неактивною формою захворювання, а їх поява в периферичній крові спостерігається при активному саркоїдозі [73]. Інтенсивно вивчається роль розчинних молекул у регуляції імунного запалення, оскільки їх можливе застосування в клінічній практиці може суттєво розширити підходи до терапії хворих. Вже доведено, наприклад, протизапальну і протифіброзуючу дію при саркоїдозі розчинних

рецепторів до TNF, обумовлене їх здатністю до конкурентного зв'язування з TNF-ά. Дискутується роль sІЛ-2R в регуляції Thl/Th2 типів імунної відповіді, а також імунорегуляторна роль ІЛ-1ra і sICAM-1 [73].

Значення ІЛ-6 як маркера активності запалення при саркоїдозі визначається характером перебігу хвороби. При гострому запаленні ІЛ-6 в синергизмі з іншими цитокінами (ІЛ-1β і TNF-ά) бере участь в індукції гострофазової відповіді, яка характеризується лихоманкою, активацією міграції лейкоцитів із периферичної крові у вогнище запалення, звільненням кортизолу і продукцією гепатоцитами гострофазових білків [81]. У хворих із активним саркоїдозом відзначаються високі рівні експресії ІЛ-6 альвеолярними макрофагами. При хронічному перебігу саркоїдозу ІЛ-6 виявляє імунорегулюючі властивості, сприяючи активації і проліферації Т-лімфоцитів, а також синтезу антитіл плазматичними клітинами. У зв'язку з цим оцінку значущості рівня експресії ІЛ-6 як прогностичного фактора саркоїдозу необхідно проводити з урахуванням активності захворювання [54, 73, 82].

В даний час інтенсивно вивчається роль протизапальних цитокінів в імунорегуляторних процесах при саркоїдозі легень. До їх числа належить ІЛ-10, який пригнічує продукцію цитокінів, а також проліферацію моноцитів і лімфоцитів [68, 73, 78–80].

Найважливішим імунорегуляторним фактором є також TGF-β, який має важливе прогностичне значення при саркоїдозі, особливо для оцінки можливої спонтанної ремісії захворювання. TGF-β_1 належить до суперсімейства протеїнів, необхідних для клітинного росту і диференціювання, а також для синтезу білків позаклітинного матриксу. Він є потужним імуномодулятором, який виявляє протизапальні властивості та інгібує розвиток Th1-клітин [54, 68, 81]. Виявилося, що у хворих зі спонтанною ремісією захворювання рівень TGF-β_1, істотно підвищений в супернатантах клітинах рідини БАЛ, а при прогресуючому перебігу не відрізняється від контрольних значень. Ці дані свідчать про можливість

існування механізмів, що пригнічують розвиток гранульоматозного запалення при саркоїдозі.

Багатофункціональність TGF-β_1 проявляється на різних стадіях захворювання, включаючи формування фіброзу легенів. Це підтверджується наступними результатами досліджень:

– в дослідженнях in vivo доведено збільшення експресії гена TGF-β_1 і секреції білка в фіброзних легенях (як тварин, так і людини) [83];

– експресія TGF-β_1 в легенях щурів призводить до вираженого интерстиціального фіброзу і появи клітин із міофібробластним фенотипом. Інгібітори TGF-β_1 -рецепторного зв'язку зменшують або усувають фіброз [84];

– експозиція альвеолярних епітеліальних клітин до TGF-β_1 проявляється в збільшенні експресії мезенхімальних маркерів, включаючи ά-актин гладких м'язів, колаген I типу і віментин, а також у зменшенні експресії епітеліальних маркерів [85].

Руйнування альвеолярного епітелію (відмінна риса фіброзної легені) є результатом дисфункціонального процесу відновлення епітелію, що включає порушення диференціювання, що веде до змін фенотипу і аномальної проліферативної відповіді. Це призводить до порушення процесу заміщення пошкоджених клітин I типу і порушень сурфактанту з альвеолярним колапсом. Зацікавленість викликають апоптоз і видалення епітеліальних клітин. Загальною особливістю клітин, які піддаються апоптозу, є експресія фосфатидилсерину клітинної поверхні, молекули, в нормі знаходиться у внутрішній частині плазматичної мембрани. Впізнання фосфатидилсерину специфічними рецепторами на сусідніх клітинах пов'язано з продукцією TGF-β_1. Встановлено, що TGF-β_1 відіграє важливу роль, забезпечуючи знищення апоптотичних клітин. У нормі прогресивне скорочення апоптотичних клітин проявляється зменшенням рівня TGF-β_1 [86].

Як відомо, під час гістологічного дослідження фіброзної легені виявляються численні осередки фібробластів/міофібробластів. Утворення та

проліферація міофібробластів є наслідком серії подій прогресуючої трансформації фібробластів: спочатку міграційний фенотип, потім проліферативний фенотип і, нарешті, міофібробластний скоротливий профібротичний фенотип. Поява фенотипів фібробластів регулюється цілою низкою чинників, включаючи TGF-β_1, які контролюють виживання і персистенцию міофібробластів [87].

До теперішнього часу залишається неясним, чи дійсно TGF-β_1 є ключовим цитокіном, що призводить найчастіше до спонтанної ремісії саркоїдозу, ніж до фіброзу, і, можливо, пов'язаний із активацією особливих популяцій Т-лімфоцитів, або він діє в синергізмі з іншими, поки ще невідомими інгібіторними факторами [54, 77, 79, 81]. Значний інтерес представляють результати досліджень рівнів хемокінів-ангіокінетиків (GRO-ά, ENA-78, ІЛ-8) та хемокінів-ангіостатиків (MIG, IP-10, ITAC) в рідині БАЛ хворих на саркоїдоз і фіброзуючим альвеолітом. У рідині БАЛ хворих на саркоїдоз отримано достовірне підвищення рівнів хемокінів-ангіостатиків (MIG, IP-10) у порівнянні з такими у хворих на фіброзуючий альвеоліт, в БАЛ яких виявлено достовірне підвищення рівнів хемокінів-ангіокінетиків (ENA-78, ІЛ-8). Передбачається, що співвідношення рівнів цих хемокинів в рідині БАЛ може визначати інтенсивність процесів ангіогенезу і ремоделювання екстраклітинного матриксу [88].

Таким чином, для більш повної характеристики особливостей імунопатогенезу саркоїдозу необхідне подальше вивчення цитокінової регуляції та міжклітинних взаємодій в легеневій тканини хворих на саркоїдоз поряд із імуногенетичними дослідженнями, які виявляють особливості поліморфізму генів системи HLA і ключових цитокінів [89, 90]. Результати таких досліджень дозволять виявити найбільш значущі маркери активності запалення, оцінити прогноз захворювання і сприятимуть розвитку і впровадженню в клінічну практику нових підходів до імунопатогенетичної терапії саркоїдозу.

1.3. Клінічна і радіологічна семіотика саркоїдозу легенів

Клінічні прояви саркоїдозу легень залежать від стадії захворювання. Саркоїдоз I стадії протікає, як правило, безсимптомно і виявляється в результаті профілактичного рентгенологічного обстеження або при рентгенографії в зв'язку з наявністю екстрапульмональних проявів [91, 92, 93]. У хворих на саркоїдоз II і III стадії клінічні прояви відсутні приблизно у 20–30 % хворих [92].

Початок захворювання може бути гострим або малопомітним і поступовим. Для гострого дебюту характерні респіраторні симптоми (сухий кашель, болі в грудній клітині, рідше – задишка), підвищення температури тіла, суглобовий синдром (артралгії, рідше – артрити), вузлувата еритема, збільшення периферичних лімфатичних вузлів.

Симтомокомплекс, що включає двосторонню лімфаденопатію, підвищення температури тіла, вузлувату еритему і суглобовий синдром, іменується синдромом Лефгрена в честь шведського клініциста Свена Лефгрена (Sven Löfgren, 1910–1978), який не тільки описав цей симптомокомплекс [94], а й вніс великий вклад у вчення про саркоїдоз.

Вузлувата еритема являє собою гіперергічну реакцію. Еритематозні вузлики, злегка підняті над шкірою, можуть виникати на будь-якій ділянці тіла, хоча найбільш частою локалізацією вузлуватої еритеми є гомілки, стегна, розгинальні поверхню передпліч. Окремі вузлики можуть зливатися, утворюючи ділянки набряку шкіри. Шкірні елементи вузлуватої еритеми розсмоктуються протягом 3–4 тижнів [91].

Саркоїдоз із гострим дебютом у більшості випадків (70–80 %) закінчується спонтанним одужанням [95, 96].

Частота випадків гострого початку саркоїдозу в різних країнах рідко перевищує 20 % в загальній структурі хворих.

У більшості випадків захворювання починається поступово і малопомітно. Хворі відмічають загальну слабкість, підвищену

втомлюваність. Може бути сухий кашель, іноді з виділенням незначної кількості слизистого харкотиння. У міру прогресування хвороби може виникнути задишка, що проявляється під час звичного фізичного навантаження. Іноді хворі відзначають біль і деякий дискомфорт за грудиною. Виражена задишка спостерігається у хворих на саркоїдоз IV стадії.

Саркоїдоз здатний вражати всі органи і системи, при цьому органи дихання втягуються в патологічний процес в 95 % випадків [7, 35, 91].

Ураження печінки при саркоїдозі займає перше місце після органів дихання (зустрічається у 50–80 % хворих) [7, 91]. Гепатомегалія виявляється в 20–30 % випадків. У більшості пацієнтів ураження печінки клінічно не проявляється. Описані випадки лихоманки неясного генезу при ураженні печінки. Функція печінки, як правило, не порушується, однак може реєструватися помірне підвищення в сироватці крові рівня лужної фосфатази, трансаміназ, білірубіну [91].

Спленомегалія реєструється у 10–40 % хворих на саркоїдоз [35, 97]. Клінічні прояви мінімальні. Про ураження селезінки може свідчити анемія, тромбоцитопенія [91].

Шкіра при саркоїдозі втягується в патологічний процес у 25–50 % випадків [35]. Можна виділити два різновиди ураження шкіри – специфічне (гранульоматозне) і неспецифічне (негранульоматозне). Прикладом неспецифічного ураження шкіри при гострому перебігу саркоїдозу є вузлувата еритема – гіперергічна шкірна реакція (еритематозні вузлики, симетрично розташовані по передній поверхні рук і ніг) [97].

Ураження очей у вигляді гранульоматозного увеїту зустрічається при саркоїдозі приблизно у 20–50 % хворих [35, 91]. У патологічний процес залучається багата судинами кон'юнктива, рідше – сльозні залози і райдужна оболонка. Ураження очей частіше зустрічається у жінок. У всіх випадках саркоїдозу легень консультація хворого окулістом обов'язкова. І, навпаки,

виявлення окулістом увеїту неясної етіології повинно бути приводом для направлення хворого на рентгенографію грудної порожнини.

Клінічні прояви саркоїдозу серця виявляються приблизно у 5 % хворих, на аутопсії гранульоми виявляються в 30 % випадків [97]. Клінічні прояви: порушення ритму і провідності аж до повної блокади, застійна серцева недостатність, шлуночкові аневризми, перикардит, раптова смерть [91].

Суглоби залучаються до патологічного процесу у 25–50 % хворих на саркоїдоз. Артралгії, асептичні артрити відмічаються переважно у великих суглобах [98].

У більш рідкісних випадках уражаються ЛОР-органи, нирки, кістковий мозок, центральна нервова система, привушні слинні залози, кістки [7, 91, 97].

На рентгенограмах органів грудної порожнини лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних справа [14, 99, 100]. Також може спостерігатися збільшення лімфатичних вузлів із аортопульмональної групи. Одностороннє збільшення лімфатичних вузлів кореня легені виявляється менш ніж в 5 % випадків, що нерідко веде до діагностичних помилок (лімфома, туберкульозний лімфаденіт) [14, 91]. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфатичних вузлів (за величиною, локалізацією, симетричністю) зустрічається приблизно в 10–18 % випадків [91]. Виявлення в лімфатичних вузлах ділянок звапнення у хворих на саркоїдоз не є ознакою туберкульозного ураження [101, 102].

Найбільш характерними рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові або вогнищеві тіні [103, 104]. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру, множинні, добре сформовані вузли. Ділянки «матового скла» спостерігаються рідко. В термінальній стадії можуть відмічатися широкі септальні лінійні тіні зі зміною архітектури, ретракцією, ознаками «стільникової легені» [105].

На підставі рентгенологічної семіотики була розроблена класифікація саркоїдозу легень, яка широко використовується в клінічній практиці (табл. 1.1) [14].

Таблиця 1.1.

Класифікація саркоїдозу легень за даними рентгенографії органів грудної порожнини (ATS/ERS/WASOG, 1999)

Стадії	Характер змін
0	Зміни на рентгенограмах відсутні
I	Двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ)
II	ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі
III	Зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ.
IV	Фіброзні зміни в легеневій тканині, в тому числі формування «стільникової легені»

За узагальненими статистичними даними, число пацієнтів із 0 стадією становить 5–10 % від загального числа хворих на саркоїдоз, пацієнтів із I стадією – 40–50 %, II стадією – 15–30 %, III стадією – 10–15 %, IV стадією – 5–10 % [14].

Комп'ютерна томографія (КТ) в даний час є найбільш точним і високоспецифічним методом діагностики внутрішньогрудинного саркоїдозу [101, 106, 107]. Сучасні методичні прийоми і програми КТ у більшості випадків дозволяють встановити діагноз саркоїдозу без застосування різних варіантів біопсії легенів [101, 108, 109].

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) дозволяє виявити не тільки вузликову дисемінацію в легенях, але і встановити типову для саркоїдозу перилімфатичну локалізацію вогнищ, що є важливим критерієм у диференціальній діагностиці з іншими дисемінованими процесами, такими як туберкульоз, бронхіоліт [101].

Особливості паренхіматозного ураження при саркоїдозі на КТ залежать від стадії хвороби і від того, якою мірою захворювання є хронічним. Вузлики

розміром від 2 мм до 1 см – найбільш часта ознака ураження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом із або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні краї і зазвичай розташовані уздовж великих і малих бронховаскулярних пучків, в меншій мірі субплеврально, в міждолькових перетинках, викликаючи нерівномірне («чоткоподібні») потовщення інтерстиціальних структур легенів [101, 102, 110].

Найбільш виражені зміни при саркоїдозі відмічаються на рівні коренів легень: в задніх і передніх сегментах верхніх часток, в середній частці і язичкових сегментах, а також у верхівкових сегментах нижніх часток [101, 110, 111]. Завдяки КТ з'являється можливість впевнено диференціювати саркоїдоз від інших легеневих дисемінації, перш за все від гострого і підгострого дисемінованого туберкульозу і лімфогенного карциноматозу [101].

Більш рідкісним проявом активного саркоїдозу на КТ є синдром «матового скла» різної протяжності і локалізації [103]. Ці зміни рідко можна спостерігати при традиційному рентгенівському дослідженні у зв'язку з недостатньою роздільною здатністю методу. Тим не менш ці зміни мають велике клінічне і прогностичне значення [108, 109].

Морфологічним субстратом симптому «матового скла» є безліч дрібних вогнищ, нерозпізнаних при КТ як самостійні утворення, або, в більш рідкісних випадках, спостерігається справжнє «матове скло» як прояв дифузного потовщення міжальвеолярних перетинок внаслідок альвеоліту. На томограмах визначаються ділянки підвищення щільності легеневої тканини за типом «матового скла» різної форми, розмірів і навіть локалізації, хоча в типових випадках розташування змінених ділянок не відрізняється від вогнищевої дисемінації. Такі зміни необхідно диференціювати з лімфогенним дисемінованим туберкульозом, гіперсенситивним пневмонітом і десквамативною інтерстиціальною пневмонією [101].

Певні діагностичні труднощі можуть виникнути при великовогнищевих змінах в легенях, які зустрічаються приблизно у 10–13 % хворих на саркоїдоз [112]. Великі вогнища розмірами 8–12 мм мають, як правило, чіткі контури і розташовуються уздовж листків міждолевої і костальной плеври. Такі зміни необхідно диференціювати з гематогенними метастазами [101].

Ще однією формою ураження легень при саркоїдозі є великі ділянки консолідації, або «альвеолярний саркоід» [103]. Морфологічною основою таких змін є дрібні вогнища, які зливаються, альвеоліт, зони набряку і клітинної інфільтрації. Альвеолярні інфільтрати зазвичай розташовуються в кортикальних відділах легень, на фоні ущільненої паренхіми чітко простежуються повітряні просвіти бронхів [101].

Інтерстиціальні зміни характеризуються дрібносітчастої, комірковою деформацією легеневого малюнка, обумовлену інфільтрацією внутрішньочасточкових інтерстиціальних структур легені, КТ-картина при інтерстиціальному варіанті аналогічна зображенню неспецифічної інтерстиціальної пневмонії. Провідним КТ-симптомом є дифузні лінійні і ретикулярні ущільнення, що перекривають вогнищеву дисемінацію та формуються зони «матового скла». При дослідженні біоптатів легеневої тканини у цих хворих виявляються конгломерати гранульом, розташованих по ходу лімфатичних колекторів, лімфоцитарний альвеоліт, саркоідний васкуліт і обструктивний бронхіоліт [101, 113].

Четверта стадія внутрішньогрудинного саркоїдозу характеризується фіброзною трансформацією легеневої тканини різного ступеня з формуванням паренхіматозно-інтерстиціального фіброзу або плевропневмоцирозу. У більшості випадків у легеневій тканини формуються великі ділянки пневмосклерозу у вигляді зон ущільнення легеневої тканини з видимими в них розширеними і деформованими повітряними прорізами бронхів [101, 105].

1.4. Значення бронхоскопії, біопсії і гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдозу органів дихання

Зміни слизової оболонки бронхів при проведенні бронхоскопії виявляються в 30–70 % випадків [91, 114]. Найчастіше спостерігаються ділянки еритеми, потовщення слизової оболонки у вигляді горбиків, при цьому поверхня слизової нерідко нагадує вид бруківки («cobblestone appearance») [8]. Біоптати в області потовщень слизової оболонки містять значну кількість гранульом. Необхідно підкреслити, що біопсія навіть візуально нормальних ділянок слизової оболонки дозволяє ідентифікувати гранульоми майже у 30 % хворих [115].

Бронхоскопія дає можливість:

– виявити наявність характерних для саркоїдозу змін слизової оболонки трахеї і бронхів;

– оцінити склад бронхоальвеолярного вмісту (збільшення вмісту лімфоцитів при гострому дебюті захворювання може досягати 35–40 %; збільшення співвідношення CD4+/CD8+ клітин ≥ 3,5; у здорових – 2:1);

– провести біопсію слизової оболонки бронхів із подальшим цитологічним і/або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються найчастіше субепітеліально);

– провести трансбронхіальну біопсію паренхіми легень із гістологічним дослідженням тканин;

– при відсутності протипоказань і відповідної кваліфікації бронхолога провести трансбронхіальну біопсію внутрішньогрудних лімфатичних вузлів [116].

Таким чином, бронхоскопія з біопсією слизової оболонки бронхів і паренхіми легенів є дуже інформативним методом у верифікації діагнозу саркоїдозу.

Показанням до проведення бронхоскопії є необхідність, за даними клінічного обстеження та КТ, проведення диференціальної діагностики з лімфаденопатією і/або легеневою дисемінацією іншого походження [116].

Показанням для проведення біопсії у хворих із підозрою на саркоїдоз є наявність вагомих підстав для проведення диференціальної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (наприклад, асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, компресійний синдром – ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї і бронхів і ін.), або у випадках підозри на саркоїдоз III стадії (без лімфаденопатії) для виключення дисемінації іншого походження (Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень у стадії вузликового патерну, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, дисемінований туберкульоз легень із переважно лімфогенною дисемінацією) [116].

Гістологічно саркоїдоз можна визначити як захворювання, що характеризується формуванням у багатьох органах і тканинах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу [91]. Можливий розвиток центрального фібриноїдного некрозу, проте він, як правило, точковий, погано візуалізується [117]. Некроз звичайно передує або резорбції гранульоми або її гіалінізаціі [91].

Епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих мононуклеарних (одноядерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця і тільця Шаумана. Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+ лімфоцити представлені в периферійній зоні [14, 35].

У саркоїдної гранульомі можуть розвиватися фіброзні зміни, які зазвичай починаються з периферії, поширюються до центру і завершуються повним фіброзом і/або гіалінізацієй [7, 14, 97].

Саркоїдні гранульоми локалізуються в лімфатичних вузлах (особливо внутрішньогрудних), паренхімі легенів, у печінці, селезінці. У легенях приблизно 75 % гранульом тісно прилягають або знаходяться в середині сполучнотканинних структур близько бронхіол, субплеврально або в перілобулярних просторах. Залучення лімфатичних судин спостерігається більш ніж у половини хворих при відкритій біопсії легень або аутопсії [14].

Саркоїдні гранульоми загоюються або шляхом характерного концентричного фіброзування, або шляхом утворення гомогенних гіалінових тіл [117]. Фактори, які впливають на розвиток фіброзу, поки недостатньо вивчені. У 5–10 % хворих на саркоїдоз легенів розвивається поширений інтерстиціальний фіброз (IV стадія саркоїдозу), що представляє собою результат захворювання. На цій стадії губляться специфічні морфологічні риси саркоїдозу, формується синдром «стільникової легені» [7, 91].

Морфологічний діагноз саркоїдозу легенів базується на трьох головних ознаках:

– присутність добре сформованої гранульоми з обідком з лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому краю;

– перилімфатичний интерстиціальний розподіл гранульом (саме це робить трансбронхіальну біопсію чутливим діагностичним методом);

– виключення інших причин утворення гранульом [14].

Гранульоми при саркоїдозі мають подібні риси з туберкульозними, мікотичними, а також із гранульомами у хворих із хронічною формою гіперсенситивного пневмоніту. Найбільші труднощі виникають при диференціації із гранульомами туберкульозної етіології, які відрізняються казеозним некрозом в центрі. Мікоз може бути ідентифікований за допомогою серологічних і мікробіологічних методів. Певні відмінності мають гранульоми при гіперсенситивному пневмоніті: вони менш правильної форми, з нечіткими межами, менших розмірів, не настільки численні, зазвичай зникають після припинення контакту з антигеном. Інфільтрація лімфоцитами і плазматичними клітинами при саркоїдозі визначається тільки

навколо гранульом; при пневмоніті такої закономірності немає. Є певні відмінності і в локалізації гранульом. При саркоїдозі вони розташовуються не тільки в інтерстиціальній тканині легенів і в підслизовому шарі великих бронхів, але також пери- та інтраваскулярного. Для гіперсенситивного пневмоніту більш характерно розташування гранульом в інтерстиціальній тканині легенів. При пневмоніті ніколи не визначається некроз в центрі гранульоми, при саркоїдозі іноді виявляється гіаліновий, а при туберкульозі – як правило, казеозний некроз [91].

1.5. Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень

У хворих із I стадією стан легеневої вентиляції і дифузії, як правило, відповідає нормальному рівню; у хворих на саркоїдоз II–III стадії виявляються переважно обструктивні розлади вентиляційної функції легень із частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [91, 118, 119]; у хворих із IV стадією захворювання тяжкі, переважно рестриктивні, порушення присутні у кожного пацієнта [120].

За даними Loddenkemper R. et al. [119], серед 715 обстежених хворих на саркоїдоз у 19 % випадків були рестриктивні порушення вентиляції, у 4 % – обструктивні, і в 2 – змішані. Функціональне дослідження 70 некурящих пацієнтів із гістологічно підтвердженим саркоїдозом на різних стадіях захворювання показало, що на ранній стадії переважають обструктивні порушення, у міру прогресування хвороби розвиваються рестриктивні розлади. Починаючи з ранніх стадій захворювання слід проводити моніторинг дифузійної здатності легень, так як цей тип порушень розвивається навіть при відсутності змін на рентгенограмах [121].

Рестриктивні порушення при прогресуючому внутрішньогрудному саркоїдозі цілком очікувані і зрозумілі насамперед наростаючим фіброзом легеневої тканини. Встановлено достовірний зв'язок між значеннями

форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) і ступенем патологічних змін за даними відкритої біопсії [122].

Проводяться роботи і по дослідженню бронхіальної прохідності при саркоїдозі [123, 124].

У Польщі було обстежено 1084 хворих на саркоїдоз різних стадій і було відмічено, що бронхообструктивний синдром характерний для хворих на саркоїдоз і не пов'язаний з фактором куріння. Ураження дрібних бронхів може мати такий ступінь вираженості, що вимагає диференціальної діагностики з бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень. У важких випадках бронхостенозу, який викликаний саркоїдозними гранульомами або зовнішньою компресією внутрішньогрудними лімфатичними вузлами, діагностичним і лікувальним методом стає бронхоскопія [125].

За даними A. F. Shorr et al. [114], приблизно у 20 % хворих відмічається гіперреактивність бронхів, пов'язана з присутністю імуноактивних гранульом в слизовій оболонці.

Італійські дослідники на підставі проведення проби з метахоліном у 20,6 % пацієнтів із саркоїдозом встановили виражену неспецифічну бронхіальну гіперреактивність (БГР). У всіх хворих було документовано ендобронхіальне ураження [126]. Пульмонологи з Вашингтона (США) також відмічали взаємозв'язок між БГР і ендобронхіальними змінами при саркоїдозі. Всі хворі з БГР мали позитивні результати ендобронхіальної біопсії, тоді як пацієнти без БГР – тільки в 45,5 % випадків. Ніякі інші характеристики не корелювали з БГР [114].

Показником, який входить в стандарт обов'язкового обстеження при інтерстиціальних (дифузних, дисемінованих) захворюваннях легенів є дифузійна здатність легенів (DLCO) [20]. При саркоїдозі DLCO є високоінформативним і динамічним параметром. Так, група бельгійських вчених провела співставлення складу рідини бронхо-альвеолярного лаважу зі ступенем функціональних порушень легенів у 18 хворих із гістологічно

верифікованим саркоїдозом і показала зворотний зв'язок між коефіцієнтом екскреції IgG і IgA щодо альбуміну (RCE) і DLCO. У 5 пацієнтів лікування ГКС призвело до зниження RCE IgG і IgA, тоді як DLCO збільшилася. Було показано, що клітинна інфільтрація може деформувати капілярне русло і приводити до зворотних порушень газообміну [127].

За даними іншого дослідження [128], більш часте порушення дифузійної здатності легенів спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання II і III стадії, що обумовлено дисемінацією саркоїдних вузликів і розвитком пневмофіброзу. При цьому автори не виключали вплив розладів легеневого кровотоку, чим пояснюється наявність дифузійних порушень у хворих із I стадією саркоїдозу. На фоні лікування преднізолоном по стандартній схемі протягом 2–3 місяців було відмічено підвищення показників дифузійної здатності легень у хворих на саркоїдоз легень II стадії, в III стадії показники практично не змінювалися.

Гіпоксемія як прояв важкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу [120]. У роботі Barros W. G. et al. [129] показано розвиток гіпоксемії у хворих на саркоїдоз II і III стадії при виконанні помірного фізичного навантаження.

Дослідники з США провели проспективне дослідження, що включало 142 хворих на саркоїдоз, протягом 6 тижнів в одній із місцевих клінік [130]. Всім хворим проводили спірометрії, 6-ХТ, заповнювали респіраторний опитувальник Святого Георгія (SGRQ), а також оцінювали втому і задишку. Під час 6-ХТ оцінювали відстань, яку пройшов хворий, сатурацію на початку тесту і її мінімальне значення. У 103 хворих мали місце позалегеневі прояви саркоїдозу, у 10 була дисфункція лівого шлуночка та у 14 була документована легенева гіпертензія. Результати 6-ХТ у 73 хворих (51,0 %) склали менше 400 м, а у 32 (22,0 %) – менше за 300 м. У 14 хворих із легеневою гіпертензією медіана відстані, яку пройшли хворі при виконанні 6-ХТ, склала 280 м, тоді як у хворих без легеневої гіпертензії медіана склала 411 м. Ряд параметрів спірограми і якості життя корелював із 6-ХТ. Був

зроблений висновок, що у більшості хворих знижена відстань, яку вони пройшли в 6-ХТ. Факторами, що обмежують цю відстань, були: форсована життєва ємність легень, сатурація під час навантаження і результат самооцінки стану респіраторного здоров'я. Визначення показників 6-ХТ і якості життя було корисним в оцінці функціонального стану хворих на саркоїдоз [130].

Слід зазначити, що порушення вентиляційної функції, дифузійної здатності легень, розлади газового складу крові з розвитком гіпоксемії є неспецифічними проявами респіраторної недостатності і не можуть бути включені в перелік критеріїв діагнозу саркоїдозу. Ці показники служать для визначення ступеня тяжкості захворювання, а їх динаміка в процесі спостереження/лікування хворих може бути використана в якості критеріїв оцінки таких варіантів перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування захворювання [3].

1.6. Гіперкальціємія і інші маркери активності саркоїдозу

Рівень кальцію в крові і сечі

Гіперкальціємія при саркоїдозі розвивається внаслідок підвищення рівня сироваткового 1,25-дегідроксівітаміна D3 – кальцитріолу, активованого макрофагами в саркоїдній гранульомі [131].

Кальцитріол контролює обмін кальцію. У клітинах кишківника він індукує синтез Ca^{2+}-переносящих білків, які забезпечують всмоктування іонів кальцію і фосфатів із порожнини кишківника в епітеліальну клітину кишківника і далі транспорт із клітини в кров проти концентраційного градієнта на мембранах кишківника. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів. При низькій концентрації іонів кальцію кальцитріол сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини [132].

Частота гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз, за даними різних авторів, вельми варіабельна – від 2 до 63 % [91]. Мабуть, слід довіряти

дослідженням достатньо репрезентативних груп хворих. За даними James D. G. et al. [133], які базуються на обстеженні 3676 хворих на саркоїдоз, частота гіперкальціємії склала 11,0 %.

При субактивному саркоїдозі гіперкальціємія може бути транзиторною. Відзначено, що гіперкальціємія частіше зустрічається у хворих, які проживають у районах із підвищеною інсоляцією. Нефрокальциноз зустрічається порівняно рідко і пояснюється відкладенням кальцію в канальцях нирок [91].

Симптоми гіперкальціємії пов'язані зі ступенем підвищення рівня вмісту кальцію в крові. Легка гіперкальціємія (сироватковий кальцій – 10,0–11,5 mg/dL) зазвичай не має клінічних проявів. Помірна (11,5–13,5 mg/dL) і важка (> 13,5 mg/dL) гіперкальціємія пов'язані з прогресуючими симптомами слабкості, поліурії, втомлюваності, анорексії, нудоти, блювоти, абдомінальних болів, змін ментального статусу. Зміни електрокардіограми, такі як скорочення QT-інтервалу і аритмії, зазвичай спостерігаються у хворих із важкою гіперкальціємією [131].

Гіперкальціємія і гіперкальціурія при саркоїдозі є одним із показань для призначення глюкокортикостероїдної терапії [14, 116].

Разом з тим в роботі, виконаній в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України на матеріалі обстеження 153 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легенів, встановлено, що частота і ступінь гіперкальціємії не залежить від характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні [134].

Сироватковий ангіотензин-перетворюючий фермент

Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) – глюкопротеїд, який є одним із ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції і вазодилатації. АПФ реалізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстриктор), але при цьому інактивує брадикінін – один із стимуляторів виділення ендотелієм NO (ендотеліальний фактор релаксації).

У хворих на саркоїдоз АПФ надлишково продукується епітеліоїдними клітинами саркоїдної гранульоми [135]. В огляді 14 досліджень, в яких загальне число хворих склало 4195, встановлено, що чутливість тесту на сироватковий АПФ у визначенні активності саркоїдозу дорівнювала 77,0 % (41–100 %), а специфічність – 93,0 % (83–99 %) [136] . З достатнім ступенем ймовірності можна визначити легеневий процес як саркоїдоз при досягненні активності сироваткового АПФ більш 150 % від норми. При активному саркоїдозі АПФ є маркером активності процесу (підвищення величини в 93,1 % випадків активного і тільки в 36,0 % випадків неактивного саркоїдозу). При використанні в лікуванні ГКС, зниження рівня АПФ відбувається паралельно з нормалізацією інших показників [137].

Відносно широкого визначення активності АПФ як методу скринінгу саркоїдозу триває дискусія. Прийняття рішення про необхідність початку лікування або проведення додаткових досліджень краще засновувати на симптомах, параметрах функції зовнішнього дихання і рентгенологічній картині [137]. Відповідно до угоди 1999 [14], рівень активності АПФ при саркоїдозі – це додатковий діагностичний параметр.

Визначення вмісту АПФ може бути корисним у диференціальній діагностиці саркоїдозу і лімфом. Імовірність саркоїдозу збільшується у хворих із високим вмістом АПФ, при цьому рівень АПФ, що перевищує верхню межу норми більш ніж у два рази, рідко спостерігається при інших захворюваннях і не зустрічається при раку і лімфомі [7].

Відношення CD4+/CD8+ клітин у бронхоальвеолярному змиві

Згідно Costabel U. [99], відношення CD4+/CD8+ більш ніж 3,5 має чутливість 53 %, а специфічність – 94 %, прогностична цінність позитивного результату становить 76 %, а негативного результату – 85 %. Схожі результати отримали Winterbauer et al. [138].

1.7. Принципи лікування хворих на саркоїдоз легень

Питання про лікування хворих на саркоїдоз до теперішнього часу залишається предметом дискусій [14, 35, 139-144].

У таблиці 1.2 представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз [45, 145].

Таблиця 1.2

Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	Препарати третьої лінії
Глюкокортикостероїди *Системні* Метилпреднізолон Преднізолон *Інгаляційні* Будесонід Флутиказон *Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри* Тріамцинолону ацетонід Протималярійні засоби Гідроксихлорохін Похідні метилксантину Пентоксифілін	Імуносупресанти Метотрексат Лефлуномід Азатіоприн	Препарати антицитокінової терапії Інфліксимаб Адалімумаб

Протималярійні препарати хлорохін і гідроксихлорохін застосовуються в лікуванні саркоїдозу з 60-х років минулого століття [147]. Препарати мають імунодепресивні та протизапальні властивості. В незначній кількості досліджень була показана ефективність хлорохіну при лікуванні саркоїдозу легень [148]. Хлорохін та гідроксихлорохін більш ефективні для лікування саркоїдозу шкіри, де вони використовуються як монотерапія або в комбінації із кортикостероїдами [149]. Протималярійні препарати також ефективні для лікування артриту, пов'язаного з саркоїдозом [150].

Лікування цими препаратами пов'язане з можливістю розвитку серйозного побічного ефекту – незворотної ретинопатії, в зв'язку з чим хворі повинні кожні 6–12 місяців обстежуватись офтальмологом. Додаткові побічні ефекти включають нудоту, агранулоцитоз та гемоліз у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфату.

В даний час у лікуванні хворих на саркоїдоз застосовується, частіше, гідроксихлорохін, що володіє значно меншою ретинотоксичністю в порівнянні з хлорохіном [151]. Гідроксихлорохін призначають в якості монотерапії хворим, які мають протипоказання до застосування ГКС, при відсутності ефекту через 3 місяці лікування призначають препарати другої лінії, а також в комбінації з ГКС при недостатньому ефекті від ГКС-терапії.

Інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE-4) мають здатність пригнічувати спонтанне та індуковане вироблення альвеолярними макрофагами фактора некрозу пухлини-α (TNF-α) [152, 153] – прозапальний цитокін, який грає істотну роль в патогенезі саркоїдозу. Пентоксифілін є першим препаратом цієї групи, ефективність якого була вивчена при саркоїдозі [154]: представлено свідчення ефективності препарату в дозі 1200 мг/добу як у впершевиявлених хворих, так і у рефрактерних до застосування ГКС. Опубліковані результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності застосування пентоксифіліну в поєднанні з ГКС, результати якого показали позитивний клінічний ефект терапії, проте він не супроводжувався значним поліпшенням функції зовнішнього дихання [155].

У лікуванні хворих на саркоїдоз легень пентоксифілін призначається в комбінації з ГКС при недостатній ефективності ГКС-терапії. Необхідно відзначити, що інгібуючий вплив препарату на вироблення TNF-α проявляється при використанні його в максимальній дозі – 1200 мг/добу.

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні ГКС [16, 146], основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях [18, 19].

1.7.1. Глюкокортикостероїдна терапія хворих на саркоїдоз легень

1.7.1.1. Показання для призначення системних ГКС

ГКС не показані в наступних випадках [116]:

– при первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії при відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень.

Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. При відсутності динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпах регресії призначається гідроксихлорохін.

При прогресуванні (збільшення лімфовузлів, перехід в II стадію, збільшення ділянок паренхіматозного ураження) призначається ГКС-терапія;

– при гострому дебюті хвороби за типом синдрому Лефгрена призначаються симптоматичні засоби (нестероїдні протизапальні препарати).

При відсутності регресії таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС в середніх дозах (зазвичай 0,3 мг/кг на добу в перерахунку на преднізолон перорально) на 1 місяць із подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.

ГКС-терапія призначається [116]:

– при всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами – ураженнями серця, ЦНС, очей;

– при II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.

– при III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10−20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

У хворих на саркоїдоз IV стадії основними проявами є легенева недостатність і хронічне легеневе серце, що потребують відповідної специфічної терапії.

1.7.1.2. Дози та режими ГКС-терапії

В лікуванні саркоїдозу без ураження серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються в середніх дозах (зазвичай 0,5 мг/кг маси тіла на добу в розрахунку на преднізолон) [116].

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку на преднізолон, протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,25 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

При відсутності ознак регресії через 3 місяці лікування необхідний аналіз можливих причин відсутності ефекту з прийняттям рішення щодо

проведення додаткових диференціально-діагностичних досліджень або призначення препаратів другої лінії.

Найкращим препаратом із групи глюкокортикостероїдів є метилпреднізолон (МП), що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза МП становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця – 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця – 0,1 мг/кг [116].

При саркоїдозі з ураженням серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза МП становить 0,8 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижують до 0,4 мг/кг – до кінця 3-го місяця, до 0,2 мг/кг – до кінця 6-го місяця та до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) – до кінця 9-го місяця.

Добову дозу препарату розділяють на 2 прийоми – 2/3 добової дози вранці, 1/3 добової дози до полудня у відповідності з циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

ГКС-терапію комбінують із призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальциємії – препаратів кальцію.

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічного вилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними КТ органів грудної порожнини. Разом із тим встановлення факту клінічного вилікування не є приводом для припинення лікування, оскільки відсутність ознак легеневої дисемінації означає тільки зникнення конгломератів гранульом, ідентифікованих оком радіолога. При цьому дрібні скупчення і поодинокі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам.

Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія МП в дозі 0,1 мг/кг/добу повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай на 3-му візиті (через 6 міс. лікування), загальна тривалість ГКС-терапії повинна становити не менше одного року.

З метою своєчасного виявлення рецидивів протягом першого року після закінчення лікування пацієнт повинен бути обстежений з використанням КТ органів грудної порожнини двічі з інтервалом в 6 міс, протягом другого року − 1 раз через 12 міс.

Хворі на саркоїдоз I стадії, у яких наступила спонтанна регресія, повинні обстежуватися з використанням РГ органів грудної порожнини в ті ж терміни від моменту встановлення факту клінічного вилікування.

Відповідно до рекомендацій Statement on sarcoidosis [14], хворих з одного разу виявленим саркоїдозом рекомендується спостерігати довічно.

Показання для призначення та дози інгаляційних ГКС [45]

Інгаляційні ГК застосовуються в якості доповнення до терапії системними ГК у випадках значної обструкції дихальних шляхів або тяжких респіраторних симптомів (кашель, задишка, затруднене дихання).

Застосовується будесонід у високих дозах (від 800 до 1600 мкг двічі на добу в залежності від ступеня ефекту) або флутиказону пропіонату (500–1000 мкг двічі на добу).

1.7.1.3. Протипоказання до призначення ГКС

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром [156].

1.7.1.4. Побічні ефекти ГКС

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишківника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менингізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома. Серйозним побічною дією ГКС є затримка росту у дітей [156].

Внаслідок інтенсивної і тривалої терапії ГКС розвивається синдром Кушинга, атрофія шкіри, акне, гірсутизм, судинно-геморагічний діатез, остеопороз, артеріальна гіпертензія, набряклість тканин, затримка натрію, негативний баланс калію і кальцію, цукровий діабет або зниження толерантності до глюкози, гіперліпідемія, порушення сексуальної функції і менструацій, міопатія, лейкоцитоз, еозінопенія, лімфопенія. Перевищення оптимальної дози глюкокортикостероїдних гормонів при тривалому прийомі призводить до гіперкортицизму і розвитку синдрому Кушинга практично у кожного пацієнта. Доза кортикостероїдів, що викликає у пацієнта синдром Кушинга, у різних гормональних препаратів відрізняється відповідно до їх індексу безпеки. При застосуванні ГКС підвищується сприйнятливість до грибкових, вірусних і бактеріальних інфекцій [157].

Вельми небезпечною є їх ульцерогенна дія. Виразкові дефекти частіше розвиваються в дванадцятипалій кишці, рідше – в шлунку і набагато рідше – в тонкому і товстому кишечнику.

Психоневрологічні ускладнення в більшості випадків виникають у осіб зі схильністю до цих станів. Характерні дратівливість, збудження, тривожний стан або ейфорія. Не виключається виникнення депресивного синдрому з суїцидальними спробами та судомних нападів, які розвиваються внаслідок набряку мозкових оболонок. Часті розлади сну.

Побічні дії з боку серцево-судинної системи проявляються розвитком артеріальної гіпертензії (ГКС посилюють прессорний ефект катехоламінів, а також пресорні судинні реакції), стероїдною міокардиодістрофією, яка обумовлена гіпокаліємією, гіпертензією і гіпоксією міокарда, і навіть стероїдним васкулітом.

Офтальмологічні ускладнення спостерігаються при місцевій і загальній терапії ГКС. При тривалому лікуванні розвиваються задні субкапсулярні катаракти, можливе виникнення симптоматичної гіпертензії очей і глаукоми.

Незважаючи на властивість стероїдних гормонів пригнічувати алергічні реакції і їх широке використання при алергічних захворюваннях, в окремих випадках вони самі можуть стати причиною лікарської непереносимості.

Під впливом ГКС посилюється тромбоцитопоез, прискорюється поділ мегакариоцитів і збільшується кількість тромбоцитів. В останніх, на відміну від інших тканин, різко знижується активність аденілатциклази і утворення циклічного 3,5-АМФ (3,5-аденозинмонофосфат), що сприяє підвищенню їх адгезії і агрегації, а в кінцевому підсумку тромбоутворення. Невеликі дози ГКС стимулюють фібринолітичну активність, проте при тривалому їх введенні можливе виникнення тромбоемболій і пригнічення фібринолізу.

Серед інших ускладнень ГКС терапії можуть бути кісти легень і бульозна емфізема (розвивається внаслідок часткового розсмоктування еластичних волокон у хворих, які тривалий час отримували великі дози ГКС). Можливе виникнення медіастинального ліпоматозу, що розвивається майже у 15 % хворих, які отримували протягом довгого часу стероїдні препарати. Здавлення життєво важливих органів середостіння при цьому спостерігається рідко. Після відміни ГКС або зменшення їх дози ліпоматоз зазнає зворотний розвиток [157].

Запропонований T. Behrens и J. Goodwin [158] розподіл побічної дії ГКС за часом виникнення представлений в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Розподіл побічної дії ГКС за часом виникнення

Дуже часті	Негативний кальцієвий баланс, що веде до остеопорозу Посилення апетиту Огрядність Погіршення загоєння ран Збільшення чутливості до інфекцій Пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники Затримка росту у дітей
Часті	Міопатія Аваскулярний некроз Стоншення, ламкість шкіри, стриї Набряки Гіперліпідемія Психічні розлади Цукровий діабет Задня субкапсулярна катаракта
Рідкісні	Глаукома Підвищення внутрішньочерепного тиску «Прихована» перфорація кишечника Виразкова хвороба шлунка Гіперосмолярна кома Панкреатит Гірсутизм Вторинна аменорея, імпотенція Алергія до синтетичних стероїдів

Важливо пам'ятати також, що побічні ефекти залежать від тривалості прийому ГКС і умов виникнення. Розподіл побічних дій кортикостероїдних

гормонів за часом і умовами виникнення представлений в таблиці 1.4. (D. T. Boumpas et al., 1993 [159]).

Таблиця 1.4.

Розподіл побічних дій кортикостероїдних гормонів за часом і умовами виникнення

Час і умови виникнення	Побічні дії
На початку лікування	Порушення сну Емоційна лабільність Підвищення апетиту Підвищення маси тіла
У хворих, які належать до груп ризику, особливо на тлі інших препаратів	Артеріальна гіпертензія Гіперглікемія Ульцерогенний ефект Вугревий висип
При інтенсивній або тривалій терапії, особливо при використанні високих доз ГКС	Кушингоїдний синдром Вторинна надниркова недостатність Інфекційні ускладнення Асептичні некрози Міопатії Погіршення загоєння ран
Пізні ускладнення	Системний остеопороз Атрофія шкіри Катаракта Атеросклероз Затримка росту Жирове переродження печінки
Рідкісні і непередбачувані ускладнення	Психози Синдром псевдопухлини головного мозку Глаукома Епідуральний ліпоматоз Панкреатит

1.7.1.5. Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії поділяється на абсолютну та відносну [3, 9].

Абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

У пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться 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 [16, 17, 20]. 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 встановлена реальна потреба в альтернативній імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти − азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [21, 22].

1.8. Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень

Імуносупресивна терапія – це лікування, спрямоване на пригнічення небажаних імунних реакцій організму, в результаті якого на певний термін досягається зворотне інгібування імунної відповіді [160].

1.8.1. Препарати імуносупресивної терапії

До групи імуносупресантів відносяться лікарські препарати різних фармакологічних груп, які пригнічують реакції імунітету через опосередковане пригнічення функції клітин імунокомпетентної системи. Ці засоби застосовують для лікування важких гіперімунних захворювань і пригнічення реакції відторгнення трансплантата, а також для ослаблення запальних процесів невизначеної етіології [160].

Відомі сьогодні імуносупресивні препарати характеризуються різною активністю: м'яку імуносупресивну дію мають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарин, препарати золота, пеніциліни, похідні 4-амінохіноліну та інші. В зв'язку з чим їх називають "малими" імуносупресантами. Помірний імуносупресивний ефект мають ГКС в середніх дозах. Найбільш потужними імуносупресивними властивостями володіють цитотоксичні засоби – препарати, що застосовуються як протипухлинні, зокрема, антиметаболіти та алкілуючі з'єднання, антилімфоцитарні та моноклональні антитіла, деякі антибіотики та інші, які називають "великими" імуносупресантами.

При інтерстиціальних захворюваннях легенів застосовують цитотоксичні засоби (азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, циклофосфамід) та препарати на основі моноклональних антитіл (інфліксимаб, адалімумаб, ритуксимабу).

Азатіоприн

Азатіоприн є структурним аналогом (антиметаболітом) пуринових основ (аденіну, гіпоксантину та гуаніну), що входять до складу нуклеїнових кислот (ДНК і РНК). Він блокує їх сульфгідрильні групи і порушує біосинтез нуклеотидів, в результаті пригнічує проліферацію клітин, що беруть участь в імунній відповіді [161].

Імуносупресивна дія включає гіпоплазію лімфоїдної тканини, зниження кількості Т-лімфоцитів, порушення синтезу імуноглобулінів, появу в крові атипових фагоцитів, що в кінцевому підсумку призводить до пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій гіперчутливості. Передбачається, що протизапальна дія обумовлена пригніченням медіаторів, які в нормі виділяються гранулоцитами.

У контрольованих клінічних дослідженнях була показана ефективність застосування азатіоприну в поєднанні з ГКС у лікуванні інтерстиціальних уражень легенів при захворюваннях сполучної тканини [162].

Однак проведене нещодавно дослідження з вивчення ефективності азатіоприну в поєднанні з N-ацетилцистеїном у хворих на ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) в порівнянні з групами пацієнтів, які отримували плацебо або монотерапію N-ацетилцистеїном, показало значну смертність і високий ризик госпіталізацій пацієнтів із ІЛФ, які отримували комбіновану терапію [163]. Дослідження було достроково припинено, його результати поставили під сумнів доцільність застосування азатіоприну у хворих на ІЛФ. Можливо, лікування азатіоприном може являти собою аналогічний ризик і для пацієнтів із інтерстиціальними ураженнями легенів при захворюваннях сполучної тканини.

В даний час встановлено, що азатіоприн метилюється в еритроцитах печінки за допомогою ферменту метилтрансферази. Приблизно у 1 з 300 чоловік цей фермент відсутній, що становить ризик розвитку тяжкої мієлосупресії в результаті застосування азатіоприну. Тому вважається за доцільне оцінити рівень ферменту метилтрансферази до початку лікування азатіоприном.

Побічні реакції виникають в середньому у 19 % пацієнтів, що приймають азатіоприн [164]. Найбільш частими є побічні реакції з боку системи кровотворення: мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), мегалобластний еритропоез і макроцитоз.

При лікуванні азатіоприном можливі також: нудота, зниження апетиту, блювота, діарея, біль у животі, порушення функції печінки (гіпербілірубінемія, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази), холестатичний гепатит, ерозивно-виразкові ураження порожнини рота і губ; артралгії, алопеція, запаморочення, алергія, опортуністичні інфекції та панкреатит, підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень, особливо лімфоми [165].

При призначенні азатіоприну необхідно проводити загальний аналіз крові і тестування функції печінки кожні 2 тижні протягом першого місяця, потім кожні 4 тижні протягом лікування. Препарат призначають в дозі 50 мг/добу, поступово підвищуючи її до лікувальної (2 мг/кг маси тіла).

Метотрексат

Метотрексат також відноситься до антиметаболітів. Препарат є антагоністом фолієвої кислоти, інгібуючи фермент дигідрофолатредуктазу, який необхідний для синтезу ДНК. Він є фазоспецифічною речовиною, головна дія якої направлена на S-фазу мітозу клітин. Тому найбільш ефективно він діє на активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні клітини, кістковий мозок, клітини плоду, епітелій шкіри, слизової оболонки ротової порожнини і кишківника, а також клітини сечового міхура. Оскільки проліферація злоякісних клітин вище, ніж у більшості нормальних клітин, метотрексат може сповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не викликаючи при цьому необоротних уражень нормальної тканини [160, 161].

Метотрексат також володіє імуносупресивною властивістю, яка обумовлена його здатністю пригнічувати поділ лімфоцитів. Низькі дози метотрексату інгібують синтез цитокінів альвеолярними макрофагами і пригнічують проліферацію фібробластів, справляючи тим самим протизапальну дію [166, 167].

Основними показаннями для призначення метотрексату є неопластичні захворювання. Крім того, доведена ефективність цього препарату в лікуванні

хворих із такими системними захворюваннями, як ревматоїдний артрит, гранулематоз Вегенера, різні аутоімунні хвороби і саркоїдоз [168, 169].

Найбільш поширені побічні дії метотрексату – лейкопенія і тромбоцитопенія, а також пошкодження слизової оболонки рота (виразковий стоматит), нудота та інші шлунково-кишкові розлади. Ці побічні реакції зазвичай зворотні та зникають приблизно через 2 тижні після зниження дози метотрексату або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосування фолінату кальцію. До інших побічних реакцій, які часто виникають відносяться нездужання, підвищена втомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення і зниження імунітету [170].

Найбільш серйозними побічними ефектами метотрексату є пригнічення кісткового мозку, гепатотоксичність і пневмоніт.

Помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ зустрічається у 30 % хворих, які отримують метотрексат [168]. Вони можуть нормалізуватися без припинення лікування. Для зменшення гепатотоксичної дії рекомендується знизити дозу препарату [171]. Метотрексат протипоказаний при рівні білірубіну > 85 мкмоль/л. Під час лікування кожні 6–8 тижнів слід вимірювати активність трансаміназ [172].

Значна цитопенія у хворих, які отримують низькі дози метотрексату, буває рідко [172]. Цитотоксичний ефект на кістковий мозок більш виражений у хворих із супутньою нирковою недостатністю, із анемією, у пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні засоби, при низькому рівні фолатів в крові, неадекватному резерві кісткового мозку.

Аналіз крові з лейкоцитарною формулою і підрахунком тромбоцитів слід проводити протягом перших 2-х тижнів від початку лікування метотрексатом, кожні 4–8 тижнів протягом перших 6 місяців терапії і, як мінімум, кожні 2–3 місяці при продовженні лікування.

Метотрексат викликає побічні реакції найчастіше при високих і часто повторюваних дозах. Додавання фолієвої кислоти (1–2 мг/добу) запобігає

розвитку багатьох побічних ефектів пов'язаних із метотрексатом, зокрема, таких як стоматит, діарея і нудота. [173, 174].

Лефлуномід

Лефлуномід – імуномодулюючий засіб ізоксазолового ряду. Він блокує синтез піримідину шляхом зворотнього блоку ферменту дигідрооротатдегідрогенази, за рахунок чого виявляє антипроліферативну дію на активовані лімфоцити, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, а також при шкірних проявах псоріазу, який є аутоімунним Т-клітинно-опосредкованим захворюванням [154].

Абсорбція не залежить від прийому їжі і становить 82–95 %. Період досягнення стабільної концентрації препарату в плазмі крові становить приблизно 2 місяці при щоденному прийомі.

Найбільш поширеною побічною дією лефлуноміду є гепатотоксичність, яка, зазвичай, проявляється протягом 6 місяців після початку терапії [175]. При підвищенні рівня АлАТ у 2–3 рази вище верхньої межі норми слід розглядати можливість зниження дози з 20 мг до 10 мг і щотижня здійснювати моніторинг. Якщо підвищення рівня АлАТ більше ніж у 2 рази вище верхньої межі норми триває або якщо відбувається підвищення рівня АлАТ більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми, то прийом лефлуноміду слід припинити і почати процедуру виведення [176].

Процедура елімінації (виведення) лефлуноміду включає в себе прийом холестираміну по 8 г перорально 3 рази на добу протягом 11 днів.

Як і інші імуносупресанти, лефлуномід може підвищувати чутливість хворих до різного роду інфекцій, включаючи опортуністичні. Таким чином, може зрости ризик розвитку, зокрема, риніту, бронхіту і пневмонії. Рідко розвиваються важкі інфекції, включаючи сепсис (в тому числі були випадки з летальним результатом).

Існує кілька побічних ефектів, які, мабуть, пов'язані з дозою і зазвичай зникають із її зменшенням. Ці побічні ефекти включають висипання, нудоту, гіпертонію, алопецію і діарею.

Перед початком лікування лефлуномідом рекомендується проводити розгорнутий аналіз крові, визначати рівень АсАТ, АлАТ і креатинін крові [177]. Після початку лікування ці лабораторії тести слід повторювати кожні 4–6 тижнів протягом перших 6 місяців, і якщо вони стабільні, далі можуть проводитися кожні 6–12 тижнів.

Циклофосфамід

Препарат метаболізується в печінці з утворенням активних метаболітів, що мають алкілуючу дію. Алкілуючі метаболіти атакують нуклеофільні центри білкових молекул, утворюють поперечні зшивки між нитками ДНК і блокують мітоз пухлинних клітин. Препарат володіє широким спектром протипухлинної активності. Імуносупресивна дія проявляється в пригніченні проліферації лімфоцитарних клонів (переважно В-лімфоцитів), які беруть участь в імунній відповіді. Циклофосфамід застосовують при ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті, аутоімунній гемолітичній анемії, нефротичному синдромі, з метою пригнічення реакції відторгнення трансплантату. Є дані про застосування циклофосфаміду при гломерулонефриті, системному червоному вовчаку, неспецифічному аортоартеріїті, дерматоміозиті, розсіяному склерозі, гранулематозі Вегенера.

Серйозною побічною дією циклофосфаміду при пероральному застосуванні є розвиток геморагічного цистіту. Для запобігання цьому ускладненню пацієнту рекомендується щоденне споживання не менше 3 л рідини [178].

Ризик розвитку раку сечового міхура збільшується у пацієнтів, які курять сигарети, а також у тих, у кого розвинувся геморагічний цистит під час терапії циклофосфамідом. Як і геморагічний цистит, рак сечового міхура, мабуть, також, залежить від тривалості застосування і дози. Кожні 10 г

кумулятивного впливу циклофосфаміду призводить до двократного збільшення ризику розвитку раку сечового міхура [179].

При тривалому застосуванні (протягом декількох років) можливий розвиток вторинних злоякісних пухлин (віддалений ефект) – мієло- і лімфопроліферативні захворювання, рак сечового міхура (особливо у хворих із геморагічним цистітом), рак ниркової миски (спостерігався у хворих, які перебували на лікуванні з приводу церебрального васкуліту) [180].

Є численні повідомлення про пригнічення функції статевих залоз у пацієнтів, що приймають циклофосфамід (залежить від дози, тривалості введення і поєднання з іншими протипухлинними засобами), у деяких хворих безпліддя може бути незворотнім.

При лікуванні циклофосфамідом можливі також такі побічні ефекти: анорексія, стоматит, шлунково-кишкові розлади і кровотечі, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості, порушення зору, алопеція. Як і інші цитотоксичні засоби, препарат має пригнічуючу дію на кровотворний росток. У рідкісних випадках при лікуванні циклофосфамідом розвивався пневмоніт, інтерстиціальний пневмосклероз [181].

Препарати на основі моноклональних антитіл

За розробку технології отримання моноклональних антитіл Нільс Йерне (Niels Jerne), Георг Келер (Georges Köhler) і Сезар Мільштейн (Cesar Milstein) у 1984 році отримали Нобелівську премію. Це відкриття поклало початок нової ери в створенні діагностичних і лікувальних препаратів [182].

Зазвичай в організмі ссавців при введенні антигену продукуються поліклональні антитіла, тобто в сироватці імунізованих тварин містяться антитіла не проти однієї антигенної детермінанти (епітопи), а проти безлічі антигенних детермінант конкретного антигену. Більш того, ці антитіла належать не одному класу (або навіть підкласу), а є сукупністю антитіл різних класів.

Моноклональні антитіла відрізняються від поліклональних тим, що вони належать до одного класу імуноглобулінів (як правило, IgG) і по своїй специфічності вони спрямовані проти однієї єдиної детермінанти конкретного складного антигену [183].

Фармакологічні препарати на основі моноклональних антитіл називають препаратами майбутнього. Вже в 2005 році в США були дозволені до використання в клініці 36 препаратів на основі моноклональних антитіл. Ще більше їх кількість проходить клінічні випробування.

Інфліксимаб – один із перших препаратів, створених для антицітокінової терапії. Являє собою химерне моноклональне антитіло, спрямоване проти фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α). При введенні в організм зв'язується з ФНП-α і блокує його здатність з'єднуватися зі своїм рецептором. Таким чином нейтралізується прозапальний потенціал ФНП-α. Випускається у флаконах, що містять 100 мг препарату; вводиться в/в, протягом 2 –3 годин. Період напіврозпаду введеної разової дози 5 мг/кг – близько 10 днів. Клінічна відповідь на введення інфліксимабу зазвичай реєструється через 2 тижні.

Показаний для лікування хвороби Крона, ревматоїдного артриту та інших аутоімунних захворювань, резистентних до лікування традиційними препаратами.

Найбільш частий побічний ефект – нудота. Крім цього, під час введення препарату можлива поява болю в грудях, лихоманки, почервоніння обличчя, головний біль, кропив'янка, диспное, гіпотонія. Повторне введення інфліксимабу після тривалої перерви (2–4 роки) досить часто супроводжується розвитком ознак сироваткової хвороби через 3–12 днів після інфузії. При тривалому застосуванні інфліксимабу описані випадки розвитку аутоімунних захворювань, серйозних інфекцій або пухлин. Інфліксимаб не призначають при вагітності.

Клінічне використання цього препарату тільки починається, і досвід по його застосуванню є практично тільки в економічно розвинених країнах

Європи, США та Канади, переважно в лікуванні ревматоїдного артриту та хвороби Крона. Частково це пов'язано з високою вартістю лікування інфліксимабом.

Пацієнтам із ревматоїдним артритом призначають введення інфліксимабу в дозі 3 мг/кг маси тіла внутрішньовенно протягом 2 годин. Інфузійне введення інфліксимабу в тій же дозі повторюють на 2 і 6 тижні терапії, після чого препарат вводять в тій же дозі кожні 8 тижнів. При гарній переносимості першої інфузії в подальшому можна скоротити час введення препарату до 60 хвилин (зі збереженням дози). Терапевтичний ефект зазвичай розвивається через 12 тижнів після початку лікування, при відсутності позитивної динаміки слід переглянути дозу. Допускається поступове підвищення дози інфліксимабу до 7,5 мг/кг ваги 1 раз у 8 тижнів або скорочення інтервалів між введеннями до 1 разу на 4 тижні зі збереженням разової дози 3 мг/кг ваги. Після досягнення необхідного ефекту схему терапії та дози інфліксимабу не змінюють [184, 185].

У 2000 р. Європейське агентство з контролю над медичними препаратами офіційно заявило про те, що у пацієнтів, які отримують інфліксимаб, існує високий ризик реактивації туберкульозу. Всього було зареєстровано 9 випадків його реактивації в Північній Америці і 19 в Європі, причому один із них супроводжувався летальним результатом [186]. Тяжкий перебіг туберкульозу в даній ситуації пояснюється тим, що нейтралізація інфліксимабом ФНП-α призводить до прогресування захворювання, в той час як при звичайному перебігу процесу спрацьовує захисний механізм щодо обмеження поширення інфекції всередині організму. З активізованих Т-лімфоцитів і макрофагів під дією ФНП-α формуються гранульоми, і туберкульоз набуває локальний характер, запобігаючи таким чином генералізації захворювання. Після цього повідомлення інфліксимаб був рекомендований для використання тільки в країнах із низьким рівнем поширення туберкульозу.

У зв'язку з ризиком реактивації латентних інфекцій перед призначенням терапії інфліксимабом необхідно виключити не тільки туберкульоз, але і іншу інфекційну патологію, в тому числі грибкову і вірусну (перш за все герпес), а також враховувати потенційну можливість онкологічних і аутоімунних ускладнень.

1.8.2. Відомості про результати застосування імуносупресивної терапії при саркоїдозі легень

Протягом тривалого часу основним методом лікування саркоїдозу є ГКС. Проте, не дивлячись на великий клінічний досвід, показання та ефективність кортикостероїдів залишаються суперечливими. За останні 20 років були проведені дослідження з використання нових препаратів, зокрема імуносупресантів, для лікування саркоїдозу. Більшість з цих препаратів спочатку застосовувалися в комплексній терапії ревматоїдного артриту.

У лікуванні хворих на саркоїдоз легень імуносупресанти відносяться до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГКС, при наявності протипоказів або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії [116, 139, 145, 187].

З групи імуносупресантів найбільш вивчений при саркоїдозі легень є метотрексат [16, 166, 167, 168, 187].

Застосування метотрексату для лікування хворих на саркоїдоз було вперше описано Lacher в 1968 році [188]. Вибір препарату був заснований на позитивному досвіді використання метотрексату при ревматоїдному артриті, псоріазі. Доктор Гарольд Ісраель продовжив дослідження із застосування різних цитотоксичних засобів для лікування хворих на саркоїдоз. Одним із препаратів, який він вивчав був хлорамбуцил [189]. Однак дослідження були припинені через високу токсичність препарату. Основні побічні ефекти, які розвивалися при застосуванні хлорамбуцила були лейкопенія і високий ризик

розвитку злоякісних новоутворень. Що стосується метотрексату, то особливу стурбованість викликала його виражена токсична дія на печінку.

Robert P. Baughman і співавт. [146] запропонували міждисциплінарний підхід до оцінки безпечності імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз. За пацієнтами спостерігали гематолог, гепатолог і пульмонолог. Доза препарату була нижче, ніж при інших захворюваннях, щоб мінімізувати початковий ризик. Дослідники виявили, що ефект метотрексату не проявляється протягом декількох місяців. Незважаючи на те, що у багатьох пацієнтів спостерігалося суб'єктивне поліпшення протягом перших 2–4 місяців після початку прийому препарату, об'єктивного покращення часто не спостерігалося до 6 місяців терапії [166, 23]. Головною проблемою застосування цитостатиків була їх токсичність для кісткового мозку: відзначалася лейкопенія, лімфопенія і / або анемія у більшості пацієнтів. [190]. У проспективному дослідженні лікування пацієнтів на вперше виявлений саркоїдоз, проведеного в Сполучених Штатах, встановлено, що токсичний вплив на кістковий мозок частіше зустрічається у чорношкірих і жінок [191].

Більшість центрів з лікування саркоїдозу, на даний час, призначають метотрексат в дозі від 10 до 15 мг один раз на тиждень. Robert P. Baughman і співавт. [146] рекомендують проводити загальний аналіз крові кожні 2 місяці, через необхідність коригування дози препарату.

Саркоїдоз часто вражає печінку [192]. У рідкісних випадках він може привести до серйозного пошкодження печінки, навіть до цирозу. [193, 194]. Метотрексат також може впливати на печінку, і навіть бути причиною важкого цирозу печінки [195]. Robert P. Baughman і співавт. [196] провели дослідження з вивчення гепатотоксичності метотрексату. У 100 пацієнтів на саркоїдоз, які отримували терапію метотрексатом була зроблена біопсія печінки. У 14 з цих пацієнтів відзначалися зміни, пов'язані з впливом метотрексату. [196]. Однак у 47 пацієнтів відзначалися зміни, характерні для саркоїдозу печінки. Регулярне дослідження функції печінки не допомогло

виявити різницю між цими групами. При цьому, ні в одного з обстежуваних пацієнтів не розвинувся незворотний цироз печінки від метотрексату. Не менш важкою побічною дією метотрексату є його токсичний вплив на легені із розвитком інтерстиціального пневмоніту [197, 198].

Проведено дослідження з вивчення ефективності метотрексату в комбінації з ГКС при їх недостатньому ефекті, а також в якості монотерапії при наявності протипоказань до застосування ГКС.

Одне обмежене (n = 24), але високої якості рандомізоване дослідження показало, що в лікуванні хворих на саркоїдоз метотрексатом у дозі 10 мг на тиждень були потрібні значно менші дози ГКС у порівнянні з групою placebo [23]. Взаємопосилюючий ефект метотрексату і ГКС спостерігався й в декількох інших серіях спостережень [187, 208–210].

Декілька серій випадків демонструють позитивний ефект цього препарату в вигляді монотерапії у хворих із стероїдною рефрактерністю або з наявністю побічних ефектів ГКС-терапії [211, 212].

Ефект метотрексату проявляється зазвичай через 6 місяців терапії. В роботі E. E. Lower і R. P. Baughman [209] показано, що у 33 з 50 пацієнтів, які приймали МТХ протягом 2 років, спостерігалося збільшення життєвої ємності легень більш ніж на 15 %. За даними V. M. Vucinic [187], в групі хворих (91), лікування яких включало метотрексат протягом 6 міс, у 80 % випадків збільшувалася форсована життєва ємкість легень і в 65 % – показник дифузійної здатності легень.

У 1995 році Lower E. E. і Baughman R. P. [168] було проведено рандомізоване дослідження з вивчення ефективності та безпеки метотрексату у хворих на саркоїдоз, які мали стійкі симптоми і для яких прагнули уникнути або зменшити терапію кортикостероїдами. Терапія метотрексатом проводилася протягом двох років: перорально, один раз в тиждень. Дозування було скориговане на підставі кількості лейкоцитів у пацієнта. За даними дослідження, у 33 з 50 пацієнтів (66,0 %) відзначалося збільшення життєвої ємності легень більш ніж на 15,0 %. Основними токсичними

ефектами, зазначеними у 150 пацієнтів після двох років терапії метотрексатом, були підвищення показників АсАТ та АлАТ більше ніж в три рази (шість пацієнтів), лейкопенія, яка потребувала госпіталізації (один пацієнт), і кашель (один пацієнт). Ураження печінки спричинило відміну препарату. За даними дослідження Baughman R.P., 2000 [23] не було ніякої різниці в токсичності між метотрексатом і плацебо.

Однак більшість повідомлень присвячено аналізу результатів застосування метотрексату у хворих екстраторакальними формами саркоїдозу [199–207].

Відомості про застосування азатіоприну в якості монотерапії представлені в літературі в одиничних повідомленнях [213], частіше препарат застосовували в поєднанні з ГКС [26, 27, 139].

Лефлуномід, інший антиметаболіт із властивостями, подібними до метотрексату, також спочатку використовували для лікування ревматоїдного артриту. [214] У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 999 пацієнтів із ревматоїдним артритом при застосуванні лефлуноміду спостерігалося менше випадків порушення функції печінки у порівнянні з метотрексатом. Крім того, у п'яти з 498 пацієнтів, які отримували метотрексат, розвинувся інтерстиціальний пневмоніт, в той час як у жодного з 501 пацієнта, які одержували лефлуномід, не було випадку інтерстиціального пневмоніту [175]. Крім того, є дані про успішне використовували лефлуноміду у пацієнтів із ревматоїдним артритом у яких розвинулися метотрексат-асоційовані легеневі симптоми [215].

Лефлуномід мало відрізняється від метотрексату за характером фармакодинамічних ефектів, але характеризується значно меншою токсичністю відносно шлунково-кишкового тракту. У серії спостережень була показана досить висока клінічна ефективність лефлуноміду в лікуванні хворих на саркоїдоз легень у поєднанні з поліпшенням показників легеневої вентиляції [215, 216].

Baughman і Lower [215] описали досвід застосування лефлуноміду на невеликій групі пацієнтів. За їх даними у 78,0 % відзначалася регресія захворювання. Слід зазначити, що пацієнти, які погано переносили метотрексат зазвичай успішно лікувалися лефлуномідом. Аналогічні дані представлені в роботі D. H. Sahoo зі співавторами [216]: з 33 пацієнтів, які приймали лефлуномід через токсичність від інших імуномодулюючих препаратів, 20 переносили лефлуномід добре (67,0 %). За даними дослідження D. H. Sahoo із співавторами побічні ефекти, від терапії спостерігалися у 34,0 % випадків. Припинення прийому лефлуноміду через його токсичності спостерігалася у 18,0 % випадків.

В літературі є дані про використання лефлуноміду разом із метотрексатом. Хворим на прогресуючий саркоїдоз, яким була проведена неефективна терапія метотрексатом, принаймні, протягом 6 місяців, до лікування був доданий лефлуномід, що призвело до регресії захворювання в трьох із 15 випадків [215]. Є роботи в яких намагалися використовувати метотрексат в комбінації з азатіоприном для лікування хворих на екстрапульмональний саркоїдоз [217, 218]. Перевага цієї комбінації полягає в мінімізації токсичності препаратів при одночасному підвищенні імуносупресії завдяки різному механізму дії.

При неефективності ГКС і / або цитостатиків наступним етапом терапії саркоїдозу є антицитокінові препарати, які пригнічують TNF-α. До них відносяться інфліксимаб, адалімумаб, ентарасепт і голімумаб. Інфліксимаб володіє високим афінітетом до фактору некрозу пухлини альфа (TNF-α), Який є цитокіном із широким спектром біологічної дії, а також посередником запальної відповіді та приймає активну участь у процесах патогенезу саркоїдозу. Інфліксимаб швидко зв'язується й утворює стабільне з'єднання з TNF-α, при цьому відбувається зниження його функціональної активності [219–221].

Ефективність інфліксимабу доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [220, 221].

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв. протягом не менше 2 годин. Разова доза – 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання [116].

Ефективність моноклональних анти-TNFα антитіл при ревматоїдному артриті і хворобі Крона доведена в рандомізованих дослідженнях. Однак дані наукової літератури про використання цих препаратів при саркоїдозі нечисленні. Найкращі результати були зафіксовані при застосуванні інфліксімаба і адалімумаба. Інші інгібітори TNFα, такі як ентарасепт і голімумаб, не показали позитивних результатів у хворих на саркоїдоз [222, 223]. До теперішнього часу проведено лише два рандомізованих контрольованих дослідження із застосування іфліксимаба у хворих на саркоїдоз [224, 225]. Проведене Baughman і колегами [224] дослідження у 148 хворих на хронічний саркоїдоз легень показало поліпшення FVC на 2,5 % після шести інфузій іфліксимаба протягом 24 тижнів. У дослідженні, проведеному Россманом і його колегами [225] у 19 хворих на саркоїдоз не спостерігалося поліпшення ФЗД легень. У відкритому дослідженні, проведеному у Нідерландах, було продемонстровано збільшення FVC в поєднанні зі значним поліпшенням показників якості життя після 26 тижнів прийому іфліксимаба у хворих на саркоїдоз. [226]. У дослідження були включені 56 хворих на важкий саркоїдоз, у яких ГКС-терапія та/або лікування антиметаболітами було неефективним. У всіх пацієнтів були ознаки персистуючої активності захворювання, підтверджені результатами ПЕТ КТ. Після восьми інфузій іфліксімаба (5 мг/кг) середнє збільшення FVC склало 6,6 %. Максимальне стандартизоване значення поглинання для F-FDG-PET в паренхімі легень при лікуванні корелювало з поліпшенням функції легень після анти-TNFα терапії. Отже, активність F-FDG-PET є прогностично важливим для оцінки ефективності лікування при важкому і

рефрактерному саркоїдозі легень і може мати додаткову цінність в процесі вибору лікування. [226].

Успішне застосування адалімумабу у хворих на саркоїдоз легень було продемонстровано в невеликому відкритому дослідженні [227]. Крім того, є дані про ефективність цього біологічного препарату при екстрапульмональному саркоїдозі, особливо при увеїтах і при ураженні шкіри [228]. При лікуванні адалімумабом може розвинутися парадоксальна відповідь, так званий саркоідоподібний гранулематоз. Така ж патологічна реакція може бути і з іншими моноклональними антитілами проти TNFα, найбільш часто при використанні етарасепта [229]. Тому, лікарі, що призначають ці препарати, повинні враховувати можливість парадоксального ефекту і припинити їх використання при виникненні саркоідоподібного гранулематоза. Слід брати до уваги і інші несприятливі ефекти інгібіторів TNFα: інфузійні та анафілактичні реакції, ризики інфекції, реактивація латентних інфекцій (наприклад, туберкульозу та грибкових інфекцій), аутоімунні та неврологічні ефекти, і можливі злоякісні новоутворення. [230]. Тому перед призначенням антіцитокінових препаратів пацієнтів слід обстежити на туберкульоз, аспергильоз та вірусні інфекції, а також слід проводити регулярні клінічні і лабораторні дослідження на наявність інфекції під час лікування. Крім того, в дослідженні Ramos-Casals M et al [231] повідомлялося про розвиток парадоксальних аутоімунних розладів, які можуть проявлятися появою антинуклеарних антитіл, вовчакоподібним синдромом і васкулітом. Рідкісним ускладненням антицітокінової терапії може бути демієлінізуючі захворювання, в тому числі розсіяний склероз [232].

Лікування анти-TNFα моноклональними антитілами також може бути ускладнене утворенням антитіл проти біологічного препарату. Тому, при застосуванні іфліксимаба при таких аутоімунних захворюваннях, як ревматоїдний артрит і хвороба Крона, рекомендують додавати низьку дозу метотрексату або іншого імунодепресанта для зниження ймовірності

утворення антитіл до біологічного препарату [231]. На думку деяких експертів, низькі дози метотрексату або аналогічних антиметаболітів необхідно додавати в лікуванні хворих на саркоїдоз, які отримують антицітокінову терапію [230]. Також вважається, що припинення і відновлення лікування іфліксимабом індукує утворення антитіл проти цієї біологічної речовини, що, ймовірно, можна запобігти шляхом тривалої підтримуючої терапії.

Незважаючи на відсутність доказової бази з ефективності антицитокінової терапії та можливий розвиток серйозних побічних ефектів, вона допомагає в лікуванні хворих на важкий рефрактерний саркоїдоз. Оптимізація дози інгібіторів TNFα при лікуванні пацієнтів на саркоїдоз може привести до кращої ефективності цих відносно дорогих препаратів третьої лінії в порівнянні з існуючою практикою.

Одна з найбільш складних проблем у лікуванні хворих на саркоїдоз полягає в тому, як визначити ремісію захворювання і знизити ймовірність рецидиву. На сьогоднішній день є тільки одне дослідження [233] з вивчення терапії іфліксимабом у хворих на саркоїдоз і визначення прогностичних факторів рецидиву. У цьому дослідженні було обстежено 47 пацієнтів, з яких 30 (64,0 %) мали саркоїдоз легень. Рецидиви після відміни інфліксімаба спостерігалися у 29 (62,0 %) з 47 пацієнтів; 23 з них була повторно призначена терапія іфліксимабом. Середній термін рецидиву було 11 місяців, і 25,0 % рецидивів спостерігалось протягом перших 4 місяців після відміни препарату [233].

Підсумовуючи вищевикладене можна зробити висновок, що роботи по вивченню ефективності імуносупресантів в лікуванні хворих на саркоїдоз нечисленні − проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 чол.) [23]. 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 [24].

Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність [25, 26, 27, 234, 235].

1.9. Віддалені результати фармакотерапії хворих на саркоїдоз легенів

Рецидиви, за даними різних авторів, спостерігаються у 15–68 % хворих із хронічною формою захворювання [18, 20, 236, 237]. Настільки значна різниця показників пов'язана з багатьма факторами: формою і стадією процесу, режимом і методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями і т.д. Не останню роль відіграє тривалість спостереження – чим довше спостереження, тим частіше вдається зареєструвати рецидив [35]. Триває дискусія про взаємозв'язок частоти рецидивів із проведенням ГКС-терапії. У 1986 році C. J. Johns et al. [238] при спостереженні за 181 пацієнтом з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС зустрічаються в 75 % випадків, причому у кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

При спостереженні протягом 4 років за 337 хворими на саркоїдоз були виявлені виражені відмінності в частоті рецидивів між ліковними (74 %) і нелікованими (8 %) пацієнтами, що дозволило припустити, що ГКС-терапія сприяє розвитку рецидивів [237]. Однак самі автори в цьому судженні були обережними і помітили, що, можливо, ГКС були призначені спочатку більш важким, схильним до рецидивам, хворим.

Дані про частоту рецидивів саркоїдозу вельми варіабельні. Мабуть, слід довіряти відомостями про рецидиви, отриманим на матеріалі обстеження великих груп пацієнтів.

У Санкт-Петербурзькому протитуберкульозному диспансері під наглядом перебувало 5332 хворих на саркоїдоз, із них 4256 пацієнтів отримували лікування. 1820 хворих спостерігалися протягом 20 років, і рецидиви були відзначені в 3,5 % випадків переважно у осіб із вираженими залишковими змінами в легенях [250]. Якщо при саркоїдозі I стадії рецидиви спостерігалися в 1,2 % випадків, то при саркоїдозі з ураженням паренхіми легенів і генералізованій формі – 10,7 % [251].

Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам [252–254]. За даними Б. І. Даурова [255] частота рецидивів при тривалості терапії 4–6 міс склала 42,2 %, в той час як при курсі лікування понад 8 міс – 12,4 %.

Прогресування захворювання з формуванням дифузного пневмосклерозу (IV стадія) відзначається у 5–8 % хворих на саркоїдоз [23, 256].

Частим результатом саркоїдозу II–III стадії є формування обмеженого фіброзу в легенях. За даними вивчення стану хворих на саркоїдоз через 10 років після встановлення діагнозу [257], тільки у 47 % випадків зміни в легенях не визначалися. Важливим фактором, що сприяє розвитку залишкових змін паренхіми легенів є помилковий діагноз туберкульозу і тривала хіміотерапія протитуберкульозними препаратами [35].

Останнім часом окремо виділяють важкий перебіг саркоїдозу, який отримав назву прогресуючий саркоїдоз легень (Advanced pulmonary sarcoidosis). Прогресуючий саркоїдоз характеризується фіброзно-кістозними змінами легень із вираженими рестриктивними порушеннями функції зовнішнього дихання. Внаслідок чого розвивається дихальна недостатність та легенева гіпертензія. Процес може ускладнюватись аспергильозом легень чи іншою інфекцією [258]. Прогресуючий саркоїдоз легень характеризується частими загостреннями, в середньому три рази на рік [259] та є рефрактерним до терапії.

За сучасними поглядами, саркоїдоз вважається рефрактерним до лікування при зниженні толерантності до ГКС та наявності прогресуючої легеневої симптоматики, незважаючи на терапію. Для лікування рефрактерного саркоїдозу застосовують цитостатичні засоби, а при їх неефективності – третю лінію терапії – біологічні препарати (моноклональні антитіла). Більшість саркоїдологів із препаратів другої лінії віддають перевагу метотрексату, азатіоприн та лефлуномід є життєздатними альтернативами. До препаратів третьої лінії терапії відносяться блокатори TNF-α. З них препаратом вибору є інфліксимаб, за результатами двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань. Іншим препаратом третьої лінії терапії, який також успішно застосовується у хворих на рефрактерний саркоїдоз є Адалімумаб [260].

Можливо, у майбутньому, для лікування хворих на прогресуючий саркоїдоз легень із вираженим пнемосклерзом будуть застосовувати препарати, що застосовуються при ідіопатичному фіброзі легенів, таких як пірфенідон та нінтеданиб. На даний час, ці препарати ще не вивчені при саркоїдозі легень.

Трансплантація легень є одним із варіантів лікування найбільш важких хворих із прогресуючим саркоїдозом, рефрактерним до терапії. Визначення необхідності проведення трансплантації легень потребує мультидисциплінарного підходу [261].

Важким ускладненням саркоїдозу легень є легенева гіпертензія. Проведено кілька досліджень із вивчення частоти саркоїдоз-асоційованої легеневої гіпертензії. У двох дослідженнях вивчалася частота легеневої гіпертензії у пацієнтів на саркоїдоз, як із безсимптомним перебігом, так і з наявністю скарг [262, 263]. Поширеність легеневої гіпертензії склала від 5 до 15 %. У кількох дослідженнях вивчалися тільки пацієнти, які мали клінічні прояви саркоїдозу. У таких популяціях поширеність легеневої гіпертензії була вище в середньому 50 %, причому найбільша частота відзначалася у пацієнтів, які потребували трансплантацію легень [264, 265]

На даний час для лікування саркоїдоз-асоційованої легеневої гіпертензії пропонується застосування простациклінів. Встановлено, що епопростенол є ефективним при довгостроковому лікуванні хворих із важким перебігом саркоїдозу [266]. У відкритому дослідженні ілопросту, який хворі вдихали через небулайзер, через 16 тижнів терапії, у більше половини пацієнтів покращились гемодинамічні показники та переносимість фізичного навантаження. Препарати силденафіл і бозентан також досліджували для лікування саркоїдоз-асоційованої легеневої гіпертензії. У найбільшому досліджені, про яке повідомлялося до теперішнього часу, лікування силдненафілом та бозентаном було ефективним у більше половини хворих [267].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилося у клініці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (акредитаційний сертифікат від 06 липня 2017 р. по 06 липня 2020 року за № 013556, вища категорія, серія М3 Міністерства охорони здоров'я України).

Дослідження проводилися в атестовану клініко-функціональному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», що має свідоцтво про атестацію № ПТ – 77/18, виданє ДП« Укрметртестстандарт» 30.03.2018 р., чинне до 29.03.2020 р. Всі обстеження були узгоджені з етичним комітетом НІФП НАМНУ. Всі хворі були ознайомлені з переліком процедур та підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

2.1. Загальна характеристика хворих

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 %).

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) [116]. Діагноз був верифікований методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності, а в 5 випадках – методом хірургічної біопсії легенів.

Критерії включення хворих 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.

Групування пацієнтів у залежності від віку представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих в залежності від віку (n = 202)

Вік (років)	Кількість хворих	
	абс.	%
20−39	84	41,6
40−59	108	53,5
≥ 60	10	4,9

Як видно з таблиці, серед обстежених хворих переважали особи у віці від 40 до 59 років. Пацієнти похилого віку (від 60 до 67 років) склали всього 5,0 % від загальної кількості хворих.

Детально принципи групування хворих представлені у відповідних розділах.

2.2. Методи досліджень та схеми лікування

Всім хворим проводились загальноприйняті методи клінічного дослідження: опитування скарг хворого, фізикальне обстеження (пальпація,

перкусія, аускультація), проводились 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 доступної медичної документації.

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

Засоби вимірювальної техніки, що використовувалися при виконанні НДР, пройшли державну повірку та експертизу. Реактиви та медикаменти, що використовувались для виконання НДР, сертифіковані і мають відповідні паспорти.

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

Рентгенографію органів грудної порожнини проводили з використанням рентгенівського апарату "Bucky Diagnost" (Philips).

Всі хворі обстежені методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) на мультіслайсовому КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba).

Оцінку результатів КТ проводили з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [8]:

Класичні зміни, потенційно оборотні

– лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастінальна – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкарінальних і аорто-пульмональних;

– ретикуло-вузликовий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним розподілом;

– перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, в міждолькових перетинках);

– ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах.

Атипові зміни, потенційно оборотні

– лімфаденопатія: одностороння прикоренева, ураження передніх і задніх медіастинальних і парасерцевих вузлів;

– ретикулярний патерн;

– ізольовані порожнини;

– ділянки «матового скла» без мікровузликів;

– плевральний випіт, потовщення плеври, хілоторакс, пневмоторакс;

– макровузли > 5 мм, які з'єднуються в конгломерати, «galaxy»-симптом і «cluster»-симптом.

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-р мед. наук, проф. М. С. Опанасенко) з наступним гістологічним дослідженням біоптатів (лабораторія патоморфології, зав. – д-р мед. наук І. В. Ліскіна).

Відеоторакоскопія (VATS) з біопсією легені виконувалася під однолегеневим ендотрахеальним наркозом (апарат “Бриз”, Росія) за допомогою відеоторакоскопу фірми “Olympus” за методиками De Groot M. (1998) та D. Gossot (1992). Для біопсії легені (краєвої резекції) використовували зшиваючи апарати УКЛ-40, УКЛ-60 (фірма “Красногвардеец”, Росія) або Echelon-60 (фірма «Ethicon», США).

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

Щільність тканин визначали у відносних одиницях (HU) за шкалою, запропонованої Г. Хаунсфілдом [287]. Шкала дозволяє зіставляти коефіцієнти поглинання ренгтенівського випромінювання тканин із 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 прагне до (–1000 HU).

Стан 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 (FEV_1, % до належн.), показник FEV_1/FVC (%), середню об’ємну швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC ($MMEF_{25-75}$, % до належн.), пікову об’ємну швидкість (PEF, % до належн.) і швидкість видиху на рівні 25 % FVC (MEF_{25}, % до належн.), 50 % FVC (MEF_{50}, % до належн.), 75 % FVC (MEF_{75}, % до належн.).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодіплетизмографії проводилося 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.).

Дифузійна здатність легень оцінювалася за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.), альвеолярного об’єму (VA, % до належн.), трансфер-коефіцієнта (КСО – співвідношення DLCO до VA, % до належн.).

На першому візиті і в процесі спостереження / лікування у всіх хворих

вимірювали рівень іонізованого кальцію в крові (ммоль/л) за допомогою аналізатора електролітів «AVL 9180» фірми «Roche».

ГКС 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» [116].

Схема застосування метилпреднізолону передбачає призначення препарату 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 клінічного вилікування 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.

У роботі проводилося порівняльне вивчення ефективності та переносимості імуносупресивних препаратів азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату.

Азатіоприн призначали в дозі 50 мг/добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу. Лефлуномід застосовували в дозі 20 мг/добу.

Метотрексат призначали в дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень.

Перед початком імуносупресивної терапії і щомісяця в процесі лікування проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АлАТ, білірубіну, креатиніну.

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних методів досліджень за допомогою програми Microsoft® Excel® 2000 (№ ліцензії 17016297) [112].

РОЗДІЛ 3
ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС) [12, 16]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [18, 19], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції і дифузії під впливом ГКС. В середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) приймають лікування з використанням ГКС [239, 268].

Показаннями до призначення ГКС-терапії є всі випадки вперше виявленого саркоїдозу з ураженням паренхіми легенів (II і III стадії) незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання, а також рідкісні випадки саркоїдозу I стадії (ізольована прикоренева лімфаденопатія) у поєднанні з ураженням серця, центральної нервової системи та очей [3].

ГКС не призначаються хворим на вперше виявлений саркоїдоз I стадії, в тому числі в поєднанні з суглобовим синдромом і вузлуватої еритемою (синдром Лефгрена) [116].

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 діями ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії [116].

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, важка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна

інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром [116].

До серйозних побічних дій, які вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менінгізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома [116].

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну та відносну.

До випадків абсолютної резистентності відносяться: 1) хворі з ознаками прогресування саркоїдозу за даними клініко-функціонального обстеження і результатами комп'ютерної томографії (КТ) високого дозволу через 3 міс лікування метилпреднізолоном (МП) за схемою: МП в дозі 0,4 мг/кг/добу протягом першого місяця з подальшим зниженням дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця третього місяця; 2) пацієнти з відсутністю ознак регресії через 6 місяців лікування за схемою: МП протягом перших 3 місяців лікування в зазначеному вище режимі, МП протягом наступних 3 міс в дозі 0,2 мг / кг / добу в поєднанні з гідроксихлорохіном по 200 мг 2 рази на добу. Таким чином, абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії.

Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

У випадках наявності протипоказань, серйозних побічних дій і резистентності до ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне

місце серед яких займають імуносупресанти – метотрексат, азатіоприн та лефлуномід [116].

Разом з тим в літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз II і III стадії, в зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній терапії.

У зв'язку з цим основним завданням даного фрагмента роботи було вивчення частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів.

3.1. Клініко-радіологічна та функціональна характеристика хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів

Обстежено 185 хворих саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів – 78 чоловіків (42,2%) і 107 жінок (57,8%) у віці від 20 до 67 років (42,3 ± 0,8 року). II стадія захворювання була встановлена у 173 (93,5 %) хворих, III стадія – у 12 (6,5 %). У всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу органів дихання був верифікований за результатами КТ.

При відборі хворих строго дотримувалися двох принципів: по-перше, в дослідження включалися пацієнти тільки вперше виявленим саркоїдозом без будь-якої попередньої специфічної терапії; по-друге, важливим критерієм відбору, який дозволяє з максимальною можливістю виключити хворих із довготривалим процесом, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легенів.

Клінічні прояви захворювання спостерігалися у 143 хворих (77,3 %), синдром Лефгрена спостерігався у 12 пацієнтів (8,4 %).

У таблиці 3.1 наведені дані опитування хворих. Найбільш частим симптомом була загальна слабкість, що узгоджується з даними літератури [137, 271].

Таблиця 3.1.

Клінічні прояви саркоїдозу з ураженням паренхіми легенів (n = 185)

Симптом	Частота симптому	
	абс.	%
Кашель –	81	43,8
сухий	61	32,9
із незначною кількістю слизистого харкотиння	20	10,8
Задишка –	86	46,5
під час виконання звичайного фізичного навантаження	60	32,4
при незначному фізичному навантаженні	26	14,1
Болі в грудній клітині	8	4,3
Загальна слабкість –	108	58,4
незначна	81	43,8
значна	27	14,6
Підвищення температури тіла –	34	18,4
$\geq 38\ ^{o}C$	5	2,7
$< 38\ ^{o}C$	29	15,7
Артралгії	16	8,6

Загальна слабкість і підвищена втомлюваність є не тільки найбільш частими, але і в значній частині випадків єдиними суб'єктивними проявами саркоїдозу в дебюті захворювання.

Друге місце по частоті займали респіраторні симптоми – кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на болі в груді відзначалися порівняно рідко (4,3 % випадків), що не відповідає повідомленнями ряду дослідників, які спостерігали цей симптом значно частіше – у 19 % хворих [271] і навіть у

40 % [44]. Підвищення температури тіла переважно до субфебрильних цифр спостерігалося майже у кожного шостого хворого (15,7 %). При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися. У поодиноких випадках відзначали ослаблення везикулярного дихання.

У таблиці 3.2 представлені перелік і частота екстрапульмональних проявів саркоїдозу.

Таблиця 3.2.

Екстрапульмональні прояви у хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів (n = 185)

Екстрапульмональні ураження	Частота	
	абс.	%
Суглобовий синдром (артралгії/артрити)	23	12,4
Гепатомегалія	13	7,0
Вузлувата еритема	16	7,5
Спленомегалія	7	8,6
Шкіра (макуло-папулярні зміни)	6	3,2
Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	5	2,7
Кістки	2	1,1
Повна блокада серця	1	0,5
Всього (хворих)	73	39,5

Таким чином, екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 39,5 % хворих. При цьому найбільш часто спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія і вузлувата еритема.

Оцінку результатів КТ проводили з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [8] (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

КТ-семіотика саркоїдозу органів дихання [8]

Класичні зміни, потенційно зворотні
Лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастинальна – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкаринальних і аорто-пульмональних Ретикуло-вузликовий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним розташуванням Перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міжчасткових перегородках) Ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах
Атипові зміни, потенційно зворотні
Лімфаденопатія: одностороння прикоренева, ураження передніх і задніх медіастинальних і паракардіальних вузлів Ретикулярний патерн Ізольовані порожнини Ділянки «матового скла» без мікровузликів Плевральний випіт, потовщення плеври, хілоторакс, пневмоторакс Макровузли > 5 мм, що з’єднуються в конгломерати «Galaxy»-симптом «Cluster»-симптом

У таблиці 3.4 представлені зміни на КТ органів грудної порожнини у спостережуваної групи хворих.

Як видно з таблиці, з числа класичних ознак найбільш часто спостерігалися двобічна прикоренева лімфаденопатія (90,8 %) і ретикуло-вузликовий патерн змін (92,9 %).

Частота не типових ознак коливалася від 0,5 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,2 % («cluster» симптом).

Таблиця 3.4.

Характер і частота КТ-ознак саркоїдозу у хворих із ураженням паренхіми легенів (n = 185)

Характер змін	Частота	
	абс.	%
Класичні зміни		
Двобічна прикоренева лімфаденопатія	168	90,8
Типова медіастинальна лімфаденопатія	137	74,1
Ретикуло-вузликовий патерн	172	92,9
Перилімфатичний розподіл вузликів	118	63,8
Ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах	142	76,8
Атипові зміни		
Однобічна прикоренева лімфаденопатія	1	0,5
Ураження передніх і задніх медіастинальних і паракардіальних вузлів	16	8,6
Ретикулярний патерн	12	6,4
Ізольовані порожнини	4	2,1
Ділянки «матового скла» без мікровузликів	8	4,3
Потовщення плеври	7	3,7
Легеневі вузли	35	18,9
Консолідації	29	15,6
«Galaxy»-симптом	27	14,5
«Cluster»-симптом	67	36,2

Необхідно відзначити, що не типові ознаки у всіх без винятку випадках поєднувалася з класичними змінами, що виключило необхідність верифікації діагнозу за допомогою додаткових методів дослідження – трансбронхіальної або хірургічної біопсії легенів.

Частота, характер і ступінь вираженості порушень функції зовнішнього дихання залежать від стадії захворювання – у хворих із I стадією стан легеневої вентиляції і дифузії, як правило, відповідає нормальному рівню; у хворих на саркоїдоз II–III стадії виявляються переважно обструктивні розлади вентиляційної функції легень із частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [91, 118, 119]; у хворих із IV стадією захворювання важкі, переважно рестриктивні, порушення присутні у кожного пацієнта [120].

За даними A. F. Shorr et al. [114], приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів, пов'язана з присутністю імуноактивних гранульом в слизовій оболонці.

Нами проведена оцінка стану функції зовнішнього дихання у 185 хворих на саркоїдоз II (173) і III стадії (13) на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, даних бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень методом одиночного вдиху (табл. 3.5).

Помірно виражені порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 38 пацієнтів (20,5 %), з них у 22 (11,9%) відзначався переважно обструктивний тип вентиляційних розладів, у 16 (8,6 %) – переважно рестриктивний.

У хворих із порушеннями легеневої вентиляції спостерігалося зменшення дифузійної здатності легень, в групі пацієнтів із рестриктивними розладами зниження DLCO було статистично достовірним.

Таблиця 3.5.

Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень (M ± m)

Показник	Загалом по групі (n = 185)	Хворі без порушень вентиляції (n = 148)	Хворі з обструктив-ними розладами (n = 22)	Хворі з рестриктив-ними розладами (n = 16)	P
1	2	3	4	5	6
TLC (% від належн.)	96,7 ± 1,5	101,2 ± 1,2	99,6 ± 4,8	66,9 ± 4,1	$P_{1,2,3–4}$ < 0,001

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
RV (% від належн.)	101,8 ± 3,1	101,7 ± 2,8	115,8 ± 16,6	67,8 ± 7,9	$P_{1,2–4}$< 0,001 $P_{3–4}$< 0,05
RV/TLC (% від належн.)	102,3 ± 2,3	97,8 ± 2,3	107,7 ± 8,5	110,2 ± 9,7	
VC (% від належн.)	94,6 ± 1,2	99,4 ± 1,2	94,2 ± 2,0	68,0 ± 4,1	$P_{1,2,3–4}$ < 0,001
FVC (% від належн.)	92,7 ± 1,2	98,2 ± 1,1	89,1 ± 2,1	66,5 ± 4,2	$P_{1,2,3–4}$ < 0,001 $P_{2–3}$< 0,001
FEV_1 (% від належн.)	84,7 ± 1,6	94,3 ± 1,3	67,2 ± 2,7	62,7 ± 4,2	$P_{1,2–3,4}$ < 0,001
FEV_1/FVC (%)	76,5 ± 0,8	81,9 ± 1,0	63,5 ± 1,5	80,4 ± 1,5	$P_{1,2,4–3}$< 0,001
DLCO (% від належн.)	78,4 ± 1,5	83,7 ± 1,2	74,0 ± 5,3	62,6 ± 5,8	$P_{1,2–4}$< 0,001

Примітка. * – TLC – загальна ємність легенів, RV – залишковий об'єм, VC – життєва ємність легень, FVC – форсована VC, FEV1 – обсяг форсованого видиху за першу секунду, FEV1 / FVC – індекс Генслера, DLCO – показник дифузійної здатності.

Таким чином, порушення функції зовнішнього дихання у хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів спостерігаються відносно рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними і в зв'язку з цим не мають значення для діагностики саркоїдозу. Показники легеневої вентиляції і дифузії, з нашої точки зору, можуть бути використані в якості додаткового критерію оцінки ефективності лікування хворих.

3.2. Частота протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів

У таблиці 3.6 і на рисунку 3.1 представлено розподіл хворих у залежності від складу фармакотерапії. Глюкокортикостероїдна (метилпреднізолон) і імуносупресивна (метотрексат) терапія проводилася відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз» [116].

Таблиця 3.6.

Розподіл хворих на вперше виявлений саркоїдоз легенів у залежності від складу фармакотерапії

Категорія хворих у залежності від складу фармакотерапії	Кількість хворих	
	абс.	%
Імуносупресивна терапія у зв'язку із протипоказаннями до ГКС	23	12,4
Імуносупресивна терапія у зв'язку із серйозними побічними діями ГКС	5	2,7
Імуносупресивна терапія у зв'язку з резистентністю до лікування ГКС	32	17,3
ГКС-терапія (успішна)	125	67,6
Всього пацієнтів із вперше виявленим саркоїдозом II–III стадії	185	100

У 23 (12,4 %) пацієнтів імуносупресивна терапія застосовувалася в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням (9 пацієнтів), цукрового діабету II типу (7), ожиріння II–III ступеня – індекс маси тіла > 35 (6), виразкової хвороби шлунка (1).

Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 5 пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату.

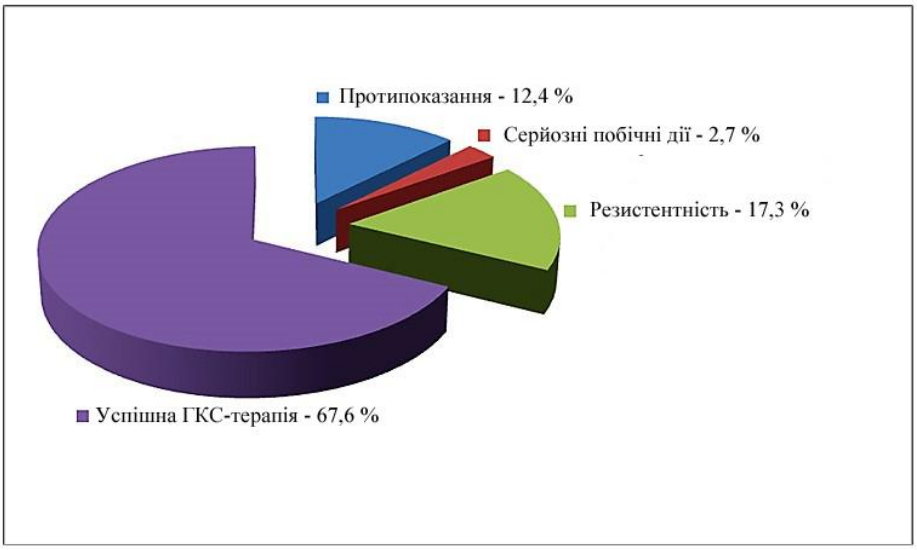


Рисунок 3.1. – Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів і резистентності до ГКС у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

У 4 хворих (3 жінки у віці 47 років і старше і 1 чоловік 37 років) причиною відміни ГКС був остеопороз. Захворювання клінічно проявлялося болями в ділянці нирок, крижі, в тазостегнових та інших великих суглобах, а також у м'язах кінцівок. Спочатку болі турбували тільки при фізичних навантаженнях, в подальшому вони набували більш стійкий, часто цілодобовий характер.

Діагноз остеопорозу був підтверджений в спеціалізованих ортопедичних установах на підставі рентгенологічних даних, а також результатів денситометрії. Хворим була призначена специфічна терапія.

Причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта (чоловік 33 років) був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування метилпреднізолоном.

Загалом частота всіх побічних ефектів ГКС-терапії склала 45,5 %. Найбільш частими ускладненнями терапії були – збільшення маси тіла (22,4 %), підвищення артеріального тиску (7,8 %), пустульозні висипання (7,0 %), а також порушення сну і емоційна лабільність (5,6%).

На рисунку 3.2 представлений розподіл побічних ефектів ГКС-терапії за частотою виникнення.

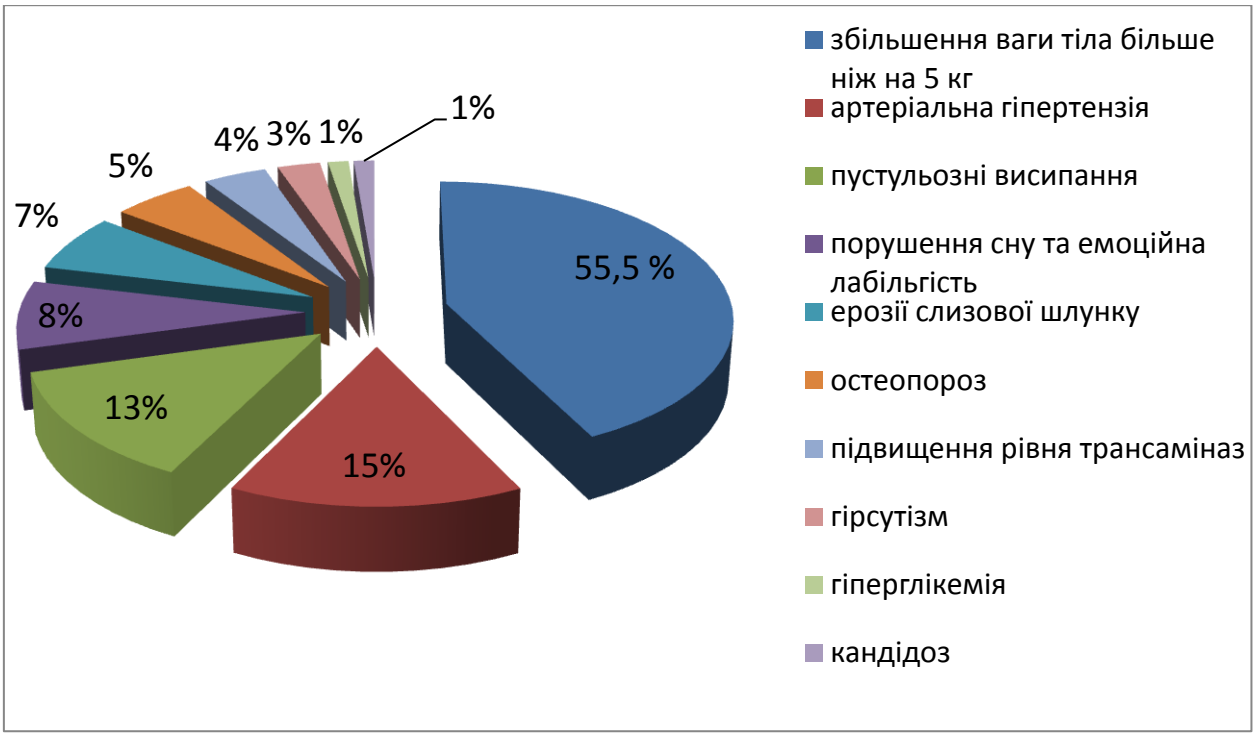


Рисунок 3.2. – Частота побічних ефектів ГКС-терапії.

В якості ілюстрації нижче представлено опис двох клінічних випадків серйозних побічних ефектів ГКС.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Ш. (амб. карта № 19743), 1959 р. народження, направлена на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на сухий, нападоподібний кашель, задишку при фізичному навантаженні (підйом вгору по сходах на третій поверх) , пітливість, підвищену втомлюваність, загальну слабкість.

Анамнез захворювання. Шість тижнів тому у пацієнтки з'явився сухий, нападоподібний кашель. Поступово хвора відзначала погіршення самопочуття: кашель став турбувати частіше, з'явилася задишка при фізичному навантаженні. Звернулася до дільничного терапевта, який направив у стаціонар із діагнозом – пневмонія. Лікувалася цефтріаксоном в/м 10 днів. Позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки не було. Пацієнтку направили у Хмельницький обласний протитуберкульозний

диспансер. Проведена КТ ОГП – висновок: КТ-ознаки саркоїдозу легень. Пацієнтка направлена в НІФП НАМНУ для підтвердження діагнозу і призначення терапії. Хвора була госпіталізована.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Курила протягом 15 років по 1–2 сигарети на день, кинула 1,5 місяці тому. Професійних шкідливостей не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання: видалення жовчного міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби у 2008 році.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожеві, без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. ЧД – 17 в хв. ЧСС – 90 в хв. АТ – 110/70 мм рт. ст. Дихання жорстке, поодинокі сухі хрипи в нижніх відділах легень білатерально. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, базальних сегментах нижніх часток визначається дрібновузликова дисемінація, місцями зливного характеру на тлі посиленого сітчато деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасточкових перегородок. Трахея, головні бронхи прохідні. Збільшено внутрігрудні лімфатичні вузли: паратрахеальної групи – до 1,1 см в діаметрі, бронхопульмональної групи – до 1,8 см. У плевральній порожнині рідини немає. Серце, судини – без особливостей. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу II стадії.

Бодіплетизмографія: TLC – 94,1 %, RV – 84,6 %, RV / TLC – 87,5 %, VC – 103,8 %, FEV_1 – 91,3 %, FVC – 99,5 %, FEV_1 / FVC – 78,1 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Кальцій крові – 1,32 ммоль/л (норма 1,19–1,31 ммоль/л).

Газовий склад крові: PaO_2 – 68 мм рт. ст., $PaCO_2$ – 36 мм рт. ст., SaO_2 – 93 %.

Огляд офтальмолога: Ністагм слабкої ступені. Пресбіопія.

Огляд отоларинголога: Хронічний субатрофічний ринофарингіт.

Клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія. ЛН I.

Призначено лікування: метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 місяця з поступовим зниженням дози по 2 мг в 10 днів до 12 мг на добу. Повторна консультація в НІФП і КТ ОГП через 3 місяці.

Візит 2. Через три місяця пацієнтка приїхала на повторну консультацію в НІФП. Хвора відзначила поліпшення самопочуття: зменшилася задишка, кашель. Проте з'явилися болі в кульшових суглобах при фізичному навантаженні.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 15 в хв. ЧСС – 90 в хв. АТ – 110/75 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: у порівнянні з даними попереднього КТ-дослідження відзначається позитивна динаміка процесу: білатерально в легенях значне розсмоктування вузликової дисемінації, зменшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (рис. 3.2).

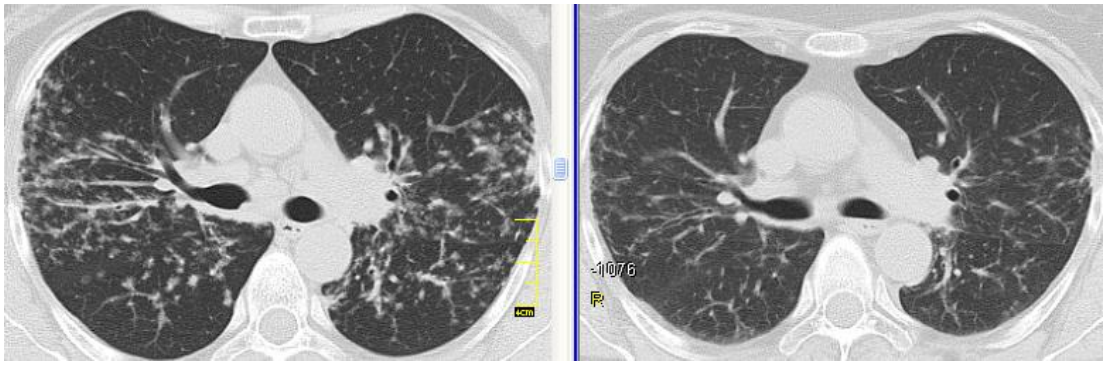


Рисунок 3.2. – КТ хворої Ш., саркоїдоз II стадії; ліворуч – до лікування, праворуч – через 3 міс терапії метилпреднізолоном: значне зменшення дрібновузликової дисемінації і ретикулярних змін в паренхімі легенів

Кальцій крові – 1,33 ммоль/л.

Газовий склад крові: PaO_2 – 75 мм рт ст., $PaCO_2$ – 35 мм рт ст., SaO_2 – 96 %.

Спірометрія: VC – 111,5 %, FEV_1 – 107,0 %, FVC – 110,5 %, FEV_1/FVC – 82,5 %. Відзначається поліпшення показників функції зовнішнього дихання – збільшення статичних та динамічних об’ємів.

Пацієнтка була направлена в Інститут травматології та ортопедії, де проведена денситометрія. Висновок: за даними рентгенологічної денситометрії мінеральна щільність кісткової тканини зони тіл хребців L1–L4 знижена в межах остеопорозу тяжкого ступеня. Мінеральна щільність кісткової тканини зони проксимального відділу стегнових кісток знижена в межах остеопенії. Рекомендована консультація ендокринолога.

Висновок ендокринолога: Остеопороз системний на тлі глюкокортикостероїдної терапії. Рекомендовано: кальцемін-адванс 1 таб. на добу постійно; Акласта в/в 1 раз на рік.

Рекомендовано поступово знижувати дозу метилпреднізолону по 2 мг в 2 тиждень до 4 мг на добу. Повторна консультація в НІФП і КТ ОГП через 3 місяці.

Третій візит відбувся через 3 місяці. Хвора відзначила покращення самопочуття: зменшилася задишка, турбує при підйомі на 4-й поверх, біль у тазостегнових суглобах значно зменшився.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 °С. ЧД – 18 в хв. ЧСС – 86 в хв. АТ – 112/68 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: у порівнянні з попереднім КТ-дослідженням рентген-картина стабільна: білатерально в легенях переважно в середніх легеневих полях явища інтерстиціального фіброзу, внутрігрудні лімфатичні вузли не збільшені.

Кальцій крові – 1,41 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 111,4 %, FEV – 103,8 %, FVC – 105,8 %, FEV_1/FVC – 79,6 %.

Діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 2 мг на добу, препарати кальцію. Повторна консультація в НІФП і КТ ОГП через 3 місяці.

Візит 4 (9 місяців від початку лікування). На момент огляду скарг немає.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧД – 15 в хв. ЧСС – 87 в хв. АТ – 115/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: у порівнянні з КТ–дослідженням на третьому візиті – прогресування процесу: білатерально в середніх легеневих полях – збільшення кількості дисемінації на тлі ретикулярних змін. Збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли паратрахеальних, парааотральних груп – до 1,0 см, бронхопульмональних груп – до 1,5 см (рис. 3.3).

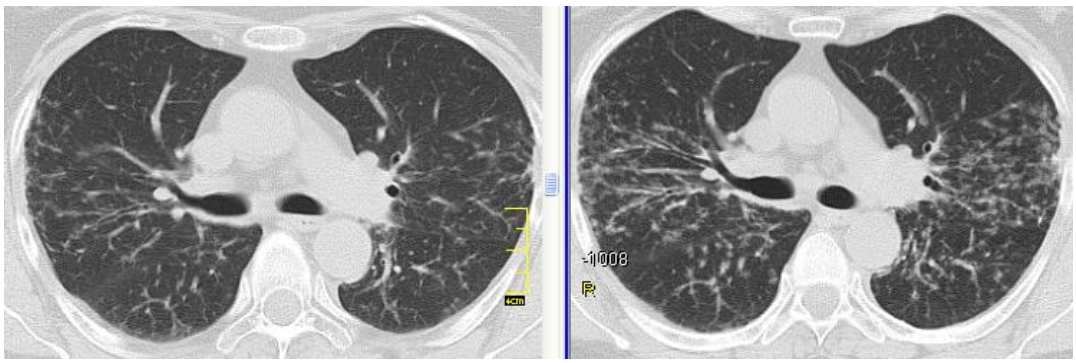


Рисунок 3.3. – КТ хворої Ш., саркоїдоз II стадії; ліворуч – на візиті 3, праворуч – на візиті 4: прогресування саркоїдозу при зниженні дози метилпреднізолону до 2 мг/добу

Бодіплетизмографія: TLC – 95,9 %, RV – 80,3 %, RV / TLC – 81,7 %, VC – 109,9 %, FEV_1 – 101,4 %, FVC – 104,3 %, FEV_1 / FVC – 82,6 %.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 71,6 % – у межах норми.

Діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Оскільки на тлі лікування метилпреднізолоном розвинувся серйозний побічний ефект – системний остеопороз, подальше лікування із застосуванням ГКС протипоказано. Хворій був рекомендований препарат другої лінії терапії саркоїдозу метотрексат по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень із контролем рівня АЛТ і АСТ, креатиніну, проведенням загального аналізу крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП і КТ ОГП через 3 місяці.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Р. (амб. карта № 73008438), 1982 року народження, 29.09.2010 був направлений на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» із діагнозом ВДТБ (10.06.2010) обох легень. Дестр (-), МБТ (-), К (-), ГИСТ (0). На момент огляду пацієнт скарг не пред'являв. Діагноз туберкульозу був встановлений за даними рентгенографії, проведеної при профілактичному огляді. У протитуберкульозному диспансері за місцем проживання досліджене харкотиння на МБТ методом мікроскопії та посіву: результат негативний. Протягом трьох місяців пацієнт отримував протитуберкульозну терапію – без динаміки.

У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Ніколи не курив. Професійних шкідливостей немає і не було. Алергологічний анамнез не

обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Хронічних супутніх захворювань немає.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5° С. ЧДР – 15 в 1 хв. ЧСС – 64 в 1 хв. АТ – 123/73 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП 01.10.2010: білатерально в легенях, на фоні сітчасто-деформованого легеневого малюнка визначається дрібновузликова дисемінація, переважно у верхніх і середніх відділах. Трахея і головні бронхи прохідні. Значно збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків (до 1,8 см), паратрахеальні лімфатичні вузли (до 1,5 см). У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія.

З огляду на відсутність легеневої недостатності і клінічних проявів захворювання, хворому не була призначена ГКС-терапія. Рекомендований прийом гідроксихлорохіну (200 мг 2 рази на добу).

Через шість місяців (15 квітня 2011 року) пацієнт приїхав на повторну консультацію в НІФП. Скаржився на задишку при підйомі по сходах на 3–4-ий поверх, періодичні болі в суглобах. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 62 в хв. АТ – 118/76 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: прогресування процесу.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування. ЛН I ст.

Пацієнту була призначена ГКС-терапія: преднізолон 25 мг на добу, 2 місяці, препарати калію. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 2 місяці.

Третій візит відбувся через 3 місяці – 30.06.11. Пацієнт відзначає поліпшення загального самопочуття, однак задишка при фізичному навантаженні залишається. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 67 в хв. АТ - 122/80 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: позитивна динаміка.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза початкової регресії. ЛН I ст.

Пацієнту було рекомендовано поступово знижувати дозу преднізолону: 20 мг – 2 місяці, 17,5 мг – 1 місяць. Повторна консультація в НІФП через 3 місяці.

На наступний візит пацієнт приїхав через 9 місяців (29.03.12). Самостійно припинив прийом преднізолону в листопаді 2011 року. Таким чином, загальна тривалість ГКС-терапії була 7 місяців. На момент огляду скарги на задишку при фізичному навантаженні. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 63 в хв. АТ – 124/82 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: саркоїдоз органів дихання, II стадія, в фазі регресії.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії. ЛН I ст. Рекомендована повторна консультація через 2 місяці.

У вересні 2014 року пацієнт приїхав на консультацію в НІФП. Скарги на задишку при помірному фізичному навантаженні. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 65 в хв. АТ – 125/80 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування. ЛН I ст.

Призначено ГКС-терапія: преднізолон 25 мг на добу протягом 2 місяців, потім поступове зниження дози преднізолону по 2,5 мг на місяць до дози 12,5 мг. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 6 місяців.

18 березня 2015 року, через 6 місяців, пацієнт приїхав на повторну консультацію в НІФП. Скарги на задишку при помірному фізичному навантаженні. Переносимість терапії задовільна. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧДР – 15 в хв. ЧСС – 67 в хв. АТ – 123/82 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза початкової регресії, ознаки обмеженого інтерстиціального пневмофіброзу.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза початкової регресії. Метасаркоїдний пневмосклероз. ЛН II ст.

Пацієнту була рекомендована наступна схема подальшого лікування: преднізолон 15 мг на добу, 2 місяці, потім 12,5 мг на добу, 2 місяці, 10 мг на добу – 2 місяці. Для зменшення ризику побічної дії ГКС приймати препарати калію, кальцію, контролювати артеріальний тиск, проводити обстеження крові на кількість глюкози і кальцію в крові. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 6 місяців.

На наступний візит пацієнт приїхав вчасно, через 6 місяців (30.09.15). Скарги на задишку при помірному фізичному навантаженні. Переносимість терапії задовільна. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 63 в хв. АТ – 120/78 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії: інтерстиціальний пневмофіброз.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза клініко-рентгенологічного лікування. Метасаркоїдний пневмосклероз. ЛН I ст.

Пацієнту було рекомендовано поступове зниження дози преднізолону: по 2,5 мг на місяць до дози 5 мг на добу. Продовжити прийом препаратів калію, кальцію, контроль артеріального тиску, періодично проводити обстеження крові на кількість глюкози і кальцію в крові. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 6 місяців.

Наступний візит відбувся через 6 місяців – 20 квітня 2016 року. На момент огляду скарги на задишку при підйомі на 3–4-й поверх. ГКС-терапію приймає 18 місяців. За даними аналізів крові останні 3 місяці підвищення рівня глюкози. Незважаючи на дієту (обмеження в раціоні тваринних жирів і вуглеводів і повне виключення з раціону продуктів, що містять цукор), рівень глюкози в крові залишається підвищеним (7,3 – 8,6 ммоль / л).

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 15 в хв. ЧСС – 76 в хв. АТ – 125/76 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними рентгенографії – саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

Так як, у пацієнта на тлі ГКС-терапії розвинувся цукровий діабет, подальше проведення ГКС-терапії було протипоказано. Рекомендований метотрексат по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень, обстеження крові на концентрацію АЛТ (з або без АСТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

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.

Представлені нижче клінічні спостереження показують випадки абсолютної і відносної резистентності до ГКС-терапії.

Клінічний випадок 3

Пацієнт С. (амб. карта № 3112), 1988 року народження, направлений на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на сухий кашель, підвищену втомлюваність, пітливість, загальну слабкість.

Анамнез захворювання. У 2011 році пацієнтові за даними КТ ОГП встановлений діагноз саркоїдозу лімфатичних вузлів середостіння. Лікування проводилося хлорохін фосфатом 250 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців. Рентгенологічний контроль лікування не проводився. Зі слів хворого, скарг при постановці діагнозу і після завершення терапії не було, загальне самопочуття задовільне. У грудні 2013 року з'явився сухий кашель. При

рентгенологічному дослідженні – двостороння дрібновогнищева дисемінація, збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів білатерально. Пацієнту було призначено метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 місяця, після чого було рекомендовано поступово знижувати дозу по 2 мг в 2 тижні до повної відміни (в серпні 2014 року). Загальна тривалість ГКС терапії склала 7 місяців. На тлі лікування перестав турбувати кашель. Рентгенологічний контроль не проводився.

У лютому 2015 роки після переохолодження підвищилася температура тіла до 38 °С, з'явився сухий кашель, стала турбувати задишка при фізичному навантаженні. Хворий був госпіталізований в стаціонар за місцем проживання з діагнозом позалікарняна двобічна пневмонія. В результаті проведеного обстеження (загально-клінічні методи, КТ ОГП, бронхоскопія, УЗД органів черевної порожнини) був встановлений діагноз: позалікарняна пневмонія середньої частки правої легені, III група, нетяжкий перебіг. Саркоїдоз легенів і лімфатичних вузлів середостіння, активна фаза. Хворий отримував антибактеріальну терапію, відхаркувальні препарати.

Для верифікації діагнозу хворий був госпіталізований в Інститут

У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Ніколи не палив. Професійних шкідливостей немає і не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Супутніх захворювань немає.

Загальний стан пацієнта задовільний. Гіперстенік. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 100 кг. Зріст – 180 см. Температура тіла – 36,8 ° С. ЧДР – 19 в хв. ЧСС – 84 в хв. АТ – 134/80 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 2–4 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Опис КТ ОГП: в середніх відділах лівої легені – нечисленні дрібні вузлики, праворуч – дрібні вузлики у великій кількості, поодинокі – більші за розмірами. Ателектаз S4 справа. Значно збільшені бронхопульмональні

лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні справа, біфуркаційні, парааортальні. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз, II стадія.

Проведена ФБС: ознаки перибронхіального здавлення бронхів обох легень зі звуженням просвіту до II ступеня. Взята біопсія слизової бронхів і паренхіми легенів.

Результати гістологічного дослідження біоптату: довгостроково існуючий саркоїдоз з явищами фіброзу попередніх гранульом.

УЗД органів черевної порожнини: ознаки помірної гепатомегалії, сольового діатезу.

Бодіплетизмографія: TLC – 95,1 %, RV – 115,3 %, RV/TLC – 117,1 %, VC – 89,0 %, FEV1 – 90,3 %, FVC – 93,2 %, FEV1/FVC – 81,41 %. Відзначається незначне зниження вентиляційної функції легень за рестриктивним типом.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 100,1 % – в межах норми.

Кальцій крові – 1,30 ммоль/л.

Газовий склад крові: pO2 – 67 мм рт ст., PCO2 – 39 мм рт ст.,

sO2 – 93 %.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Огляд офтальмолога: змішаний астигматизм. Ангіопатія за гіпертонічним типом обох очей.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, ф. прогресування.

Пацієнту було призначено лікування: метилпреднізолон 32 мг на добу протягом 1 місяця, потім поступово знижувати дозу по 2 мг в два тижні до 16 мг на добу. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Через три місяці (26 травня 2015 року) пацієнт приїхав на повторну консультацію в НІФП. Хворий скаржився на сухий кашель, загальну

слабкість, підвищену стомлюваність. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 °С. ЧДР – 15 в хв. ЧСС – 84 в хв. АТ – 118/82 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 3.4): визначаються численні дрібні вузлики, розташовані уздовж бронхо-судинних пучків, міжчасткових щілин, а також субплеврально. У прикореневого ділянках відзначається ущільнення перибронховаскулярного інтерстицію, праворуч – ділянка консолідації паренхіми. Збільшено бронхопульмональні, парааортальні і паратрахеальні лімфатичні вузли з обох сторін, діаметром від 5 до 25 мм. Потовщення горизонтальної міжчасткової плеври справа і косою міжчасткової плеври зліва. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз II стадія. Без суттєвої динаміки.

КТ ОГП: у порівнянні з КТ-дослідження на третьому візиті – прогресування процесу: білатерально в середніх легеневих полях – збільшення кількості дисемінації на тлі ретикулярних змін. Збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли паратрахеальних, парааотральних груп – до 1,0 см, бронхопульмональної групи – до 1,5 см (рис. 3.4).

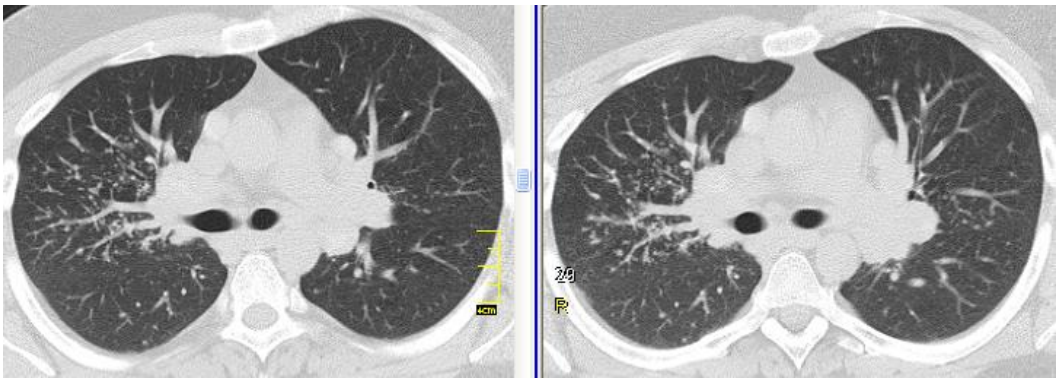


Рисунок 3.4. – КТ хворого С., саркоїдоз II стадії; зліва – до призначення ГКС-терапії, праворуч – через 3 міс лікування метилпреднізолоном в стартовій дозі 32 мг/добу.

Кальцій крові – 1,34 ммоль/л, збільшився.

Спірометрія: VC – 89,0 %, FEV_1 – 90,3 %, FVC – 93,2 %, FEV_1/FVC – 81,41 %. Без динаміки.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз легень, II стадія, фаза стабілізації.

Пацієнту було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 16 мг на добу, без зниження дози. До лікування додати гідроксихлорохін 200 мг 2 рази на добу. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Третій візит відбувся через 3 місяці – 21.08.15. Пацієнт відзначав зменшення кашлю, однак його продовжили турбувати загальна слабкість, підвищена втомлюваність. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 °С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 82 в хв. АТ – 122/80 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП: без динаміки (рис. 3.5).

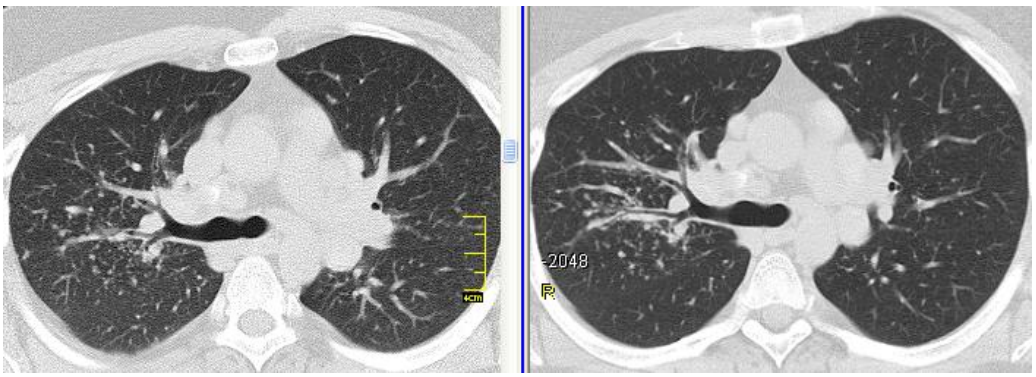


Рисунок 3.5. – КТ хворого С., саркоїдоз II стадії: відсутність динаміки КТ-даних на тлі комбінованої терапії метилпреднізолоном (16 мг / добу) і гідроксихлорохіном (400 мг / добу) протягом 3 місяців.

Кальцій крові – 1,24 ммоль / л.

Бодіплетизмографія: TLC – 94,7 %, RV – 103,4 %, RV/TLC – 105,2 %, VC – 92,1 %, FEV_1 – 90,0 %, FVC – 92,3 %, FEV_1/FVC – 81,81 %. Без динаміки.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 91,6 % – в межах норми, зниження показника у порівнянні з візитом 1.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз легень, II стадія, фаза стабілізації.

Таким чином, у хворого спостерігалася абсолютна резистентність до ГКС-терапії, тобто відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препарату і режимів терапії. У зв'язку з цим до лікування метилпреднізолоном в дозі по 16 мг на добу був додатково призначений метотрексат по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень, рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АЛТ (з або без АСТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП – через 3 місяці.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка І. (історія хвороби № 2198), 1980 року народження, направлена на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, болі в поперековому відділі хребта, підвищену втомлюваність, пітливість, загальну слабкість.

Анамнез захворювання. У квітні 2015 року у хворої з'явився біль у поперековому відділі хребта. За рекомендацією ортопеда зробила

рентгенографію хребта для виключення грижі міжхребцевого диска. На рентгенограмі були виявлені зміни в кістках таза. Для уточнення зроблена МРТ кісток тазу. Висновок: МР-ознаки множинного вогнищевого ураження кісток таза, мієломна хвороба? Після проведення додаткового обстеження (визначення білка Бенс-Джонса в сечі, стернальної пункції, МРТ органів черевної порожнини і малого таза) онкогематологами з Інституту раку, діагноз мієломної хвороби був виключений. В процесі обстеження була зроблена КТ ОГП.

Опис КТ ОГП від 21.04.15 (рис. 3.6): білатерально в легенях, більше в верхньо-середніх відділах, візуалізується дрібновогнищева дисемінація на тлі посиленого деформованого легеневого малюнка. В S5 обох легень вузлики більших розмірів. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз II стадія.

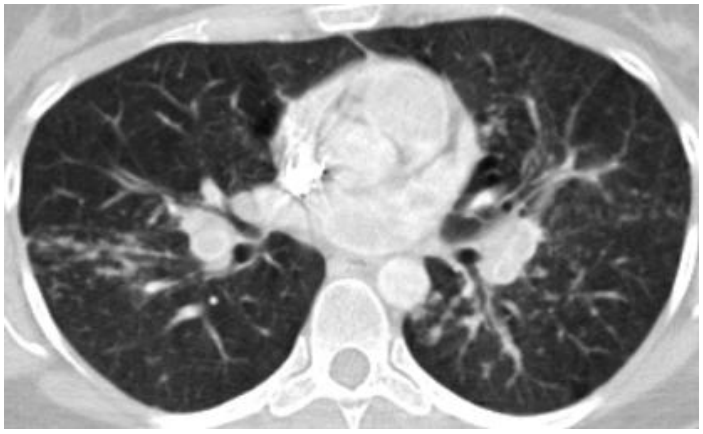


Рисунок 3.6. – КТ хворої І., саркоїдоз II стадії, вперше виявлений.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Професійних шкідливостей немає і не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Супутніх захворювань немає.

Пацієнтка була госпіталізована в НІФП для верифікації діагнозу.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Нормостенік. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені.

Вага – 63 кг. Зростання – 170 см. Температура тіла – 36,8 ° С. ЧДД – 15 в хв. ЧСС – 84 в хв. АТ – 120/80 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не виступає з-під реберної дуги, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Проведена ФБС: слизова бронхів без особливостей. Взята біопсія слизової бронхів і паренхіми легенів.

Результати гістологічного дослідження біоптату: підозра на саркоїдоз легенів.

УЗД органів черевної порожнини: вогнищеві зміни ехоструктури селезінки (саркоїдоз?).

Спірометрія: VC – 84,3 %, FEV_1 – 68,8 %, FVC – 85,4 %, FEV_1/FVC – 70,32 %. Незначне зниження вентиляційної функції легень.

Кальцій крові – 1,31 ммоль/л.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) в крові – 37 ОД/л (норма 12 – 68 Од/л).

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія, з екстрапульмональними проявами – ураження кісток тазу.

Хворій було призначено лікування: метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 місяця, потім поступово знижувати дозу по 2 мг в два тижні до 12 мг на добу. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Через три місяці (19 серпня 2015 року) пацієнтка приїхала на повторну консультацію в НІФП. Хвора скаржилася на збільшення ваги тіла, дратівливість, загальну слабкість. Температура тіла нормалізувалася, болі в поперековому відділі хребта не турбували. Вище перелічені скарги були розцінені як побічна дія ГКС.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 °С. ЧДР – 15 в хв. ЧСС – 76 в хв. АТ – 116/78 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП: КТ-ознаки дисемінованого процесу в легенях, не різко виражена позитивна динаміка. Вогнищеве ураження кісток тазу – без динаміки.

Кальцій крові – 1,32 ммоль / л, збільшився.

Хворий встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза початкової регресії.

Пацієнтці було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 12 мг на добу, поступове зниження дози по 2 мг в 2 тижні до підтримуючої – 6 мг на добу. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Через три місяці пацієнтка на візит не приїхала.

Візит відбувся через 6 місяців, 28.01.16. Пацієнтка скаржилася на загальну слабкість, зниження пам'яті.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 °С. ЧДР – 14 в хв. ЧСС – 68 в хв. АТ – 115/76 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 3.7): Висновок: без динаміки.

Бодіплетизмографія: TLC – 97,2 %, RV – 91,4 %, RV/TLC – 91,8 %, VC – 99,5 %, FEV_1 – 83,3 %, FVC – 92,3 %, FEV_1/FVC – 75,93 %. Без суттєвої динаміки.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 67,5 % – незначне зниження показника.

Клінічний діагноз: Саркоїдоз легень, II стадія, фаза стабілізації.

Рисунок 3.7. – КТ хворого І. через 9 місяців ГКС-терапії: зберігається двостороння прикоренева лімфаденопатія, двостороння вузелкова дисемінація в паренхімі.

Таким чином, на етапі стартової терапії при використанні метилпреднізолону у відносно високих дозах у хворої спостерігались ознаки регресії захворювання. У період зниження дози настала стабілізація процесу, що зумовило необхідність призначення препарату другої лінії. Пацієнтці було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 12 мг на добу, без зниження дози. До лікування доданий метотрексат по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень з контрольним обстеженням крові на вміст АлАТ, АсАТ, креатиніну та проведенням загального аналізу крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяців.

Таким чином, ГКС-терапія, проведена на протязі не менше 12 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6 %).

У 60 пацієнтів (32,4 %) у зв'язку з протипоказаннями до призначення, серйозними побічними діями і резистентністю до лікування ГКС була

застосована імуносупресивної терапії, при цьому у 23 (12,4 %) вона мала стартовий характер.

Необхідно відзначити, що такі високі цифри потреби в імуносупресивної терапії хворих вперше виявленим саркоїдоз II-III стадії з'явилися в значній мірі несподіваними. Разом з тим, беручи до уваги жорсткі критерії відбору хворих (тільки вперше виявлені випадки без будь-якої попередньої специфічної терапії; відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легенів), можна зробити наступні висновки.

1. На етапі встановлення діагнозу саркоїдозу з ураженням паренхіми легенів в середньому кожен восьмий пацієнт вимагає призначення імуносупресивної терапії в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС.

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

Отримані результати обумовлюють актуальність розробки оптимальних за паливною ефективністю і безпеки методів імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

3.3. Узагальнення результатів досліджень

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

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 з ураженням паренхіми легенів 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 імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також з причини резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожен третій пацієнт на різних етапах лікування вимагає призначення імуносупресантів.

Отримані результати обумовлюють актуальність розробки оптимальних за ефективністю і безпекою методів імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти – азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [22]. Разом із тим відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності і переносимості цих препаратів у хворих саркоїдоз.

Роботи по вивченню ефективності імуносупресантів в лікуванні хворих саркоїдоз органів дихання нечисленні - проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 чол.) [23]. Експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних поразок (WASOG) проведено аналіз відомостей літератури про ефективність цього препарату в обмежених серіях спостережень і розроблені загальні рекомендації по його застосуванню [24].

Дослідження ефективності азатіоприну і лефлуноміду проводилися в групах хворих з обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність [25−27].

Все це зумовило необхідність вивчення і проведення порівняльного аналізу ефективності та частоти побічних дій азатіоприна, лефлуноміда і метотрексату у хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними

побічними діями ГКС з метою визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії хворих саркоїдоз органів дихання.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ МОНОТЕРАПІЇ АЗАТІОПРИНОМ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АБО СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

У лікуванні хворих на саркоїдоз із протипоказаннями, серйозними побічними ефектами ГКС і резистентністю до ГКС-терапії застосовуються препарати другої лінії, до яких, поряд із метотрексатом і лефлуномідом, відноситься азатіоприн [21, 22, 116].

Азатіоприн є структурним аналогом (антиметаболітом) пуринових основ (аденіну, гіпоксантину та гуаніну), що входять до складу нуклеїнових кислот (ДНК і РНК). Він блокує їх сульфгідрильні групи і порушує біосинтез нуклеотидів, в результаті пригнічує проліферацію клітин, що беруть участь в імунній відповіді.

Роботи по вивченню ефективності азатіоприну проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарат застосовувався в комбінації з ГКС, що не дозволило встановити його справжню ефективність [25−27].

Одним із завдань роботи було вивчення ефективності монотерапії азатіоприном хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Обстежено 10 хворих на саркоїдоз органів дихання 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, які спричинили відміну препарату (стероїдний діабет − 2, остеопороз − 3, депресія і безсоння − 1). Діагноз саркоїдозу був верифікований методом комп'ютерної томографії високої роздільної

здатності (КТВРЗ). Також, пацієнтам була проведена оцінка функції зовнішнього дихання з аналізом наступних показників − загальної ємності легень (TLC, % від належн.), залишкової ємності легень (RV, % від належн.), життєвої ємності легень (VC, % від належн.), форсованої VC (FVC, % до від належн.), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV_1, % від належн.), індексу Генслера (FEV_1/FVC, %), дифузійної здатності легень (DLCO, % від належн.).

Всім пацієнтам був призначений азатіоприн по 50 мг / добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної − 150 мг / добу. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, білірубін, креатинін. Результати лікування оцінювали через 3 місяця з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТВРЗ.

При застосуванні азатіоприну найбільш частими є побічні реакції з боку системи кровотворення: мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), мегалобластний еритропоез і макроцитоз. При лікуванні азатіоприном можливі також: нудота, зниження апетиту, блювота, діарея, біль у животі, порушення функції печінки (гіпербілірубінемія, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази), холестатичний гепатит, ерозивно-виразкові ураження порожнини рота і губ; артралгії, алопеція, запаморочення, алергія, опортуністичні інфекції та панкреатит, підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень, особливо лімфоми.

У двох пацієнтів в процесі лікування азатіоприном в дозі 75 мг / добу розвинулися серйозні побічні ефекти, які вимагали відміни препарату: в одному випадку − лейкоцитопенія ($3,5 \times 10^9$ / л) і тромбоцитопенія (90×10^9 / л), у другому випадку – підвищення рівня АлАТ (147 Од/л), що більш ніж в 3 рази перевищує норму, і лейкоцитопенія ($3,0 \times 10^9$ / л). Після нормалізації гемограми і вмісту АлАТ у крові хворим була призначена терапія метотрексатом.

У двох випадках через 3 міс. терапії азатіоприном спостерігалася регресія саркоїдозу зі зменшенням щільності вузликової дисемінації в легенях за результатами КТВРЗ. Хворим було рекомендовано продовжувати лікування з щомісячним контролем гемограми, рівня трансаміназ і білірубіну в крові.

У 6 пацієнтів на фоні лікування азатіоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу − значне збільшення щільності вузликової дисемінації в легенях за даними КТВРЗ. У 3 випадках прогресування процесу мало клінічні прояви. Так, у двох пацієнтів до початку лікування респіраторних симптомів не було, однак, через три місяця терапії з'явилася задишка під час виконання звичайного фізичного навантаження; у одного пацієнта на фоні терапії спостерігалось посилення загальної слабкості.

З метою підвищення об'єктивності оцінки змін в паренхімі легень використовували комп'ютерну томографічну денситометрію − метод, успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень [283, 284] і емфіземи [285, 286].

Методика визначення динаміки щільності паренхіми легень полягає в наступному [287]. У серії зображень, отриманих на першому візиті хворого (V1) і розташованих в лівій частині екрана, підбирали зріз з максимальним ураженням паренхіми (як правило, в прикореневій зоні правої легені). Потім в правій половині екрану в серії зображень, отриманих на другому візиті (V2) підбирали ідентичний зріз. Після цього виділяли ідентичні по локалізації та розмірами ділянки паренхіми з максимальним ураженням у вигляді вузликів, вузлів або ділянок консолідації і визначали їх щільність в одиницях Хаунсфілда (HU).

Подібним чином проводили порівняльний аналіз щільності паренхіми іншої легені.

У таблиці 4.1 представлені абсолютні значення показників денситометрії на першому візиті і через 3 місяці лікування азатіоприном.

Таблиця 4.1.

Показники денситометрії паренхіми легень (абс.)

№	Пацієнт	Результат лікування	Права легеня		Ліва легеня	
			Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2
1	П. І. В.	Прогресування	−676	−646	−812	−801
2	К. Е. П.	Прогресування	−858	−805	−870	−819
3	Р. Н. А.	Регресія	***−822***	***−878***	***−781***	***−860***
4	С. А. Г.	Прогресування	−780	−718	−812	−787
5	Г. О. А.	Відміна	−811	−	−832	−
6	К. С. В.	Регресія	***−783***	***−825***	***−803***	***−866***
7	Н. Л. И.	Прогресування	−852	−665	−836	−629
8	О. Л. А.	Прогресування	−834	−820	−846	−787
9.	В. И. П.	відміна	−753	−	−804	−
10	П. С. А.	Прогресування	−703	−611	−772	−731

З таблиці видно, що результати денситометрії повністю підтверджують клінічні дані і результати візуальної оцінки КТВРЗ − у всіх хворих з прогресуванням саркоїдозу спостерігалося зростання щільності паренхіми виділених ділянок обох легенів, що виражалося у збільшенні коефіцієнта поглинання. У пацієнтів Р. Н. А. і К. С. В., у яких при візуальній оцінці томограм відзначалися ознаки регресії саркоїдозу, відзначалося підвищення прозорості паренхіми (зменшення коефіцієнта поглинання) внаслідок зменшення щільності вузликової дисемінації.

Середньостатистичні дані денситометрії в цілому у групі обстежених, за винятком двох пацієнтів, які не завершили тримісячний період лікування в

зв'язку з серйозними побічними ефектами азатіоприну, представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Показники денситометрії паренхіми легень (M ± m)

Показник	1 Група здорових (n = 18)	Група хворих (n = 8)		p
		2 Візит 1	3 Візит 2	
Коефіцієнт поглинання, HU – права легеня Δ показника	–903,8 ± 5,6	–788,5 ± 23,9	–746,0 ± 34,8 −(–42,5 ± 17,2) t= 2,47*	$p_{1–2,3} < 0,001$ $p_{2–3} > 0,05$
Коефіцієнт поглинання, HU – ліва легеня Δ показника	–901,3 ± 5,6	–816,5 ± 11,6	–785,0 ± 27,0 −(–31,5 ± 20,9) t= 1,51	$p_{1–2,3} < 0,001$ $p_{2–3} > 0,05$

Примітка. * – динаміка показника (Δ) в процесі лікування статистично достовірна.

Контрольну групу склали особи, які були обстежені в період з 2009 по 2015 роки методом КТ за підозрою на різні патологічні процеси в легенях і визнані здоровими.

З таблиці видно, що до початку лікування азатіоприном коефіцієнт поглинання паренхіми виділених ділянок легень достовірно перевищував аналогічний показник в контрольній групі, що свідчило про підвищення щільності легеневої тканини внаслідок гранульоматозної дисемінації. Через

три місяці лікування азатіоприном спостерігалася негативна тенденція до подальшого збільшення щільності паренхіми, при цьому приріст коефіцієнта поглинання, розрахований методом оцінки відмінностей пов'язаних середніх величин, був статистично достовірним.

Показники функції зовнішнього дихання представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Показники функції зовнішнього дихання в процесі лікування азатіоприном

№	Пацієнт	Результат лікування	TLC (% до належн.)		RV (% до належн.)		VC (% до належн.)	
			V1	V2	V1	V2	V1	V2
1	П. І. В.	Прогресування	114,4	114,3	114,7	121,6	114,1	110,8
2	К. Е. П.	Прогресування	124,3	119,2	246,3	212,0	60,4	57,9
3	Р. Н. А.	Регресія	119,3	109,4	132,4	95,4	114,4	118,5
4	С. А. Г.	Прогресування	112,0	122,5	84,2	143,3	120,8	116,5
5	Г. О. А.	Відміна препарату	114,1	–	110,8	–	80,4	–
6	К. С. В.	Регресія	113,0	109,3	111,4	103,5	119,2	117,8
7	Н. Л. И.	Прогресування	108,7	104,3	106,4	108,4	98,0	100,0
8	О. Л. А.	Прогресування	91,2	93,7	74,4	90,1	102,8	98,2
9	В. И. П.	Відміна препарату	100,4	–	110,5	–	97,2	–
10	П. С. А.	Прогресування	111,8	112,6	122,5	134,6	111,4	105,1

Примітка. * – V1 – візит до початку лікування, V2 – візит через 3 міс терапії

Продовження таблиці 4.3

№	Пацієнт	Результат лікування	FVC (% до належн.)		FEV_1 (% до належн.)		FEV_1/FVC (%)		DLCO (% до належн.)	
			V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2
1	П. І. В.	Прогресування	111,7	111,7	105,1	102,5	81,6	79,4	85,6	80,6
2	К. Е. П.	Прогресування	47,8	59,2	27,4	34,3	48,3	49,1	28,6	30,6
3	Р. Н. А.	Регресія	108,7	115,9	98,7	103,9	78,2	77,0	65,9	71,7
4	С. А. Г.	Прогресування	121,4	122,1	121,3	122,6	83,6	84,2	89,0	71,3
5	Г. О. А.	Відміна препарату	79,5	–	67,1	–	71,7	–	76,2	–
6	К. С. В.	Регресія	115,8	117,7	108,1	111,2	79,6	80,3	65,2	66,5
7	Н. Л. И.	Прогресування	101,0	93,8	93,0	87,1	92,0	80,1	78,8	74,5
8	О. Л. А.	Прогресування	98,3	87,3	99,3	94,3	86,6	92,6	61,0	61,1
9	В. И. П.	Відміна препарату	100	–	83,2	–	71,54	–	78,3	–
10	П. С. А.	Прогресування	114,2	97,4	99,9	90,6	74,3	78,9	66,2	68,5

Примітка. * – V1 − візит до початку лікування, V2 − візит через 3 міс терапії

З таблиці видно, що на першому візиті тільки у хворої К. Е. П. відзначалися різко виражені порушення вентиляційної функції легень, переважно обструктивного типу, у решти пацієнтів показники бодіплетизмографії і спірометрії відповідали нормі. Разом з тим, дифузійна здатність легенів (DLCO) була знижена у 5 хворих.

Через 3 міс. лікування азатіоприном у 3 пацієнтів із прогресуванням захворювання (П. І. В., С. А. Г. та Н. Л. І.) спостерігалося зниження показника DLCO.

Таким чином, монотерапія азатіоприном була успішною тільки у 2 із 10 пацієнтів, у 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.

В якості ілюстрації нижче наведено опис випадку регресії і випадки прогресування саркоїдозу органів дихання на фоні лікування азатіоприном.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Р., 1970 року народження, історія хвороби − ЕМК 75008179.

У лютому 2014 року під час профілактичного огляду були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Пацієнтка була направлена на КТ органів грудної порожнини за місцем проживання. На підставі даних КТВРЗ хворій був встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений. Лікування не призначалося, перебувала під наглядом дільничного терапевта. У квітні 2014 пацієнтка проконсультована в НІФП НАМНУ, проведена КТ ОГП. За даними КТВРЗ − прогресування захворювання. Було встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Супутня патологія: Вроджена вада серця: дефект міжшлуночкової перетинки. Легенева гіпертензія, I ст., II ФК.

Призначено метилпреднізолон в дозі 24 мг / добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг / добу кожні 14 днів.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У червні 2015 − клініко-рентгенологічне виліковування. Продовжувала прийом метилпреднізолону в підтримуючій дозі (6 мг на добу) ще 6 місяців.

Під час проведення ГКС-терапії у хворої спостерігалася висока артеріальна гіпертензія, збільшилася вага тіла, посилилася задишка (стала турбувати при незначному фізичному навантаженні), з'явилися набряки на ногах. У лютому 2015 року пацієнтка була прооперована з приводу маткової кровотечі.

Після відміни ГКС-терапії загальний стан пацієнтки покращився: нормалізувався артеріальний тиск, знизилася маса тіла, припинили турбувати набряки на ногах.

Пацієнтка продовжувала спостерігатися в НІФП. Проводили КТ органів грудної порожнини через 6 міс і через 1 рік після відміни кортикостероїдів.

У вересні 2016 року, через рік після відміни ГКС-терапії, при плановому огляді в НІФП за результатами КТВР встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, рецидив.

У зв'язку з розвитком серйозних побічних ефектів від ГКС-терапії, прийнято рішення призначити азатіоприн по 50 мг / добу з подальшим збільшенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної − 150 мг / добу. Перед початком терапії і щомісяця в процесі лікування проводили моніторинг кількості лейкоцитів і тромбоцитів в крові, концентрації АсАТ, АлАТ, білірубіну та креатиніну.

На час призначення імуносупресивної терапії скарг не було. Об'єктивно стан задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла − 36,5 ° С. ЧДР − 16 у 1 хв., ЧСС − 62 у 1 хв. АТ − 125/82 мм рт. ст. Дихання

везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум на верхівці серця. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 4.1): білатерально в легенях визначаються численні дрібні вузлики, розмірами від 2 до 4 мм, на фоні посиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасточкових перетинок. У середостінні збільшені лімфатичні вузли паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної групи (діаметром від 5 до 15 мм). У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

Бодіплетизмографія і спірометрія: TLC − 119,0 %, RV − 132,4 %, RV/TLC − 108,2 %, VC − 114,4 %, FVC − 108,7 %, FEV_1 − 98,7 % , FEV_1/FVC − 78,2 %.

Дифузійна здатність легенів: DLCO − 65,9 % до належн.

Через три місяці пацієнтка приїхала на повторне обстеження. Скарг не пред'являла. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Через зниження кількості лейкоцитів крові, хвора досягнула лише тільки дози азатіоприну 75 мг / добу. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми. Об'єктивно: стан задовільний. Температура тіла − 36,6 ° С. ЧДР − 16 у 1 хв. ЧСС − 72 у 1 хв. АТ − 122/78 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум на верхівці серця. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП (рис. 4.1): значне зниження площі і щільності вузликової дисемінації легких. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, регресія.

Бодіплетизмографія: TLC − 109,0 %, RV − 95,1 %, RV/TLC − 84,8 %, VC − 118,5 %, FEV_1 − 103,9 %, FVC − 115,9 %, FEV_1/FVC − 77,0 %. Незначне поліпшення показників вентиляційної функції легень.

Дифузійна здатність легенів: DLCO − 71,7 % − збільшення на 5,8 %.

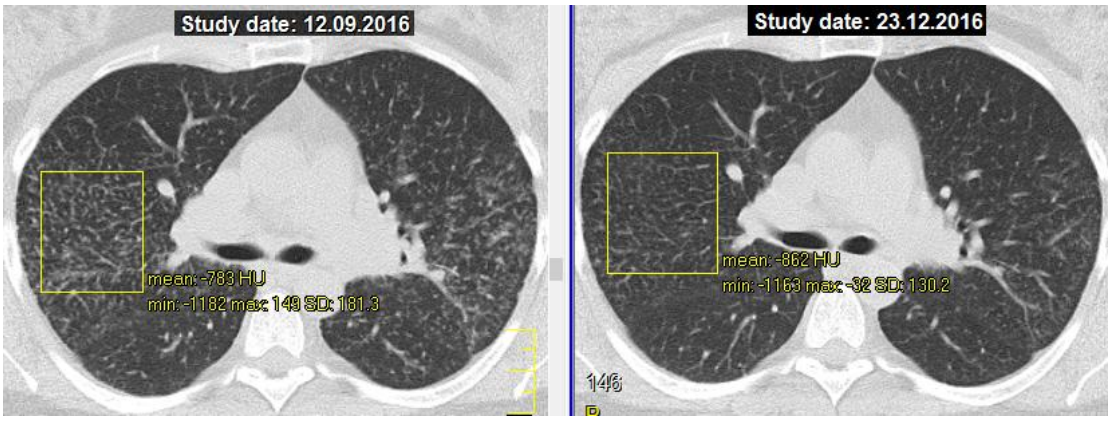


Рисунок. 4.1. – КТ хворої Р., саркоїдоз II стадії; зліва − до призначення азатіоприну, праворуч − через 3 міс лікування азатіоприном: зменшення щільності вузликової дисемінації легень (денситометрія паренхіми до лікування − (−783 HU), через 3 міс терапії − (−862 HU)).

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У вересні 2017 – клініко-рентгенологічне вилікування.

Скарг немає. Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 81 кг. Температура тіла – 36,4 °С. ЧДР – 16 за хв. ЧСС – 76 за хв. АТ – 123/82 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5 – 1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

На КТ ОГП: в паренхимі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначається. У середостінні лімфатичні вузли бронхопульмональної, паратрахеальної та парааортальної груп від 3 мм до 6 мм: не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми.

Спірометрія: VC − 119,5 %, FEV_1 – 106,7 %, FVC – 121,3 %, FEV_1/FVC – 75,54 %. Вентиляційна функція легень не порушена, покращення показників у порівнянні з даними до початку терапії.

Дифузійна здатність легенів: DLCO − 71,7 % − в межах норми, покращення показника у порівнянні з даними до початку терапії.

Рекомендовано продовжити прийом азатіоприну у дозі 50 мг на добу протягом ще 6 місяців.

Під час проведення терапії у хворої побічних дій від прийому азатіоприну не спостерігалося. Показники загального аналізу крові, АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Після закінчення терапії пацієнту було рекомендовано продовжити диспансерне спостереження в Інституті пульмонології. Хвора приїжджала на консультацію через 6, 12 та 24 місяця. На КТ ОГП в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначалось.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Н., 1973 року народження, історія хвороби − ЕМК 75006863.

У серпні 2015 року під час профілактичного огляду були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Для встановлення діагнозу була госпіталізована в НІФП НАМНУ. На підставі даних КТВР, фібробронхоскопії з трансбронхіальною біопсією легені і наступним гістологічним дослідженням біоптату хворій був встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений, саркоїдоз периферичних лімфатичних вузлів, печінки, селезінки.

Призначено метилпреднізолон в дозі 24 мг / добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг / добу кожні 14 днів.

На наступних візитах спостерігалася повільна регресія процесу, проте при зниженні дози до 10 мг / добу з'явилися КТ-ознаки прогресування, в зв'язку з чим доза метилпреднізолону була підвищена до 16 мг / добу.

У січні 2017 року стала турбувати спрага і поліурія. Обстежилася у ендокринолога, встановлений діагноз: вторинний цукровий діабет II типу на фоні ГКС терапії.

Прийнято рішення знижувати дозу метилпреднізолону до повної відміни і призначити азатіоприн по 50 мг / добу з подальшим збільшенням доза на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної − 150 мг /

добу. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили моніторинг кількості лейкоцитів і тромбоцитів у крові, концентрації АсАТ, АлАТ, білірубіну та креатиніну.

На час призначення імуносупресивної терапії скарг не було. Об'єктивно стан задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла − 36,5 °С. ЧД − 16 у хв., ЧСС − 78 у хв. АТ − 123/78 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 4.2): білатерально в легенях, переважно в верхньо-середніх відділах визначаються численні дрібні вузлики. Лімфатичні вузли не збільшені (діаметром від 3 до 7 мм). У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

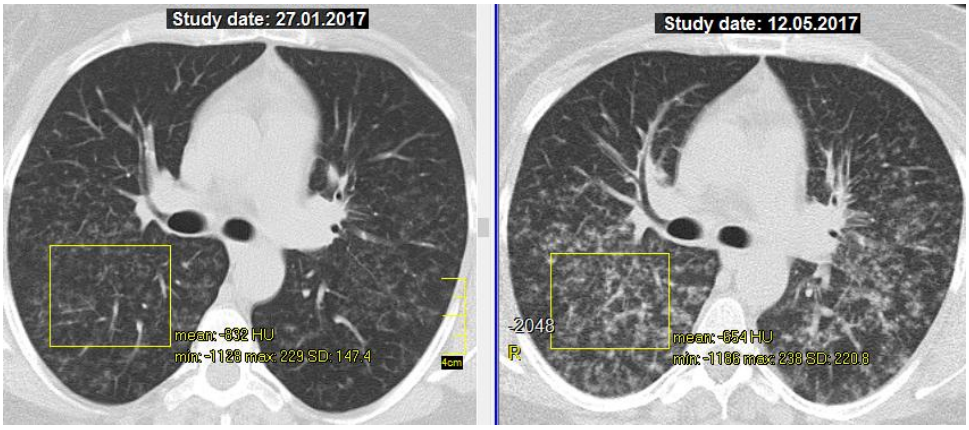


Рисунок 4.2. – КТ хворої Н., саркоїдоз II стадії; зліва – до призначення азатіоприну, праворуч – через 3 міс лікування азатіоприном: значне збільшення щільності вузликової дисемінації легень (денситометрія паренхіми до лікування – (–832 HU), через 3 міс терапії – (–654 HU)).

Бодіплетизмографія і спірометрія: TLC – 108,7 %, RV – 106,4 %, RV/TLC – 108,4 %, VC – 98,0% , FVC – 101,0 %, FEV_1 – 93,0 % , FEV_1/FVC – 92,0 %.

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 78,8 % до належн.

Через три місяці пацієнтка приїхала на повторне обстеження. Скарг не було. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Досягла дози азатіоприну 125 мг / добу. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми. Глюкоза крові – нормалізувалася.

Об'єктивно: стан задовільний. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 18 у хв. ЧСС – 80 у хв. АТ – 120/80 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, шумів немає. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП (рис. 4.2): значне збільшення площі і щільності вузликової дисемінації легень. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

Бодіплетизмографія: TLC – 104,3 %, RV – 108,4 %, RV/TLC – 108,4 %, VC – 100,0 %, FEV_1 – 87,1 %, FVC – 93,8 %, FEV_1/FVC – 80,1 %. Без динаміки.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 74,2 % – зменшення на 4,3 %.

У зв'язку з прогресуванням захворювання лікування азатіоприном було відмінено, призначений метотрексат, який продемонстрував досить високу ефективність у лікуванні хворих, що мають протипоказання до проведення ГКС-терапії [9]. Препарат призначений в дозі 15 мг один раз на тиждень, фолієва кислота по 5 мг на наступний день після прийому метотрексату. Рекомендовано проводити обстеження крові на вміст АлАТ, АсАТ, креатиніну, кількість лейкоцитів і тромбоцитів. Наступний візит призначений через 3 міс.

Висновок

Позитивний ефект азатіоприну спостерігався лише у 2 із 10 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легенів. У 2 пацієнтів лікування азатіоприном було припинено в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, у 6 пацієнтів – внаслідок прогресування захворювання на фоні лікування.

Отримані результати не дозволяють рекомендувати застосування азатіоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями від глюкокортикостероїдів.

РОЗДІЛ 5
ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯ ЧИ СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ДІЯМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Лефлуномід – імуномоделюючий засіб ізоксазолового ряду. Він блокує синтез піримідину шляхом зворотнього блоку ферменту дигідрооротатдегідрогенази, за рахунок чого виявляє антипроліферативну дію на активовані лімфоцити. Відомості про застосування лефлуноміду у хворих на саркоїдоз легенів представлені в літературі в одиничних повідомленнях [145, 288]. Вивчення ефективності лефлуноміду проводилися на невеликих групах хворих, при цьому препарат призначався пацієнтам, резистентним до ГКС-терапії або при поганій переносимості метотрексату [215, 289]. Частина пацієнтів приймала лефлуномід в комбінації з ГКС, що не дозволяє встановити його справжню ефективність [176, 290].

Одним із завдань роботи було вивчення ефективності та переносимості монотерапії лефлуномідом хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Обстежено 14 хворих на саркоїдоз органів дихання 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 імуносупресивної терапії в якості стартової. У 4 випадках відзначалися серйозні побічні дії ГКС, які вимагали відміни препарату (остеопороз – 3, стероїдний діабет – 1).

Діагноз саркоїдозу був верифікований методом КТ органів грудної порожнини [93, 291]. Проведено також дослідження функції зовнішнього дихання методами спірометрії, бодіплетизмографії, оцінки дифузійної

здатності легень [292, 293]. Лефлуномід призначався в дозі 20 мг на добу, щодня протягом 3-х місяців. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, рівень білірубіну і креатиніну. Результати лікування оцінювали через 3 місяці з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ.

Найбільш поширеною побічною дією лефлуноміду є гепатотоксичність, яка, зазвичай, проявляється протягом 6 місяців після початку терапії. Як і інші імуносупресанти, лефлуномід може підвищувати чутливість хворих до різного роду інфекцій, включаючи опортуністичні. Існує кілька побічних ефектів, які, мабуть, пов'язані з дозою і зазвичай зникають із її зменшенням. Ці побічні ефекти включають висипання, нудоту, гіпертонію, алопецію і діарею.

У однієї пацієнтки в процесі лікування лефлуномідом розвинулися серйозні побічні ефекти (виражена пірогенна реакція, підвищення рівня АлАТ більше ніж в 3 рази за норму), що стало причиною відміни препарату.

У 7 пацієнтів з 14 (50,0 %) через 3 міс лікування лефлуномідом спостерігалася регресія саркоїдозу: зменшення щільності вузликової дисемінації паренхіми легких, у 2 (14,3 %) – стабілізація процесу (відсутність змін КТ-даних), а у 4 (28,8 %) хворих – прогресування.

Показники функції зовнішнього дихання представлені в табл. 5.1 і 5.2.

З таблиці 5.1 видно, що у двох пацієнтів на візиті 1 спостерігалися рестриктивні порушення легеневої вентиляції – зменшення VC < 80%. В одному з цих двох випадків після лікування лефлуномідом спостерігалася регресія процесу з нормалізацією VC, в іншому прогресування з подальшим суттєвим зниженням VC.

Інтегральний показник оцінки функції зовнішнього дихання DLCO був знижений (< 70%) у 7 з 13 пацієнтів. У хворих з регресією в 3 випадках із 7 дифузійна здатність легенів збільшилася. Прогресування процесу у 2 із 4 пацієнтів супроводжувалося подальшим зниженням DLCO.

Таблиця 5.1.

Показники VC и DLCO в процесі лікування лефлуномідом

№	Пацієнт	Результат лікування	VC (% до належн.)		DLCO (% до належн .)	
			V1	V2	V1	V2
1	П. І. В.	Прогресування	110,8	113,2	80,6	85,9
2	К. С. В.	Регресія	100,5	106,7	66,9	72,5
3	Я. Л. К.	Прогресування	92,0	88,9	75,1	64,5
4	Ш. Е. А.	Регресія	71,0	92,0	65,4	80,5
5	С. Л. М.	Стабілізація	91,0	92,4	85,0	86,2
6	П. В. М.	Прогресування	65,0	46,4	68,4	52,3
7	Г. А. М.	Прогресування	101,9	87,1	60,6	60,3
8	Ш. Л. Ф.	Регресія	85,0	95,6	46,7	57,0
9	Г. Г. П.	Регресія	125,0	120,7	65,9	65,1
10	С. А. О.	Відміна	101,8	–	52,5	–
11	С. О. М.	Стабілізація	88,0	89,4	82,0	83,2
12	Г. П. В.	Регресія	86,4	90,4	73,4	63,7
13	К. А. В.	Регресія	108,7	109,2	76,2	78,3
14	В. О. В.	Регресія	93,8	–	82,8	–

Примітка. * – V1 – візит до початку лікування, V2 – візит через 3 місяці терапії

Таблиця 5.2.

Показники бронхіальної прохідності в процесі лікування лефлуномідом

№	Пацієнт	Результат лікування	FVC (% до належн.)		FEV_1 (%до належн.)		FEV_1/FVC (%)	
			V1	V2	V1	V2	V1	V2
1	П. І. В.	Прогресування	111,7	113,7	102,5	106,0	79,4	81,0
2	К. С. В.	Регресія	97,8	101,6	88,4	96,2	77,4	81,1
3	Я. Л. К.	Прогресування	92,7	91,8	62,3	75,0	72,9	69,5
4	Ш. Е. А.	Регресія	65,6	84,8	58,0	75,7	76,8	77,4
5	С. Л. М.	Стабілізація	90,4	92,0	71,5	72,1	69,4	66,5
6	П. В. М.	Прогресування	66,0	46,2	58,0	36,3	87,0	67,3
7	Г. А. М.	Прогресування	95,6	84,3	96,5	84,7	86,7	86,3
8	Ш. Л. Ф.	Регресія	78,4	84,6	80,5	86,8	84,2	84,1
9	Г. Г. П.	Регресія	129,0	120,8	124,5	116,3	81,7	81,5
10	С. А. О.	Відміна	99,9	–	102,1	–	86,5	–
11	С. О. М.	Стабілізація	90,1	91,7	71,2	71,8	69,1	66,2
12	Г. П. В.	Регресія	90,4	86,3	98,3	91,2	91,3	88,8
13	К. А. В	Регресія	105,6	106,5	98,7	99,7	78,2	79,6
14	В. О. В	Регресія	94,9	–	97,2	–	82,8	–

Примітка. * – V1 – візит до початку лікування, V2 – візит через 3 місяці терапії

З табл. 5.2 видно, що у 2 пацієнтів на першому візиті спостерігалися обструктивні розлади легеневої вентиляції (FEV_1/FVC < 70%). В процесі лікування позитивної динаміки КТ-даних у цих хворих не спостерігалося (фаза стабілізації процесу), відповідно показник FEV_1/FVC зберігався незмінним.

Таким чином, показники ФЗД в процесі лікування є об'єктивним підтвердженням динаміки клінічних і радіологічних даних.

Побічні дії лефлуноміду в дозі 20 мг в день спостерігалися у 6 із 14 пацієнтів (42,9 %).

У однієї пацієнтки розвинулися серйозні побічні ефекти: виражена пірогенна реакція, збільшення АлАТ вище норми більш ніж в 3 рази, що призвело до відміни препарату.

У 2 пацієнтів (14,3 %) на початку лікувального періоду спостерігалися шлунково-кишкові розлади: нудота, болі в животі. Хворим було рекомендовано розподілити дозу препарату на два прийоми – по 10 мг 2 рази на добу, в результаті зазначені шлунково-кишкові порушення не повторювалися. Два пацієнта (14,3 %) в процесі лікування лефлуномідом відзначали часті респіраторні вірусні інфекції. У однієї пацієнтки (7,1 %) загострився оральний герпес. Після зниження дози лефлуноміду до 10 мг на добу і проведення противірусної терапії пацієнтка зазначила регресію герпетичної інфекції і саркоїдозу легенів (за даними КТ).

В якості ілюстрації нижче наведено опис випадку регресії і випадок прогресування саркоїдозу органів дихання на фоні лікування лефлуномідом.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка К., 1966 року народження, історія хвороби – ЕМК 75021949.

У жовтні 2013 роки після перенесеної ГРВІ були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Пацієнтка була направлена на КТ органів грудної порожнини і аналіз харкотиння на МБТ за місцем проживання. На підставі даних КТВРЗ у хворої запідозрили саркоїдоз органів дихання, II стадія. Аналіз мокротиння на МБТ – негативний. Пацієнтка була направлена в НІФП для підтвердження діагнозу і призначення терапії. Проконсультована в НІФП НАМНУ: встановлений клінічний діагноз – саркоїдоз легенів, II стадія, вперше виявлений.

Призначено метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг / добу кожні 14 днів.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. При досягненні підтримуючої дози метилпреднізолону була стабілізація процесу. Для посилення терапії був доданий гідроксіхолін – без ефекту, потім пентоксифілін – був відмінений через погану переносимість, метотрексат – досягнуто клініко-рентгенологічне вилікування у вересні 2015 року. Продовжувала прийом метил преднізолону в підтримуючої дозі (6 мг на добу) ще 6 місяців.

Під час проведення ГКС-терапії у хворої спостерігалися безсоння, збільшення ваги тіла, гірсутизм, болі в животі. При прийомі метотрексату турбували нудота, діарея. Після відміни ГКС тривалий період часу турбували болі в суглобах та м'язах.

Пацієнтка продовжувала спостерігатися в НІФП.

У жовтні 2016 року, через 6 місяців після відміни ГКС-терапії, при плановому огляді в НІФП за результатами КТВР встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, рецидив. Крім того, у пацієнтки було збільшення правої привушної слинної залози.

У зв'язку з розвитком серйозних побічних ефектів ГКС-терапії, прийнято рішення призначити лефлуномід по 20 мг/добу, щодня, 3 місяці. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводити моніторинг кількості лейкоцитів і тромбоцитів в крові, концентрації АсАТ, АлАТ, білірубіну та креатиніну.

На момент призначення імуносупресивної терапії у хворої були скарги на болі з правого боку нижньої щелепи. Об'єктивно: стан задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань, звичайного пофарбування. Збільшені підщелепні лімфатичні вузли, болісні при пальпації. Температура тіла – 36,5 °С. ЧД – 15 у 1 хв., ЧСС – 68 за 1 хв. АТ – 122/82 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 5.1): білатерально в легенях, переважно в верхньо-середніх відділах визначаються численні дрібні вузлики, розмірами від 2 до 4 мм, на фоні посиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасточкових перетинок. У середостінні збільшені лімфатичні вузли паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної групи (діаметром від 5 до 18 мм). У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

Бодіплетизмографія і спірометрія: TLC – 87,7 %, RV – 68,9 %, RV/TLC – 76,2 %, VC – 100,5 %, FVC – 97,8 %, FEV_1 – 88,4 % , FEV_1/FVC – 77,43 %.

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 66,9 % до належн.

Через три місяці пацієнтка приїхала на повторне обстеження. Скарг не пред'являла. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми. Об'єктивно: стан задовільний. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні при пальпації. Права навколовушна слинна залоза в межах норми. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 14 у 1 хв. ЧСС – 68 за 1 хв. АТ – 125/83 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП (рис. 5.1): значне зниження площі і щільності вузликової дисемінації легень. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, регресія.

Бодіплетизмографія: TLC – 99,0 %, RV – 91,0 %, RV/TLC – 89,0 %, VC – 106,7 %, FEV_1 – 96,2 %, FVC – 101,6 %, FEV_1/FVC – 81,07 %. Незначне покращення показників вентиляційної функції легень.

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 72,5 % до належн. – збільшення на 5,6 %.

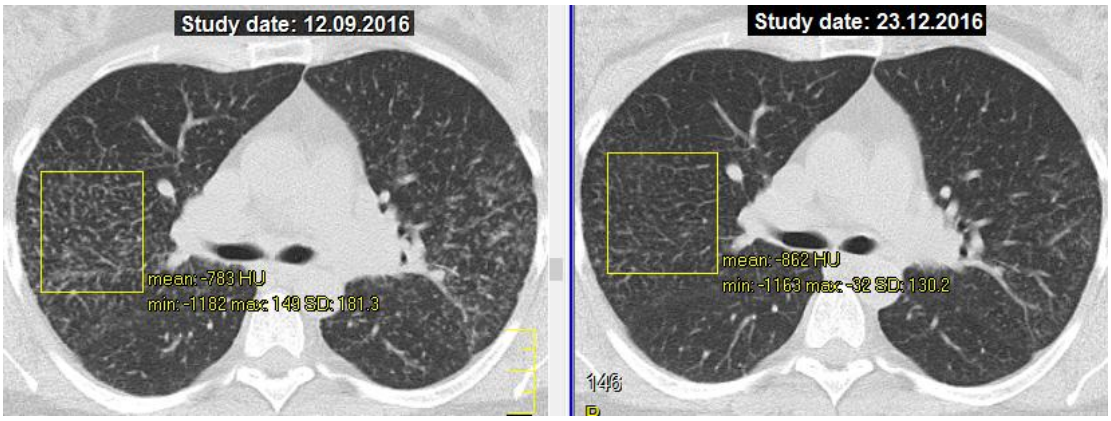


Рисунок 5.1. − КТ хворої К. (ЕМК 75021949), саркоїдоз органів дихання, II стадія; зліва − до призначення лефлуноміду, праворуч − через 3 міс. лікування лефлуномідом: зменшення щільності вузликової дисемінації легень (денситометрія паренхімі до лікування − (−698 HU), через 3 міс терапії − (−789 HU))

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Г., 1974 року народження, історія хвороби – ЕМК 71008180.

Діагноз саркоїдозу легень був встановлений у 2012 році за місцем проживання, верифікований біопсією легень. З 2012 року отримувала ГКС терапію, короткими курсами (3 – 5 місяців). У квітні 2014 року направлена в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.. Ф.Г. Яновського НАМН України». Встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, III стадія, прогресування.

Призначений метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів.

На наступних візитах спостерігалася повільна регресія процесу, проте при зниженні дози до 10 мг/добу з'явилися КТ-ознаки прогресування, в зв'язку з чим був доданий пентоксифілін у дозі 1200 мг на добу – без ефекту.

Під час проведення ГКС-терапії у хворої спостерігалася загальна слабкість, міалгії, болі в суглобах, підвищення рівня холестерину, АСТ, болі

в животі, за даними ФГДС – ерозії слизової шлунка. У відділенні ортопедії і травматології за місцем проживання встановлено діагноз – остеопороз.

Прийнято рішення поступово відмінити метилпреднізолон та призначити метотрексат у дозі 10 мг на тиждень. Рекомендовано: перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводити моніторинг кількості лейкоцитів і тромбоцитів в крові, концентрації АсАТ, АлАТ, білірубіну та креатиніну. На фоні 6 місяців терапії метотрексатом – регресія процесу за даними КТ ОГП, через рік терапії – стабілізація, різке підвищення показників функції печінки більше ніж в три рази. Метотрексат був замінений на лефлуномід 20 мг на добу, щодня.

На час призначення лефлуноміду скарг не було. Об'єктивно стан задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 °С. ЧД – 15 у хв., ЧСС – 62 за хв. АТ – 108/68 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 5.2): білатерально в легенях, переважно в верхньо-середніх відділах визначаються численні дрібні вузлики. Лімфатичні вузли не збільшені (діаметром від 3 до 7 мм). У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз органів дихання, III стадія.

Бодіплетизмографія і спірометрія: TLC – 102,6 %, RV – 105,6 %, RV/TLC – 102,4 %, VC – 101,9 %, FVC – 95,6 %, FEV_1 – 96,5 % , FEV_1/FVC – 86,74 %.

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 60,6 % до належн.

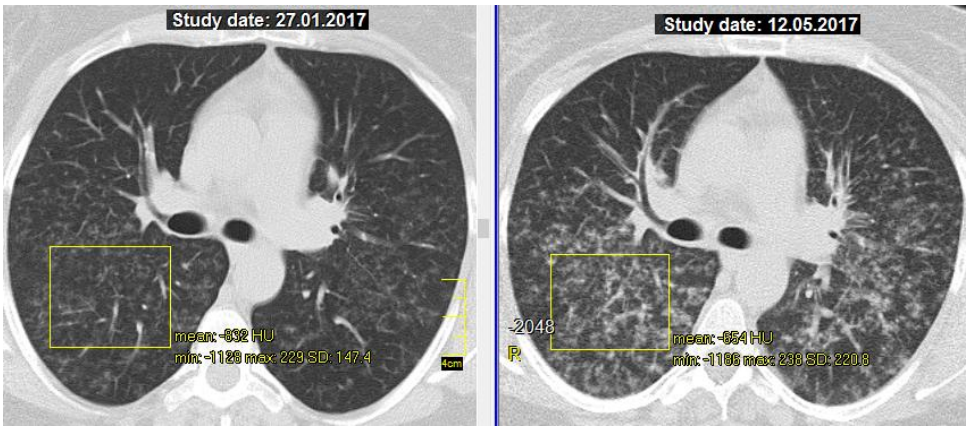


Рисунок 5.2 − КТ хворої Г. (ЕМК 77029192), саркоїдоз легень, II стадія; ліворуч − до призначення лефлуноміду, праворуч − через 3 міс. лікування лефлуномідом: значне збільшення щільності вузликової дисемінації легень (денситометрія паренхімі до лікування − (−768 HU), через 3 міс. терапії − (−604 HU))

Через три місяці пацієнтка приїхала на повторне обстеження. Скарги на нудоту після прийому препарату. Для зниження вираженості даної побічної дії, пацієнтка приймала лефлуномід по 10 мг 2 рази на добу. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми.

Об'єктивно: стан задовільний. Температура тіла – 36,6 °С. ЧДР – 16 у хв. ЧСС – 65 за хв. АТ – 110/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, шумів немає. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП (рис. 5.2): значне збільшення площі і щільності вузликової дисемінації легких. Висновок: саркоїдоз органів дихання, III стадія, прогресування.

Бодіплетизмографія: TLC – 86,8 %, RV – 87,9 %, RV/TLC – 100,7 %, VC – 87,1 %, FEV_1 – 84,7 %, FVC – 84,3 %, FEV_1/FVC – 86,26 %. Зниження показників вентиляційної функції легень.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 60,3 % – без динаміки.

У зв'язку з прогресуванням захворювання, лікування лефлуномідом було припинено, призначений метотрексат, який продемонстрував досить

високу ефективність у лікуванні хворих, що мають протипоказання до проведення ГКС-терапії. Препарат призначений в дозі 12,5 мг одноразово на тиждень, підшкірно, для зменшення впливу препарату на печінку. Рекомендовано проводити обстеження крові на рівень АлАТ, креатиніну, кількість лейкоцитів і тромбоцитів. Наступний візит призначений через 3 міс.

Висновок

Монотерапія лефлуномідом хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС була успішною у 7 з 14 пацієнтів (50 %), у 2 хворих спостерігалася стабілізація процесу (14,3 %), у 4 пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом зазначалося прогресування захворювання (28,6 %).

Лефлуномід характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів препарату склала 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ТА СЕРЙОЗНИМИ ПОБІЧНИМИ ЕФЕКТАМИ ГКС-ТЕРАПІЇ

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 в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням (11 пацієнтів), цукрового діабету II типу (10), ожиріння II–III ступеня – індекс маси тіла > 35 (5), виразкової хвороби шлунка (1).

У 6 випадках метотрексат був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу, що є протипоказанням для подальшого застосування ГКС.

Остеопороз був діагностований у 6 жінок у віці 47 років і старше. Захворювання клінічно проявлялося болями в ділянці нирок, крижі, у кульшових та інших великих суглобах, а також у м'язах. Спочатку болі турбували тільки при фізичних навантаженнях, у подальшому вони набували більш стійкий, часто цілодобовий характер. Діагноз остеопорозу був підтверджений у спеціалізованих ортопедичних установах на підставі рентгенологічних даних, а також за результатами денситометрії кісток. Хворим була призначена специфічна терапія.

Клінічні ознаки саркоїдозу спостерігалися у 26 пацієнтів, у 7 випадках діагноз був встановлений після проведення профілактичного рентгенологічного обстеження. Задишка під час виконання звичайного фізичного навантаження відзначалася у 20 хворих, сухий або

малопродуктивний кашель – у 12, загальна слабкість – у 22, артралгії – у 5, субфебрильна температура тіла – у 3.

Діагноз саркоїдозу був встановлений на підставі наявності у хворих високоспецифічних симптомів при проведенні КТ органів грудної порожнини: двостороння прикоренева лімфаденопатія спостерігалася у всіх випадках, збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів паратрахеальної групи праворуч і в області аорто-пульмонального вікна відзначалося у 18 пацієнтів, ретикуло-вузликових (рис. 6.1) і вузликовий патерни ураження паренхіми легень із перилімфатичним розподілом вузликів спостерігалися у 32 хворих.

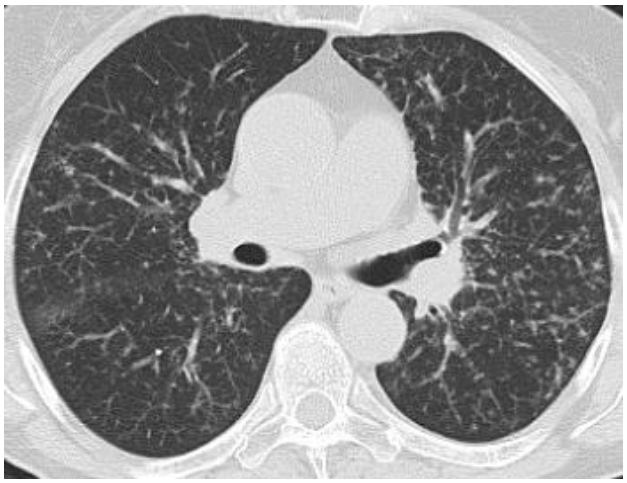


Рисунок 6.1. – КТ хворої К., 67 років: саркоїдоз II стадії. Ретикуло-вузликовий патерн ураження паренхіми з перилімфатичним розподілом вузликів вздовж бронхо-судинних пучків і в між часточкових перетинках.

Атипові КТ-прояви саркоїдозу були виявлені в 10 випадках: ділянки консолідації – у 6 пацієнтів (рис. 6.2), легеневі вузли – у 3, дифузне зниження прозорості паренхіми за типом матового скла – у 1 (рис. 6.3).

Рисунок 6.2. – КТ хворого Л., 39 років: саркоїдоз II стадії. Ділянка консолідації в S4 лівої легені.

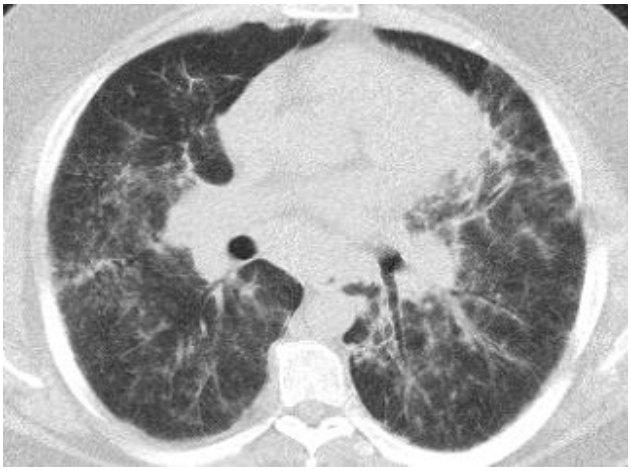


Рисунок 6.3. – КТ хворого С., 38 років: саркоїдоз II стадії. Дифузне зниження прозорості паренхіми легких по типу «матового скла».

Разом із тим атипові КТ-ознаки у всіх випадках поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами і в зв'язку з цим не вимагали застосування додаткових методів дослідження.

Рівень іонізованого кальцію в крові склав в середньому (1,28 ± 0,02) ммоль/л, при цьому гіперкальціємія (1,32 ммоль/л і вище) спостерігалася у 7 випадках (21,2 %).

За даними бодіплетизмографії, середня величина загальної ємності легень (TLC) склала (85,9 ± 3,4) %, залишкового об'єму (RV) – (77,9 ± 10,9) %. Зменшення TLC < 80 % від належної величини спостерігалося у 10 пацієнтів (30,3 %), зменшення RV < 80% – у 12 (36,4 %). Таким чином, у середньому у кожного третього хворого відзначалися рестриктивні порушення вентиляційної функції легень.

Життєва ємність легенів (VC) склала в середньому (92,8 ± 2,7) %, форсована життєва ємність (FVC) – (90,5 ± 2,9) %, об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) – (87 , 3 ± 3,2) %, індекс Генслера (FEV_1/FVC) – (81,4 ± 1,8) %. Слід зазначити, що у 5 пацієнтів (15,2 %) показники FVC і FEV_1 були менше 80 %, однак це не було свідченням порушень бронхіальної прохідності, оскільки індекс Генслера у всіх пацієнтів перевищував 70 %. Зниження FVC і FEV_1, із найбільшою ймовірністю, є наслідком зменшення статичного показника – TLC.

Показник дифузійної здатності легень DLCO склав у середньому (75,6 ± 2,3) %, при цьому в 5 випадках (15,2 %) DLCO був менше 70 %.

Всім пацієнтам був призначений метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, загальний і прямий білірубін, креатинін.

Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводили перед початком терапії, через 3 (візит 2 – V2) і 6 (візит 3 – V3) місяців лікувального періоду. На кожному візиті проводили клінічне обстеження, спірометрію, контролювали розвиток можливих побічних ефектів терапії.

У таблиці 6.1 представлені результати лікування.

Таблиця 6.1.

Результати терапії метотрексатом хворих із протипоказаннями до ГКС-терапії (n = 33)

Результати лікування	V2 (3 міс. терапії) у порівнянні з V1	V3 (6 міс. терапії) у порівнянні з V2
Клінічне вилікування із нормалізацією КТ-даних	–	10
Регресія	26	14
Стабілізація	6	6
Прогресування	1	3

Через 3 місяці терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (26 – 78,8 %) спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 6 випадках відзначена стабілізація процесу, у 1 пацієнта спостерігалося прогресування – збільшення поширеності і щільності вузликової дисемінації в паренхімі. Лікування хворих зі стабілізацією було продовжено в попередньому режимі, у хворого з прогресуванням доза метотрексату була збільшена до 15 мг / тиждень.

Через 6 місяців лікування у 10 пацієнтів (30,3 %) досягнуто клінічне виліковування зі зникненням КТ-ознак двосторонньої прикореневої і медіастинальної лімфаденопатії, вузликової дисемінації в паренхімі легень. Нормалізація КТ-даних означає зникнення скупчень саркоїдних гранульом у вигляді вузликів, вузлів і консолідацій, однак у більшості хворих гранульоми ще зберігаються в легенях на ультраструктурному рівні, недоступному для візуалізації радіологом [Veltkamp, 2014]. Припинення терапії на цьому етапі часто призводить до рецидивів саркоїдозу. У зв'язку з цим терапія хворих із клінічним вилікуванням була продовжена ще протягом 6 місяців, при цьому доза метотрексату залишалася попередньою (10 мг / тиждень).

У 14 пацієнтів (42,4 %) через 6 місяців терапії в порівнянні з попереднім візитом (V2) відзначалися ознаки регресії, лікування цих хворих було продовжено в колишньому режимі.

У 6 випадках на візиті 3 спостерігалася стабілізація процесу, в зв'язку з чим доза метотрексату була збільшена до 15 мг / тиждень.

У 3 пацієнтів із прогресуванням саркоїдозу поряд зі збільшенням дози метотрексату був додатково призначений препарат першої лінії пентоксифілін у максимальній дозі (1200 мг / добу).

У таблиці 6.2 представлена динаміка показників спірометрії і DLCO після 6 місяців лікування метотрексатом.

Таблиця 6.2.

Динаміка показників ФЗД після 6-місячної терапії метотрексатом хворих із протипоказаннями до ГКС-терапії (M ± m, n = 33)

Показник	До лікування	Через 6 міс після лікування	t
VC (% до належн.)	92,8 ± 2,7	101,2 ± 2,7	2,20*
FVC (% до належн.)	90,5 ± 2,9	102,0 ± 3,4	2,58*
FEV_1 (% до належн.)	87,3 ± 3,2	96,9 ± 4,3	1,79
FEV_1/FVC (%)	81,4 ± 1,8	80,4 ± 2,1	0,36
DLCO (% до належн.)	75,6 ± 2,3	80,8 ± 1,6	1,86

Примітка. * – відмінності показників достовірні (p <0,05).

Як видно з таблиці, після лікування спостерігалося достовірне збільшення VC, що свідчило про зменшення рестриктивних розладів легеневої вентиляції. Вірогідне зростання FVC є наслідком зміни VC і не має відношення до динаміки стану бронхіальної прохідності, оскільки змін індексу FEV_1/FVC в процесі лікування не спостерігалося. У більшості хворих відзначалося поліпшення дифузійної здатності легень, однак зміна показника DLCO було статистично достовірним (t = 1,86).

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що застосування метотрексату в лікуванні хворих на саркоїдоз із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами

ГКС-терапії, було ефективним (досягнення клінічного лікування або регресії процесу) у 24 із 33 обстежених хворих (72,7 %).

В якості ілюстрації нижче наведено опис випадку регресії саркоїдозу легень на фоні лікування метотрексатом.

Клінічний випадок

Пацієнтка Ф., 1973 року народження, амбулаторна карта – ЕМК № 77014942.

У березні 2016 року під час профілактичного обстеження були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Пацієнтка була направлена в Інститут фтизіатрії і пульмонології для встановлення діагнозу. На підставі даних КТ ОГП хворій був встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений.

Проведено УЗД органів черевної порожнини – без патології, загальний аналіз крові – в межах норми. Пацієнтка проконсультована у офтальмолога – змін не виявлено.

Супутня патологія: ожиріння I ст.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 89 кг. Зріст – 170 см. Індекс маси тіла – 31. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 15 за хв. ЧСС – 82 за хв. АТ – 123/82 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5–1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Спірометрія: VC – 89,4 %, FEV_1 – 78,5 %, FVC – 91,6 %, FEV_1/FVC – 73,98 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Опис КТ ОГП: білатерально в легенях, більше в верхньо-середніх відділах визначаються множинні дрібні вузлики різних розмірів, у верхніх відділах вузлики зібрані в групи і невеликі ділянки консолідації паренхіми. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін (до 1,7 см),

паратрахеальні справа (до 1,6 см), біфуркаційні (2,3 см), парааортальні лімфатичні вузли. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, лімфатичних вузлів.

У зв'язку з тим, що у пацієнтки ожиріння, ГКС-терапія не показана.

Пацієнтці було призначено лікування: метотрексат по 10 мг 1 раз на день, 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень, проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У червні 2016 – клініко-рентгенологічне вилікування (рис. 6.4.).

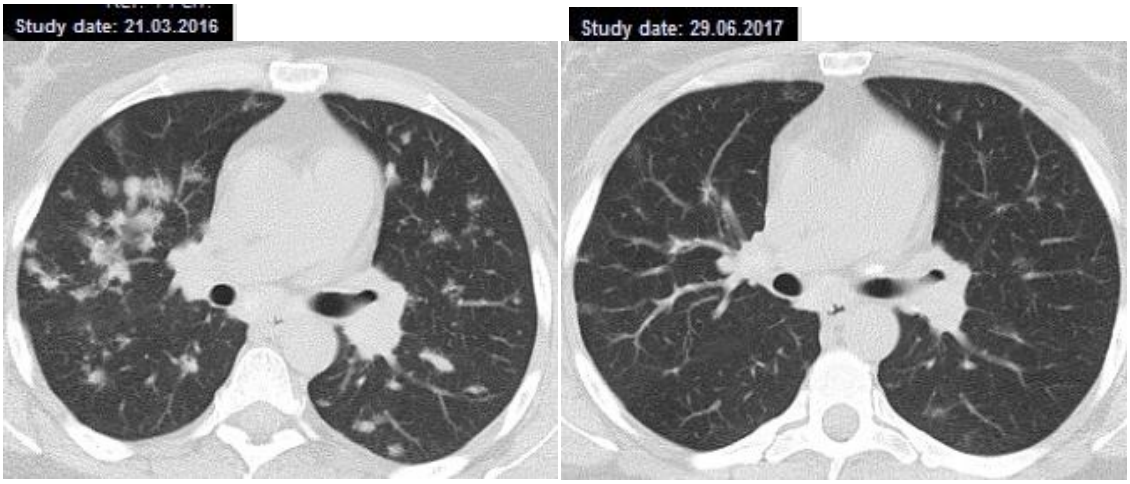


Рисунок 6.4. − КТ хворої Ф. (ЕМК 77014942), саркоїдоз легень, II стадія; зліва − до призначення метотрексату, праворуч − через 15 міс. лікування метотрексатом: повне відновлення пневматизації легень.

Хворій було рекомендовано продовжити прийом метотрексату по 5 мг добу протягом ще 6 місяців. Під час проведення терапії у хворої побічних дій від прийому метотрексату не спостерігалося. Показники АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Після закінчення терапії пацієнтці було рекомендовано продовжити диспансерне спостереження в Інституті пульмонології. Хвора приїжджала на

консультацію через 12 місяців: на КТ ОГП в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначалось.

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

Метотрексат був призначений 33 хворим на саркоїдоз легень II стадії, з них 20 жінок і 13 чоловіків у віці від 31 до 67 років Всі пацієнти приймали препарат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень.

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

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

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 (до візиту 2).

Результати оцінки ефективності представлені в таблиці 6.3.

Як видно з таблиці, регресія захворювання в результаті лікування метіпреднізолоном була досягнута у 80,9 % хворих, аналогічний показник у групі хворих, яким проводилася монотерапія метотрексатом, склав 78,8 %. Різниця частоти регресії процесу в обох групах пацієнтів було статистично достовірним (t = 0,26). У зв'язку з цим можна зробити висновок про те, що застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений

саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Таблиця 6.3.

Частота регресії, стабілізації та прогресування вперше виявленого саркоїдозу з ураженням паренхіми легенів через 3 місяці монотерапії метотрексатом і метил преднізолоном

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

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що застосування метотрексату в лікуванні вперше виявлених хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів, що мають протипоказання до проведення ГКС-терапії, дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного виліковування або регресії процесу в середньому у 73 % хворих .

Застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Нижче наведено опис клінічного випадку в якості ілюстрації порівняння ефективності та безпечності лікування саркоїдозу легень метилпреднізолоном та метотрексатом.

Клінічний випадок

Пацієнт Б., 1980 року народження, амбулаторна карта – ЕМК № 76008338.

У січні 2014 року під час профілактичного обстеження були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Пацієнт був направлений в Інститут фтизіатрії і пульмонології для встановлення діагнозу.

На момент огляду скарг не було.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 81 кг. Зріст – 193 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 15 за хв. ЧСС – 78 за хв. АТ – 118/76 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5–1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Спірометрія: VC – 93,6 %, FEV_1 – 100,4 %, FVC – 95,6 %, FEV_1/FVC – 86,01 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Опис КТ ОГП (рис. 6.5.): білатерально в легенях, більше в середніх відділах визначаються множинні дрібні вузлики на тлі посиленого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасточкових перетинок. Збільшені внутрігрудні лімфатичні вузли з обох сторін: бронхопульмональні (до 2,0 см), паратрахеальні (до 1,2 см). У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів.

Кальцій крові – 1,42 ммоль/л (норма 1,09–1,35 ммоль/ л).

Супутньої патології немає. Алергологічний анамнез не обтяжений. Не палить Професійних шкідливостей немає.

За результатами обстеження хворому було встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений. Проведено УЗД органів черевної порожнини – без значущої патології, загальний аналіз крові – в межах норми. Пацієнт оглянутий офтальмологом – змін не виявлено.

Так як на момент огляду скарг не було, а також функція зовнішнього дихання в нормі, пацієнту лікування не призначалося і було рекомендовано приїхати у клініку через три місяці.

При повторній консультації в НІФП у березні 2014 відзначено прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії. У хворого з'явилися скарги на підвищену стомлюваність, загальну слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, рідкий сухий кашель.

Пацієнту призначено метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця із подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів до досягнення дози 12 мг/добу. Призначена консультацію в НІФП через три місяці.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У червні 2015 – клініко-рентгенологічне вилікування (рис. 6.5.). Протягом 6 місяців, до жовтня 2015, хворий продовжував приймати метилпреднізолон у підтримуючій дозі (6 мг на добу).

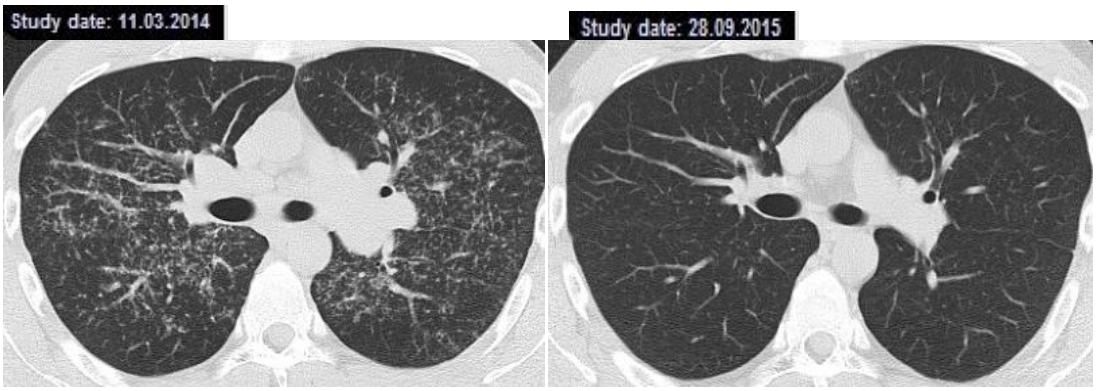


Рисунок 6.5. − КТ хворого Б. (ЕМК 76008338), саркоїдоз легень, II стадія; зліва − до призначення метилпреднізолону, праворуч − через 18 міс. лікування метилпреднізолоном: повне відновлення пневматизації легень.

Восени 2015 з'явилися скарги на болі в м'язах, загальну слабкість. В результаті обстеження хворого встановлено діагноз остеопороз на фоні ГКС-терапії. Ортопедом призначена специфічна терапія остеопорозу.

У лютому 2016 пацієнт звернувся за консультацією в НІФП НАМНУ зі скаргою на сухий кашель, який з'явився у січні 2016 року. Крім того, хворого продовжували турбувати болі в м'язах, загальна слабкість.

На КТ ОГП (рис. 6.6.): білатерально в легенях, більше в верхнє-середніх відділах визначаються дрібні вузлики розміром від 2 до 3 мм на тлі посиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасточкових перетинок. У середостінні помірно збільшені лімфатичні вузли бронхопульмональної, паратрахеальної та парааортальної груп від 5 мм до 10 мм. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів, в порівнянні з попереднім КТ ОГП – прогресування.

Спірометрія: VC – 93,7 %, FEV_1–89,3 %, FVC – 98,1 %, FEV_1/FVC – 74,39 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 68,9 % – незначне зниження.

Кальцій крові – 1,31 ммоль/л.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз легенів, II стадія, рецидив.

У зв'язку з тим, що у пацієнта остеопороз, ГКС-терапія не показана. Пацієнту було призначено наступне лікування: метотрексат по 10 мг 1 раз на день, 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступному візиті в червні 2016 (через 6 місяців) у хворого, за даними комп'ютерної томографії, виявлено незначне прогресування процесу. Клінічно відзначає поліпшення: не турбує сухий кашель, болі в м'язах.

Спірометрія: VC – 95,6 %, FEV_1 – 87,6 %, FVC – 97,3 %, FEV_1/FVC – 73,49 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 64,8 % – зниження показника в порівнянні з попереднім візитом.

Переносимість імуносупресивної терапії задовільна. Показники АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Пацієнту було рекомендовано збільшити дозу метотрексату до 15 мг на тиждень. Продовжити прийом фолієвої кислоти 5 мг 1 раз на тиждень, проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У грудні 2016 – клініко-рентгенологічне вилікування.

Скарг немає. Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 82 кг. Температура тіла – 36,4 °С. ЧДР – 16 за хв. ЧСС – 76 за хв. АТ – 123/82 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5 – 1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

На КТ ОГП (рис. 6.6.): в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначається. У середостінні лімфатичні вузли бронхопульмональної, паратрахеальної та парааортальної груп від 3 мм до 6 мм: не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми.

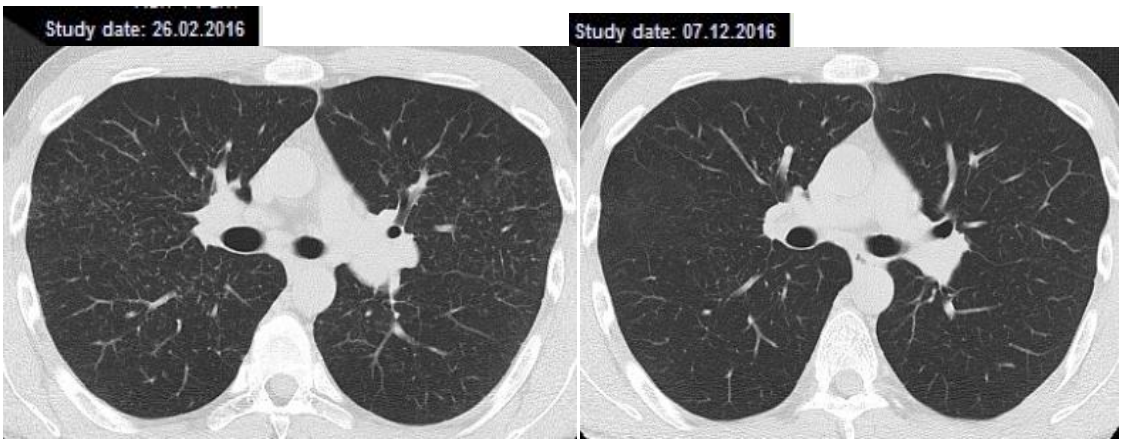


Рисунок 6.6. − КТ хворого Б. (ЕМК 76008338), саркоїдоз легень, II стадія; зліва − до призначення метотрексату, праворуч − через 10 міс. лікування метотрексатом: повне відновлення пневматизації легень.

Спірометрія: VC – 97,0 %, FEV_1 – 85,1 %, FVC – 101,5 %, FEV_1/FVC – 73,92 %. Вентиляційна функція легень не порушена, покращення показників у порівнянні з даними до початку терапії.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 73,0 % – в межах норми, покращення показника у порівнянні з даними до початку терапії..

Пацієнту рекомендовано продовжити прийом метотрексату по 10 мг на тиждень протягом ще 6 місяців.

Під час проведення терапії у хворого побічних дій від прийому метотрексату не спостерігалося. Показники АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Після закінчення терапії пацієнту було рекомендовано продовжити диспансерне спостереження в Інституті пульмонології. Пацієнт приїжджав на консультацію через 6 і 12 місяців. На КТ ОГП в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначалось.

У таблиці 6.4 представлені результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Таблиця 6.4.

Ефективність і переносимість азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих на саркоїдоз легенів 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.	%
1	2	3	4	5	6	7
Регресія	2	20,0	7	50,0	26	78,8
Стабілізація	–	–	2	14,2	6	18,2

Продовження таблиці 6.4.

1	2	3	4	5	6	7
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	–	–

Підсумовуючи отримані результати можна зробити висновок, що застосування азатіоприну (50 мг / добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної) в лікуванні хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід (20 мг / добу), 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 відрізняється 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 протягом 3 міс, серйозних побічних ефектів не спостерігалося.

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

6.1. Узагальнення результатів досліджень

Застосування метотрексату в дозі 10 мг / тиждень у вперше виявлених хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів, що мають протипоказання до проведення ГКС-терапії, дозволяє досягти до кінця 6-го

місяця лікувального періоду клінічного виліковування або регресії процесу в середньому у 73 % хворих.

Застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату протягом 3 міс терапії у хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС дозволяють зробити висновок, що використання азатіоприну (50 мг / добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної) в лікуванні хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід (20 мг / добу), 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 відрізняється 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 спостерігалося.

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

РОЗДІЛ 7
РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Метотрексат в якості монотерапії був призначений 14 хворим із резистентністю до попереднього лікування ГКС (9 жінок і 5 чоловіків у віці від 26 до 68 років). З них у 13 був діагностований саркоїдоз II стадії, у 1 – саркоїдоз III стадії.

У 2 пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність – відсутність будь-якого позитивного ефекту через 3 і 6 місяців лікування метилпреднізолоном у стартовій дозі 0,4 мг/кг/добу протягом першого місяця зі зменшенням дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця третього місяця і застосуванням в наступні 3 місяці комбінації метилпреднизолону (0,2 мг/кг/добу) із гідроксихлорохіном (400 мг/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. Клінічні симптоми (візит 1 – V1) спостерігалися у 13 пацієнтів: задишка під час виконання фізичного навантаження – у 9 хворих, непродуктивний кашель – у 6, загальна слабкість – у 7, артралгії – у 3. В одному випадку спостерігався безсимптомний перебіг захворювання.

При аналізі даних КТ, проведеної на візиті 1, типові для саркоїдозу ознаки двосторонньої прикореневої лімфаденопатії спостерігалися у 13 пацієнтів, у 8 випадках виявлена – медіастинальна лімфаденопатія – збільшення лімфатичних вузлів нижньої паратрахеальної групи праворуч і групи аорто-пульмонального вікна. У всіх пацієнтів відзначалися високоспецифічні для саркоїдозу ретикуло-вузликовий або вузликовий патерни ураження паренхіми з перилімфатичним розподілом вузликів. У

двох пацієнтів спостерігалося поєднання вузликового патерну з атиповими КТ-проявами саркоїдозу – ділянками консолідації паренхіми (рис. 7.1) і легеневими вузлами в комбінації із ділянками консолідації (рис. 7.2).

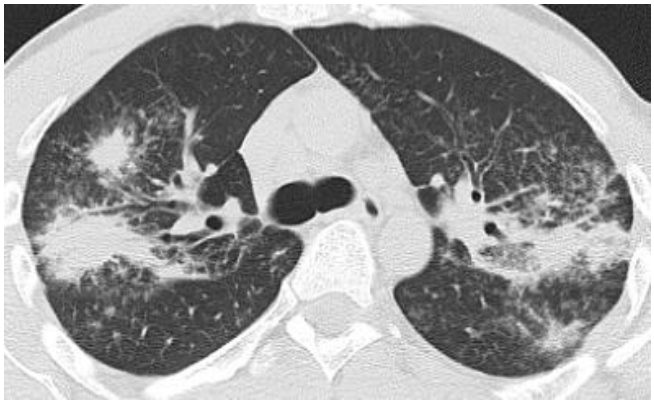


Рисунок 7.1. – КТ хворого Х., 26 років: саркоїдоз органів дихання II стадії. Двостороння вузликова дисемінація зі злиттям вузликів у ділянки консолідації в S3 обох легенів.

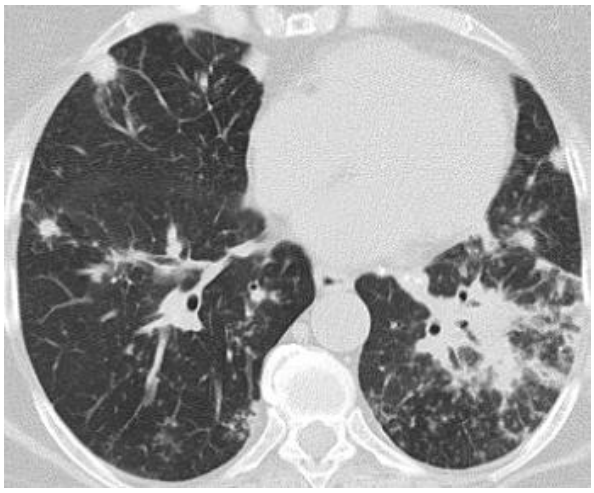


Рисунок 7.2. – КТ хворого Г., 68 років: саркоїдоз органів дихання II стадії. Вузликовий патерн ураження паренхіми в поєднанні з легеневими вузлами і ділянкою консолідації.

Гіперкальціємія (1,32 ммоль/л і вище) спостерігалася у 4 (28,6 %) пацієнтів, при цьому середньостатистичний рівень іонізованого кальцію в крові склав 1,28 ± 0,02 ммоль/л.

За даними бодіплетизмографії, середня величина TLC склала (93,1 ± 5,3) %, RV – (95,5 ± 7,2) %. Зменшення TLC < 80 % від належної величини спостерігалося у 2 (14,3 %) пацієнтів, зменшення RV < 80 % – у 3 (21,4 %), що є свідченням рестриктивних порушень легеневої вентиляції. Разом із тим у 3 випадках відзначалося збільшення RV від 115,4 до 137,0 % від належної величини, що вказує на наявність гіперінфляції легень внаслідок порушень бронхіальної прохідності.

VC склала в середньому (91,3 ± 5,4) %, FVC – (91,2 ± 5,0) %, FEV_1 – (80,7 ± 5,7) %, індекс FEV_1/FVC – (74,7 ± 2,0) %. Необхідно відзначити, що у 3 (21,4 %) пацієнтів спостерігалося зниження FVC < 80,0 %, у 5 (35,7 %) – зменшення FEV_1 < 80%, у 3 (21,4 %) – зменшення FEV_1/FVC < 70,0 %. Таким чином, щонайменше у 3 хворих із індексом Генслера < 70,0 % мали місце порушення бронхіальної прохідності, що не спостерігалося у пацієнтів із протипоказаннями до проведення ГКС-терапії.

Показник дифузійної здатності легень DLCO склав в середньому (73,1 ± 5,0) %, при цьому у 4 (28,6 %) пацієнтів DLCO був менше 70,0 %.

Всім пацієнтам було призначено лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень у поєднанні з фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиждень.

У таблиці 7.1 представлені результати лікування.

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 клінічне лікування з нормалізацією КТ-даних, у 3 хворих відзначалася регресія захворювання, у 6 – стабілізація процесу і у 4 – прогресування.

Таблиця 7.1.

Результати терапії метотрексатом хворих із резистентністю до ГКС-терапії (n = 14)

Результати лікування	V2 (3 міс терапії) у порівнянні з V1	V3 (6 міс терапії) у порівнянні з V2
Клінічне виліковування із нормалізацією КТ-даних	–	1
Регресія	2	3
Стабілізація	11	6
Прогресування	1	4

Таким чином, у 10 хворих (71,4 %) із КТ-ознаками стабілізації та прогресування лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень у вигляді монотерапії було неефективним. Надалі в лікуванні цих хворих застосовувалася комбінована терапія з використанням метотрексату і препаратів першої лінії.

Дані таблиці 7.2 показують динаміку показників спірометрії і DLCO після 6 місяців лікування метотрексатом.

Таблиця 7.2.

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 спостерігалося 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 помітних змін показників спірометрії і DLCO після лікування метотрексатом не встановлено .

Нижче представлений опис клінічного випадку ефективної монотерапії метотрексатом у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії.

Клінічний випадок.

Пацієнтка Ю., 1976 року народження, електронна амбулаторна карта ЕМК 78043012.

У липні 2014 року пацієнтка була направлена в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» на консультацію для встановлення діагнозу.

На момент огляду хвору турбували скарги на напади задухи, які виникали вдень 2–3 рази на добу та 1–2 рази на тиждень вночі, кашель із виділенням невеликої кількості слизового мокротиння, задишку при підйомі на 3–4-й поверх, загальну слабкість, підвищену втомлюваність.

Анамнез захворювання. Вперше напади задухи та сухий кашель з'явились у хворої у березні 2012 року. З даного приводу, кілька разів протягом року лікувалася в стаціонарі за місцем проживання. У листопаді 2013 року встановлено діагноз Бронхіальна астма, призначений серетид дискус 50/250 мкг 2 рази на добу, сальбутамол за потребою. Навесні 2014 року на профілактичному огляді виявлені зміни на рентгенограмі ОГП. Направлена в НІФП.

Пацієнтка була госпіталізована в НІФП НАМНУ. Історія хвороби № 3682.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Курила протягом 15 років по ½ пачки сигарет на день, останні 2 роки не курить. Протягом 3-х років працювала на швейній фабриці, після встановлення діагнозу бронхіальної астми змінила місце роботи. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнтки середнього ступеню важкості. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 75 кг. Зріст – 165 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 18 за хв. ЧСС – 64 за хв. АТ – 120/80 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, сухі хрипи білатерально. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Пацієнтці була зроблена КТ ОГП (рис. 7.3.). Опис КТ ОГП: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах – групи дрібних вузликів на фоні посиленого сітчасто-деформованого легеневого малюнка, місцями зливного характеру. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли збільшені з обох сторін: паратрахеальні та парааортальні до 1,2 см в діаметрі, бронхопульмональні – до 1,7 см в діаметрі. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів.

ЕКГ – ЕОС не відхилена. Синусовий ритм, ЧСС 66 в хв. Помірна гіпоксія міокарда.

Бодіплетизмографія: TLC – 102,0 %, RV – 130,2 %, VC – 89,4 %, FEV_1 – 51,3 %, FVC – 79,7 %, FEV_1/FVC – 55,72 %. Вентиляційна функція легень знижена за обструктивним типом.

Проба з сальбутамолом позитивна: +18,1 %

Дифузійна здатність легенів DLCO – 80,7 % – в межах норми.

Кальцій крові – 1,32 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л).

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

ФБС: Саркоїдоз трахеї і бронхів обох легень.

Гістологічне дослідження стінки бронха: в підслизовій визначається кілька епітеліоїдноклітинних гранульом із багатоядерними клітинами типу Пирогова-Лангханса, без некротичних змін. Дана морфологічна картина характерна для саркоїдозу.

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений.

Рекомендовано вдихати симбікорт 160/4,5 мкг 2 рази на добу, сальбутамол за потребою, приїхати на повторну консультацію через три місяці.

При повторній консультації в НІФП в жовтні 2014 за даними комп'ютерної томографії без суттєвої динаміки. Скарги на напади задухи, які турбують вдень 1–2 рази на добу, 1–2 рази на тиждень, кашель із виділенням невеликої кількості слизового мокротиння, задишку при підйомі на 3–4-й поверх, загальну слабкість, підвищену втомлюваність. У пацієнтки підвищився рівень кальцію в крові: кальцій крові – 1,36 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л), що говорить про прогресуванні процесу. Хворій був призначений метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів до досягнення дози 12 мг/добу. Призначена повторна консультація в НІФП через три місяці.

Через 3 місяці терапії за даними комп'ютерної томографії без суттєвої динаміки. Загальний стан пацієнтки покращився: зменшилася задишка, напади бронхіальної астми турбували 1–2 рази на місяць. Рівень кальцію в крові в нормі. За результатами спірометрії покращення показників вентиляційної функції легень.

Бодіплетизмографія: TLC – 97,6 %, RV – 111,1 %, VC – 91,8 %, FEV_1 – 67,1 %, FVC – 90,7 %, FEV_1/FVC – 64,03 %. Вентиляційна функція легень знижена за обструктивним типом.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 78,1 % – в межах норми.

У пацієнтки з'явилися болі в епігастральній ділянці. За даними ФГДС: множинні ерозії слизової оболонки шлунка.

Дозу метилпреднизолона рекомендовано продовжити знижувати до 8 мг на добу, до лікування додати омепразол.

На наступному візиті, в квітні 2015 року, за даними комп'ютерної томографії – без динаміки. Загальний стан хворої без змін. Пацієнтці було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном в попередній дозі та додати гідроксихлорохіну сульфат по 200 мг 2 рази на добу.

На наступний візит пацієнтка приїхала в вересні 2015. Незважаючи на проведену протягом року ГКС-терапію регресії захворювання, за даними комп'ютерної томографії, не було (рис. 7.3.).

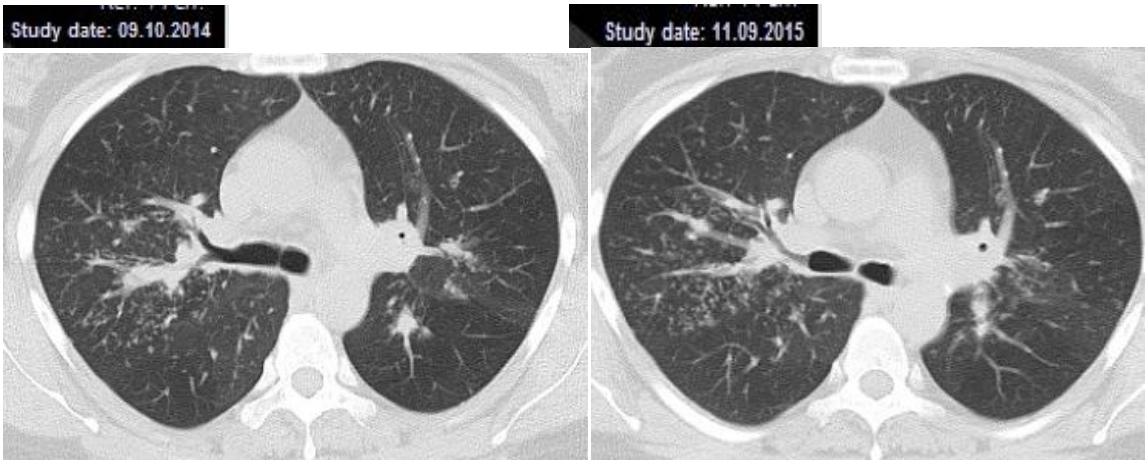


Рисунок 7.3. − КТ хворої Ю. (ЕМК 78043012), саркоїдоз легень, II стадія; зліва − до призначення метилпреднізолону, праворуч − через 11 міс. лікування метилпреднізолоном: без суттєвої динаміки.

Бодіплетизмографія: TLC – 101,0 %, RV – 115,4 %, VC – 94,8 %, FEV_1 – 65,8%, FVC – 90,6 %, FEV_1/FVC – 62,74 %. Вентиляційна функція легень знижена за обструктивним типом.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 88,5 % – в межах норми.

Кальцій крові – 1,30 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л).

У зв'язку з резистентністю до ГКС-терапії пацієнтці був призначений препарат другої лінії – метотрексат в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові

на концентрацію АлАТ (з або без АСТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП призначена через 3 місяці.

На наступному візиті, в грудні 2015 року, спостерігалася регресія саркоїдозу за результатами КТ ОГП.

У березні 2016 – клініко-рентгенологічне вилікування.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 77 кг. Зріст – 165 см. Температура тіла – 36,4 ° С. ЧДР – 16 за хв. ЧСС – 67 за хв. АТ – 123/82 мм рт ст. Дихання жорстке. Тони серця ритмічні, приглушені. Набряків немає.

На КТ ОГП (рис. 7.4): в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначається. У середостінні лімфатичні вузли бронхопульмональної, паратрахеальної і парааортальної груп від 3 мм до 6 мм: не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми.

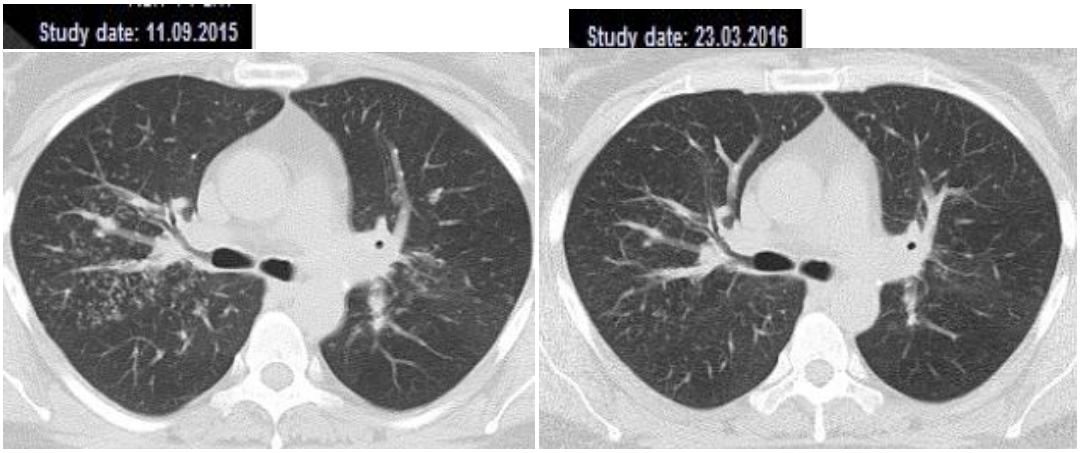


Рисунок 7.4. − КТ хворого Ю. (ЕМК 78043012), саркоїдоз легень, II стадія; зліва − до призначення метотрексату, праворуч − через 6 міс. лікування метотрексатом: відновлення пневматизації легень.

Спірометрія: VC – 87,9 %, FEV_1 – 69,8 %, FVC – 86,9 %, FEV_1/FVC – 69,43 %. Вентиляційна функція легень знижена за обструктивним типом.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 75,2 % – в межах норми.

Пацієнтці було рекомендовано продовжити прийом метотрексату в дозі 10 мг на тиждень протягом ще 6 місяців.

Під час проведення терапії у хворої побічних дій від прийому метотрексату не спостерігалося. Спостерігалось незначне підвищення рівня АлАТ, АсАТ в крові, яке не потребувало лікування. Показники креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Після закінчення терапії пацієнтці було рекомендовано продовжити диспансерне спостереження в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Пацієнтка приїжджала на консультацію через 12 і 24 місяці. На КТ ОГП в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначається.

Нижче представлено опис клінічних випадків неефективної монотерапії метотрексатом.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Г., 1947 року народження, електронна амбулаторна карта ЕМК 72004110.

У липні 2014 року пацієнтка була направлена в НІФП НАМНУ на консультацію для встановлення діагнозу.

На момент огляду турбували скарги на сухий кашель, задишку при швидкій ходьбі, пітливість, загальну слабкість, підвищену втомлюваність.

Анамнез захворювання. З серпня 2012 року турбує сухий кашель. З січня 2013 року пацієнтка стала помічати задишку при фізичному навантаженні, яка поступово наростала. Протягом 2013–2014 рр. кілька разів лікувалася в стаціонарі за місцем проживання з діагнозом хронічний бронхіт, пневмонія. Антибактеріальна терапія – без ефекту. Пацієнтка була обстежена в протитуберкульозному диспансері: росту МБТ не виявлено. Направлена на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Пацієнтка була госпіталізована в НІФП НАМНУ. Історія хвороби № 3731.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Протягом 10 років працювала на підприємстві в контакті з розчинами аміаку, формаліну. Останні 20 років професійних шкідливих не було. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5°С. ЧДР – 18 за 1 хв. ЧСС – 88 за 1 хв. АТ – 130/80 мм рт ст. Дихання ослаблене везикулярне, сухі хрипи білатерально. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: в середніх відділах обох легень визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні, біфуркаційні і парааортальні лімфатичні вузли. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів і лімфатичних вузлів.

ЕКГ – ЕОС не відхилена. Синусовий ритм, ЧСС 60 за 1 хв. Помірна гіпоксія міокарду.

Бодіплетизмографія: TLC – 83,7 %, RV – 137,5 %, VC – 55,1 %, FEV_1 – 39,8 %, FVC – 51,5 %, FEV_1/FVC – 65,8 %. Помірні порушення вентиляційної функції легень за змішаним типом.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 75,5 % – в межах норми.

Кальцій крові – 1,36 ммоль/л.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

ФБС: Двосторонній дифузний бронхіт II ст. запалення, ендоскопічні ознаки збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

При дослідженні промивних вод бронхів ріст патогенної мікрофлори не виявлено.

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз легенів, II стадія, вперше виявлений.

Призначений метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У березні 2015 року самостійно припинила прийом метилпреднізолону.

У травні 2015 при плановому огляді в НІФП за результатами КТ встановлено прогресування процесу. Призначений повторний курс ГКС-терапії: метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів.

Через 3 місяці терапії за даними комп'ютерної томографії – регресія процесу (рис. 7.5 А) Дозу метилпреднізолону рекомендовано поступово знижувати до 8 мг на добу.

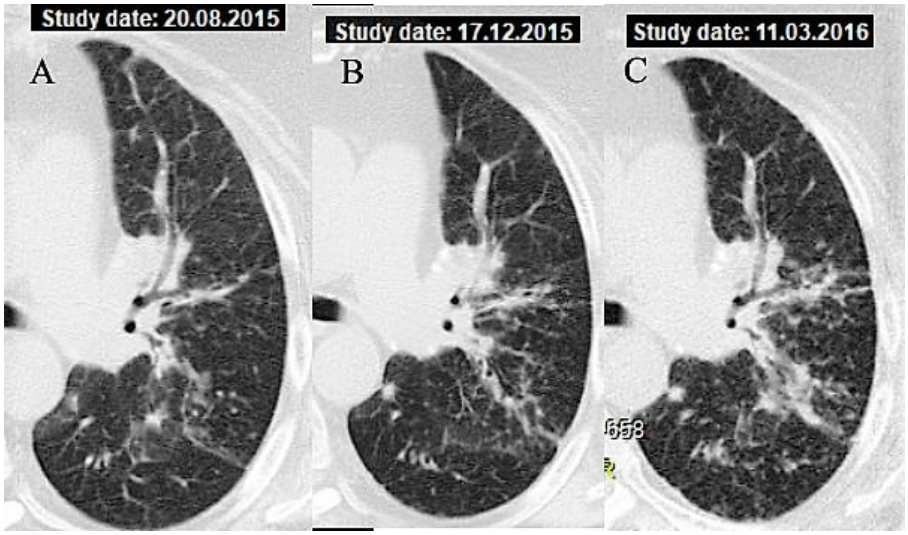


Рисунок 7.5. – КТ хворої Г., саркоїдоз II стадії. А – регресія після ГКС-терапії в дозі 0,4–0,2 мг/кг/добу; В – прогресування після зниження дози метилпреднізолону з 0,2 мг/кг/добу до 0,1 мг/кг/добу; С – прогресування після монотерапії метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень.

В грудні 2015 на фоні підтримуючої терапії ГКС відзначено прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії (рис. 7.5 В).

Спірометрія: VC – 74,9 %, FEV_1 – 57,6 %, FVC – 78,2 %, FEV_1/FVC – 61,3 %. Помірне порушення вентиляційної функції легень за змішаним типом.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 52,5 % – знижена.

У зв'язку з прогресуванням захворювання пацієнтці був призначений метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на вміст АлАТ, креатиніну, загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступному візиті в березні 2016 за даними комп'ютерної томографії встановлено прогресування саркоїдозу (рис. 7.5 С).

Спірометрія: VC – 53,1 %, FEV_1 – 42,0 %, FVC – 55,6 %, FEV_1/FVC – 62,91 %. Збільшення ступеню рестриктивних порушень легеневої вентиляції.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 51,1 % – знижена.

Враховуючи позитивний ефект метилпреднізолону в дозі 0,2 мг/кг/добу, пацієнтці була призначена комбінована терапія: метилпреднізолон 12 мг на добу і метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень.

Клінічний випадок 2

Пацієнт К., 1971 року народження, історія хвороби № 487.

У січні 2014 року у пацієнта при профілактичному огляді були виявлені зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. Пацієнт був направлений в НІФП НАМНУ для встановлення діагнозу.

На момент огляду турбували скарги на сухий кашель, пітливість і загальну слабкість.

Анамнез захворювання. З 2011 року при профілактичних оглядах виявляли зміни на рентгенограмі. Суб'єктивно відчував себе добре, скарг не було. У грудні 2013 роки з'явився сухий кашель, пітливість.

Пацієнт був госпіталізований в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» для верифікації діагнозу. Історія хвороби № 487

У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Ніколи не курив. Професійних шкідливостей немає і не було. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнта задовільний. Нормостенік. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5°С. ЧДР – 17 за 1 хв. ЧСС – 94 за 1 хв. АТ – 125/85 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 1–2 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Пацієнту була зроблена КТ ОГП. Опис КТ ОГП: в середніх відділах обох легень визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні, біфуркаційні і парааортальні лімфатичні вузли. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів II стадія.

ЕКГ – ЕОС не відхилена. Синусовий ритм, ЧСС 82 за 1 хв. Помірна гіпоксія міокарду.

Спірометрія: VC – 113,0 %, FEV_1 – 102,0 %, FVC – 106,0 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Кальцій крові – 1,41 ммоль/л.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

ФБС: ендоскопічні ознаки збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. При дослідженні промивних вод бронхів росту патогенної мікрофлори не виявлено.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз легенів, II стадія, вперше виявлений.

Призначений метилпреднізолон у дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів.

На візиті через 6 міс (19.06.2014) за даними комп'ютерної томографії спостерігалася регресія процесу (рис. 7.6А).

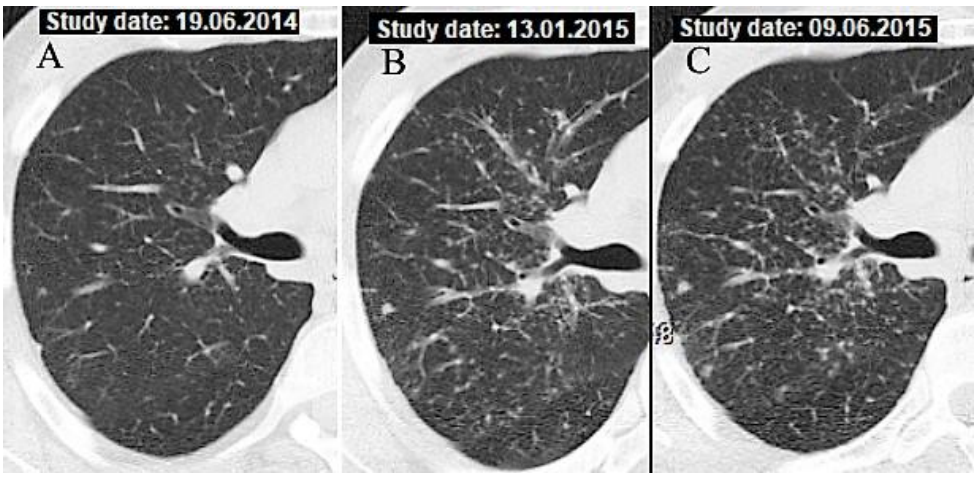


Рисунок 7.6. – КТ хворої К., саркоїдоз II стадії. А – регресія після ГКС-терапії в дозі 0,4 –0,2 мг/кг/добу; В – прогресування після зниження дози метилпреднізолону з 0,2 мг/кг/добу до 0,1 мг/кг/добу; С – відсутність динаміки (стабілізація) після монотерапії метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень.

У січні 2015 після зниження дози до рівня підтримуючої (6 мг/добу) було прогресування захворювання (рис. 7.6В).

Бодіплетизмографія: TLC – 96,1 %, RV – 85,8 %, VC – 102,0 %, FEV_1 – 100,6 %, FVC – 102,0 %, FEV_1/FVC – 75,3 %. Вентиляційна функція легень не порушена, незначне зниження показників у порівнянні з першим візитом.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 86,5 % – в межах норми.

У зв'язку з прогресуванням захворювання на фоні підтримуючої терапії ГКС пацієнту був призначений препарат другої лінії – метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ, креатиніну, загальний аналіз крові кожні 4 тижні.

На візиті через 6 місяців (09.06.2015) за даними комп'ютерної томографії динаміки процесу не було (рис. 7.6 С).

Пацієнту була призначена комбінована терапія: метилпреднізолон 12 мг на добу і метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень із моніторингом кількості в крові лейкоцитів, тромбоцитів, АлАТ і креатиніну.

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (71,0 %) є неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

РОЗДІЛ 8
РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ТА МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ ВІДНОСНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Результати досліджень, викладені в розділі 7, показали, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (71,0 %) 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 застосування цього препарату в поєднанні з ГКС в низьких дозах [24]. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз із відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

Комбінована терапія була призначена 35 хворим із відносною резистентністю до попереднього лікування ГКС, у яких прогресування або стабілізація процесу відбулася 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. З метою профілактики побічних ефектів препарату (нудота, діарея, підвищення рівня АлАТ в крові) на наступний день після прийому метотрексату хворим призначали фолієву кислоту в дозі 5 мг. Метилпреднізолон застосовували в

дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії.

Після досягнення клінічного виліковування з нормалізацією КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 місяців терапії) лікування 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.

У таблиці 8.1 представлені клінічні прояви саркоїдозу до початку комбінованої терапії, які спостерігалися у 25 пацієнтів (71,4 %).

Таблиця 8.1.

Клінічні прояви саркоїдозу у хворих із резистентністю до ГКС-терапії (n = 35)

Симптом	Частота симптому	
	абс.	%
Кашель – сухий з незначною кількістю харкотиння	6 2	17,1 5,7
Задишка – Під час виконання звичного фізичного навантаження при незначному навантаженні	14 2	40,0 5,7
Загальна слабкість – незначна значна	5 2	14,3 5,7
Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр	1	2,9
Артралгії	2	5,7
Міалгії	3	8,6

З таблиці видно, що найбільш частим симптомом була задишка під час виконання звичного та незначного фізичного навантаження (45,7 % хворих). Також часто спостерігалися сухий і малопродуктивний кашель (22,9 %), загальна слабкість (20,0 %). Міалгії (8,6 %), не характерні для хворих на вперше виявлений саркоїдоз, із найбільшою ймовірністю, можна розглядати як побічний ефект попередньої тривалої ГКС-терапії.

Аналіз результатів першого етапу терапії (3 місяці лікування), включаючи дані КТ, показав досить високу ефективність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону – у 27 (77,1 %) пацієнтів спостерігалася регресія процесу, в 8 випадках (22,9 %) 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 легенів. Дослідження проводили на 1-му візиті і через 3 місяця лікування.

Таблиця 8.2.

Динаміка щільності паренхіми легень у процесі комбінованої терапії (M ± m)

Показник	1 Група здорових (n= 18)	2 Група хворих до лікування (n= 35)	3 Група хворих через 3 міс. лікування (n= 35)	p
Коефіцієнт поглинання, HU прикоренева зона правої легені	–903,8± 5,6	–759,9 ± 14,5	813,9 ± 12,4	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$

Контрольну групу склали особи, обстежені в період з 2009 по 2015 роки методом КТ за підозрою на різні патологічні процеси в легенях і визнані здоровими. Результати представлені в таблиці 8.2.

Як видно з таблиці, в період до призначення комбінованої терапії у хворих спостерігалося виражене зниження прозорості паренхіми легень за рахунок вузликової дисемінації. Через 3 місяця терапії коефіцієнт поглинання достовірно зменшився, що стало об'єктивним підтвердженням ефективності проведеного лікування.

Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень до і після 3-місячної терапії демонструють дані, представлені в таблиці 8.3.

Таблиця 8.3.

Динаміка показників вентиляційної функції і дифузійної здатності легень у хворих на саркоїдоз легень після 3 місяців комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном (M ± m, n = 35)

Показник	До лікування	Через 3 місяця лікування	t
1	2	3	4
VC (% до належн.)	91,0 ± 3,2	95,7 ± 2,8 ΔVC = +4,6 ± 1,7 t = 2,71*	1,10
FVC (% до належн.)	91,9 ± 3,3	96,1 ± 2,8 Δ FVC = +4,1 ± 1,5 t = 2,73*	0,97
FEV_1 (% до належн.)	81,7 ± 3,5	86,2 ± 3,2 ΔFEV_1 = +4,5 ± 1,6 t = 2,81*	0,95
FEV_1/FVC (%)	75,2 ± 1,8	76,9 ± 1,8 ΔFEV_1/FVC = +1,7 ± 0,9 t = 1,88	0,67
DLCO (%до належн.)	71,3 ± 2,6	72,7 ± 2,6 ΔDLCO = + 1,4 ± 0,6 t = 2,33*	0,38

Примітка. * – різниця статистично достовірна ($p < 0,05$)

З таблиці видно, що показники VC, FVC, FEV_1, FEV_1/FVC та DLCO знаходилися в межах норми. Разом із тим, після 3 місяців лікування спостерігалося покращення цих показників. При цьому динаміка всіх показників, за даними методу оцінки сполучених середніх величин, за винятком ΔFEV_1/FVC, була статистично достовірною.

На підставі отриманих даних ретроспективно можна зробити висновок, що у хворих до призначення комбінованої терапії спостерігалися незначні порушення легеневої вентиляції за рестриктивним типом (зменшення VC) і зменшення дифузійної здатності легень (зменшення DLCO).

Динаміка показників ФЗД також є підтвердженням ефективності проведеної комбінованої терапії.

Оцінка 12-місячного курсу комбінованого лікування метотрексатом і метилпреднізолоном проведена у 18 хворих. Результати представлені в таблиці 8.4.

Таблиця 8.4.

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

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

Результати показали досить високу ефективність комбінованої терапії – у 12 (66,7 %) пацієнтів досягнуто клінічне виліковування з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим у 6 пацієнтів ефекту від проведеного лікування не спостерігалося, тобто у цих пацієнтів, поряд із відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату. При цьому один із них (з прогресуванням процесу) був віднесений до категорії хворих прогресуючим саркоїдозом, лікування яких є однією з найсерйозніших проблем у веденні хворих на саркоїдоз легенів.

Прогресуючий саркоїдоз легенів (Advanced pulmonary sarcoidosis) спостерігається не менш ніж у 5,0–6,0 % всіх хворих на саркоїдоз органів дихання [3, 120, 294, 295]. Якщо із загального числа хворих виключити випадки саркоїдозу I стадії (ізольована прикоренева лімфаденопатія), то частота прогресуючого саркоїдозу у хворих із ураженням паренхіми легенів (II і III стадії) зростає до 12,0–15,0 % [6, 296].

Прогресуючий саркоїдоз легенів тривалий час може протікати з мінімальними клінічними проявами і лише на етапі розвитку поширеного фіброзу легенів із грубими порушеннями архітектури легень із формуванням тракційних бронхоектазів і стенозів повітроносних шляхів (IV стадія – End stage sarcoidosis) розвивається важка респіраторна недостатність [120].

Нижче представлено опис випадку прогресуючого саркоїдозу легенів внаслідок резистентності до ГКС і метотрексату.

Клінічний випадок 1

Пацієнт С., (історія хвороби ЕМК 70019345), 1988 року народження, спрямований на консультацію в НІФП НАМНУ зі скаргами на сухий кашель, підвищену втомлюваність, пітливість, загальну слабкість.

Анамнез захворювання. У 2011 році пацієнтові за даними КТ ОГП встановлений діагноз саркоїдозу органів дихання I стадії. Лікування проводилось хлорохіном у дозі 250 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців. Рентгенологічний контроль результатів лікування не проводився. Зі слів

хворого, скарг на момент встановлення діагнозу і після завершення терапії не було.

У грудні 2013 року з'явився сухий кашель. При рентгенологічному дослідженні виявлена двостороння дрібновогнищева дисемінація, збільшення прикореневих лімфатичних вузлів білатерально. Пацієнту було призначено метилпреднізолон по 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим зниженням дози по 2 мг в 2 тижні до повної відміни (в серпні 2014 року). Загальна тривалість ГКС-терапії склала 7 місяців. На фоні лікування припинив турбувати кашель. Рентгенологічний контроль із невідомих причин не проводився.

У лютому 2015 після переохолодження підвищилася температура тіла до 38 °С, з'явився сухий кашель, стала турбувати задишка при фізичному навантаженні. Хворий був госпіталізований в стаціонар за місцем проживання. В результаті проведеного обстеження (загальноклінічні методи, КТ ОГП, бронхоскопія) був встановлений діагноз: негоспітальна пневмонія середньої частки правої легені, нетяжкий перебіг; саркоїдоз органів дихання, II стадія. Після проведення антибактеріальної терапії був призначений метилпреднізолон 32 мг на добу, який пацієнт почав приймати 24 лютого 2015.

Анамнез життя. У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Ніколи не курив. Професійних шкідливостей немає і не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Супутніх захворювань немає. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає.

Об'єктивно: загальний стан пацієнта задовільний. Гіперстенік. Шкіра і видимі слизові оболонки без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 100 кг, зріст – 180 см. Температура тіла – 36,8 °С. ЧДР – 19 за хв. ЧСС – 84 за хв. АТ – 134/80 мм рт ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 2–4 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП від 06.03.2015 (рис. 8.1 а) – права легеня, аксіальний зріз на рівні біфуркації трахеї; на всіх наступних рисунках представлені ідентичні зрізи, що дозволяють об'єктивно оцінити динаміку процесу): в середніх відділах лівої легені – нечисленні дрібні вузлики, праворуч – дрібні вузлики у великій кількості, поодинокі – більші; ділянку консолідації в S4 справа; значно збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні праворуч, біфуркаційні, парааортальні. Висновок: саркоїдоз легенів, II стадія.

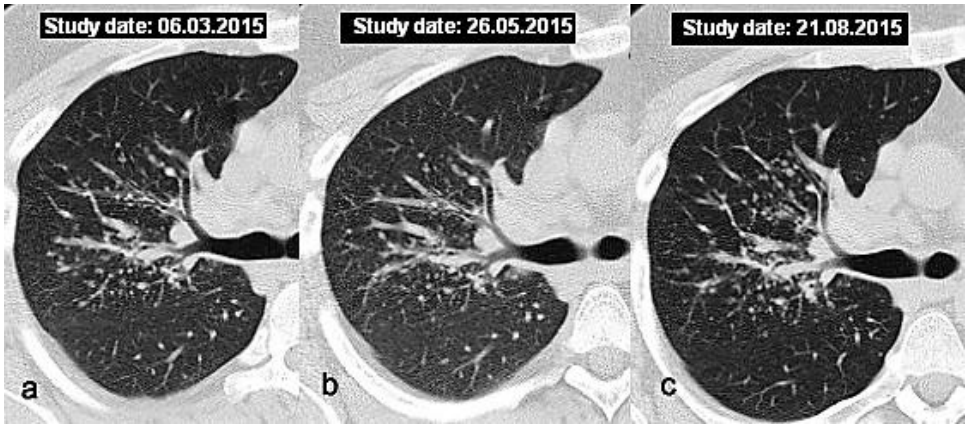


Рисунок 8.1. – КТ хворого С., саркоїдоз органів дихання, II стадія.

а – первинне (в НІФП) обстеження, призначений метилпреднізолон 32 мг/добу протягом 1 місяця з подальшим зниженням дози до досягнення 16 мг/добу до кінця третього місяця;

b – візит 2: фаза стабілізації, продовжена терапія метилпреднізолоном по 16 мг/добу без зниження дози, до лікування доданий гідроксихлорохін по 200 мг 2 рази на добу;

с – візит 3: фаза стабілізації, призначена комбінована терапія метотрексатом по 10 мг/тиждень і метилпреднізолоном по 12 мг/добу.

Проведена ФБС: ознаки перибронхіального здавлення бронхів обох легень зі звуженням просвіту до II ступеня. Взята біопсія слизової оболонки бронхів і паренхіми легенів.

Результати гістологічного дослідження біоптату: довгостроково існуючий саркоїдоз із явищами фіброзу попередніх гранульом.

УЗД органів черевної порожнини: ознаки помірної гепатомегалії, сольового діатезу.

Бодіплетизмографія: TLC – 95,1 %, RV – 115,3 %, RV/TLC – 117,1 %, VC – 89,0 %, FEV_1 – 90,3 %, FVC – 93,2 %, FEV_1/FVC – 81,4 %.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 100,1 %.

Кальцій крові – 1,30 ммоль/л.

Газовий склад крові: PaO_2 – 67 мм рт. ст., $PaCO_2$ – 39 мм рт. ст., SaO_2 – 93,0 %.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Хворому встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія.

Пацієнту було призначено лікування: метилпреднізолон по 32 мг/добу протягом 1 місяця з поступовим зниженням дози до 16 мг/добу до кінця 3 місяця.

Візит 2 (26 травня 2015 г.). Скарги на сухий кашель, загальну слабкість, підвищену стомлюваність. Переносимість терапії задовільна, небажаних явищ не було.

Дані фізикального обстеження: такі ж самі як і на першому візиті.

КТ ОГП від 26.05.2015 р (рис. 8.1b): без суттєвої динаміки.

Клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Відповідно до Уніфікованого протоколу «Саркоїдоз» [116] пацієнту було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 16 мг/добу без зниження дози, до лікування додати гідроксихлорохін по 200 мг 2 рази на добу.

Візит 3 (21 серпня 2015 г.). Хворий відмічає зменшення кашлю, однак продовжує турбувати загальна слабкість, підвищена втомлюваність. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було.

Дані фізикального обстеження без змін.

КТ ОГП від 21.08.2015 р. (рис. 9.1с): без динаміки.

Кальцій крові – 1,24 ммоль/л.

Бодіплетизмографія: TLC – 94,7 %, RV – 103,4 %, RV/TLC – 105,2 %, VC – 92,1 %, FEV_1 – 90,0 %, FVC – 92,3 %, FEV_1/FVC – 81,81 %: без динаміки.

DLCO – 91,6 % – в межах норми, однак дещо знижена в порівнянні з візитом 1.

Діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

З огляду на відсутність будь-яких позитивних змін у перебігу хвороби протягом 6 місяців ГКС-терапії, посилену гідроксихлорохіном на візиті 2, хворому була призначена (згідно з рекомендаціями WASOG [24]) комбінована терапія метотрексатом по 10 мг/тиждень і метилпреднізолон по 12 мг/добу в поєднанні з фолієвою кислотою по 5 мг/тиждень і моніторингом АлАТ, креатиніну і клітинного складу крові кожні 4 тижні.

Візит 4 (12 листопада 2015 г.). Скарги на сухий кашель, загальну слабкість. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Дані лабораторних аналізів у межах норми.

КТ ОГП від 12.11.2015 р (рис. 8.2 d): збільшення щільності вузликової дисемінації в прикореневих зонах – прогресування процесу.

З огляду на те, що максимальний ефект метотрексату зазвичай розвивається через 6 місяців його застосування, терапія була посилена тільки збільшенням дози метилпреднізолону до 16 мг/добу.

Візит 5 (15 лютого 2016 г.). Скарги на сухий кашель, загальну слабкість. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Дані лабораторних аналізів в межах норми.

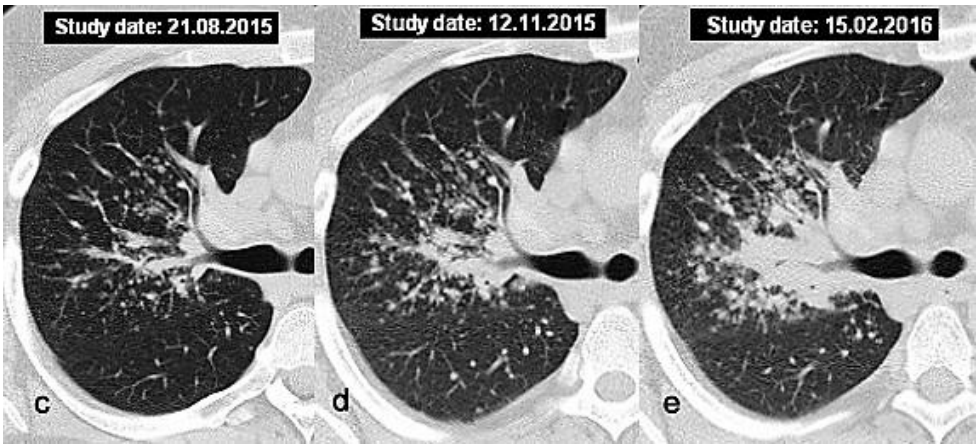


Рисунок 8.2. – КТ хворого С., саркоїдоз органів дихання, II стадія.
c – візит 3: фаза стабілізації, призначена комбінована терапія метотрексатом по 10 мг/тиждень і метилпреднізолон по 12 мг/добу.
d – візит 4: фаза прогресування, продовжено лікування метотрексатом по 10 мг/тиждень, доза метилпреднізолону збільшена до 16 мг/добу.
e – візит 5: фаза подальшого прогресування, доза метотрексату збільшена до 15 мг/тиждень у поєднанні з метилпреднізолоном по 16 мг/добу.

КТ ОГП від 15.02.2016 р. (рис. 8.2 e): збільшилися ознаки прогресування процесу – в прикореневій зоні спостерігається утворення ділянки консолідації.

Рекомендовано збільшити дозу метотрексату до 15 мг/тиждень, продовжити прийом метил преднізолону по 16 мг на добу.

Візит 6 (26 липня 2016 р.). Скарги на сухий кашель, загальну слабкість. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Дані лабораторних аналізів в межах норми.

КТ ОГП від 26.07.2016 р. (рис. 8.3 f): відмічається незначна регресія процесу – зменшення зони консолідації в правій прикореневій області.

Продовжено лікування метотрексатом по 15 мг/тиждень у поєднанні з метилпреднізолоном по 16 мг/добу.

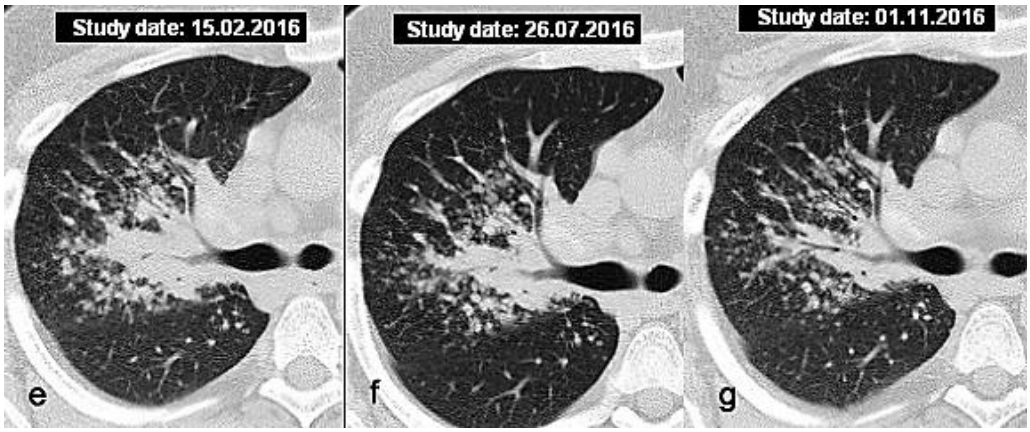


Рисунок 8.3. – КТ хворого С., саркоїдоз органів дихання, II стадія.
e – візит 5: фаза подальшого прогресування, доза метотрексату збільшена до 15 мг/тиждень у поєднанні з метилпреднізолоном по 16 мг/добу.
f – візит 6: фаза регресії, продовжено лікування метотрексатом по 15 мг/тиждень у поєднанні з метилпреднізолоном по 16 мг/добу.
g – візит 7: фаза стабілізації. Метотрексат відмінений, рекомендовано поступове зниження дози метилпреднізолону по 2 мг в два тижні до повної відміни, призначено лікування лефлуномідом (20 мг / добу).

Візит 7 (1 листопада 2016 р.). Скарги на рідкий сухий кашель, загальну слабкість. Переносимість терапії задовільна: небажаних явищ не було. Дані лабораторних аналізів в межах норми, незначне підвищення рівня АлАТ до 52 Од/л (норма – 0 – 40 Од/л).

КТ ОГП від 01.11.2016 р (рис. 9.4g): без суттєвої динаміки.

Бодіплетизмографія: TLC – 87,0 %, RV – 106,3 %, RV/TLC – 117,4 %, VC – 81,2 %, FEV_1 – 75,6 %, FVC – 77,8 %, FEV_1/FVC – 81,37 %: зниження показників порівняно з попередніми візитами.

DLCO – 87,4 %: в межах норми, зниження в порівнянні з попередніми візитами.

З огляду на відсутність позитивної динаміки в перебігу саркоїдозу, метотрексат був відмінений, рекомендовано поступове зниження дози метилпреднізолону по 2 мг в два тижні до повної відміни. Призначено

лікування лефлуномідом (20 мг/добу) – імуносупресант, який відрізняється від метотрексату механізмом фармакодинамічної дії. Рекомендований моніторинг АлАТ, креатиніну і клітинного складу крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП – через 3 місяці.

Поряд із резистентністю до ГКС й імуносупресанту, однією з причин прогресуючого перебігу саркоїдозу є пізня діагностика захворювання і, як наслідок, відсутність специфічної терапії. Найбільш часто це обумовлено встановленням помилкового діагнозу туберкульозу легенів і проведенням тривалої протитуберкульозної терапії. За нашими даними [7], частота помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень у хворих на саркоїдоз III стадії сягає 40,0 %.

Нижче представлений опис клінічного випадку прогресуючого саркоїдозу легенів, що розвинувся внаслідок грубої діагностичної помилки.

Пацієнтка Р. (історія хвороби № 006299), 1977 року народження, була направлена в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

Хвора скаржилася на задишку при ходьбі на відстань до 50 м по рівній місцевості, періодично відчуття печії за грудиною при фізичному навантаженні, набряклість гомілок і стоп у вечірній час, виражену загальну слабкість і швидку втомлюваність.

Анамнез захворювання. У 2003 році з'явилася загальна слабкість, швидка втомлюваність. При огляді гінекологом виявлена кіста лівого яєчника. Після детального обстеження було встановлено діагноз: високодиференційована аденокарцинома матки з поширенням на цервікальний канал. У жовтні 2003 року була проведена операція пангістеректомії, проведений курс хіміотерапії.

У лютому 2009 року при профілактичній флюорографії органів грудної порожнини було виявлено дисемінований процес в легенях. З урахуванням даних анамнезу була призначена біопсія легень, від якої хвора відмовилася.

У березні 2009 року пацієнтці проведена комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Висновок: дисемінований процес в легенях; збільшення лімфатичних вузлів середостіння. Більше даних за лімфогенний дисемінований туберкульоз в фазі інфільтрації.

На малюнку 8.4А представлений аксіальний зріз томограми на рівні правої легеневої артерії.

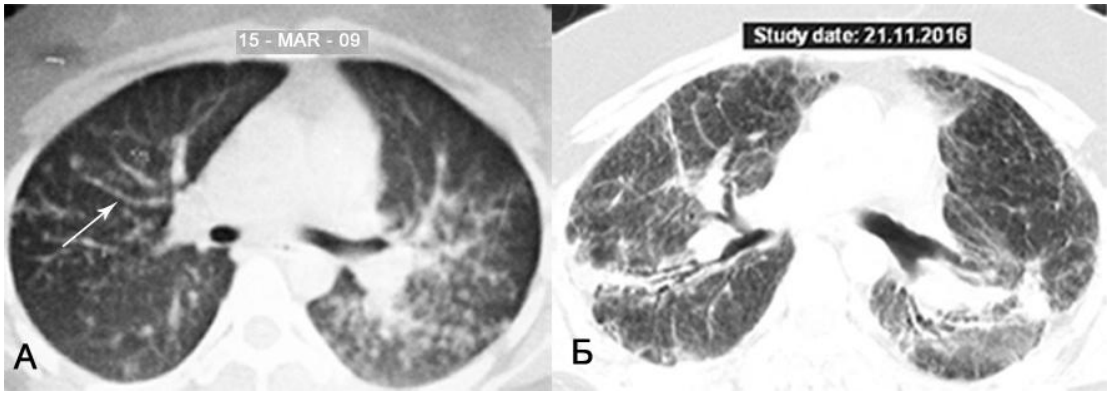


Рисунок 8.4. – КТ ОГП хворої Р., 1977 року народження. А – саркоїдоз II стадії: двостороння прикоренева лімфаденопатія, вузликова дисемінація з розподілом вузликів вздовж бронхо-судинних пучків із утворенням чоткоподібних потовщень (стрілка); Б – саркоїдоз IV стадії: поширений вогнищевий і інтерстиціальний фіброз легенів із тракціонними бронхоектазами.

Незважаючи на низьку якість зображення, отриманого з рентгенівської плівки, на малюнку присутні як мінімум дві високоспецифічні КТ-ознаки саркоїдозу – двостороння прикоренева лімфаденопатія і розподіл вузликової дисемінації уздовж бронхо-судинних пучків із утворенням чоткоподібних потовщень [3, 93]. Разом із тим хворій був встановлений помилковий діагноз дисемінованого туберкульозу легень, призначена протитуберкульозна

терапія, яка була відмінена лише через 1,5 (!) року в зв'язку з відсутністю позитивного ефекту.

Керуючись рекомендаціям фтизіатрів, пацієнтка щороку проходила рентгенівське обстеження, результати якого трактувалися як відсутність динаміки патологічних змін.

Істотне погіршення самопочуття хвора відмітила з червня 2016 року: посилилася задишка, стали турбувати періодичні болі за грудиною при фізичному навантаженні, з'явилася набряклість гомілок і стоп у вечірній час.

Анамнез життя. У дитинстві росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Професійних шкідливостей не було. Проживає в зоні радіологічного контролю. Алергічна реакція у вигляді ангіоневротичного набряку на пеніцилін. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Супутніх захворювань немає.

Об'єктивно: загальний стан середнього ступеня важкості. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага тіла – 65 кг, зріст – 169 см. Температура тіла – 36,5 °С. ЧДР – 17 за хв. ЧСС – 84 за хв. АТ – 107/76 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, над нижніми відділами легенів тріскучі хрипи. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Пастозність гомілок і стоп.

Комп'ютерна томографія (рис. 8.4 Б). Білатерально в легенях, більше в верхніх відділах, визначається значне посилення і сітчасто-коміркова деформація легеневого малюнка за рахунок інтерстиціального фіброзу, розширення і деформація бронхів у вигляді циліндричних бронхоектазів, ділянок обмеженого пневмофіброзу (в прикореневих зонах). Розширені гілки легеневої артерії до 4-го порядку. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені, деякі з кальцінатами. Трахея і великі бронхи прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається.

Висновок: Саркоїдоз легень, IV стадія.

Спірометрія: життєва ємність легенів (VC) – 46,1 % від належної, форсована VC (FVC) – 47,0 %, обсяг форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) – 45,3 %, індекс Генслера (FEV_1/FVC) – 83,5 % (помірне зниження вентиляційної функції легень за рестриктивним типом).

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 27,5 % (різко знижена).

Ехокардіографія: ознаки легеневої гіпертензії.

Результати біохімічного аналізу крові без особливостей. Загальний аналіз крові: лейкопенія ($3,1\times10^9$/л), лімфопенія (15,8 %), ознаки компенсаторного еритроцитозу (еритроцити – $5,28\times10^{12}$/л), ШОЕ – 24 ммоль/л.

Хворій встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз легень, IV стадія, респіраторна недостатність (MRC3), хронічне легеневе серце.

Пацієнтці призначено симптоматичне лікування: фуросемід, тівортін, предуктал, кардіомагніл.

На даний час лікування хворих на прогресуючий саркоїдоз залишається серйозною проблемою. За даними літератури, для лікування даної групи хворих є спроби використання лефлуноміду разом із метотрексатом. Так, у роботі Robert P. Baughman і співавт. хворим на прогресуючий саркоїдоз, яким була проведена неефективна терапія метотрексатом, принаймні, протягом 6 місяців, до лікування був доданий лефлуномід, що призвело до регресії захворювання в трьох із 15 випадків [215].

Нижче представлено опис випадку лікування прогресуючого саркоїдозу легень шляхом застосування лефлуноміду разом із метотрексатом.

Пацієнтка Б., 1974 року народження, електронна амбулаторна карта ЕМК № 73001862.

У лютому 2015 року хвора була направлена в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» на консультацію для встановлення діагнозу та призначення терапії.

На момент огляду пацієнтку турбували скарги на сухий кашель, задишку при фізичному навантаженні, болі в спині, пітливість, загальну слабкість, підвищену втомлюваність.

Анамнез захворювання. У грудні 2014 року при профілактичному обстеженні на рентгенограмі органів грудної порожнини була виявлена дрібновогнищева дисемінація. Для уточнення діагнозу пацієнтці була зроблена КТ ОГП. Опис КТ ОГП: білатерально в легенях на всьому протязі, переважно в середньо-нижніх відділах, візуалізується дрібновогнищева дисемінація на фоні підсиленого, деформованого легеневого малюнку. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: дисемінований процес в легенях.

З підозрою на метастази в легенях пацієнтка була відправлена в онкологічний диспансер, де провели пункційну біопсію легені. Отриманий цитологічний висновок: туберкульоз легень? Для встановлення діагнозу хвору направили в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Пацієнтка була госпіталізована в НІФП НАМН України. Історія хвороби № 735.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Робота без професійних шкідливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнтки середнього ступеня важкості. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 58 кг. Зріст – 150 см. Температура тіла – 36,4 ° С. ЧДР – 23 за хв. ЧСС – 88 за хв. АТ – 110/70 мм рт ст. Дихання над лівою легенею різко ослаблене везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає. На рентгенограмі ОГП лівобічний пневмоторакс.

ЕКГ – ЕОС не відхилена. Синусовий ритм, ЧСС 86 в хв. Помірна гіпоксія міокарда.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ – збільшена – 35 ммоль/год.

При УЗ дослідженні органів черевної порожнини та щитоподібної залози патології не виявлено.

ФБС: Трахея і доступні огляду бронхи прохідні. Слизова оболонка бронхів гіперемована, з обох сторін визначаються підслизові бугорки різних розмірів. Взято змив з бронхів, проведено TBBL B3 лівої легені.

При дослідженні промивних вод бронхів росту патогенної мікрофлори не виявлено.

Результати патоморфологічного дослідження біоптату, отриманого при TBBL: скупчення епітелію слизової бронха, елементи крові.

Для встановлення діагнозу хворій проведена відеоторакоскопія. Висновок патоморфологічного дослідження біопсійного матеріалу: давноіснуючий саркоїдоз легень і плеври.

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, III стадія. Лівобічний ятрогенний пневмоторакс. Стан після дренування плевральної порожнини.

Призначено метилпреднізолон в дозі 20 мг/добу протягом двох місяців з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів до дози 10 мг на добу.

На фоні ГКС-терапії у хворої розвинулась тяжка артеріальна гіпертензія, підвищилась вага тіла більше ніж на 10 кг. За даними КТ ОГП без суттєвої динаміки.

В травні 2017 на фоні підтримуючої терапії ГКС відзначено прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії.

Хвора скаржилась на задишку при підйомі на 3-й поверх, сухий кашель, періодичний біль у великих суглобах рук, ніг.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 62 кг. Зріст – 158 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 18 за хв. ЧСС – 92 за хв. АТ – 154/98 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Бодіплетизмографія: TLC – 105,2 %, RV – 153,5 %, VC – 65,4 %, FEV_1 – 61,9 %, FVC – 61,9 %, FEV_1/FVC – 85,37 %. Вентиляційна функція легень знижена.

Дифузійна здатність легень DLCO – 48,1 % – значно нижче за норму.

КТ ОГП (рисунок 8.5.): білатерально в легенях на всьому протязі, найбільше в верхньо-середніх відділах, виявляються ділянки зниженої пневматизації по типу «матового скла» на фоні підсиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнку за рахунок ущільнення міждолькових перетинок, з наявністю дрібних вузликів, розмірами від 2 до 4 мм, ділянок консолідації паренхіми неправильної форми. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, прогресування процесу: збільшення кількості вузликів білатерально.

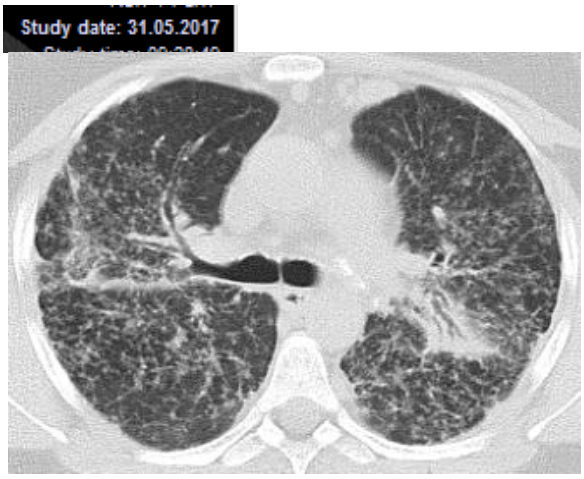


Рисунок 8.5 – Хвора Б., 43 роки: прогресуючий саркоїдоз органів дихання III стадії:

Хворій встановлений діагноз: саркоїдоз легень, III стадія, ф. прогресування. ЛН II

Так як у хворої абсолютна резистентність та погана переносимість ГКС-терапії призначення метилпреднізолону не показане. Враховуючи досвід низької ефективності монотерапії метотрексатом у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС, хворій призначена комбінована терапія метотрексатом та лефлуномідом. Пацієнтці був призначений метотрексат в дозі 10 мг 1 раз на тиждень та лефлуномід, у дозі 20 мг на добу, щодня. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На фоні комбінованої терапії у хворої з'явилась нудота, загальна слабкість. За результатами аналізу крові у пацієнтки було підвищення АлАТ до 170,6 Од / л (норма 0–40 Од/л), АсАТ – 154,7 Од/л (норма 0–40 Од/л). Рекомендовано відмінити метотрексат та лефлуномід, до лікування доданий гепатопротектор. Для лікування саркоїдозу призначений інфліксимаб внутрішньовенно 5 мг/кг на тиждень 0, 2, 6 і кожні 4 тижні.

Пацієнтка Б., 1961 року народження, електронна амбулаторна карта ЕМК № 74007003.

У серпні 2015 року хвора звернулась в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» на консультацію в зв'язку із рецидивом саркоїдозу.

На момент огляду пацієнтку турбували скарги на болі та набряклість у великих та мілких суглобах рук та ніг, появу на шкірі гомілок болючих вузлів червоно-синюшного кольору, загальну слабкість, пітливість, підвищену втомлюваність.

Анамнез захворювання. Діагноз саркоїдозу легень, II ст. встановлений у лютому 2012 року. Хворій призначений преднізолон у дозі 20 мг на добу. Через 3 місяці – клініко-рентгенологічне вилікування. Преднізолон був

відмінений. В липні 2015 з'явився висип на шкірі гомілок у вигляді болючих вузлів червоно-синюшного кольору, болі у великих суглобах кінцівок. На рентгенограмі органів грудної порожнини двобічна дрібновогнищева дисемінація та збільшення внутрішньогрудні лімфатичні вузли.

Хворій була зроблена КТ ОГП та встановлений діагноз:

Саркоїдоз легень, II ст., рецидив. Вузлувата еритема.

Пацієнтці призначений метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів до дози 12 мг на добу.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу.

В червні 2016 на фоні підтримуючої терапії ГКС (метилпреднізолон 8 мг/добу) відзначено прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії (рисунок 8.6.).

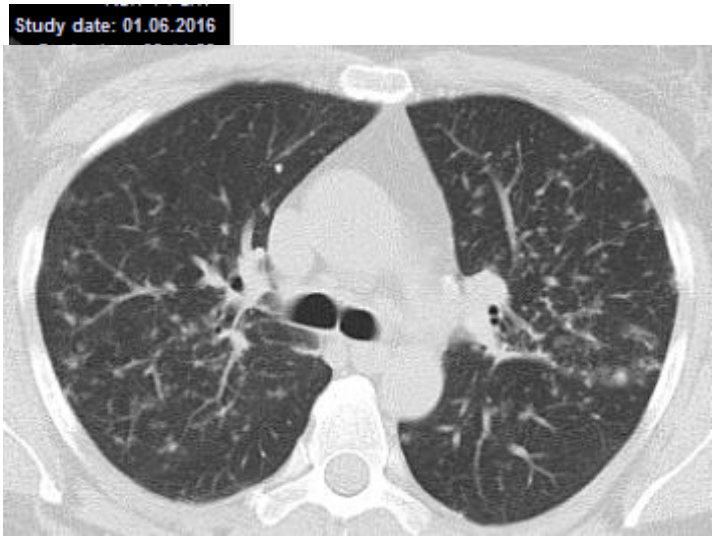


Рисунок 8.6. – Хвора Б., 54 роки: саркоїдоз легень, II стадії, рецидив:

Хвора скаржилась на задишку при підйомі на 3-й поверх, болі та набряклість у великих та мілких суглобах рук та ніг.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 84 кг. Зріст – 164 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 16 за хв. ЧСС – 78 за хв. АТ – 125/86 мм

рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

На фоні ГКС-терапії у хворої підвищилась вага тіла більше ніж на 10 кг.

Спірометрія: VC – 92,5 %, FEV_1 – 85,2 %, FVC – 91,3 %, FEV_1/FVC – 79,24 %. DLCO – 76,5 %. Вентиляційна функція легень та дифузійна здатність легень в межах норми.

КТ ОГП: білатерально в легенях, найбільше в верхньо-легеневих полях виявляються численні вузлики, розмірами від 2 до 5 мм на фоні підсиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнку за рахунок ущільнення міждолькових перетинок. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, прогресування процесу: збільшення кількості вузликів білатерально.

Хворій встановлений діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, ф. прогресування. ЛН I.

В зв'язку з прогресуванням захворювання пацієнтці була призначена комбінована терапія: метилпреднізолон 12 мг на добу і метотрексат в дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Через три місяця терапії, у вересні 2016, спостерігалася регресія процесу за даними КТ ОГП. В серпні 2016 року – спонтанний розрив Ахіллового сухожилля, що, можливо, є ускладненням ГКС-терапії. Рекомендовано знизити дозу метилпреднізолону до 8 мг на добу, продовжити прийом метотрексату в дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступний візит хвора приїхала в січні 2017. Загальний стан хворої покращився: зменшилась задишка, перестали турбувати болі в суглобах. Скарги на безсоння.

За даними КТ ОГП повне відновлення пневматизації легень.

Спірометрія: VC – 111,7 %, FEV_1 – 102,8 %, FVC – 100,9 %, FEV_1/FVC – 86,58 %. DLCO – 81,3 %. Вентиляційна функція легень та дифузійна здатність легень в межах норми, покращення показників у порівнянні з вихідними показниками.

Переносимість терапії задовільне на: показники загального аналізу крові в межах норми, у пацієнтки було лише незначне підвищення АлАТ до 0,73 ммоль/л (норма 0,1—0,68 ммоль/л).

Хворій було рекомендовано поступово, по 2 мг на місяць, знижувати дозу метилпреднізолону до повної відміни, продовжити прийом метотрексату по 10 мг на тиждень, 6 місяців, до лікування додати фолієву кислоту по 5 мг на тиждень та гепатопротектор. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 6 місяців.

Пацієнтка приїхала на візит в призначений термін, в червні 2017. Загальний стан хворої задовільне ний. Однак, за даними КТ ОГП, прогресування процесу: збільшення дрібно вузликової дисемінації білатерально в легенях.

Бодіплетизмографія: TLC – 102,2 %, RV – 85,6 %, VC – 117,5 %, FEV_1 – 106,9 %, FVC – 114,3 %, FEV_1/FVC – 79,36 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 82,9 % – в межах норми.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Так як у хворої були важкі ускладнення від ГКС-терапії призначення метилпреднізолону не показане. Хворій призначена комбінована терапія метотрексатом та лефлуномідом. Пацієнтці доданий до лікування метотрексатом в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, лефлуномід, у дозі 20 мг на

добу, щодня. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На фоні комбінованої терапії у хворої, за результатами аналізів крові, було підвищення АлАТ до 72,6 Од / л (норма 0–40 Од/л), АсАТ – 64,7 Од/л (норма 0–40 Од/л). Пацієнтці був відмінений метотрексат та до лікування доданий метилпреднізолон в дозі 8 мг на день, щодня, лефлуномід хвора продовжила приймати в дозі 20 мг щодня.

У вересні 2017 при черговому КТ-обстеженні діагностовано регресія захворювання. Хвору залишили на обраній терапії: метилпреднізолон в дозі 8 мг на день, щодня, та лефлуномід в дозі 20 мг щодня.

На фоні ГКС-терапії у хворої збільшилась вага тіла, підвищився артеріальний тиск, стали турбувати болі у хребті. Після до обстеження хворій встановили діагноз остеопороз. Пацієнтка самостійно відмінила метилпреднізолон. При наступному КТ-дослідженні відзначили прогресування процесу. На черговій консультації в НІФП, в січні 2018, хворій був призначений пентоксифілін 1200 мг на добу. В червні 2018 – регресія захворювання.

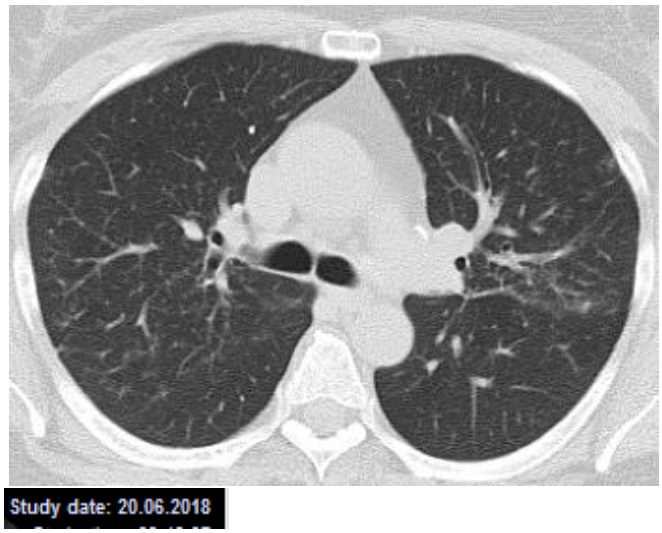


Рисунок 8.7 – Хвора Б., 56 років: саркоїдоз легень, II стадія, регресія

8.1. Узагальнення отриманих результатів

Рекомендації WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз містять відомості про успішне застосування цього препарату в поєднанні з ГКС в низьких дозах [24]. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз із відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

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.

Аналіз найближчих результатів (3 місяця лікування), включаючи дані візуальної оцінки КТ, показав досить високу ефективність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону – у 27 (77,1 %) пацієнтів спостерігалася регресія процесу, в 8 випадках (22,9 %) істотних змін клінічних даних і результатів КТ не відзначалося (фаза стабілізації).

За даними комп'ютерної денситометрії паренхіми легень, у період до призначення комбінованої терапії у хворих спостерігалося виражене зниження прозорості паренхіми за рахунок вузликової дисемінації. Через 3 місяці терапії коефіцієнт поглинання достовірно зменшився, що стало об'єктивним підтвердженням ефективності проведеного лікування.

Після 3 місяців лікування спостерігалося і покращення показників вентиляційної функції і дифузійної здатності легень.

Результати проведення 12-місячного курсу лікування у 18 хворих із відносною резистентністю до ГКС-терапії показали досить високу ефективність комбінованого лікування – у 12 (66,7 %) пацієнтів досягнуто

клінічне виліковування з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим у 6 пацієнтів (33,3 %) ефекту від проведеного лікування не спостерігалося, тобто у цих пацієнтів, поряд із відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату. При цьому один із них (з прогресуванням процесу) був віднесений до категорії хворих прогресуючим саркоїдозом, лікування яких є однією з найсерйозніших проблем у веденні хворих на саркоїдоз легенів.

Таким чином, у кожного третього пацієнта з відносною резистентністю до ГКС комбінована терапія була неефективною, що обумовлює необхідність подальших досліджень із вивчення ефективності препаратів антицитокінової терапії, основним із яких є інгібітор фактора некрозу пухлини (TNF-α) – інфліксимаб.

РОЗДІЛ 9
ПОБІЧНА ДІЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

Метотрексат – це цитостатичний засіб групи антиметаболітів, який має виражену імуносупресивну дію. Серед можливих побічних ефектів, за даними літератури, найбільш часто, спостерігається лейкопенія і тромбоцитопенія, а також пошкодження слизової оболонки рота (виразковий стоматит), нудота та інші шлунково-кишкові розлади. Найбільш серйозними побічними ефектами метотрексату є пригнічення кісткового мозку, гепатотоксичність і пневмоніт.

З метою вивчення побічної дії метотрексату у хворих на саркоїдоз легень 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 в якості стартової у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням (11 пацієнтів), цукрового діабету II типу (10), ожиріння II–III ступеня – індекс маси тіла > 35 (5), виразкової хвороби шлунка (1). У 6 випадках метотрексат був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу, що є протипоказанням для подальшого застосування ГКС.

Метотрексат призначали перорально дозою 10 мг один раз на тиждень у поєднанні з фолієвою кислотою, дозою 5 мг/тиждень. Загальна тривалість лікування метотрексатом визначається темпами регресії захворювання і зазвичай триває від 3 до 9 місяців. Перед початком терапії і щомісяця протягом всього терміну лікування всім хворим проводили загальний аналіз крові, визначали концентрації АлАТ, АсАТ, загального і прямого білірубіну, креатиніну. Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводили перед початком терапії, через 3 (візит 2 – V2) і 6 (візит 3 – V3) місяців лікувального періоду.

У таблиці 9.1 представлені побічні ефекти, що розвинулись на фоні лікування метотрексатом у дозі 10 мг на тиждень у хворих на саркоїдоз легень.

Таблиця 9.1

Побічні ефекти, що розвинулись на фоні перорального прийому метотрексату дозою 10 мг на тиждень у хворих на саркоїдоз легень II–III стадії

Побічна дія	Кількість хворих	
	Абс.	%
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ крові	4	12,1
Шлунково-кишкові розлади	2	6,1
Тромбоцитопенія	2	6,1
Метотрексат-індукований пневмоніт	1	3,3
Всього випадків побічної дії	10	30,3
Всього хворих	33	100

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 з 33 пацієнтів (30,3 %).

У 3 пацієнтів (9,1 %) відзначалися побічні ефекти препарату з клінічними проявами, з них тільки в 1 випадку (3,0 %) виявлена серйозна побічна дія (метотрексат-індукований пневмоніт), яка вимагала відміни препарату. У 2 пацієнтів (6,1 %) на початку лікувального періоду спостерігалися шлунково-кишкові розлади: в одному випадку – нудота, в іншому – діарея в день прийому препарату. Хворим було рекомендовано розподілилися дозу препарату на два прийоми – по 5 мг 2 рази на тиждень, в результаті зазначені шлунково-кишкові порушення не повторювалися.

Метотрексат-індукований пневмоніт розвинувся після 11 місяців успішного лікування хворої С., 31 роки, із саркоїдозом органів дихання II стадії.

Клінічно захворювання проявлялося сильним сухим кашлем, задишкою при виконанні звичного фізичного навантаження, загальною слабкістю, періодичними артралгіями.

При КТ органів грудної порожнини (рис. 9.1 і 9.2) виявлена масивна двостороння прикоренева лімфаденопатія і різко виражене збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів паратрахеальної групи праворуч, а також, дрібновузликова дисемінація паренхіми легень переважно у верхніх і середніх відділах.

Спірометрія: VC – 100,4 %, FEV_1 – 95,3 %, FVC – 98,6 %, FEV_1/FVC – 84,1 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легенів DLCO: 86,2 % – в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові: – 1,18 ммоль/л (норма 1,09–1,35 ммоль/ л).

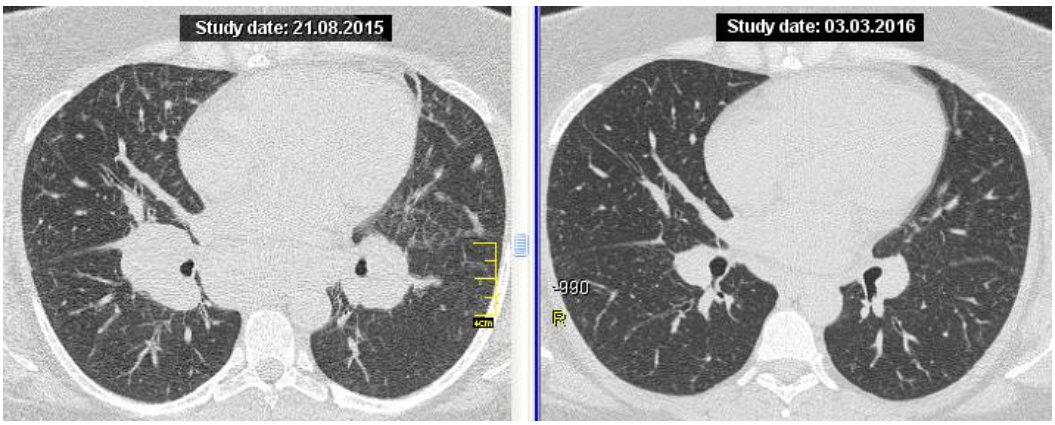


Рисунок 9.1. – КТ (аксіальні зрізи) хворої С., 31 рік: саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до лікування: двостороння прикоренева лімфаденопатія, ретикулярно-вузликовий патерн ураження паренхіми. Праворуч – через 6 місяців після лікування метотрексатом: виражена регресія лімфаденопатії, зникнення ретикулярних змін у паренхімі, зменшення щільності вузликової дисемінації.

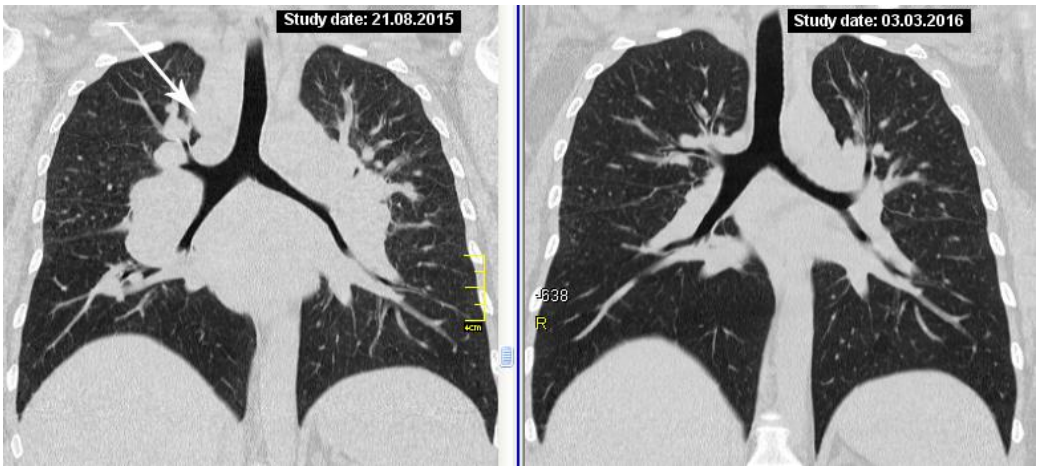


Рисунок 9.2. – КТ (реконструкція у фронтальній площині) хворої С., 31 рік: саркоїдоз органів дихання II стадії. Зліва – до лікування: масивна двостороння прикоренева лімфаденопатія, різке збільшення медіастинальних вузлів паратрахеальної групи праворуч (стрілка). Праворуч – через 6 місяців після лікування метотрексатом: виражена регресія лімфаденопатії, зменшення щільності вузликової дисемінації в паренхімі.

Метотрексат у дозі 10 мг/тиждень був призначений в якості стартової терапії у зв'язку з наявністю протипоказання до проведення тривалої ГКС-терапії – ожирінням II ступеня. Препарат був призначений в комбінації із фолієвою кислотою (5 мг/тиждень) з моніторингом концентрації АлАТ, креатиніну та клітинного складу крові кожні 4 тижні.

В результаті лікування вже на третьому візиті (3 місяця від початку терапії) клінічні симптоми захворювання зникли, при КТВР відзначалася регресія патологічних змін лімфатичних вузлів і паренхіми. Переносимість терапії метотрексатом задовільна – загальний аналіз крові, концентрація АлАТ, АсАТ, креатиніну в межах норми.

На третьому візиті (6 місяців) позитивна динаміка КТ-даних зберігалася – відзначалася значна регресія медіастинальної і прикореневої лімфаденопатії у поєднанні зі зменшенням щільності вузликової дисемінації (рис. 9.1 і 9.2). Концентрація АлАТ, креатиніну, кількість лейкоцитів і

тромбоцитів у крові в нормі. Лікування було продовжено в попередньому режимі.

Через 4 місяці після третього візиту з'явилися задишка і нападоподібний кашель із виділенням незначної кількості харкотиння, іноді з прожилками крові, стала турбувати загальна слабкість. При КТВРЗ в S8 лівої легені була виявлена ділянка консолідації, а в навколосерцевих сегментах (S7) з обох сторін визначалося зниження прозорості паренхіми за типом «матового скла» (рис. 9.3).

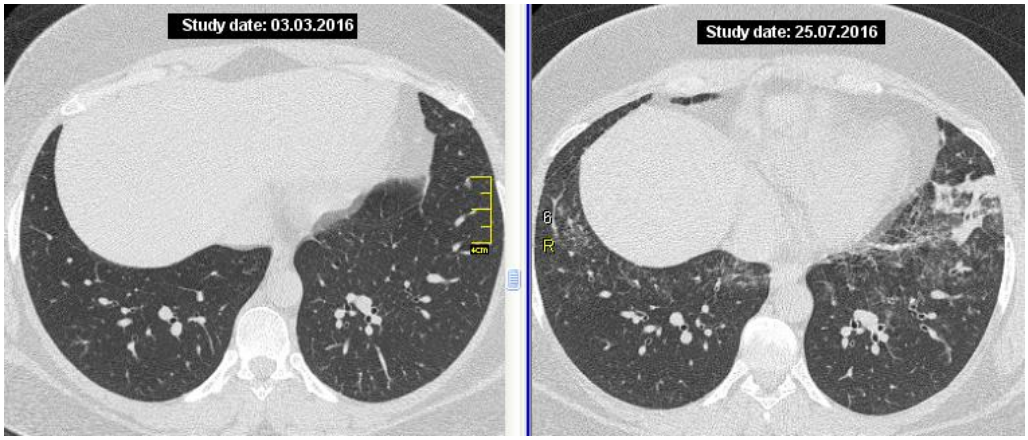


Рисунок 9.3. – Хвора С., 31 рік: саркоїдоз органів дихання II стадії. КТ (аксіальні зрізи на рівні базальних відділів серця) хворої С. на третьому (зліва) і четвертому (праворуч) візитах. Ділянка консолідації в S8 лівої легені, зниження прозорості паренхіми за типом «матового скла» і дрібносітчасті зміни в S7 з обох сторін на четвертому візиті.

Загальний аналіз крові: клітинний склад в нормі, збільшена ШОЕ – 23 мм/год.

Погіршилися показники спірометрії і дифузійної здатності легень: VC – 94,0 %, FEV_1 – 92,0 %, FVC – 86,0 %, FEV_1/FVC – 93,0 %, DLCO – 74,0 %

З огляду на те, що ні характер виявлених змін, ні їх локалізація (базальні сегменти) не були характерними для саркоїдозу, а також беручи до уваги потенційний пневмотоксичних ефект метотрексату, патологічні зміни в

паренхімі були розцінені як прояв лікарсько-індукованого пневмоніту, викликаного прийомом метотрексату.

Незважаючи на наявність відносного протипоказання до проведення тривалої ГКС-терапії (ожиріння II ступеня), хворій був призначений метилпреднізолон в дозі 20 мг/добу протягом 1 місяця з подальшим КТ-контролем.

В результаті лікування метилпреднізолоном стан хворої значно покращився – зник кашель, зменшилася задишка. При КТ зазначалося майже повне розсмоктування ділянки консолідації із відновленням пневматизації базальних сегментів легень (рис. 9.4).

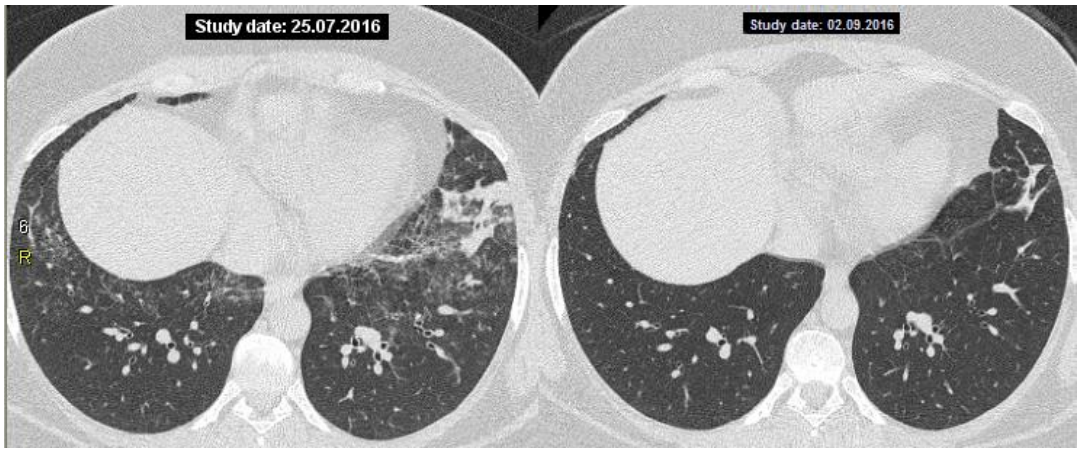


Рисунок 9.4. – Хвора С., 31 рік: саркоїдоз органів дихання II стадії. КТ (аксіальні зрізи на рівні базальних відділів серця) хворої С. Ліворуч – до лікування метилпреднізолоном, праворуч – після ГКС-терапії протягом 5 тижнів: майже повне розсмоктування ділянки консолідації із відновленням пневматизації базальних сегментів легень.

Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень покращилися: VC – 113,7 %, FEV_1 – 114,8 %, FVC – 115,3 %, FEV_1/FVC – 86,51 %, DLCO – 86,1 %

ГКС-терапія була продовжена в режимі поступового зниження дози метилпреднізолону.

У 5 пацієнтів (15,2 %) спостерігалося підвищення рівня АлАТ в крові, з них тільки в одному випадку (3,0 %) підвищення АлАТ було значним, більш ніж в 4 рази перевищувало норму. Це стало причиною тимчасової відміни метотрексату, лікування в половинній дозі (5 мг/тиждень) було продовжено після нормалізації величини АлАТ. У 4 випадках (12,1 %) рівень АлАТ незначно перевищував межу норми, в зв'язку з чим лікування було продовжено в колишньому режимі.

Вищевказана побічна дія метотрексату розвивалась, у всіх випадках, у проміжку від 3 до 6 місяців лікувального періоду.

У 2 хворих (6,1 %) через 6 і 12 місяців, відповідно, спостерігалася незначна тромбоцитопенія (162 × 10^9/л в одному випадку і 171 × 10^9/л в іншому випадку при нормі 180– 390 × 10^9/л).

Нижче наведений клінічний випадок хворої у якої на фоні терапії метотрексатом було значне підвищення показників АсАТ та АлАТ та розглянуті можливі шляхи усунення цієї побічної дії препарату.

Пацієнтка Г., 1974 року народження, амбулаторна карта – ЕМК № 71008180.

У квітні 2014 року пацієнтка була направлена в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» на консультацію для призначення терапії.

На момент огляду турбували скарги на задишку при підйомі на 3–4-й поверх, пітливість, загальну слабкість, підвищену стомлюваність.

Анамнез захворювання. Восени 2013 року почав турбувати сухий кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, загальна слабкість, підвищена втомлюваність. Звернулася до лікаря за місцем проживання. На рентгенограмі органів грудної порожнини – двостороння дисемінація. Пацієнтка була направлена в протитуберкульозний диспансер, де була проведена відкрита біопсія легень і зроблений посів мокротиння на

зростання МБТ. За результатами обстеження встановлено діагноз: Саркоїдоз легень. Направлена в НІФП для призначення терапії.

Пацієнтка була госпіталізована в НІФП НАМНУ. Історія хвороби № 1630.

У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Ніколи не курила. Робота без професійних шкідливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 62 кг. Зріст – 158 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 18 за хв. ЧСС – 70 за хв. АТ – 90/60 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Пацієнтці була зроблена КТ ОГП. Опис КТ ОГП: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, визначається дрібновузликова дисемінація (0,2–0,5 см в діаметрі) і зниження пневматизації. Справа стан після відкритої біопсії легень: навколо металевого шва – фіброзно-рубцеві зміни, потовщення костальної плеври на цьому рівні. Трахея, головні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легенів, III стадія.

ЕКГ – ЕВС не відхилена. Синусовий ритм, ЧСС 63 за хв. Ознаки перевантаження правого передсердя. Помірна гіпоксія міокарда.

Спірометрія: VC – 99,7 %, FEV1 – 93,1 %, FVC – 94,5 %, FEV1/FVC – 84,8 %. Вентиляційна функція легень не змінена.

Кальцій крові – 1,39 ммоль/л (норма 1,09–1,35 ммоль/ л).

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, III стадія.

Призначено метилпреднізолон в дозі 24 мг/добу протягом одного місяця з подальшим зниженням дози на 2 мг/добу кожні 14 днів.

За результатами КТ ОГП через 6 місяців терапії спостерігалася регресія процесу. Однак, у пацієнтки з'явилися скарги на болі в животі. При проведенні ФГДС виявлені множинні ерозії слизової оболонки шлунка. До лікування доданий омепразол. Після зниження дози метилпреднізолону до 8 мг на добу в червні 2015 – незначне погіршення процесу за даними КТ ОГП. До лікування доданий пентоксифілін в дозі 1200 мг на добу. У зв'язку з поганою переносимістю препарату: скарги на запаморочення, головний біль, нудоту, його відмінили.

У вересні 2015 на фоні підтримуючої терапії ГКС відзначено прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії. Хвора скаржилася на задишку при швидкій ходьбі, підйомі по сходах, періодичне серцебиття, виражену загальну слабкість, болі і скутість в суглобах кисті, плечових суглобах, а також болі в грудному відділі хребта.

Спірометрія: VC – 93,8 %, FEV_1 – 90,1 %, FVC – 92,4%, FEV_1/FVC – 83,78 %. Вентиляційна функція легких незначно знижена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 59,2 % – зменшена.

У зв'язку з прогресуванням захворювання пацієнтці був призначений препарат другої лінії терапії саркоїдозу – метотрексат в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, а також фолієву кислоту 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначено повторну консультацію в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступному візиті в лютому 2016 (через 6 місяців) за даними комп'ютерної томографії встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз легенів, III стадія, ф. регресії. Однак, за результатами аналізу крові у пацієнтки було підвищення АлАТ до 130,2 Од / л (норма 0–40 Од/л), АсАТ – 103,7 Од/л (норма 0–40 Од/л). Рекомендовано зменшити дозу МТХ до 5 мг на тиждень,

до лікування доданий гепатопротектор. Через 1 місяць терапії – показники АлАТ, АсАТ нормалізувалися.

Через 6 місяців у пацієнтки – прогресування захворювання. Так як, при застосуванні метотрексату в дозі 10 мг на тиждень, відзначали значне підвищення показників функції печінки (більше ніж у 3 рази), було прийнято рішення призначити інший препарат другої лінії терапії – лефлуномід, у дозі 20 мг на добу, щодня.

Через три місяці терапії лефлуномідом за даними комп'ютерної томографії – значне прогресування захворювання (рис. 9.5.). На момент огляду у хворої були скарги на задишку при швидкій ходьбі, підйомі по сходах на 2–3-й поверх, виражену загальну слабкість, болі в животі.

Бодіплетизмографія: TLC – 100,7 %, RV – 87,9 %, VC – 87,1 %, FEV_1 – 84,7 %, FVC – 84,3 %, FEV_1/FVC – 86,26 %. Вентиляційна функція легень знижена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 60,3 % – нижче за норму.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Хворій встановлений діагноз: саркоїдоз легень, III стадія, ф. прогресування. ЛН II

Пацієнтці був призначений метотрексат в дозі 15 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень. Рекомендовано проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Призначена повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

Пацієнтка приїхала на візит в призначений термін, через три місяці. Загальний стан хворої покращився: зменшилася задишка, загальна слабкість. За результатами КТ ОГП – регресія процесу (рис. 9.5.).

Спірометрія: VC – 95,4 %, FEV_1 – 92,7 %, FVC – 93,7 %, FEV_1/FVC – 84,89 %. Вентиляційна функція легень не порушена, покращення показників у порівнянні з попереднім візитом.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 64,3 % – нижче за норму, покращення показника у порівнянні з попереднім візитом.

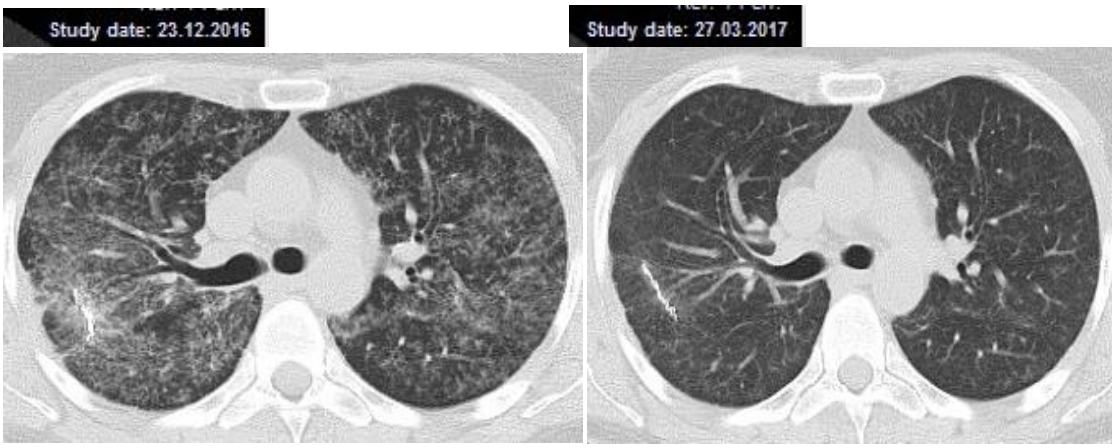


Рисунок 9.5. − КТ хворої Г. (ЕМК 71008180), саркоїдоз легень, III стадія; зліва − до призначення метотрексату, праворуч − через 6 міс. лікування метотрексатом: виражена регресія процесу.

Незважаючи на постійний прийом гепатопротектора, концентрація АлАТ і АСТ в крові була в 2,5 рази вище за норму.

Для зменшення токсичного впливу метотрексату на печінку, пацієнтці було рекомендовано перейти на підшкірний шлях введення препарату.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми. Концентрація АлАТ і АсАТ в крові не збільшені.

Підсумовуючи результати аналізу частоти і характеру побічних дій метотрексату у хворих на саркоїдоз органів дихання, можна зробити наступні висновки.

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 з 33 пацієнтів (30,3 %).

Серйозні побічні дії метотрексату, що вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням цього препарату в половинній дозі

(більш ніж чотирикратне підвищення рівня АлАТ в крові) спостерігалися у 2 (6,1 %) пацієнтів.

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 невелике підвищення рівня АлАТ (4 випадки – 12,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки – 6,1 %) не вимагали змін режиму терапії.

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

З метою зменшення частоти негативних явищ та побічних ефектів під час лікування метотрексатом розроблений «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами»

Відомий спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень, обраний за прототип, який полягає у тому, що у випадках коли є протипоказання до проведена терапії кортикостероїдами хворим призначають метотрексат перорально дозою 10 мг один раз на тиждень у поєднанні з призначенням фолієвої кислоти дозою 5 мг/тиждень з метою зменшення побічного впливу метотрексату на функціональний стан печінки. Загальна тривалість лікування метотрексатом визначається темпами регресії захворювання і зазвичай триває від 3 до 9 місяців. Перед початком терапії і щомісяця протягом всього терміну лікування проводили загальний аналіз крові, визначали концентрації АлАТ, АсАТ, загального і прямого білірубін, креатиніну. Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводять перед початком терапії, через 3 (візит 2 – V2) і 6 (візит 3 – V3) місяців лікувального періоду.

Таким чином, нарівні із достатньою ефективністю (78,8 %) пероральний спосіб введення препарату пов'язаний із декількома негативними моментами:

– при застосуванні препарату вся доза, при всмоктуванні, зразу потрапляє у печінку, при цьому максимально реалізується гепатотоксичний ефект метотрексату;

– при пероральному прийомі частина препарату зразу інактивується у печінці, що знижує його терапевтичну ефективність і потребує призначення більшої дози для досягнення терапевтичного ефекту.

В основу корисної моделі поставлене завдання розробити спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами, в якому шляхом застосування ступеневої терапії метотрексатом, а саме парентерального його введення з наступним переходом на пероральний прийом, досягається підвищення ефективності лікування за рахунок збільшення проценту регресії захворювання та вірогідного зменшення прогресування саркоїдозу, а також зменшення гепатотоксичної дії метотрексату.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами, що полягає у призначенні метотрексату перорально дозою 10 мг один раз на тиждень у поєднанні із прийомом фолієвої кислоти дозою 5 мг один раз на тиждень, згідно корисної моделі, протягом 6 тижнів призначають метотрексат підшкірно дозою 7,5 мг один раз на тиждень з наступним переходом на пероральний прийом препарату до досягнення клінічної картини виліковування.

Проведеними дослідженнями встановлено, що підвищенню ефективності лікування хворих на саркоїдоз II–III стадії може сприяти застосування ступеневої терапії. Ця тактика передбачає двоетапність призначення метотрексату: перехід з парентерального введення на пероральний прийом у можливо найбільш короткі терміни з урахуванням

клінічного стану пацієнта. Підшкірне (ін'єкційне) введення метотрексату є більш ефективним і менш токсичним, оскільки разова доза його у вигляді розчину готового для введення становить 7,5 мг при внутрішньовенному проти 10 мг при пероральному прийомі. Потенційною перевагою ступеневої терапії є також зменшення тривалості перорального прийому метотрексату, що сприяє суттєвому зменшенню гепатотоксичної дії препарату та збільшенню діючої концентрації метотрексату, що зумовлено його підшкірним введенням, за умови збереження високої клінічної ефективності лікування. Це дозволяє покращити ефективність лікування, вірогідно зменшити через 6 місяців лікування кількість побічних реакцій та ускладнень.

Важливим моментом під час ступеневої терапії є частота застосування препарату підшкірно (ін'єкційно). З метою визначення найефективнішої кількості введень препарату метотрексат нами були проведені наступні дослідження. Кількість введень на початковому етапі становила 4, 6 або 8. Із 19 обстежених у 6 осіб проведено 4 інфузії, у 6 – 6 і у 7 – 8 введень. Після ін'єкційних введень хворі продовжували прийом метотрексату пероральною дозою 10 мг один раз на тиждень разом із 5 мг фолієвої кислоти один раз на тиждень, а оцінку ефективності лікування проводили через 3 та 6 місяців прийому препарату. Результати оцінки ефективності різної кількості введень метотрексату наведена в таблиці 9.2.

Таблиця 9.2

Ефективність підшкірного введення метотрексату при застосуванні ступеневої терапії препарату в залежності від кількості введень

Результати лікування	Парентеральна монотерапія метотрексатом			
	4 введення n = 6	6 введень n = 6	8 введень n = 7	P
	1	2	3	
Регресія	72,9 ± 2,0	82,5 ± 1,9	83,1 ± 0,8	1–2, 3 < 0,02
Стабілізація	21,0 ± 0,9	16,3 ± 1,1	16,0 ± 0,4	1–2, 3 < 0,05
Прогресування	5,9 ± 0,1	1,1.± 0,2	0,9 ± 0,2	1–2, 3 < 0001

Таким чином, отримані результати свідчать, що парентеральне (підшкірне) введення метотрексату у кількості 4 за ефективністю майже не відрізняється від пероральної монотерапії препаратом (табл. 9.2). Вірогідно достовірне покращання ефективності лікування спостерігається при кількості введень 6. Це стосується як збільшення частоти регресії і стабілізації процесу, так і вірогідного зменшення кількості випадків прогресування процесу, ускладнень. Статистичної різниці у цих показниках при збільшенні кількості введень до 8 не спостерігається через 3 місяці спостереження. Це дозволяє зробити висновок, що найоптимальнішою кількістю парентерального введення метотрексату є 6, тобто застосування протягом 6 тижнів, із наступним переходом на пероральний прийом препарату.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Хворому на саркоїдоз легень II–III стадії після встановлення діагнозу призначають лікування із застосуванням метилпреднізолону. Найбільш придатною та рекомендованою у відповідності до наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 року зазвичай є доза 0,5 мг на кг маси тіла у розрахунку на преднізолон впродовж 4 тижнів. Потім дозу знижують впродовж 8 тижнів такими темпами щоб у відповідності до наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 року до кінця 3 місяця вона складала 0,25 мг/кг. Через три місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату залишають незмінною і поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця лікування. Через 6 місяців від початку лікування саркоїдозу ГКС оцінюють ефективність препарату – виліковування або регресія за даними комп’ютерної томографії, або ж оцінка раніше – у випадках коли виникали ознаки непереносимості метилпреднізолону. У цих випадках, а також при встановленні неефективності кортикостероїдної терапії, протягом 6 тижнів (1,5 місяці) призначають підшкірне введення метотрексату дозою 7,5 мг (у вигляді розчину для ін’єкцій, який містить 7,5 мг метотрексату, як діючої речовини) один раз на тиждень у поєднанні із призначенням фолієвої

кислоти дозою 5 мг на тиждень з метою зменшення або ліквідації негативного впливу препарату на печінку з наступним переходом на пероральний прийом препарату метотрексат дозою 10 мг один раз на тиждень також у поєднанні з прийомом фолієвої кислоти до досягнення клінічної картини виліковування.

Оцінку ефективності лікування здійснювали за даними комп'ютерної томографії на рівні одних і тих же ділянок легень шляхом визначення щільності легеневої тканини через 6 місяців ступінчастої терапії метотрексатом

З метою оцінки ефективності способу, що заявляється, були проведені наступні дослідження.

Вивчені результати застосування метотрексату перорально протягом 6 місяців у хворих на саркоїдоз (19 пацієнтів на саркоїдоз органів дихання II стадії – 14 жінок і 5 чоловіків у віці від 31 до 67 років) в якості монотерапії. У 16 хворих терапія метотрексатом застосовувалася як стартова у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС – гіпертонічна хвороба у поєднанні з ожирінням (6 пацієнтів), цукровий діабет II типу (6 пацієнтів), ожиріння II–III ступеня – індекс маси тіла > 35 (3 пацієнтів), виразкова хвороба шлунка (1 пацієнт). У 3 випадках метотрексат був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії – остеопорозу, що є протипоказанням для подальшого застосування ГКС.

Результати терапії метотрексатом хворих з протипоказаннями до ГКС-терапії (n = 19) наведені в таблиці 9.3.

Метотрексат – це цитостатичний засіб групи антиметаболітів, який має виражену імуносупресивну дію. Серед можливих побічних ефектів, за даними літератури, найбільш часто, спостерігається нудота, блювання, дисфагія, стоматит, фарингіт, лейкопенія і тромбоцитопенія, підвищення рівня білірубіну, активності лужної фосфатази, АлАТ, АсАТ.

Таблиця 9.3.

Результати терапії хворих з протипоказаннями до ГКС-терапії через 3 та 6 місяців від початку застосування метотрексату перорально

Результати лікування	V2 (3 місяць терапії) в порівнянні з V1		V3 (6 місяць терапії) в порівнянні з V2	
	Абс.	%	Абс.	%
Клінічне виліковування з нормалізацією даних КТ	–	–	6	31,6
Регресія	14	73,7	10	52,6
Стабілізація	4	21,1	1	5,3
Прогресування	1	5,3	2	10,5
Всього вилікуваних та із вираженою регресією процессу	–	–	16	84,2 %

Для оцінки можливого негативного впливу препарату проводився моніторинг вмісту у крові ферментів АлАТ та АсАТ, креатиніну, гемограми кожні 3–6 тижнів, а надалі один раз на 1–3 місяці. При відсутності змін у даних показниках інтервал моніторингу може бути розширений до 6 місяців. У випадку підвищення (у 3 рази і більше) активності Алан/АсАТ і при відсутності інших причин необхідно знизити дозу метотрексату або відмінити препарат. Після нормалізації рівня ферментів з метою продовження лікування слід розглянути питання про призначення іншого, альтернативного, імуносупресанти.

Через 6 місяців лікування у 6 пацієнтів (31,6 %) досягнуто клінічне виліковування зі зникненням КТ-ознак двобічної прикореневої і медіастинальної лімфаденопатії, вузликової дисемінації в паренхімі легень. Нормалізація КТ-даних означає зникнення скупчень саркоїдних гранульом у вигляді вузликів, вузлів і консолідацій, однак у більшості хворих гранульоми ще зберігаються в легенях на ультраструктурному рівні, недоступному для візуалізації радіологом. Припинення терапії на цьому етапі часто призводить

до рецидивів саркоїдозу. У зв'язку з цим терапія хворих з клінічним виліковуванням була продовжена ще протягом 6 місяців, при цьому доза метотрексату залишалася незмінною (10 мг/тиждень).

У 10 пацієнтів (52,6 %) через 6 місяців терапії у порівнянні з попереднім візитом (V2) відзначалися ознаки регресії, лікування цих хворих було продовжено в запропонованому режимі.

Побічні ефекти метотрексату дозою 10 мг/тиждень спостерігалися у 7 з 19 пацієнтів (36,9 %), тобто у цих хворих подальше застосування зазначеної схеми лікування було проблематичним, а у деяких осіб – неможливим. У 2 пацієнтів (10,5 %) на початку лікувального періоду спостерігалися шлунково-кишкові розлади: в одному випадку – нудота, в іншому – діарея в день прийому препарату. Хворим було рекомендовано розподілити дозу препарату на два прийоми – по 5 мг 2 рази на тиждень, в результаті чого зазначені шлунково-кишкові порушення не повторювалися. У 3 пацієнтів (15,8 %) спостерігалося підвищення рівня АлАТ в крові, з них тільки в одному випадку (5,3 %) підвищення АлАТ було значним, більш ніж в 4 рази перевищувало норму. Це стало причиною тимчасової відміни метотрексату, лікування в половинній дозі (5 мг/тиждень) було продовжено після нормалізації величини АлАТ. У 2 випадках (10,5 %) рівень АлАТ незначно перевищував межу норми, в зв'язку з чим лікування було продовжено в колишньому режимі. Зазначена побічна дія метотрексату розвивалася у всіх випадках в проміжку від 3 до 6 міс лікувального періоду. У одного хворого (5,3 %) через 6 і 12 міс, відповідно, спостерігалася незначна тромбоцитопенія (162×10^9/л). У однієї пацієнтки (5,3 %) розвинувся метотрексат-індукований пневмоніт.

Аналіз ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії через 3 та 6 місяців із застосуванням ступеневої терапії препаратом метотрексат наведений в таблиці 3.11. Загальна чисельність обстежених хворих в кожній із груп становила 19 осіб. Обстежені особи за прототипом (перша група, n=19) та способом, що заявляється, (друга група, n=19),

вірогідно не відрізнялися за статтю (чоловіків у першій групі було 53 %, у другій – 56 %, серед 19 обстежених 1-ї групи II стадія саркоїдозу діагностовано у 64 %, III – у 36 % хворих, у 2-й групі відповідно у 63 % та 37 %. Середній вік пацієнтів у першій групі склав (28 ± 2,3) роки, а у 2-й – (30 ± 1,9). Групу осіб, пролікованих за способом, що заявляється, (19 осіб) склали 2 хворих із прогресуванням саркоїдозу через 6 місяців застосування метотрексату перорально дозою 10 мг/тиждень, 7 осіб із побічними ефектами на фоні лікування метотрексатом перорально, а також 10 пацієнтів, яким метотрексат був призначений на першому етапі лікування, враховуючи наявність протипоказань до призначення ГКС-терапії (цукровий діабет – 2, виразкова хвороба – 3, гепатитити А і С – 4, гіпертонічна хвороба – 1).

Результати шестимісячного лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії із резистентністю до пероральної терапії метотрексатом або при наявності протипоказань до призначення ГКС-терапії переконливо свідчать про ефективність застосування ступінчастої терапії метотрексатом по відношенню до його перорального застосування, підтвердженням є вірогідність регресії процесу в легенях під її впливом через 3 та 6 місяців лікування (73,7 % і 89,5 % та 52,6 % і 15,8 %, відповідно), а також однакових результатів лікування у вигляді стабілізації перебігу (5,3 % та 5,3 %) захворювання. Це супроводжується вірогідним зменшенням розвитку ускладнень – 10,5 % при застосуванні способу-прототипу (2 особи) та у жодного із обстежених, що лікувалися за запропонованим способом.

Спосіб, що заявляється, дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами за рахунок збільшення проценту регресії захворювання та достовірного зменшення частоти негативних явищ та побічних ефектів під час лікування.

Спосіб, що заявляється, нескладний у виконанні і може бути застосований у пульмонологічних та фтизіатричних відділеннях закладів охорони здоров’я.

9.1. Узагальнення результатів досліджень

Застосування метотрексату в дозі 10 мг/тиждень у вперше виявлених хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів, що мають протипоказання до проведення ГКС-терапії, дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного виліковування або регресії процесу в середньому у 84,0 % хворих.

Застосування метотрексату в якості монотерапії хворим на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

У пацієнтів на саркоїдоз, який є резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (71,0 %) є неефективною, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

Побічні дії метотрексату в дозі 10 мг/тиждень спостерігалися у 10 з 33 пацієнтів (30,3 %).

Серйозні побічні дії метотрексату, що вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням цього препарату в половинній дозі (більш ніж чотирикратне підвищення рівня АлАТ в крові) спостерігалися у 2 (6,1 %) пацієнтів.

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 невелике підвищення рівня АлАТ (4 випадки – 12,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки – 6,1 %) не вимагали змін режиму терапії.

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

імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень із використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

РОЗДІЛ 10
АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

Основним завданням роботи була розробка алгоритму лікування хворих на саркоїдоз легенів на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС, визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії.

Вивчення частоти протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС було проведено у 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів.

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 була призначена імуносупресивна терапія.

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 з ураженням паренхіми легенів 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 імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також із причини резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожен третій пацієнт на різних етапах лікування вимагає призначення імуносупресантів.

Отримані результати обумовлюють необхідність вибору оптимального за ефективністю та безпекою препарату імуносупресивної терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне

місце серед яких займають азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [22]. Разом із тим відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності і переносимості цих препаратів у хворих на саркоїдоз.

Проведено порівняльний аналіз 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 органів дихання.

Позитивний ефект азатіоприну спостерігався лише у 2 із 10 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легенів. У 2 пацієнтів лікування азатіоприном було припинено в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, у 6 пацієнтів – внаслідок прогресування захворювання на фоні лікування.

Отримані результати не дозволяють рекомендувати застосування азатіоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Монотерапія лефлуномідом хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС була успішною у 7 з 14 пацієнтів (50,0 %), у 2 хворих спостерігалася стабілізація процесу (14,3 %), у 4 пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом відмічалося прогресування захворювання (28,6 %).

Лефлуномід характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів препарату склала 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС дозволяють зробити висновок, що використання азатіоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу) у лікуванні хворих на саркоїдоз легенів із

протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний – частота регресії саркоїдозу через 3 місяця терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (73,7 %).

Метотрексат відрізняється 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 спостерігалося.

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

У пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків (71,0 %) 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 застосування цього препарату в поєднанні з ГКС в низьких дозах [24]. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз із відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

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.

Аналіз найближчих результатів (3 місяця лікування), включаючи дані візуальної оцінки КТ, показав досить високу ефективність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону – у 27 (77,1 %) пацієнтів спостерігалася регресія процесу, в 8 випадках (22,9 %) істотних змін клінічних даних і результатів КТ не відзначалося (фаза стабілізації).

За даними комп'ютерної денситометрії паренхіми легенів, у період до призначення комбінованої терапії у хворих спостерігалося виражене зниження прозорості паренхіми за рахунок вузликової дисемінації. Через 3 місяця терапії коефіцієнт поглинання достовірно зменшився, що стало об'єктивним підтвердженням ефективності проведеного лікування.

Після 3 місяців лікування спостерігалося і поліпшення показників вентиляційної функції і дифузійної здатності легень.

Результати проведення 12-місячного курсу лікування у 18 хворих із відносною резистентністю до ГКС-терапії показали досить високу ефективність комбінованого лікування – у 12 (66,7 %) пацієнтів досягнуто клінічне виліковування з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим у 6 пацієнтів (33,3 %) ефекту від проведеного лікування не спостерігалося, тобто у цих пацієнтів, поряд із відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату. При цьому один із них (з прогресуванням процесу) був віднесений до категорії хворих на прогресуючий саркоїдоз, лікування яких є однією з найсерйозніших проблем у веденні хворих на саркоїдоз легенів.

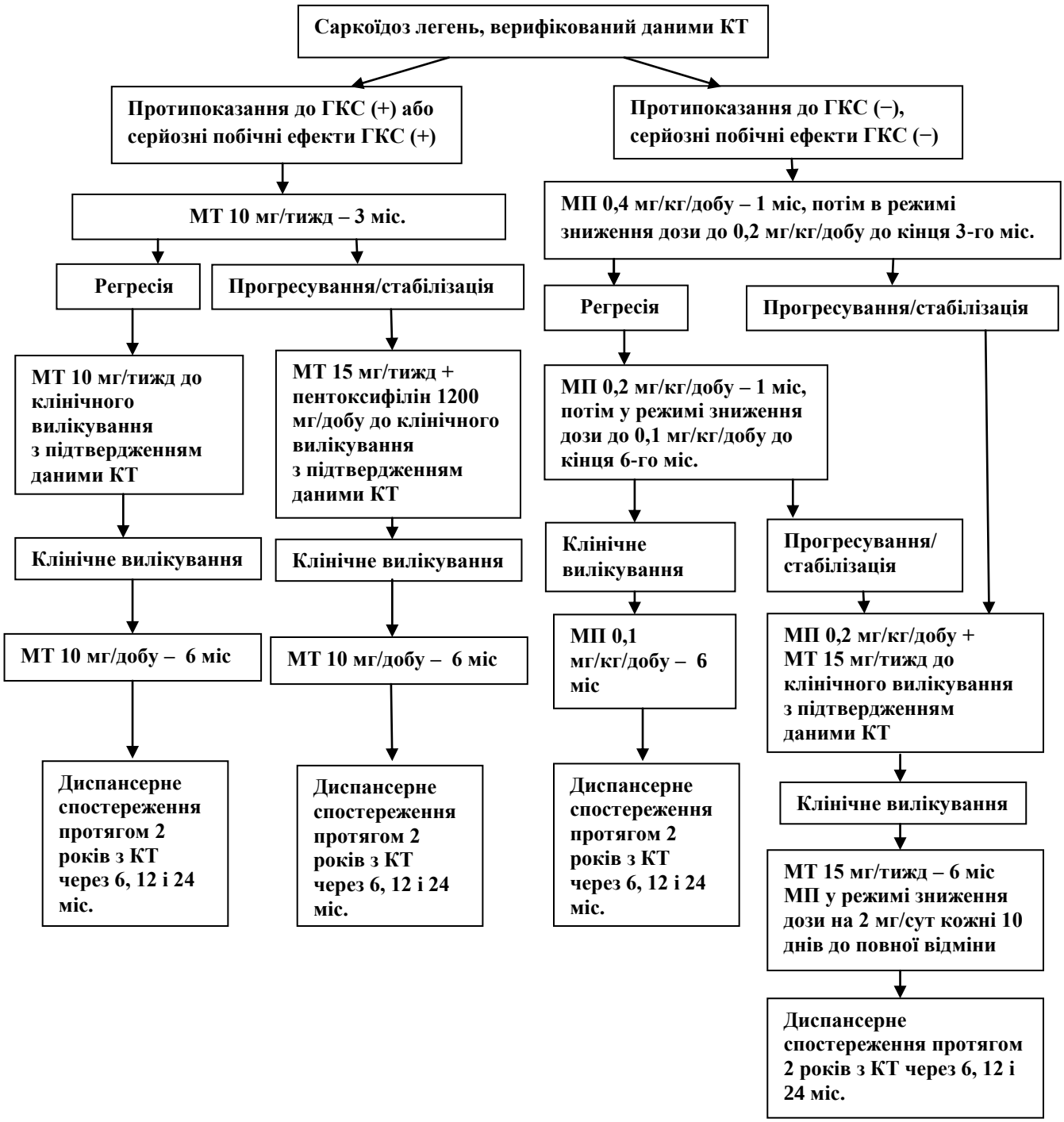
Таким чином, у кожного третього пацієнта з відносною резистентністю до ГКС комбінована терапія була неефективною, що обумовлює необхідність подальших досліджень із вивчення ефективності препаратів антицитокінової терапії, основним із яких є інгібітор фактора некрозу пухлини (TNF-α) – інфліксимаб.

На підставі отриманих результатів ми розробили представлений нижче алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легенів, заснований

на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії.

Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих саркоїдоз легенів (97,0 %). Однак у 6 пацієнтів (3 %) спостерігалася резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. Подібний варіант перебігу захворювання іменується в літературі прогресуючим саркоїдозом легень (Advanced pulmonary sarcoidosis), який спостерігається в середньому у 5–6 % хворих на саркоїдоз [6, 120, 294, 295]. У цих випадках було рекомендовано застосування препарату третьої лінії – інгібітор фактора некрозу пухлини (TNF-α) – інфліксимабу.

Алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень



Примітка. * – МП − метилпреднізолон, МТ − метотрексат.

Рисунок 10.1. Алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень

РОЗДІЛ 11
ЧАСТОТА РЕЦИДИВІВ В ОСІБ КЛІНІЧНО ВИЛІКУВАНИХ ВІД САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ

Однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень є висока частота рецидивів захворювання. За даними різних авторів, рецидиви, спостерігаються у 15–68 % хворих [236–238]. Настільки значний розкид показників пов'язаний із багатьма факторами: формою і стадією процесу, режимом і методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями і т. д. Рецидиви найчастіше відбуваються протягом першого року після спонтанної регресії або припинення терапії [236, 238].

Проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу легенів у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування із досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ.

У 27 хворих із безсимптомним дебютом захворювання (17 чоловіків і 10 жінок; вік – від 22 до 53 років) спостерігалося 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 функції зовнішнього дихання, 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 функції зовнішнього дихання отримували ГКС-терапію з першого візиту.

15 пацієнтів (чоловіків – 5, жінок – 10; вік – від 27 до 60 років) із респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання 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 приймали метилпреднізолон або метотрексат (після нормалізації клінічного стану і КТ-даних підтримуюча терапія тривала в середньому протягом 6 міс.).

В середньому у 70 % хворих рецидиви були виявлені під час планових візитів у зазначені терміни на підставі результатів КТ при відсутності суб'єктивних ознак погіршення стану.

11.1. Частота рецидивів саркоїдозу легень у осіб зі спонтанним одужанням і пацієнтів після ГКС-терапії

За даними літератури, одним із факторів ризику, пов'язаних з високою частотою рецидивів саркоїдозу, є попереднє використання кортикостероїдів [237, 238]. Тому однією з задач нашої роботи було визначення частоти рецидивів саркоїдозу легень у хворих із спонтанним одужанням і пацієнтів після ГКС-терапії.

В цілому у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легенів (101 чол.) рецидиви захворювання були виявлені у 33 (32,7 %) пацієнтів. Аналіз результатів, проведений в кожній окремій групі хворих (таблиця 11.1) показав, що в 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 функції зовнішнього дихання – 45,0 %.

Таблиця 11.1

Частота рецидивів саркоїдозу легень у осіб із спонтанним вилікуванням та пацієнтів після ГКС-терапії

Групи хворих	Частота рецидивів	
	абс.	% (M ± m)
Хворі з безсимптомним дебютом саркоїдозу і спонтанним одужанням (n = 27)	1	3,7 ± 3,6
Хворі з безсимптомним дебютом саркоїдозу без ознак спонтанної регресії; клінічне одужання – після ГКС-терапії (n = 34)	14	41,1 ± 8,4*
Хворі з респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД, клінічне одужання – після ГКС-терапії (n = 40)	18	45,0 ± 7,9*

Примітка: * – різниця статистично достовірно ($p < 0,001$) в порівнянні з групою пацієнтів зі спонтанним одужанням

У таблиці 11.2 представлені дані про частоту рецидивів саркоїдозу легенів в залежності від періоду спостереження після закінчення ГКС-терапії. З таблиці видно, що більшість випадків рецидивів (65,6 %) реєструється в перше півріччя після закінчення лікувального періоду, що може вказувати на неповне клінічне вилікування хворих. Відомо, що різноманітні прояви саркоїдозу на КТ є відображенням скупчення гранульом в конгломерати різної величини. Якщо розміри цих скупчень менше 0,5 мм, вони, як правило, візуально не визначаються на КТ [8]. У зв'язку з цим ранні рецидиви саркоїдозу можуть являти собою активацію процесу при неповному лікуванні.

Таблиця 11.2

Частота рецидивів саркоїдозу легенів у залежності від періоду спостереження після закінчення ГКС-терапії

Період спостереження	Частота рецидивів	
	абс.	%
6 міс.	21	65,6
6−12 міс.	10	31,3
12−24 міс.	1	3,1
Всього	32	100,0

Таким чином, в групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія (74 чол.), рецидиви спостерігалися у 32 (43,2 %) пацієнтів, що багаторазово перевищує аналогічний показник в групі хворих зі спонтанною регресією. Для визначення впливу ГКС-терапії на частоту рецидивів саркоїдозу легень розрахували точний критерій Фішера (таблиця 11.3).

Таблиця 11.3

Кількість рецидивів саркоїдозу легень у осіб із спонтанним вилікуванням та пацієнтів після ГКС-терапії

	Кількість рецидивів	Без рецидивів	Всього
Хворі із одужанням після ГКС-терапії	32	42	74
Хворі із спонтанним одужанням	1	26	27
Всього	33	68	101

Визначаємо точний критерій Фішера: $p = 0{,}00008$. Отже, $p < 0{,}05$, що свідчить про наявність прямого зв'язку між призначенням ГКС-терапії і

частотою рецидивів саркоїдозу. Таким чином, встановлено, що кількість рецидивів після проведення кортикостероїдної терапії статистично значимо вище, ніж у хворих зі спонтанною регресією захворювання, p = 0,00008.

Отримані результати узгоджуються з даними Johns C. J. et al. [238] і Gottlieb J. T. et al. [237], що свідчать про високу частоту рецидивів саркоїдозу легенів після проведеної ГКС-терапії.

Так, Johns C. J. et al. [238] в 1986 році при спостереженні за 181 пацієнтом з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС зустрічаються в 75 % випадків, причому у кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

У 1997 році J. T. Gottlieb і співавт. [237] опублікували статтю, в якій виклали результати спостереження 337 хворих із різними стадіями саркоїдозу протягом 4 років. Автори встановили більш високу частоту рецидивів у хворих, лікування яких включало ГКС, в порівнянні з пацієнтами, які не брали препарати. При цьому дослідники знайшли часткове пояснення цьому факту, а саме: ГКС були призначені тільки спочатку більш важким хворим, які мають більш високий ризик рецидивів (як відомо, у хворих на саркоїдоз I стадії рецидиви спостерігаються рідко). Але разом із тим автори не виключили і можливість того, що ГКС можуть сприяти збільшенню ризику рецидивів.

Крім того, призначення ГКС відразу після постановки діагнозу саркоїдоз є фактором ризику більш тривалої терапії. За даними Baughman R. P та співав. у хворих, які приймали кортикостероїди з першого візиту загальна тривалість ГКС-терапії була більше ніж два роки [239]. Недавні генетичні дослідження показали, що присутність певних людських антигенів лейкоцитів (таких як Toll-подібні рецептори) пов'язані з високою частотою спонтанної регресії [240] або хронізації захворювання [241].

Встановлено також, що рецидиви частіше спостерігаються у пацієнтів, що приймали ГКС в більш високих дозах [268].

ГКС-терапію відносять до факторів ризику рецидивів і в більш сучасній літературі [297].

У зв'язку з цим, одним із завдань роботи було вивчення можливого причинно-наслідкового зв'язку частоти рецидивів із попередньої тривалою ГКС-терапією.

Обстежено 61 хворий на саркоїдоз II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД. Чоловіків було 34, жінок – 27; вік – від 22 до 60 років.

Всі пацієнти були розподілені на дві групи (рис. 11.1): 1-у групу склали 40 хворих (чоловіків – 26, жінок –14; вік – (36,4 ± 1,6) року), 2-у групу – 21 хворий (чоловіків – 9, жінок – 12; вік – (40,3 ± 2,7) року).

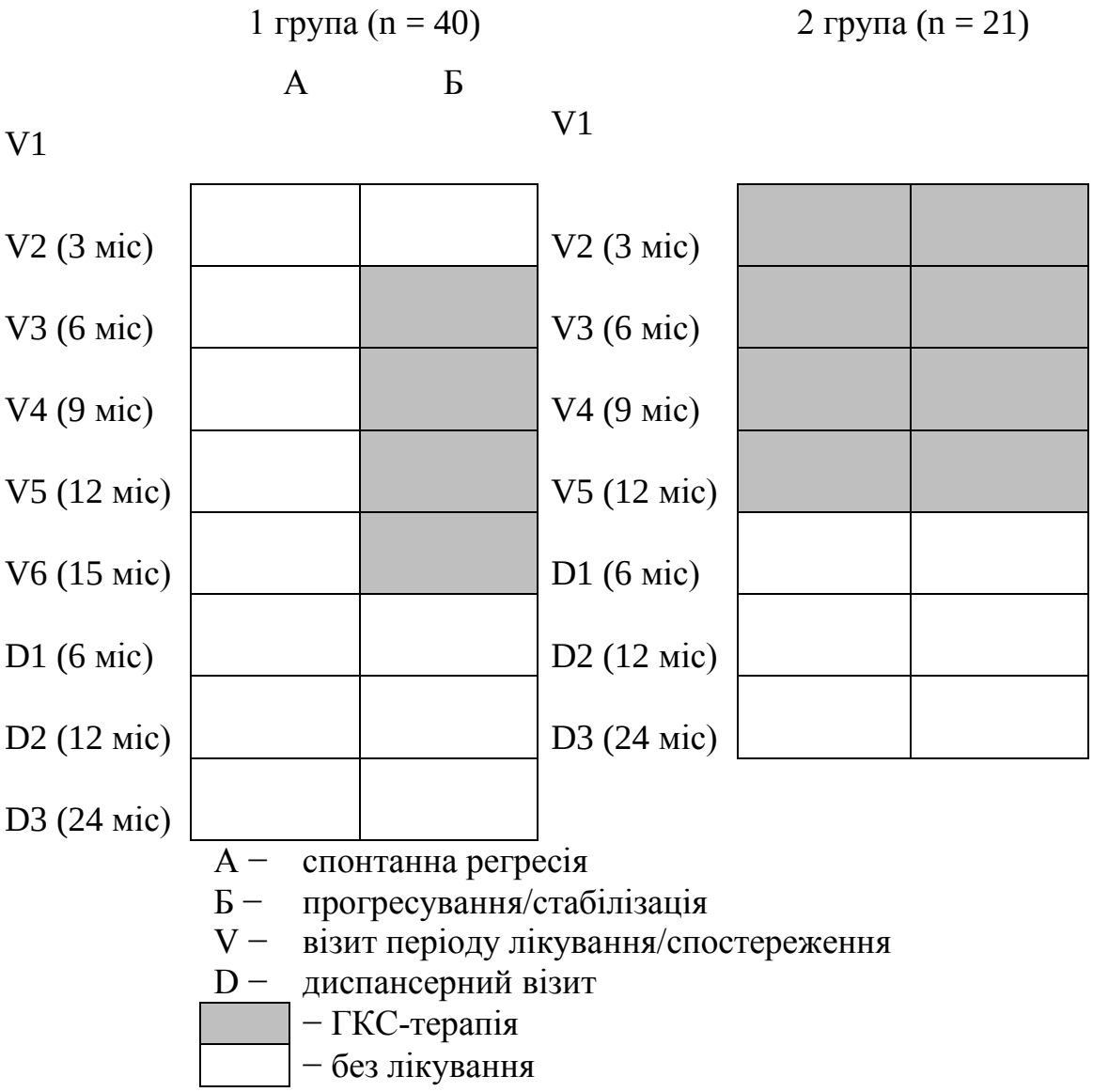


Рисунок 11.1. – Дизайн дослідження

Пацієнтам 1-ї групи після встановлення діагнозу лікування не призначали. Через 3 міс спостереження на візиті 2 хворі з ознаками спонтанної регресії на КТ (підгрупа А – 27 пацієнтів) продовжували спостереження, а хворим із відсутністю КТ-динаміки процесу або з ознаками прогресування (підгрупа Б – 13 пацієнтів) був призначений метилпреднізолон за стандартною схемою. Тривалість лікування була не менше одного року. Вона складалася з періоду від початку терапії до нормалізації КТ-даних і 6-місячного періоду підтримуючого лікування метилпреднізолоном в дозі 6 мг/добу.

Хворим 2-ї групи ГКС-терапія за стандартною схемою була призначена вже на першому візиті.

Після закінчення лікування пацієнтів активно запрошували в клініку для обстеження з використанням КТ через 6, 12 і 24 міс.

В результаті у 15 пацієнтів (24,6 %) на КТ були виявлені рецидиви саркоїдозу – усі протягом першого року після закінчення лікувального періоду (через 6 міс – 10, через 12 міс – 5).

У хворих 1-ї групи рецидиви спостерігалися в 4 випадках – (10,0 ± 4,7) %, при цьому в підгрупі Б (прогресування/стабілізація на 2-му візиті) вони відзначалися у 3 із 13 пацієнтів (23,1 %), а в підгрупі А (спонтанна регресія) – тільки у 1 з 27 (3,7 %).

У пацієнтів 2-ї групи рецидиви спостерігалися значно ($p \leq 0,001$) частіше: в 11 випадках – (52,4 ± 10,8) %.

Аналіз отриманих результатів показав, що висока частота рецидивів у 2-й групі хворих не могла бути обумовлена тільки випадками рецидивів у хворих із потенційним прогресуванням процесу на 2-му візиті. Просте порівняння частоти рецидивів в 1-й і 2-й групах досліджуваних показує, що активація процесу після закінчення терапії в значній мірі торкнулася і тих пацієнтів, у яких і без лікування наступило б клінічне одужання. При цьому єдиним поясненням цього факту є саме медикаментозне втручання.

Таким чином, віддалені результати лікування підтверджують відомості літератури [237, 238, 297] про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу. При цьому можна зробити висновок, що висока частота рецидивів у хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність її призначення тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного наглядового періоду.

В якості ілюстрації нижче наведено опис клінічного спостереження рецидиву саркоїдозу.

Клінічний випадок

Пацієнт Т., 1989 року народження (амб. карта № 9872, ІХ № 5418), 16.10.2014 р. звернувся в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» на консультацію з Івано-Франківської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

На момент надходження скарг не пред'являв.

Анамнез захворювання. У вересні 2014 року під час профілактичного огляду були виявлені зміни на флюорограмі. В Івано-Франківській обласній лікарні був дообстежений – на оглядовій рентгенограмі та комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини було виявлено збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність дрібновузликової дисемінації.

Анамнез життя. У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Зазначає часті бронхіти в анамнезі. Ніколи не палив. Близько 3-х місяців (з листопада 2013 по лютий 2014 роки) працював на птахофермі (наявність в повітрі лупи пір'я птахів, запаху кормових добавок). Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Супутні захворювання – кіфосколіоз.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не

збільшені. Температура тіла – 36,6 °С. ЧДР – 17 в хв. ЧСС – 72 в хв. АТ – 120/75 мм рт. ст. Аускультація – дихання жорстке, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП від 26.10.14 (рисунок 11.2): білатерально в легенях, переважно в середніх легеневих полях, визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін до 1,2–1,3 см в діаметрі, паратрахеальні справа до 2,0 см в діаметрі. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

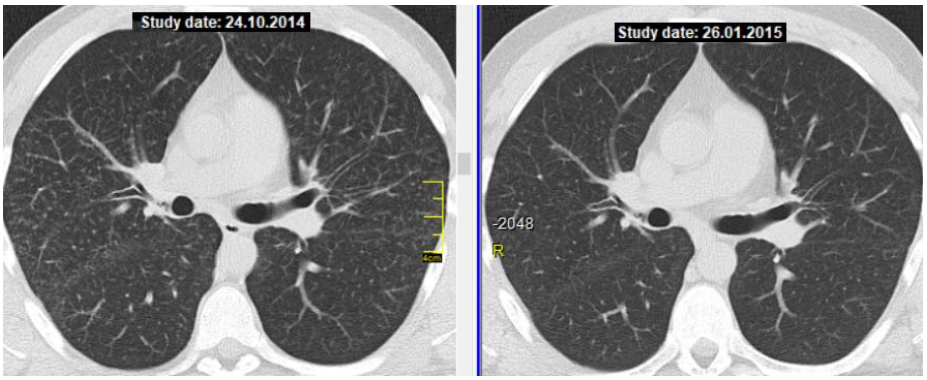


Рисунок 11.2. – КТ хворого Т., 25 років. Зліва – до лікування, праворуч – через 3 міс ГКС-терапії.

Бодіплетизмографія від 16.10.14: TLC – 108,2 % від належного, RV – 111,2 %, RV/TLC – 101,2 %, VC – 106,6 %, FEV_1 – 107,8 %, FVC – 109,3 %, FEV_1/FVC – 81,4 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легенів від 16.10.14: DLCO – 72,0 %. Показник в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,31 ммоль/л (показник незначно підвищений).

Показники клінічного та біохімічного аналізів крові – без відхилень від норми.

ЕКГ від 17.10.2014: Ритм синусовий, правильний, ЧСС – 85 за хв. Часті шлуночкові екстрасистоли.

Огляд офтальмолога: простий міопічний астигматизм. Ознаки саркоїдозу очей не виявлені.

УЗД органів черевної порожнини від 22.10.2014: УЗ-ознаки помірної спленомегалії без виражених змін ехоструктури селезінки, капілярної гемангіоми селезінки.

УЗД щитовидної залози від 22.10.2014: УЗ-ознаки гіперплазії щитовидної залози I–II ступеня.

Газовий склад крові від 20.10.14: $PaCO_2$ – 34 мм рт. ст., PaO_2 – 70 мм рт. ст., SaO_2 – 94 %.

Хворому встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз легень, вперше виявлений, II стадія.

Призначено ГКС терапія: метилпреднізолон по 20 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 10 мг на добу. Повторний візит в НІФП через 3 місяці.

26.01.2015 р Візит 2.

Скарг немає.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту приймав метилпреднізолон в дозі 10 мг/добу. Дані лабораторних аналізів в межах норми.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, невелика кількість гнійничкових висипань на шкірі спини. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 °С. ЧДР – 17 в хв. ЧСС – 76 в хв. АТ – 122/74 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

За даними КТ ОГП від 26.01.2015 (рисунок 11.2): у порівнянні з КТ-дослідженням від 24.10.14 відзначається позитивна динаміка процесу: розсмоктування дрібновузликової дисемінації. Зберігається посилений

сітчасто-деформований легеневої малюнок. Спостерігається нормалізація розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, II стадія, фаза регресії.

Бодіплетизмографія: TLC – 110,5 % від належного, RV – 132,8 %, RV/TLC – 118,4 %, VC – 103,0 %, FEV_1 – 103,0 %, FVC – 107,8 %, FEV_1/FVC – 80,9 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легенів: DLCO – 75,6 %. Показник дещо покращився у порівнянні з візитом 1.

Зміст іонізованого кальцію в крові – 1,23 ммоль/л (норма).

Клінічний діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, фаза регресії.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення підтримуючої дози, 6 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

13.08.2015 р Візит 3 (10 місяців ГКС-терапії).

На момент огляду скарг не має.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 3 приймав метилпреднізолон в дозі 6 мг /добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧДР – 17 в хв. ЧСС – 70 в хв. АТ – 123/71 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 13.08.2015: легеневі поля прозорі, без вогнищево-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищево-інфільтративних і об'ємних утворень легенів і середостіння не виявлено.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення 4 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

01.02.2016. Візит 4 (17,5 місяців ГКС-терапії).

Скарг не пред'являє.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 3 приймав метилпреднізолон в дозі 4 мг/добу.

Об'єктивно: шкіра звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧДР – 17 в хв. ЧСС – 74 в хв. АТ – 121/72 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 01.02.2016 (рисунок 11.3): легеневі поля прозорі, без вогнищево-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищево-інфільтративних і об'ємних утворень легенів і середостіння не виявлено.

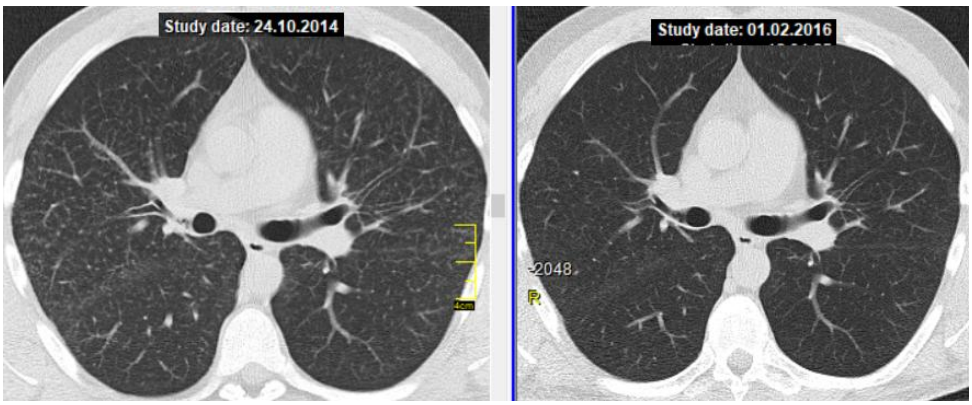


Рисунок 11.3. КТ хворого Т., 25 років. Ліворуч – до лікування, праворуч – після завершення курсу ГКС-терапії, клінічне одужання.

Спірометрія: VC – 121,0 %, FEV_1 – 120,9 %, FVC – 126,5 %, FEV_1/FVC – 80,9 %. Показники вентиляційної функції легенів покращилися в порівнянні з першим візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, клінічне одужання.

Пацієнту рекомендовано зменшити дозу метилпреднізолону до 2 мг на добу на 2 тижні, після чого закінчити прийом препарату. Повторне обстеження – через 6 місяців.

17.06.2016 Візит D1 (4 місяці після завершення ГКС-терапії).

Пацієнт звернувся в клініку дещо раніше призначеного терміну в зв'язку з появою скарг на кашель, сухий або з виділенням незначної кількості слизистого харкотиння, відчуття дискомфорту в грудній клітині.

Об'єктивно: шкіра звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 °С. ЧДР – 17 в хв. ЧСС – 76 в хв. АТ – 124/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

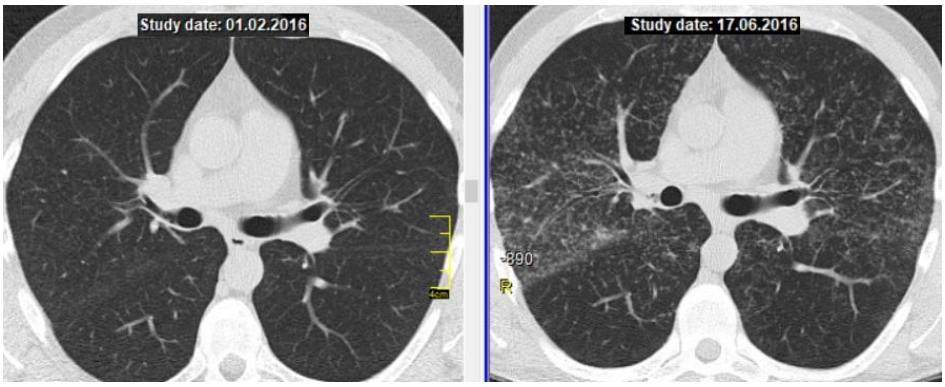


Рисунок 11.4. – КТ хворого Т., 25 років. Ліворуч – після завершення курсу ГКС-терапії, клінічне вилікування, праворуч – через 4 міс після відміни ГКС, рецидив.

КТ ОГП від 17.06.16 (рисунок 11.4): білатерально в легенях, переважно в середніх легеневих полях, визначаються численні дрібні вузлики, розмірами 2–3 мм, які місцями мають зливний характер, на тлі посиленого, сітчасто-деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міжчасткових перетинок. У середостінні лімфатичні вузли паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної груп мають розміри від 5 до 8 мм в діаметрі (не збільшені). Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, III стадія.

Спірометрія: VC – 112,2 %, FEV_1 – 112,6 %, FVC – 117,4 %, FEV_1/FVC – 81,1 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми, однак дещо погіршилися в порівнянні з попереднім візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз легень, III стадія, рецидив.

Пацієнту призначено повторний курс ГКС терапії: метилпреднізолон 20 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 12 мг на добу. Повторний візит в НІФП через 3 місяці.

11.2. Частота рецидивів саркоїдозу легенів у осіб після цитостатичної імуносупресивної терапії

Досліджень з вивчення частоти рецидивів після проведення імуносупресивної терапії раніше не проводилося. Останнім часом з'явилися роботи з вивчення частоти рецидивів після терапії інфліксимабом. Відомо, що препарат є ефективним в лікуванні рефрактерного саркоїдозу [224, 242, 243]. Однак, лікування інфліксимабом часто припиняють через розвиток алергічних реакцій, інфекційні ускладнення або через високу вартість препарату [245, 246]. За даними літератури, хворі на саркоїдоз, які одержували іинфліксимаб, мають дуже високу ймовірність рецидиву захворювання [247, 248]. В одному дослідженні, в якому тривалість терапії інфліксимабом була 1 рік або менше, у 90,0 % пацієнтів був рецидив

захворювання [248]. Такий самий високий рівень рецидивів також був зареєстрований у пацієнтів з ревматоїдним артритом [249]. Vorselaars A. D. та співавт. [250] провели ретроспективний аналіз результатів лікування інфліксимабом у 47 хворих на саркоїдоз. У дослідженні пропонувалося припинити прийом препарату через 6 місяців у всіх пацієнтів. У 62,0 % пацієнтів був рецидив захворювання після відміни препарату.

У зв'язку з цим, одним із завдань роботи було вивчення частоти рецидивів після проведення монотерапії метотрексатом.

Вивчення віддалених результатів імуносупресивної терапії протягом 2 років після закінчення лікування було проведено у 15 хворих на саркоїдоз легенів із респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання. Всім пацієнтам на першому візиті був призначений метотрексат у дозі 10 мг/тиждень в зв'язку з наявністю протипоказань до ГКС-терапії. Тривалість лікування склала не менше одного року.

Зареєстровано 2 рецидиви захворювання. В одному випадку пацієнтка звернулася через 12 місяців після закінчення лікування метотрексатом у зв'язку з появою сухого кашлю і задишки при навантаженні. Другий рецидив був виявлений на третьому диспансерному візит (через 24 міс.) при проведенні КТ-дослідження. Результати проведеного дослідження представлені в таблиці 11.4.

Таблиця 11.4

Частота рецидивів саркоїдозу легень у пацієнтів після ГКС-терапії та монотерапії метотрексатом

Групи хворих	Частота рецидивів	
	абс.	% (M ± m)
Хворі які отримували терапію метотрексатом (n = 15)	2	13,3 ± 8,8
Хворі на саркоїдоз легень із респіраторними симптомами які отримували ГКС-терапію (n = 40)	18	45,0 ± 7,9

Таким чином, частота рецидивів після проведення імуносупресивної терапії ((13,3 ± 8,8) %) була достовірно менше аналогічного показника у хворих на саркоїдоз легенів із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД після закінчення ГКС-терапії ((45,0 ± 7,9) %; $p < 0,01$).

Для визначення частоту рецидивів саркоїдозу легень в залежності від виду проведеної терапії розрахували точний критерій Фішера (таблиця 11.5).

Таблиця 11.5

Кількість рецидивів саркоїдозу легень у осіб після ГКС-терапії та монотерапії метотрексатом

	Кількість рецидивів	Без рецидивів	Всього
Хворі із одужанням після ГКС-терапії	32	42	74
Хворі із одужанням після терапії метотрексатом	2	13	15
Всього	34	55	89

Визначаємо точний критерій Фішера: $p = 0,04$. Отже, $p < 0,05$, що свідчить про наявність прямого зв'язку між призначенням ГКС-терапії і частотою рецидивів саркоїдозу.

Проведений порівняльний аналіз частоти рецидивів саркоїдозу легень у осіб зі спонтанною регресією та у хворих, яким проводилась терапія метотрексатом.

Дані наведені у таблиці 11.6.

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, $p = 0,29$.

Таблиця 11.6

Частота рецидивів саркоїдозу легень у осіб із спонтанним вилікуванням та пацієнтів після терапії метотрексатом

	Кількість рецидивів	Без рецидивів	Всього
Хворі із одужанням після терапії метотрексатом	2	13	15
Хворі із спонтанним одужанням	1	26	27
Всього	3	39	42

Разом з тим, з нашої точки зору, отримані результати мають попередній характер і вимагають подальших спостережень.

Нижче наведений клінічний випадок рецидиву саркоїдозу легень після проведення імуносупресивної терапії метотрексатом.

Пацієнтка К., 1953 року народження, амбулаторна карта – ЕМК №76031884.

У березні 2016 року пацієнтка звернулася на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії и пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на сухий кашель, загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Анамнез захворювання. Діагноз саркоїдозу органів дихання II стадії був встановлений пацієнтці в 2005 році при профілактичному обстеженні. Після встановлення діагнозу пацієнтка перебувала на диспансерному спостереженні і лікування не призначалося. У 2006 році проведено успішний курс ГКС-терапії. У 2008 році – рецидив захворювання, в зв'язку з чим хворій був призначений повторний курс ГКС-терапії. Пацієнтка приймала ГКС протягом двох років, що призвело до регресії захворювання. Однак у 2012 році рецидив саркоїдозу повторився. Призначену ГКС-терапію пацієнтка приймала до кінця 2015 року. Восени 2015 року хворій був встановлений

діагноз Цукровий діабет, II типу, інсулінонезалежний на тлі прийому стероїдів. На даний час хвора отримує два препарати для лікування цукрового діабету: метформін і глібенкламід.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 64 кг. Зріст – 169 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 15 за хв. ЧСС – 76 за хв. АТ – 118/76 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5–1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Спірометрія: VC – 87,6 %, FEV1 – 77,3 %, FVC – 89,6 %, FEV1/FVC – 73,76 %. Вентиляційна функція легень незначно знижена.

Опис КТ ОГП (рисунок 11.5.): білатерально в легенях, більше в верхньо-середніх відділах визначаються множинні дрібні вузлики різних розмірів. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні справа, біфуркаційні, парааортальні лімфатичні вузли. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, лімфатичних вузлів.

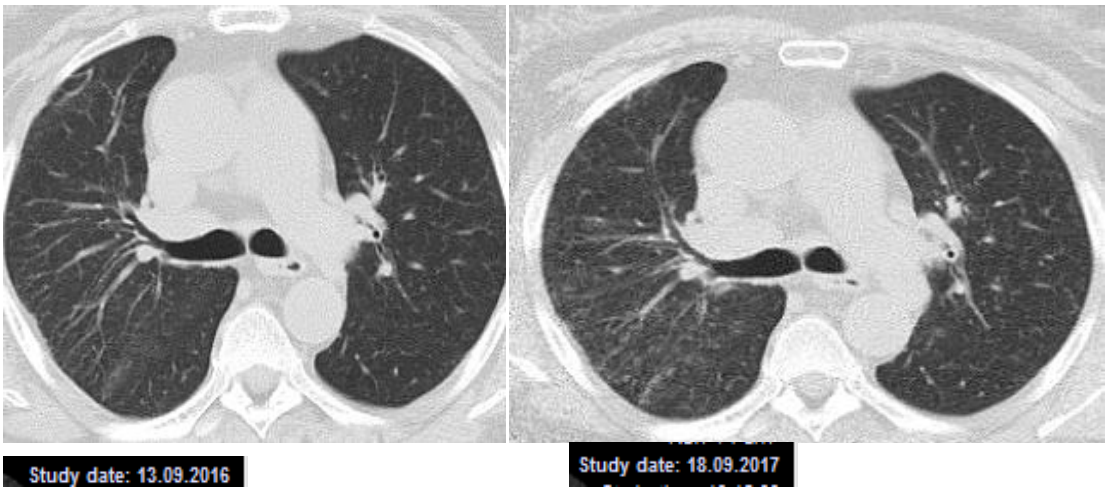


Рисунок 11.5. − КТ хворої К. (ЕМК 71008180), саркоїдоз легень, II стадія; зліва – регресія після завершення курсу лікування метотрексатом, праворуч – рецидив через 9 місяців

У зв'язку з тим, що у хворої цукровий діабет, ГКС-терапія не показана. Пацієнтці було призначено наступне лікування: метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на день, 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень, проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Рекомендована повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу. У грудні 2016 – клініко-рентгенологічне вилікування. Рекомендовано продовжити прийом метотрексату у дозі 5 мг 1 раз на тиждень протягом ще 6 місяців.

Під час проведення терапії у хворої побічних дій від прийому метотрексату не спостерігалося. Показники АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Пацієнтка самостійно припинила прийом метотрексату в січні 2017 року.

У листопаді 2017 пацієнтка приїхала на повторну консультацію в Інститут фтизіатрії і пульмонології. Скарг немає. Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 66 кг. Зріст – 169 см. Температура тіла – 36,4 ° С. ЧДР – 16 в хв. ЧСС – 78 в хв. АТ – 123/83 мм рт ст. Дихання ослаблене везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка виступає з-під реберної дуги на 0,5–1 см, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Спірометрія: VC – 85,7 %, FEV1 – 78,4 %, FVC – 87,5 %, FEV1/FVC – 72,64 %. Вентиляційна функція легень незначно знижена.

Опис КТ ОГП (рисунок 11.5.): білатерально в легенях, більше в верхньо-середніх відділах визначаються множинні дрібні вузлики різних розмірів. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох сторін, паратрахеальні справа, біфуркаційні, парааортальні лімфатичні вузли. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз легень, лімфатичних вузлів.

У пацієнтки встановлений діагноз: Саркоїдоз легень, II стадія, рецидив.

Хворій призначений повторний курс терапії метотрексатом у дозі 10 мг на тиждень та дані наполегливо рекомендовано не переривати лікування завчасно.

В якості ілюстрації нижче наведений опис клінічного спостереження вилікування саркоїдозу легень після проведення імуносупресивної терапії метотрексатом.

Пацієнтка Ц., 1957 року народження, амбулаторна карта – ЕМК №71014020.

У червні 2014 року пацієнтка була направлена в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» на консультацію з діагнозом Саркоїдоз легенів і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів для призначення терапії.

Супутні захворювання: Хронічний калькульозний холецистит, ф. загострення. Цукровий діабет, II типу, інсулінонезалежний.

На момент огляду турбували скарги на задишку при підйомі на 2–3-й поверх, загальну слабкість, підвищену втомлюваність.

Анамнез захворювання. У травні 2014 року пацієнтка була госпіталізована в стаціонар для оперативного лікування жовчнокам'яної хвороби. На рентгенограмі органів грудної порожнини – виявлена двостороння лімфаденопатія та вогнищеві тіні, правильної округлої форми, розмірами 5,2 та 6,5 мм. Після чого зроблена КТ ОГП з контрастом: висновок – КТ ознаки більш характерні для лімфопроліферативного захворювання середостіння. Пацієнтці була зроблена відкрита біопсія легень. Гістологічне заключення: у всіх лімфатичних вузлах лімфоїдна тканина заміщена епітеліоїдноклітинними гранульомами без некрозів, в одиничних гранульомах – гігантські багатоядерні клітини Пирогова-Лангханса. Найбільш вірогідний діагноз – саркоїдоз Бека. За результатами обстеження встановлений діагноз: Саркоїдоз легенів і внутрішньогрудних лімфатичних

вузлів. Хвора була направлена в Інститут фтизіатрії та пульмонології для призначення терапії.

У ранньому віці росла і розвивалась нормально. Ніколи не курила. Робота без професійних шкідливих. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивно. Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Вага – 75 кг. Зріст – 162 см. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧДР – 18 за хв. ЧСС – 68 за хв. АТ – 110/70 мм рт. ст. Дихання ослаблене везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка на 2 см виступає з-під реберної дуги, край чутливий при пальпації. Набряків немає.

Бодіплетизмографія: TLC – 77,6 %, RV – 110,8 %, VC – 60,7 %, FEV1 – 54,0 %, FVC – 57,9 %, FEV1/FVC – 79,06 %. Вентиляційна функція легень знижена, що найімовірніше пов'язано з обмеженням руху грудної клітини після проведення відкритої біопсії легень.

Кальцій крові – 1,31 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л).

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Хворій встановлений клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія. Супутні захворювання: Хронічний калькульозний холецистит. Цукровий діабет, II типу, інсулінонезалежний.

У зв'язку з тим, що у пацієнтки цукровий діабет, ГКС-терапія не показана. Так як хвора потребує проведення найближчим часом холецистектомії, то прийнято рішення не призначати на даний час імуносупресивну терапію. Пацієнтці було рекомендовано приїхати на повторну консультацію через три місяці.

При повторній консультації в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» у вересні 2014 року у хворій з'явилися скарги на болі в лівому коліном суглобі, продовжувала

турбувати задишка при підйомі на 2–3-й поверх, загальна слабкість, підвищена втомлюваність.

За даними КТ ОГП без суттєвої динаміки (рисунок 11.6).

Бодіплетизмографія: TLC – 98,5 %, RV – 119,0 %, VC – 90,8 %, FEV1 – 81,1 %, FVC – 85,8 %, FEV1/FVC – 80,0 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легенів DLCO – 83,1 % – в межах норми.

Кальцій крові – 1,36 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л).

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові в межах норми, крім показника глюкози крові (6,17 ммоль/л при нормі 4,1 – 5,9 ммоль/л) і холестерину – 6,44 ммоль/л (норма – менше 5,2 ммоль/л).

У зв'язку з тим, що у пацієнтки цукровий діабет, ГКС-терапія не показана. Пацієнтці було призначено наступне лікування: метотрексат по 10 мг 1 раз на день, 1 раз на тиждень, фолієва кислота 5 мг 1 раз на тиждень, проводити обстеження крові на концентрацію АлАТ (з або без АсАТ), креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні . Повторна консультація в НІФП та КТ ОГП через 3 місяці.

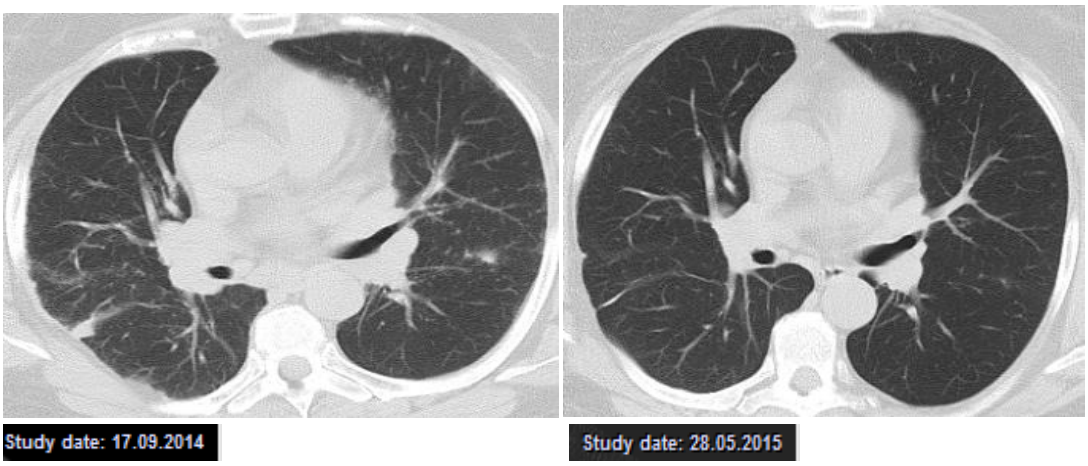


Рисунок 11.6. − КТ хворої Ц. (ЕМК 71014020), саркоїдоз легень, II стадія; зліва – до лікування, праворуч після завершення курсу терапії метотрексатом.

На наступних візитах спостерігалася регресія процесу.

У червні 2015 – клініко-рентгенологічне вилікування.

Загальний стан хворої покращився: зменшилася задишка, не турбує загальна слабкість, болі в суглобах.

За даними КТ ОГП (рисунок 11.6): легенева тканина звичайної пневматизації. У S1, S2 верхньої долі правої легені пневмофіброз. Стінки бронхів не потовщені, прохідність не порушена, просвіт не розширений. Легеневі судини без особливостей. У плевральній порожнині рідини немає. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені (розміром до 0,7 см). Серце без особливостей. Висновок: КТ-ознаки перенесеного запального процесу.

Спірометрія: VC – 97,75 %, FEV_1– 90,75 %, FVC – 101,12 %, FEV_1/FVC – 75,97 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Кальцій крові – 1,32 ммоль/л (норма 1,09 – 1,35 ммоль/л).

Рекомендовано продовжити прийом метотрексату у дозі 5 мг на тиждень протягом ще 6 місяців.

Під час проведення терапії у хворої побічних дій від прийому метотрексату не спостерігалося. Показники АлАТ, АсАТ, креатиніну та загального аналізу крові – в межах норми.

Після закінчення терапії пацієнтці було рекомендовано продовжити диспансерне спостереження в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Пацієнтка приїжджала на консультацію через 6 і 12 та 24 місяця після завершення терапії метотрексатом. На КТ ОГП в паренхімі обох легень вогнищево-інфільтративних змін не визначалось.

11.3. Узагальнення отриманих результатів

Проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу легенів у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування з досягненням клінічного одужання, підтвердженого даними КТ.

У 27 хворих з безсимптомним дебютом захворювання (17 чоловіків і 10 жінок; вік – від 22 до 53 років) спостерігалося спонтанне одужання 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 функції зовнішнього дихання, 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) з респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання отримували ГКС-терапію з першого візиту.

15 пацієнтів (чоловіків – 5, жінок – 10; вік – від 27 до 60 років) з респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання 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 місяця після досягнення стану клінічного вилікування у осіб зі спонтанною регресією і після закінчення лікувального періоду у осіб, які приймали метилпреднізолон або метотрексат (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 функції зовнішнього дихання – 45,0 %.

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 ± 4,7) % в першій групі і (52,4 ± 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.

Частота рецидивів після проведення імуносупресивної терапії ((13,3 ± 8,8) %) була достовірно менше аналогічного показника у хворих на саркоїдоз легенів із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД після закінчення ГКС-терапії ((45,0 ± 7,9) %; $p = 0,04$). 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 із тим, з нашої точки зору, отримані результати мають попередній характер і вимагають подальших спостережень.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень [1, 2, 3]. Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань – у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз [2, 4]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [4, 5]. В Україні щорічно реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу органів дихання, а кількість хворих з активною формою захворювання досягає 2500 [6].

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії [7, 8, 9, 10]. Разом із тим не відмічається істотних досягнень в фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною в пульмонології [11, 12].

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, що розвиваються в умовах запалення [13].

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імунних» 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 [14]. 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 [13, 15].

Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для результату запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) [13].

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні ГКС, основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект [16, 17]. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях [18, 19]. Однак у пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться 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 [16, 17, 20]. 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 встановлена реальна потреба в альтернативній імуносупресивній терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти − азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [21, 22]. 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.) [23]. 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 [24].

Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність [25, 26, 27].

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 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 ГКС, є досить актуальною в веденні хворих на саркоїдоз легень.

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 ГКС,

Завдання дослідження:

1. Визначити показання до застосування імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

2. Вивчити ефективність і переносимість монотерапії азатіоприном хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС.

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 із 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. На підставі отриманих результатів розробити рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

У випадках наявності протипоказань, серйозних побічних дій і резистентності до ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти − метотрексат, азатіоприн та лефлуномід [116].

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 легенів, в зв'язку з чим не відомі істинні

показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній терапії .

У зв'язку з цим завданням першого фрагмента роботи було вивчення частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів.

Обстежено 185 хворих саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів − 80 чоловіків (43,2 %) і 105 жінок (56,8 %) у віці від 20 до 67 років (42,3 ± 0,8 року). У всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу органів дихання був верифікований результатами КТ.

Клінічні прояви захворювання відзначалися у 143 хворих (77,3 %), синдром Лефгрена спостерігався у 12 пацієнтів (8,4 %).

Найбільш частими були скарги на загальну слабкість і підвищену втомлюваність. Друге місце по частоті займали респіраторні симптоми − кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на болі в грудях відзначалися порівняно рідко (4,3 % випадків). Підвищення температури тіла переважно до субфебрильних цифр спостерігалося майже у кожного шостого хворого (15,7 %). При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися. У поодиноких випадках відзначали ослаблення везикулярного дихання.

Екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 39,5 % хворих. При цьому найбільш часто спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія і вузлувата еритема.

З числа класичних КТ-ознак саркоїдозу найбільш часто спостерігалися двостороння прикоренева лімфаденопатія (90,8 %) і ретикуло-вузликовий патерн змін (92,9 %). Частота не типових ознак коливалася від 0,5 % (одностороння прикоренева лімфаденопатія) до 36,2 % («cluster» симптом).

Необхідно відзначити, що не типові ознаки у всіх без винятку випадках поєднувалася з класичними змінами, що виключило необхідність верифікації

діагнозу за допомогою додаткових методів дослідження − трансбронхіальної або хірургічної біопсії легень.

Помірно виражені порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 38 пацієнтів (20,5 %), з них у 22 (11,9 %) відзначався переважно обструктивний тип вентиляційних розладів, у 16 (8,6 %) − переважно рестриктивний.

У хворих із порушеннями легеневої вентиляції спостерігалося зменшення дифузійної здатності легень, в групі пацієнтів із рестриктивними розладами зниження DLCO було статистично достовірним.

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.

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 з ураженням паренхіми легенів у середньому кожен восьмий пацієнт вимагає призначення імуносупресивної терапії в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС.

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

Отримані результати обумовлюють актуальність розробки оптимальних за ефективністю і безпекою методів імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне

місце серед яких займають імуносупресанти − азатіоприн, лефлуномід, метотрексат [21, 22, 272–282]. Разом із тим відсутні дані про порівняльну характеристику ефективності і переносимості цих препаратів у хворих на саркоїдоз.

Роботи по вивченню ефективності імуносупресантів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання нечисленні − проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на невеликій групі хворих (24 чол.) [23].

Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність [25−27].

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

Одним із завдань роботи було вивчення ефективності монотерапії азатіоприном хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Обстежено 10 хворих на саркоїдоз органів дихання 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). Діагноз саркоїдозу верифікований методом КТВРЗ. Проведена також оцінка функції зовнішнього дихання з аналізом наступних показників − загальної ємності легень (TLC, % до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), життєвої ємності легень (VC, % до належн.), форсованої VC (FVC, % до

належн.), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV_1, % до належн.), індексу Генслера (FEV_1/FVC, %), дифузійної здатності легень (DLCO, % до належн.).

Всім пацієнтам був призначений азатіоприн 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 щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, білірубін, креатинін. Результати лікування оцінювали через 3 місяці з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ.

У двох пацієнтів в процесі лікування азатіоприном в дозі 75 мг/добу розвинулися серйозні побічні ефекти, котрі вимагали відміни препарату: в одному випадку − лейкоцитопенія ($3{,}5\times10^9$/л) і тромбоцитопенія (90×10^9/л), у другому випадку − збільшення вмісту АлАТ (147 Од/л), що більш ніж в 3 рази перевищує норму, і лейкоцитопенія ($3{,}0\times10^9$/л). Після нормалізації гемограми і вмісту АлАТ в крові хворим була призначена терапія метотрексатом.

У двох випадках через 3 місяця терапії азатіоприном спостерігалася регресія саркоїдоза зі зменшенням щільності вузликової дисемінації в легенях за результатами КТ. Хворим було рекомендовано продовжувати лікування з щомісячним контролем гемограми, вмісту трансаміназ і білірубіну в крові.

У 6 пацієнтів на фоні лікування азатіоприном розвинулося виражене прогресування саркоїдозу − значне збільшення щільності вузликової дисемінації в легенях за даними КТ. У 3 випадках прогресування процесу мало клінічні прояви − у двох пацієнтів до початку лікування респіраторних симптомів не було, однак, через три місяця терапії з'явилася задишка під час виконання звичайного фізичного навантаження; у одного пацієнта на фоні терапії спостерігалось посилення загальної слабкості.

Таким чином, позитивний ефект азатіоприну спостерігався лише у 2 з 10 хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легенів. У 2 пацієнтів лікування азатіоприном було припинено в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, у 6 пацієнтів − внаслідок прогресування захворювання на фоні лікування.

Отримані результати не дозволяють рекомендувати застосування азатіоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Наступний фрагмент роботи був присвячений вивченню ефективності і переносимості монотерапії лефлуномідом хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Обстежено 14 хворих на саркоїдоз органів дихання 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 імуносупресивної терапії в якості стартової. У 4 випадках відзначалися серйозні побічні дії ГКС, які вимагали відміни препарату (остеопороз − 3, стероїдний діабет − 1).

Діагноз саркоїдозу був верифікований методом КТ органів грудної порожнини [93, 293]. Проведено також дослідження функції зовнішнього дихання методами спірометрії, бодіплетизмографії, оцінки дифузійної здатності легень [294, 295]. Лефлуномід призначався в дозі 20 мг на добу, щодня протягом 3-х місяців. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, рівень білірубіну і креатиніну. Результати лікування оцінювали через 3 місяці з урахуванням клінічних, функціональних даних і результатів КТ.

У однієї пацієнтки в процесі лікування лефлуномідом розвинулися серйозні побічні ефекти (виражена пірогенна реакція, підвищення рівня АлАТ більше ніж в 3 рази за норму), що стало причиною відміни препарату.

У 7 пацієнтів із 14 (50,0 %) через 3 міс лікування лефлуномідом спостерігалася регресія саркоїдозу: зменшення щільності вузликової дисемінації паренхіми легких, у 2 (14,3 %) − стабілізація процесу (відсутність змін КТ-даних), а у 4 (28,8 %) хворих − прогресування.

У двох пацієнтів на візиті 1 спостерігалися рестриктивні порушення легеневої вентиляції − зменшення VC < 80 %. В одному з цих двох випадків після лікування лефлуномідом спостерігалася регресія процесу з нормалізацією VC, в іншому прогресування з подальшим суттєвим зниженням VC.

Інтегральний показник оцінки функції зовнішнього дихання DLCO був знижений (< 70 %) у 7 з 13 пацієнтів. У хворих із регресією в 3 випадках із 7 дифузійна здатність легенів збільшилася. Прогресування процесу у 2 із 4 пацієнтів супроводжувалося подальшим зниженням DLCO.

У 2 пацієнтів на першому візиті спостерігалися обструктивні розлади легеневої вентиляції (FEV_1/FVC < 70 %). В процесі лікування позитивної динаміки КТ-даних у цих хворих не спостерігалося (фаза стабілізації процесу), відповідно показник FEV_1/FVC зберігався незмінним.

Таким чином, показники ФЗД в процесі лікування є об'єктивним підтвердженням динаміки клінічних і радіологічних даних.

Побічні дії лефлуноміду в дозі 20 мг в день спостерігалися у 6 з 14 пацієнтів (42,9 %).

У однієї пацієнтки розвинулися серйозні побічні ефекти: виражена пірогенна реакція, підвищення рівня АлАТ більше ніж в 3 рази за норму, що стало причиною відміни препарату.

У 2 пацієнтів (14,3 %) на початку лікувального періоду спостерігалися шлунково-кишкові розлади: нудота, болі в животі. Хворим було рекомендовано розподілилися дозу препарату на два прийоми − по 10 мг 2 рази на добу, в результаті зазначені шлунково-кишкові порушення не повторювалися. Два пацієнта (14,3 %) в процесі лікування лефлуномідом відзначали часті респіраторні вірусні інфекції. У однієї пацієнтки (7,1 %)

загострився оральний герпес. Після зниження дози лефлуноміду до 10 мг на добу і проведення противірусної терапії пацієнтка відмітила регресію герпетичної інфекції і саркоїдозу легенів (за даними КТ).

Таким чином, монотерапія лефлуномідом хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС була успішною у 7 з 14 пацієнтів (50,0 %), у 2 хворих спостерігалася стабілізація процесу (14,3 %), у 4 пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом відмічалося прогресування захворювання (28,6 %).

Лефлуномід характеризується 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 саркоїдоз II стадії − 20 жінок і 13 чоловіків у віці від 31 до 67 років.

У 27 хворих терапія метотрексатом застосовувалася в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС − гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням (11 пацієнтів), цукрового діабету II типу (10), ожиріння II−III ступеня − індекс маси тіла > 35 (5), виразкової хвороби шлунка (1).

У 6 випадках метотрексат був призначений внаслідок серйозної побічної дії попередньої ГКС-терапії − остеопорозу, що є протипоказанням для подальшого застосування ГКС. Остеопороз був діагностований у 6 жінок у віці 47 років і старше.

Клінічні ознаки саркоїдозу спостерігалися у 26 пацієнтів, в 7 випадках діагноз був встановлений після проведення профілактичного рентгенологічного обстеження. Задишка під час проведення звичного фізичного навантаження відмічалася у 20 хворих, сухий або малопродуктивний кашель − у 12, загальна слабкість − у 22, артралгії − у 5, субфебрильна температура тіла − у 3.

Діагноз захворювання був верифікований на підставі наявності у хворих високоспецифічних симптомів при проведенні КТ.

За даними бодіплетизмографії, середня величина загальної ємності легень (TLC) склала (85,9 ± 3,4) %, залишкового обсягу (RV) − (77,9 ± 10,9) %. Зменшення TLC < 80,0 % до належної величини спостерігалося у 10 пацієнтів (30,3 %), зменшення RV < 80 % − у 12 (36,4 %). Таким чином, в середньому у кожного третього хворого відзначалися рестриктивні порушення вентиляційної функції легень. Життєва ємність легенів (VC) склала в середньому (92,8 ± 2,7) %, форсована життєва ємність (FVC) − (90,5 ± 2,9) %, обсяг форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) − (87,3 ± 3,2) %, індекс Генслера (FEV_1/FVC □ 70%) − (81,4 ± 1,8) %.

Показник дифузійної здатності легень DLCO склав в середньому (75,6 ± 2,3) %, при цьому в 5 випадках (15,2 %) DLCO був менше 70,0 %.

Всім пацієнтам був призначений метотрексат в дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту в дозі 5 мг на тиждень. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові, визначали концентрацію АсАТ, АлАТ, загальний і прямий білірубін, креатинін.

Результати лікування оцінювали, з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводили перед початком терапії, через 3 і 6 місяців лікувального періоду. На кожному візиті проводили клінічне обстеження, спірометрію, контролювали розвиток можливих побічних ефектів терапії.

Через 3 місяці терапії метотрексатом у більшості пацієнтів (26 − 78,8 %) спостерігалися ознаки регресії саркоїдозу, в 6 випадках відзначена стабілізація процесу, у 1 пацієнта спостерігалося прогресування − збільшення поширеності і щільності вузликової дисемінації в паренхімі. Лікування хворих зі стабілізацією було продовжено в попередньому режимі, у хворого з прогресуванням доза метотрексату була збільшена до 15 мг/тиждень.

Через 6 місяців лікування у 10 пацієнтів (30,3 %) досягнуто клінічне одужання зі зникненням КТ-ознак двосторонньої прикореневої і медіастинальної лімфаденопатії, вузликової дисемінації в паренхімі легень. Нормалізація КТ-даних означає зникнення скупчень саркоїдних гранульом у вигляді вузликів, вузлів і консолідацій, однак у більшості хворих гранульоми ще зберігаються в легенях на ультраструктурному рівні, недоступному для візуалізації радіологом [Veltkamp, 2014]. Припинення терапії на цьому етапі часто призводить до рецидивів саркоїдозу. У зв'язку з цим терапія хворих із клінічним одужанням була продовжена ще протягом 6 місяців, при цьому доза метотрексату залишалася попередньою (10 мг/тиждень).

У 14 пацієнтів (42,4 %) через 6 місяців терапії в порівнянні з попереднім візитом (V2) відзначалися ознаки регресії, лікування цих хворих було продовжено в попередньому режимі.

У 6 випадках на візиті 3 спостерігалася стабілізація процесу, в зв'язку з чим доза метотрексату була збільшена до 15 мг/тиждень.

У 3 пацієнтів із прогресуванням саркоїдозу поряд зі збільшенням дози метотрексату був додатково призначено препарат першої лінії пентоксифілін в максимальній дозі (1200 мг/добу).

Після лікування спостерігалося достовірне збільшення VC, що свідчило про зменшення рестриктивних розладів легеневої вентиляції. У більшості хворих відзначалося поліпшення дифузійної здатності легень, однак зміна показника DLCO була статистично достовірною ($t = 1,86$).

Застосування метотрексату в лікуванні хворих на саркоїдоз із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії, було ефективним (досягнення клінічного вилікування або регресії процесу) у 24 з 33 обстежених хворих (72,7 %).

З метою порівняльного вивчення ефективності застосування ГКС і імуносупресивної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легенів 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). Діагноз саркоїдозу органів дихання II стадії був встановлений у 88 хворих, III стадії − у 6.

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 (до візиту 2).

Регресія захворювання в результаті лікування метіпреднізолоном була досягнута у 80,9 % хворих, аналогічний показник у групі хворих, яким проводилася монотерапія метотрексатом, склав 78,8 %. Таким чином, застосування цього препарату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном.

Проведено порівняльне вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Підсумовуючи отримані результати можна зробити висновок, що використання азатіоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної – 150 мг/добу) в лікуванні хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний − частота регресії саркоїдозу через 3 місяці терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (78,8 %).

Метотрексат відрізняється 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 протягом 3 міс, серйозних побічних ефектів не спостерігалося.

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

Досліджено ефективність метотрексату у хворих на саркоїдоз легенів із резистентністю до ГКС-терапії. Препарат в якості монотерапії був призначений 14 хворим із резистентністю до попереднього лікування ГКС (9 жінок і 5 чоловіків у віці від 26 до 68 років). З них у 13 був діагностований саркоїдоз II стадії, у 1 − саркоїдоз III стадії.

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 протягом першого місяця з зменшенням дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця третього місяця і застосуванням в наступні 3 місяці комбінації метилпреднізолону (0,2 мг/кг/добу) з гідроксихлорохіном (400 мг/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.

Клінічні симптоми (візит 1) спостерігалися у 13 пацієнтів: задишка під час виконання фізичного навантаження − у 9 хворих, непродуктивний кашель − у 6, загальна слабкість − у 7, артралгії − у 3. В одному випадку відмічався безсимптомний перебіг захворювання.

При аналізі даних КТ у всіх пацієнтів відзначалися високоспецифічні для саркоїдозу ретикуло-вузликовий або вузликовий патерни ураження паренхіми з перилімфатичним розподілом вузликів. У двох пацієнтів спостерігалися поєднання вузликового патерну з атиповими КТ-проявами

саркоїдозу − ділянками консолідації паренхіми і легеневими вузлами в комбінації з ділянками консолідації.

Гіперкальціємія (1,32 ммоль/л і вище) спостерігалася у 4 (28,6 %) пацієнтів, при цьому середньостатистичний рівень іонізованого кальцію в крові склав 1,28 ± 0,02 ммоль/л.

За даними бодіплетизмографії, середня величина TLC склала (93,1 ± 5,3) %, RV − (95,5 ± 7,2) %. Зменшення TLC < 80,0 % до належної величини спостерігалося у 2 (14,3 %) пацієнтів, зменшення RV < 80,0 % − у 3 (21,4 %), що є свідченням рестриктивних порушень легеневої вентиляції. Разом із тим в 3 випадках відзначалося збільшення RV від 115,4 до 137,0 % до належної величини, що вказує на наявність гіперінфляції легень внаслідок порушень бронхіальної прохідності.

VC склала в середньому (91,3 ± 5,4) %, FVC − (91,2 ± 5,0) %, FEV_1 − (80,7 ± 5,7 %), індекс FEV_1/FVC − (74,7 ± 2,0) %. Необхідно відзначити, що у 3 (21,4 %) пацієнтів спостерігалося зниження FVC < 80,0 %, у 5 (35,7 %) − зменшення FEV_1 < 80,0 %, у 3 (21,4 %) − зменшення (FEV_1/FVC 70 %). Таким чином, щонайменше у 3 хворих із індексом Генслера < 70 % мали місце порушення бронхіальної прохідності, що не спостерігалося у пацієнтів із протипоказаннями до проведення ГКС-терапії.

Показник дифузійної здатності легень DLCO склав в середньому (73,1 ± 5,0) %, при цьому у 4 (28,6 %) пацієнтів DLCO був менше 70,0 %.

Всім пацієнтам було призначено лікування метотрексатом у дозі 10 мг / тиждень в поєднанні з фолієвою кислотою в дозі 5 мг / тиждень.

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 клінічне одужання з нормалізацією КТ-даних, у 3 хворих відзначалася регресія захворювання, у 6 − стабілізація процесу і у 4 − прогресування.

Таким чином, у 10 хворих (71,4 %) з КТ-ознаками стабілізації та прогресування лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень у вигляді монотерапії було неефективним. Надалі в лікуванні цих хворих застосовувалася комбінована терапія з використанням метотрексату і препаратів першої лінії.

Рекомендації WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз містять відомості про успішне застосування цього препарату в поєднанні з ГКС в низьких дозах [24]. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз із відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

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. З метою профілактики побічних ефектів препарату (нудота, діарея, підвищення рівня АлАТ в крові) на наступний день після прийому метотрексату хворим призначали фолієву кислоту в дозі 5 мг. Метилпреднізолон застосовували в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії.

Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 місяців лікування) лікування метотрексатом продовжували протягом 6 міс 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), включаючи дані КТ, показав досить високу ефективність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону − у 27 (77,1%) пацієнтів спостерігалася регресія процесу, в 8 випадках (22,9 %) істотних змін клінічних даних і результатів КТ не відзначалося (фаза стабілізації).

Оцінка 12-місячного курсу комбінованого лікування метотрексатом і метилпреднізолоном проведена у 18 хворих. Результати показали досить високу ефективність комбінованої терапії − у 12 (66,7 %) пацієнтів досягнуто клінічне одужання з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим у 6 пацієнтів ефекту від проведеного лікування не спостерігалося, 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 з 33 пацієнтів (30,3 %).

Серйозні побічні дії метотрексату, що вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни з подальшим продовженням лікування з використанням цього препарату в половинній дозі (більш ніж чотирикратне підвищення рівня АлАТ в крові) спостерігалося у 2 (6,1 %) пацієнтів.

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 невелике підвищення рівня АлАТ (4 випадки − 12,1 %) і незначна тромбоцитопенія (2 випадки − 6,1 %) не вимагали змін режиму терапії.

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

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 лікування в кожному окремому випадку.

Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного одужання у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легенів (97,0 %). Однак у 6 пацієнтів (3,0 %) спостерігалася резистентність не тільки до ГКС-терапії, але і до лікування метотрексатом. Подібний варіант перебігу захворювання іменується в літературі прогресуючим саркоїдозом легень (Advanced pulmonary sarcoidosis), який спостерігається в середньому у 5−6 % хворих на саркоїдоз [6, 120, 282, 283]. У цих випадках було рекомендовано застосування препарату третьої лінії − інгібітор фактора некрозу пухлини-α інфліксимаб.

Проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу легенів 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) спостерігалося спонтанне одужання 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 функції зовнішнього дихання, 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) з респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання отримували ГКС-терапію з першого візиту.

15 пацієнтів (чоловіків − 5, жінок − 10; вік − від 27 до 60 років) з респіраторними симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання 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 місяця після досягнення стану клінічного вилікування у осіб зі спонтанною регресією і після закінчення лікувального періоду у осіб, які приймали метилпреднізолон або метотрексат (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 функції зовнішнього дихання − 45,0 %.

Більшість випадків рецидивів (65,6 %) реєструється в перше півріччя після закінчення лікувального періоду, що може вказувати на неповне клінічне одужання 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 ± 4,7) % в першій групі і (52,4 ± 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.

Частота рецидивів після проведення імуносупресивної терапії ((13,3 ± 8,8) %) була достовірно меншою за аналогічний показник у хворих на саркоїдоз легенів із респіраторними симптомами і/або порушеннями ФЗД після закінчення ГКС-терапії ((45,0 ± 7,9) %; p 0,01). Разом із 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 ГКС.

ВИСНОВКИ

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

1. Застосування імуносупресантів як стартової терапії показано в середньому у 12 % хворих на вперше виявлений саркоїдоз легенів, 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 абсолютної 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 спостерігалося. 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 ± 4,7) % в першій групі і (52,4 ± 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 ± 8,8) %) достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном ((45,0 ± 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко Ю. І., Процик Л. М., Чередник Ю. О. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми // Укр. пульмонол. журнал. 2006. № 3. С. 5−10.

2. Epidemiology of interstitial lung diseases / D. Valeyre et al. // Presse Med. 2010. Vol. 39 (1). P. 53–59.

3. Саркоидоз органов дыхания : монография / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2015. 192 с.

4. Duncan M. E., Goldacre M. J. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16 (1). P. 38–42.

5. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolian population / B. S. Erdal et. al. // Respir. Med. 2012. Vol. 106 (6). P. 893–899.

6. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения / Гаврисюк В.К. и др. // Укр. терапевт. журн. 2014. № 2. С. 95–100.

7. Judson M. A. Pulmonary sarcoidosis : A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer, 2014. 222 p.

8. Veltkamp M., Grutters J. C. The pulmonary manifestations of sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician / M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014. P. 19–40.

9. Очерки клинической пульмонологии / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2016. 336 с.

10. Гуменюк Г. Л. Саркоїдоз органів дихання в Україні: епідеміологія, структура, семіотика, алгоритми діагностики та лікування : автореф. дис. …д-р. мед. наук : 14.01.27 / Гуменюк Галина Львівна ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Київ, 2017. 33 с.

11. Judson M. A., Boan A. D., Lackland D. T. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black

cohort in the United States // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2012. Vol. 29. P. 119–127.

12. Baughman R. P., Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician / M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014 P. 41–64.

13. Gerce A. K. The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29. № 3. P. 379–390.

14. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disoders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 736−755.

15. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis : blood, urine, BAL, sputum, and exhaled // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29. № 3. P. 445–458.

16. Schutt A. C., Bullington A. C., Judson M. A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis : a Delphi consensus study // Respir. Med. 2010. Vol. 104 (5). P. 717–723.

17. Baughman R. P., Lower E. Medical therapy of sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2014. Vol. 35(3). P. 391–406.

18. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment / G. J. Gibson et al. // Thoracs. 1996. Vol. 51. P. 238–247.

19. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function / A. Pietinalho et al. // Chest. 2002. Vol. 121. P. 24–31.

20. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / A. U. Wells et al. // Thorax. 2008. Vol. 63. v.1–v.58.

21. Amin E. N., Closser D. R., Crouser E. D. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis // Ther. Adv. Respir. Dis. 2014.Vol. 8. № 4. P. 111−132.

22. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R. P. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach // Clin. Pulm. Med. 2016. Vol. 23, № 2. P. 67−75.

23. Baughman R. P., Winget D. B., Lower E. E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2000. Vol. 17. № 1. P. 60–66.

24. 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 /J. P. Cremers et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2013. Vol. 19. P. 545–561.

25. Lewis S. J., Ainslie G. M., Bateman E. D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999. Vol. 16. № 1. P. 87−92.

26. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen / J. Müller-Quernheim et al. // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14. P. 1117–1122.

27. Baughman R. P. Pulmonary sarcoidosis // Clin. Chest Med. 2004. Vol. 25. № 3. P. 521–532.

28. Besnier E. Lupus pernio de la face: synovites funguesues (scrofulo-tuberculeuses) synetriques des extremities superieures // Ann. Dermatol. Syphiligr. 1899. Vol. 10. P. 33–36.

29. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin // J. Cutan. Genitourinary Dis. 1899. Vol. 17. P. 543–550.

30. Борисов С. Е., Визель А. А. История учения о саркоидозе // Саркоидоз : монография / А. А. Визель. Москва: Атмосфера, 2010. С.13–30.

31. Roelandt M., Demedts M., Callebaut W. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders : registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratore Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding // Acta Clin. Belg. 1995. Vol. 50 (5). P. 260–268.

32. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece / A. Karakatsani et. al. // Respir. Med. 2009. Vol. 103 (8). P. 1122–1129.

33. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report / C. Tinelli et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2005. Vol. 22. Suppl. 1. P. s4–s8.

34. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007 / J. J. Swigris et. al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183 (11). P. 1524–1530.

35. Визель А. А. Саркоидоз // Пульмонология : Национальное руководство / А. Г. Чучалин. Москва : ГЭОТАР-Media, 2009. С. 681–695.

36. Бородина Г. Л. Саркоидоз органов дыхания в республике // Материалы VII российского съезда фтизиатров «Туберкулёз сегодня» (г. Москва, 2003), 2003. С. 340.

37. Milman N., Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1082. Epidemiology and clinical picture // Sarcoidosis. 1990. Vol. 7 (1). P. 50–57.

38. Strausz J. A, Zaray E. Sarcoidosis epidemiologiol helyzelte Megiarszogen // Pneumonol. Lung. 1987. Vol. 70, № 12. P. 531–537.

39. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study / A. Pietinalho et al. // Sarcoidosis. 1995. Vol.12 (1). P. 61–67.

40. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996–2005 / T. T. Nicholson et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2010. Vol. 27 (2). P. 111–120.

41. Design of a case control etiologie study of sarcoidosis (ACCESS) / ACCESS Research Group // J. Clin. Epidemiol. 1999. Vol. 52. P. 1173–1186.

42. Sorensen P. G., Mortensen J., Tauris P. The clinical spectrum of sarcoidosis in Herning // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19, 2002. Abstr. № 22.

43. Moller D. R. Etiology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1977. Vol. 18, № 4. P. 695–706.

44. Визель А. А. Саркоидоз : монография. Москва : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 416 с.

45. Moller D. R. State of the art. Potential etiologic agents in sarcoidosis //Proc. Am. Thorac. Soc. 2007. Vol. 4, № 5. P. 465–468.

46. Seasonality of the onset of symptoms, Tuberculin test anergy and Kveim positive reaction in large cohort of patients with sarcoidosis / S. S. Demirkok et al. // Respirology. 2007. Vol. 12, № 4. P. 591–593.

47. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis / D. Gupta et al. // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30, №3. P. 508 –516.

48. Rossman M. D., Kreider M. E. State of the art. Lesson learned from ACCESS (A case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis) // Proc. Am. Thorac. Soc. 2007. Vol. 4, № 5. P. 453–456.

49. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years / D. Keating et al. // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41, № 1. P. 289–291.

50. Saleem L., Wouters E. F. M., Egan J. J. Transplantation for sarcoidosis // Eur. Respir. Monograph. 2005. Vol. 10, № 32. P. 327 –335.

51. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М. : Мир, 2000. 592 с.

52. Jaattela M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor-alpha/cachectin // Lab. Invest. 1991. Vol. 64, № 6. P. 724–741.

53. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-y production in sarcoid lung / K. Shigehara et al. //J. Immunol. 2001. Vol. 166. P. 642 –649.

54. Moller D. R., Forman J. D., Liu M. C. Enhanced expression of IL-12 associated with Thl cytokine profiles in active sarcoidosis // J. Immunol. 1996. Vol. 156. P. 4952–4960.

55. Elevation of plasma-soluble tumor necrosis factor receptors (TNF-R) in sarcoidosis / T. Nakayama et al. // Clin. Exp. Immunol. 1996. Vol. 104. P. 318–

324.

56. Romagnani S. Thl and Th2 in human diseases // Clin. Immunol. Immunopathol. 1996. Vol. 80. P. 225–235.

57. Gerce A. K., Huimninghake G. The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29, № 3. P. 379–390.

58. Reiser H., Stadecker M. J. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 335. P. 1369–1377.

59. Development of sarcoidosis during Etanercept Therapy / T. Ishiguro et al. // Intern. Med. 2008. Vol. 47, № 11. P. 1021–1025.

60. Lammi L., Kinnula V., Lahde S. Propeptide levels of type III and type I procollagen in serum and bron-choalveolar lavage fluid of patients with pulmonary sarcoidosis // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 2725–2730.

61. A role for C-C hemokines in fibrotic lung disease / R. E. Smith et al. //J. Leukoc. Biol. 1995. Vol. 57, P. 782–787.

62. Expression of IL-27 in human Thl-associated granulomatous diseases / E. Larousserie et al. //J. Patol. 2004. Vol. 202, P. 164–171.

63. Pulmonary sarcoidosis: patterns of cytokine release in vitro /C. Prior et al. // Eur. Respir. J. 1996. Vol. 9, P. 47–53.

64. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells / M. Makoto et al. // JEM. 2006. Vol. 203, № 2. P. 359–370.

65. Interferon gamma (IFN-gamma) level in bronchoalvcolar lavage (BAL) fluid is positively correlated with CD4/CD8 ratio in selected interstitial lung diseases / Korpinski et al. // Pol. Mercur. Lekarski. 2007. Vol. 23, № 133. P. 15–23.

66. Grunewald J., Eklund A. State of the art. Role of CD+T cells in sarcoidosis // Proc. Am. Thorac. Soc. Thorax. 2007. Vol. 4. № 5. P. 461–464.

67. High CD95 expression of BAL lymphocytes predicts chronic course in patients with sarcoidosis / O. K. Ozdemir et al. // Respirology. 2007. Vol. 12, № 6. P. 869–873.

68. Drent M., Mansour K., Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 28, № 5. P. 82–92.

69. Poletti V., Casoni G., Chilosi M. Pathology // Eur. Respir. Monograph. 2005. V. 10. № 32. P. 82–92.

70. Evolution of fractional analysis of bronchoalveolar lavage combined with cellular morphological features / Taniuchi N. et al. // Int. J. Med. Sci. 2009. Vol. 6, № 1. P. 1–8.

71. Danila E., Jurgauskiene L., Malickaite R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis // Adv. Med. Sci. 2008. Vol. 53, № 2. P. 228–233.

72. Increased levels of interleukin-12 and inter-leukin-18 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary sarcoidosis / R. M. Mroz et al. // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59, P. 507–513.

73. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis / M. W. Ziegrnhagen // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21, P. 407–413.

74. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled // Clin. Chest Med. 2008. Vol, 29, № 3. P. 445–458.

75. Lin E. C, Chen Y. C, Chang S. C. Clinical importance of bronchoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D, and Kerbs von Lungren 6 antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis // Mayo Clin. Proc. 2008. V. 83. № 12. P. 1344–1349.

76. Protein levels of CC chemokine ligand (CCL)15, CCL16 and macrophage stimulating protein in patients with sarcoidosis / A. Arakelyan et al. // Clin. Exp. Immunol. 2009. Vol. 155, № 3. P. 457–465.

77. Chemokines and their receptors guiding T lymphocyte recruitment in lung inflammation / D. Ambrosimo et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164, № 7. P. 1266–1275.

78. Role for CXCR6 and its ligand CXCL16 in the pathogenesis of T-cell alveolitis in sarcoidosis / C. Agostini et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 172. P. 1290–1298.

79. CXCR3 ligands are augmented during the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis / A. Busuttil et al. // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. P. 676–686.

80. Expression and role of CCR6/CCL20 chemokine axis in pulmonary sarcoidosis / M. Facco et al. // J. Leukocyte Biol. 2007. Vol. 82. P. 946–955.

81. Thomson A. The Cytokine Handbook. San Diego : Acad. Press, 1998. 1017 p.

82. Progressive pulmonary sarcoidosis : a fibroproliferative process potentially triggered by EGR-1 and IL-6 / M. P. Bihi et al. // Sarcoidosis Vase. Diffuse Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 38–50.

83. TGF-β1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT) / H. Kasai et al. // Respir. Res. 2005. Vol. 6. P. 56 (15s).

84. Clement A., Eber E. Interstitial diseases in infants and children // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. P. 658–666.

85. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-β1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis / B. C. Willis et al. // Am. J. Pathol. 2005. Vol. 166. P. 1321–1332.

86. Kaminsli N. Microarray analysis of idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003. Vol. 29, Suppl. 3. P. 32–37.

87. Phan S. H. Fibroblast phenotypes in pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003. Vol. 29, Suppl. 3. P. 87–92.

88. Different angiogenic activity in pulmonary sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis / K. M. Antoniou et al. // Chest. 2006. Vol. 130, № 4. P. 982–988.

89. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective / A. Prasse et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 177. P. 330–336.

90. Genetics of sarcoidosis: a key to understanding its pathogenesis / J. Muller-Quernheim et al. // Pneumologie. 2009. Vol. 63, № 3. P. 166–175.

91. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / М. М. Илькович и др. Санкт-Петербург : Нордмедиздат, 2005. 560 с.

92. Lynch J. P., Kazerooni E. A., Gay S. E. Pulmonary sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1997. Vol. 18. P. 755–785.

93. Comparison Between Cardiopulmonary Exercise Testing Parameters and Computed Tomography Findings in Patients with Thoracic Sarcoidosis [/ Agnaldo Jose Lopes et al. // Lung. 2011. Vol. 189(5). P. 425–431.

94. Löfgren S. Erytema nodosum : studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases // Acta Med. Scand. 1946. Vol. 124. P. 1–197.

95. Baughman R. P., Sharma O. P., Lynch J. P. Sarcoidosis : is therapy effective? // Semin. Respir. Infect. 1998. Vol. 13. P. 255–273.

96. Romer F. K. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes // Dan. Med. Bull. 1982. Vol. 29. P. 27–37.

97. Sharma O. P., Mihailovic-Vucinic V. Lesions of sarcoidosis : a problem solving approach // Jayupee Brothers Medical Publishers, 2014. 187 p.

98. Judson, M. A., Boan A. D., Lackland D. T. The clinical course of sarcoidosis : presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2012. Vol. 29. P. 119–127.

99. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility / M. W. Brauner et al. // Radiology. 1992. Vol. 182. P. 349–354.

100. Sider L., Horton E. S. Jr. Hilar and mediastinal adenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography // J. Thorac Imaging. 1990. Vol. 5. P. 77–80.

101. Тюрин И. Е., Соколина И. А., Визель А. А. Лучевая диагностика саркоидоза // Саркоидоз : монография / А. А. Визель. Москва : Атмосфера, 2010. С.98–120.

102. Lynch 3rd J. P. Computed tomographic scanning in sarcoidosis // Semin. Resp. Crit. Care Med. 2003. Vol. 24. P. 393–418.

103. Muller N. L., Miller R. R. Ground-glass attenuation, nodules, alveolitis, and sarcoid granulomas // Radiology. 1993. Vol. 189. P. 31–32.

104. Tazi A., Desfemmes-Baleyte T., Soler P. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph // Thorax. 1994. Vol. 49. P. 793–797.

105. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis : CT patterns and correlation with pulmonary function / M. Abehsera et al. // AJR Am. J. Roentgenol. 2000. Vol. 174(6). P. 1751–1757.

106. CT findings in severe thoracic sarcoidosis / A. S. Hennebicque et al. // Eur. Radiol. 2005. Vol. 15. P. 23–30.

107. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis / J. Mana et al. // Thorax. 1995. Vol. 50. P. 1264–1266.

108. CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis / K. Nishimura et al. // Semin. Ultrasound CT MR. 1995. Vol. 16. P. 361–370.

109. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment / M. Remy-Jardin, et al. // Radiology. 1994. Vol. 191. P. 675–680.

110. The “sarcoid cluster sign”: a new sign in high resolution chest CT (in Spanish) / I. Herraez Ortega et al. // Radiologia. 2009. Vol. 51 (5). P. 495–499.

111. Murdoch J., Muller N. L. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination // Am. J. Roentgenol. 1992. Vol. 159. P. 473–477.

112. Дмитриева Л. И., Сигаев А. Т., Романов Р. Г. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания // Пробл. туб. 2001. № 2. С. 56–61.

113. Дмитриева Л. И., Степанян И. Э. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики // Вестник рентгенологии и радиологии. 1998. № 4. С. 33–39.

114. Shorr A. F., Torrington K. G., Hnatiuk O. W. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis // Chest. 2001. Vol. 120 (3). P. 881–886.

115. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study / A. F. Shorr et al. // Chest. 2011. Vol. 120. P. 109–114.

116. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз»: Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014. Київ. 42 с.

117. Черняев А. Л., Самсонова М. В., Соловьева И. П. Патологическая анатомия саркоидоза // Саркоидоз : монография / А. А. Визель. Москва : Атмосфера, 2010. С. 66–79.

118. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis / R. P. Baughman et. al. // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001. Vol. 164 (10). P. 1885–1889.

119. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis – results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland : WATL Study Group / R. Loddenkemper et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1998. Vol. 15, № 2. P. 178–182.

120. Patel D. C., Budev M., Culver D. A. Advansed (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis : A Guide for the practicing clinician / M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014. P. 79–110.

121. Functional diagnosis of pulmonary sarcoidosis / V. Bicanic et al. // Plucne Bolesti. 1989. Vol. 41. P. 18–21.

122. Pulmonary sarcoidosis: spirometric correlation with transbronchial biopsy / D. Gupta et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse lung Dis. 1997. Vol. 14. P. 77–80.

123. Burgers J. A., Melissant S. F., Lammers J. Severe progressive obstructive lung function on sarcoidosis // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. Suppl. 25. Ref. 1585. – P. 248s.

124. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment / E. Lavergne et al. // Chest. 1999. Vol. 116. P. 1194–1199.

125. Lung function disturbances in 1084 sarcoidosis patients; which type of ventilator impairment is the most common? / P. W. Boros et al. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. Suppl. 50. Ref. 737.

126. Aspecific bronchial hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis / S. Marcias et al. // Sarcoidosis. 1994. Vol. 11. P. 118–122.

127. Relationship between inflammatory processes and gas exchanges in pulmonary sarcoidosis / J. B. Martinot et al. // Chest. 1989. Vol. 96. P.550–556.

128. Волкова К. И., Колосов С. С. Диффузия газов и перфузия в легких при саркоидозе, выявляемая сканированием // Клин. мед. 1976. № 3. С. 87–91.

129. Clinical, radiographic, and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis / W. G. Barros et al. // Respiration. 2004. Vol. 71. P. 367–373.

130. Small airways disease in sarcoidosis / F. Llopis et al. // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. Abstr. № 66.

131. Sharma O. P. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis / Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. // O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. Jayupee Brothers Medical Publishers, 2014. P. 132–137.

132. Sharma O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia // Eur. Respir. Mon. 2005. Vol. 32. P.220–232.

133. A worldwide view of sarcoidosis / D. G. James et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1975. Vol. 278. P. 321–334.

134. Гиперкальциемия при саркоидозе не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С.10−13.

135. Sheffield E. A. Pathology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1997. Vol. 18. P. 741–754.

136. Bunting P. S., Szalai J. P., Katic M. Diagnostic aspects of angiotensin-converting enzyme in pulmonary sarcoidosis // Clin. Biochem. 1987. Vol. 20. P. 213–219.

137. Визель А. А., Сафин И. Н., Скрипина А. Г. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза // Саркоидоз : монография / А. А. Визель. Москва : Атмосфера, 2010. С.88–97.

138. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis / R. H. Winterbauer et al. // Chest. 1993. Vol. 104. P. 352–361.

139. Чучалин А. Г. Лечение саркоидоза // Саркоидоз : монография / А. А. Визель. Москва : Атмосфера, 2010. С. 349–359.

140. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183(5). P. 573–581.

141. Judson M. A. The treatment of pulmonary sarcoidosis // Respir. Med. 2012. Vol. 106(10). P. 1351–1361.

142. Möller D. R. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view // J. Intern. Med. 2003. Vol. 253. P. 31–40.

143. Paramothayan S., Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis // Respiratory Medicine. 2008. Vol. 102. P. 1–9.

144. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone / Y. Yazaki et al. // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 88. P. 1006–1010.

145. Baughman R. P., Costabel U., R. M. du Bois Treatment of sarcoidosis // Clin. Chest. Med. 2008. Vol. 29. P. 533–548.

146. Baughman R. P., Lower E. Novel therapies for sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 28 (1). P. 128–133.

147. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association / Tubercle. 1967. Vol. 48. P. 257–272.

148. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. Am Journal Respir Crit Care Med. 1999;160(1):192–197.

149. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. J Am Acad Dermatol. 1990; 23(3 Pt 1):487–489.

150. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(4):463–473.

151. Yam J. C., Kwok A. K. Ocular toxicity of hydroxychloroquine // Hong Kong Med. J. 2006. Vol. 12. P. 294–304.

152. Theophylline suppresses the release of tumor necrosis factor-alfa by blood monocytes and alveolar macrophages / M. Spatafora et al. // Eur. Respir. J. 1994. Vol. 7. P. 223–228.

153. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline : comparison with dexamethasone / Z. Tong et al. // Chest. 2003. Vol. 124. P. 1526–1532.

154. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis / P. Zabel et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. Vol. 155. P. 1665–1669.

155. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis / M. K. Park et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 51–57.

156. Борисова Е. О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. № 3. С. 14–18.

157. Сорока Н. Ф. Глюкокортикоидные гормоны в клинике внутренних болезней : Минск : Беларусь, 2000. 122 с.

158. Behrens T. W., Goodwin J .S. Glucocorticoids : Textbook of rheumatology / Ed. D. J. McCarty. Philadelphia : Lea & Febiger,1989. P. 604–621

159. Glucocorticoid therapy for immunemediated diseases: basic and clinical correlates / Boumpas D. T. et al. // Ann. Int. Med. 1993. Vol. 119. P. 1198 – 1208.

160. Meyer K., Biearach J. Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases // Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2012. Vol. 32. P. 633–669.

161. Фармакология : учебник для студентов высших учебных заведений / И. С. Чекман и др. Винница : Нова книга, 2013. 792 с.

162. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma / Hoyles R. K. et al. // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54(12). P. 3962–3970.

163. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis / Raghu G. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366 (21). P. 1968–1977.

164. Kirschner B. S. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 813–821.

165. Mantia L. L., Mascoli N., Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients // Neurol. Sci. 2007. Vol. 28. P. 299–303.

166. Lower E., Baughman R. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis // Am. J. Med. Sci. 1990. Vol. 299. 153–157.

167. Baughman R., Lower E. The effects of corticosteroids or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis // Am. Rev. Resp. Dis. 1990. Vol. 142. P. 1268–1271.

168. Lower E., Baughman R. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. P. 846–851.

169. White E., Lynch J. III. Sarcoidosis Involving Multiple System : Diagnostic and Therapeutic Challenges // Chest. 2001. Vol. 19(5). P. 1593–1597.

170. Goodman T., Polison R. Methotrexate : Adverse reactions and major toxicitie // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1994. Vol. 20. P. 513–528.

171. Chan E. S., Cronstein B. N. Methotrexate – how does it really work? Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6. P. 175–178.

172. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis / Hagiyama H. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. 2004. Vol. 22. P. 375–376.

173. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis / Morgan S. L et al. // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 21. P. 833–841.

174. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a fortyeight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / van Ede A. E. et al. // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. P. 1515–1524.

175. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis / P. Emery et al. // Rheumatology (Oxford). 2000. Vol. 39. P. 655–665.

176. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis / D. Sahoo et al. // Eur. Respir. J 2011. Vol. 38(5). P. 1145–1150.

177. Meyer K. C., Decker C., Baughman R. Toxicity and monitoring of immunosuppressive therapy used in systemic autoimmune diseases // Clin. Chest Med. 2010. Vol. 31. P. 565–588.

178. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis / C. Talar-Williams et al. // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 124. P. 477–484.

179. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study / C. D. Radis et al. // Arthritis Rheum. 1995. Vol. 38. P. 1120–1127.

180. Dorr F. A., Coltman C. A. Jr. Second cancers following antineoplastic therapy // Curr. Probl. Cancer 1985. Vol. 9. P. 1–43.

181. Siemann D. W., Macler L., Penney D. P. Cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity // Br. J. Cancer Suppl. 1986. Vol. 7. P. 343–346.

182. Nelson A., Dhimolea E., Reichert J. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics // Nature reviews drug discovery. 2010. Vol. 9. P. 767–774.

183. Doty J. D., Mazur J. E., Judson M. A. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab // Chest. 2005. Vol. 127. P. 1064–1071.

184. Thalayasingam N., Isaacs J. D. Anti-TNF therapy // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 25(4). P. 549–567.

185. Systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis / K. J. Aaltonen et al. // PLoS One. 2012. Vol. 7(1). e30275.

186. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor – neutralizing agent / J. Keane et al. // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1098 – 1104.

187. Vucinic V. M. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review // Curr. Opin. Pulm. Med. 2002. Vol. 8. P. 470–476.

188. Lacher M. J. Spontaneous remission response to methotrexate in sarcoidosis // Ann. Intern. Med. 1968. Vol. 69. P. 1247–1248.

189. Israel H. L., McComb B. L. Chlorambucil treatment of sarcoidosis // Sarcoidosis. 1991. Vol. 8. P. 35–41.

190. The anemia of sarcoidosis / E. E. Lower et al. // Sarcoidosis. 1988. Vol. 5. P. 51–55.

191. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164. P.1885–1889.

192. Judson M. A. Hepatic, splenic, and gastrointestinal involvement with sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 23. P. 529– 543.

193. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients / W. C. Maddrey et al. // Medicine. 1970. Vol. 49. P. 375–395.

194. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment / P. T. Kennedy et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 18. P. 721–726.

195. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis /A. M. Walker et al. // Arthritis Rheum. 1993. Vol. 36. P. 329–335.

196. Role of liver function tests in detecting methotrexate induced liver damage in sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 615–620.

197. Druginduced pneumonitis: the role of methotrexate / D. A. Zisman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2001. Vol. 18. P. 243–252.

198. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review / J. M. Kremer et al. // Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40. P. 1829–1837.

199. Baughman R. P., Nunes H. Therapy for sarcoidosis : evidence-based recommendations // Expert Rev. Clin. Immunol. 2012. Vol. 8. P. 95–103.

200. Veien N. K., Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate // Br. J. Dermatol. 1977. Vol. 97. P. 213–216.

201. Central skeletal sarcoidosis: a case report with sustained remission only on methotrexate, and a literature review on the imaging approach, treatment, and assessment of disease activity / G. T. Sakellariou et al. // Mod. Rheumatol. 2013. Vol. 23. P. 175–181.

202. Alemdaroglu E., Erturk A., Eroglu A. G. A sarcoidosis patient with hand involvement and large pulmonary lymph nodes: results of 1-year treatment with methotrexate // Clin. Rheumatol. 2013. Vol. 32 (Suppl.) P. S71–S73.

203. Oral involvement in sarcoidosis : report of 12 cases / A. Bouaziz et al. // QJM 2012. Vol. 105. P. 755–767.

204. An unusual case of sarcoidosis in an adult patient with sickle cell disease: management with methotrexate and low dose of steroid / L. Delmonte et al. // Am. J. Hematol. 2012. Vol. 88. P. 243.

205. Clinical features of spinal cord sarcoidosis : analysis of 17 neurosarcoidosis patients / K. Sakushima et al. // J. Neurol. 2011. Vol. 258. P. 2163–2167.

206. Kalajian A. H., Van Meter J. R., Callen J. P. Sarcoidal anemia and leukopenia treated with methotrexate and mycophenolate mofetil // Arch. Dermatol. 2009. Vol. 145. P. 905–909.

207. Mannam P., Boselli J. M., Schulman E. S. Successful treatment of chylous ascites secondary to sarcoidosis with methotrexate // Hosp. Pract. 2009. Vol. 37. P. 144–146.

208. Dev S., McCallum R. M., Jaffe G. J. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis // Ophthalmology. 1999. Vol. 106. P. 111–118.

209. Lower E. E., Baughman R. P. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. P.846–851.

210. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy / H. A. Maust et al. // Ophthalmology. 2003. Vol. 110. P. 559–563.

211. Management of ocular sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2012. Vol. 29. P. 26–33.

212. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis / A. D. Vorselaars et al. // Chest. 2013. Vol. 114. P. 805–812.

213. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis / Y. Pacheco et al. // Sarcoidosis. 1985. Vol. 2. P. 107–112.

214. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis / M. Osiri et al. // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. P. 1182–1190.

215. Baughman R. P., Lower E. E. Lefludomide for chronic sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004. Vol. 21. P. 43–48.

216. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis / D. H. Sahoo et al. // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38(5). P. 1145–1150.

217. Use of cytotoxic therapy for chronic ophthalmic sarcoidosis. / R. P. Baughman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999. Vol. 16. P. 17–23.

218. Bradley D. A., Lower E. E., Baughman R. P. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 58–65.

219. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow-up study / K. Hostettler et al. // Eur. Resp. J. 2008. Vol. 32 (Suppl. 52). Ref. 3175.

220. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial / M. A. Judson et al. // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. P. 1189–1196.

221. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis / M. D. Rossman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 201–208.

222. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis / M. A. Judson et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. P. 1296–1307.

223. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis / J. P. Utz et al. // Chest. 2003. Vol. 124. P. 177–185.

224. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement / R. P. Baughman et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 174. P. 795–802.

225. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infl iximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis / M. D. Rossman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diff use Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 201–208.

226. Eff ectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. / A. D. Vorselaars et al. // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. P. 175–185.

227. Efficacy Results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosi / N. J. Sweiss et al. // Sarcoidosis Vasc. Diff use Lung Dis. 2014. Vol. 31. P. 46–54.

228. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis / R. J. Pariser et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 68. P. 765–773.

229. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases / C. I. Daïen et al. // Rheumatology (Oxford). 2009. Vol. 48. P. 883–886.

230. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-α inhibitors in sarcoidosis / M. Drent et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2014. Vol. 31. P. 91–107.

231. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases / M. Ramos-Casals et al. // Medicine (Baltimore). 2007. Vol. 86. P. 242–251.

232. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis / M. H. Schiff et al. // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. P. 889–894.

233. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis / A. D. Vorselaars et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. P. 602–609.

234. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis / Y. Pacheco et al. // Sarcoidosis. 1985. Vol. 2. P. 107−113.

235. Immunosuppressive therapy with azathioprine in sarcoidosis / O. P. Sharma et al. // Fifth International Conference on Sarcoidosis. Prague, 1971. P. 635−637.

236. Outcome of the treatment of sarcoidosis / G. W. Hunninghake et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. Vol. 149. P. 893−898.

237. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy / J. E. Gottlieb et al. // Chest. 1997. Vol. 111(3). P. 623–631.

238. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications / C. J. Johns et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1986. Vol. 465. P. 702–712.

239. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // QJM. 2006. Vol. 99. P. 307–315.

240. Grunewald J., Eklund A. Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. P. 307–312.

241. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis / Veltkamp M. et al. // Tissue Antigens. 2012. Vol. 79. P. 25–32.

242. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial / M. A. Judson et al. // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. P. 1189–1196.

243. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients / E. Stagaki et al. // Chest 2009. Vol. 135. P. 468–476.

244. Blum M. A, Koo D., Doshi J. A. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review // Clin. Ther. 2011. Vol. 33. P. 901–913.

245. Survival of TNF-a antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study / T. E. Markatseli et al. // Clin. Exp. Rheumatol. 2012. Vol. 30. P. 31–38.

246. Panselinas E., Rodgers J. K., Judson M. A. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment / Respirology. 2009. Vol. 14. P. 522–528.

247. Management of ocular sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2012. Vol. 29. P. 26–33.

248. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study / A. van der Maas et al. // Ann Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. P. 1849–1854.

249. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis / A. D. Vorselaars et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. P. 602–609.

250. Костина З. И., Браженко Н. А., Насорина Р. Н. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания // Пробл. туб. 1995. № 3. С. 34–37.

251. Костина З. И., Браженко Н. А., Герасимова Е. В. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности лечения больных с рецидивирующими формами саркоидоза органов дыхания // Пробл. туб. 2001. № 3. С. 37–42.

252. Бородина Г. Л. Кортикостероиды в лечении саркоидоза органов дыхания // Медицинские новости. 2006. № 10. С. 13–16.

253. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (Пособие для фтизиатров и пульмонологов) / Соловьева И. П. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003. N 6. С. 51–64.

254. Дауров Б. И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения // Пульмонология. 2002. Прилож. 12-й Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме: Реф. № XLIV. С. 255.

255. Дауров Б. И. Саркоидоз. – Москва : Оверлей. 2006. 264 с.

256. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death / A. Nardi et al. // Eur. Resp. J. 2011. Vol. 38(6). P. 1368−1373.

257. Дмитриева Л. И., Степанян И. Э. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики // Вестник рентгенологии и радиологии. 1998. № 4. С. 33–39.

258. Valeyre D., Nunes H., Bernaudin J-F. Advanced pulmonary sarcoidosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2014. Vol. 20 (5). P. 488–495.

259. Baughman R. P, Lower E. E. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients // Respir Med. 2013 Vol. 107 (12). P. 2009–2013.

260. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach / Korsten P. et al. // Clin. Pulm. Med. 2016. Vol. 23(2). P. 67–75.

261. Shlobin O. A, Nathan S. D. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation / Eur. Respir. J. 2012 Vol. 39(6). P. 1520–1533.

262. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis / T. Handa et al. // Chest. 2006. Vol. 129. P. 1246–1252.

263. Bourbonnais J. M., Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis / Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 296–302.

264. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension / R. Sulica et.al. // Chest. 2005. Vol. 128. P. 1483 –1489.

265. Pulmonary hypertension in sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2006. Vol. 23. P. 108–116.

266. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment / K. A. Fisher et al. // Chest. 2006. Vol. 130 . P. 1481–1488.

267. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a two-center experience / C. F. Barnett et al. // Chest. 2009. Vol. 135. P. 1455–1461.

268. Rizzato G., Montemurro L., Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids // Sarcoidosis. 1998. Vol. 15. P. 52–58.

269. Fatigue is associated with guality of life in sarcoidosis patients / H. J. Mihielsen et al. // Chest. 2006. Vol. 130. P. 989–994.

270. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review / W. P. De Kleijn et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2009. Vol. 15. P. 499–506.

271. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population / E. Hoitsma et al. // Sarcoidosis Vasc.Diffuse Lung Dis. 2003. Vol. 20. P. 33–39.

272. Paramothayan S., Lasserson T. J., Walters E. H. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis // Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD003536.

273. Veien N. K., Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate // Br. J. Dermatol. 1977. Vol. 97. P. 213–216.

274. Central skeletal sarcoidosis: a case report with sustained remission only on methotrexate, and a literature review on the imaging approach, treatment, and assessment of disease activity / G. T. Sakellariou et al. // Mod. Rheumatol. 2013. Vol. 23. P. 175–181.

275. Alemdaroglu E., Erturk A., Eroglu A. G. A sarcoidosis patient with hand involvement and large pulmonary lymph nodes : results of 1-year treatment with methotrexate // Clin. Rheumatol. 2013. Vol. 32 (Suppl.) P. S71–S73.

276. An unusual case of sarcoidosis in an adult patient with sickle cell disease: management with methotrexate and low dose of steroid / Delmonte L. Et al. // Am. J. Hematol. 2012. Vol. 88. P. 243.

277. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy / H. A. Maust et al. // Ophthalmology. 2003. Vol. 110. P. 559–563.

278. Vertebral and rib sarcoidosis : long-term clinical remission with methotrexate / J. Mana et al. // Clin. Rheumatol. 1999. Vol. 18. P. 492–494.

279. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis / A. Gedalia et al. // J. Pediatr. 1997. Vol. 130. P. 25–29.

280. Low-dose methotrexate : an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis / O. Kaye et al. // Br. J. Rheumatol. 1995. Vol. 34. P. 642–644.

281. Henderson C. A., Ilchyshyn A., Curry A. R. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate / J. R. Soc. Med. 1994. Vol. 87. P. 632–633.

282. Weekly low-dose methotrexate therapy for sarcoidosis / T. Suda et al. // Intern. Med. 1994. Vol. 33. P. 437–440.

283. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких / А. Ю. Васильев и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2003. № 2. С. 20–24.

284. Кузнецова Н. Ю. Мультиспиральная компьютерная томография с применением цифровой денситометрии и цветового картирования плотности

в комплексной диагностике хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.19 / Кузнецова Наталья Юрьевна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург. 2009. 24 с.

285. Нечаев В. И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких // Пульмонология. 2000. № 2. С. 46–50.

286. Comparison of Computed Density and Macroscopic Morphometry in Pulmonary Emphysema / P. A. Gevenois et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 152. P. 653–657.

287. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 27–31.

288. Lazar C. A., Culver D. A. Treatment of sarcoidosis / Semin. Respir. Crit. Care Med. 2010.Vol. 31. P. 501–518.

289. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide / V. Majithia et al. // Rheumatology (Oxford). 2003. Vol. 42. P. 700–702.

290. Sweiss N., Yeager H. Sarcoidosis requiring systemic treatment: why not a steroid-sparing regimen up-front? // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2010. Vol. 27(1). P. 3–4.

291. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 736–755.

292. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function / H. Nunes et al. // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. P. 750–765.

293. High-resolution computed tomographic imaging of airways in sarcoidosis patients with airflow obstruction / J. M. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. 2008. Vol. 32(6). P. 905–912.

294. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis / S. Nagai et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 1999. Vol. 5. P. 293–298.

295. Moller D. R. Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2003. Vol. 21 (3 Suppl). S.37–41.

296. Chappell A. G., Cheung W. Y., Hutchings H. A. Sarcoidosis: a long-term follow up study // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2000. Vol. 17. P. 167–173.

297. Panselinas E., Judson M. A. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis : A Guide for the practicing clinician / M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014. P. 65–78.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Саркоидоз органов дыхания : монография / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2015. 192 с.

2. Очерки клинической пульмонологии / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2016. 336 с.

3. Случай семейного саркоидоза органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмон. журн. 2014. № 3. С. 45–48.

4. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 27–31.

5. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 4 (90). С. 5–8.

6. Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмон. журн. 2015. № 2. С. 46–51.

7. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2016. № 1. С. 91–96.

8. Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А. Результати 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.

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.

10. Возможности глюкокортикостероидной терапиии 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.

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.

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.

13. Меренкова Е. А. Прогрессирующий саркоидоз легких // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 1. С. 25–31.

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.

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.

16. Факторы прогноза темпов регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2017. № 3. С. 14–19.

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.

18. 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.

19. Алгоритм лечения больных саркоидозом легких / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2018. № 1. С. 39–45.

20. Лікування хворих на саркоїдоз легень: методичні рекомендації / В. К. Гаврисюк та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 2. С. 61–70.

21. Меренкова Е. А. Частота рецидивов у лиц, клинически излеченных от саркоидоза легких // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 3. С. 28–33.

22. Эффективность и безопасность монотерапии метотрексатом у больных саркоидозом легких / В. К. Гаврисюк и др. // Georgian Medical News. 2018. № 10 (283). P. 34–38.

23. Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О. Можливості імуносупресивної терапії у хворих на саркоїдоз легень // Лікувальна справа. 2018. № 5–6 (1148). С. 64–67.

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 иммуносупресивной 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, клинически 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.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

IX Конгрес Євро-Азіатського респіраторного товариства, VII Конгрес пульмонологів Центральної Азії, 25–26 травня 2016 р. Ташкент, Узбекистан, (форма участі – тези).

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє», 20 квітня 2017. Харков, (форма участі – тези).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Мілан, Італія, 9–13 вересня 2017 р., (форма участі – тези, доповідь).

Міжнародна конференція з Саркоїдозу та інтерстиціальних захворювань легень, Пекін, Китай, 19–20 жовтня 2017 р., (форма участі – тези, доповідь).

VII національний конгрес ревматологів України, 18–20 жовтня Київ, 2017 р., (форма участі – доповідь).

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра», м. Київ, 15 березня 2018 р., (форма участі – доповідь).

Міжнародна конференція з Саркоїдозу та інтерстиціальних захворювань легень, Кріт, Греція, 06 – 09 червня 2018 р., (форма участі – тези, доповідь).

Європейський респіраторний Конгрес, м. Париж, Франція, 15–19 вересня 2018., (форма участі – тези, доповідь).

I Національного Конгресу пульмонологів України, 18–19 жовтня 2018 р. Київ, Україна, (форма участі – тези, доповідь).

Додаток Б

КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
ДУ "Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН
України", д-р. мед. наук, професор

_____ М. С. Опанасенко
"_____" _____2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: Лікування хворих на саркоїдоз легень.

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

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

3. Джерело інформації: Лікування хворих на саркоїдоз легень: методичний посібник / В. К. Гаврисюк та ін. Київ, 2018. 50 с.

4. Де і коли впроваджено: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз

за період з січня 2018 р. по грудень 2018 р.

5. Ефективність впровадження: Дотримання запропонованого алгоритму діагностики та лікування хворих на саркоїдоз органів дихання дозволяє підвищити ефективність лікування, попередити прогресування захворювання, формування фіброзу в легенях, що підвищує якість виявлення та лікування.

6. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням інтерстиціальних
і бронхообструктивних захворювань
легень у хворих на туберкульоз
к. м. н. О. В. Страфун
28 грудня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
ДУ "Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН
України", д-р. мед. наук, професор

_____ М. С. Опанасенко
"_____"_____2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. **Найменування пропозиції для впровадження**: Ступінчате лікування хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

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

3. **Джерело інформації**: Ступінчате лікування хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2018. 2 с.

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз

за період з квітня 2018 р. по грудень 2018 р.

5. **Ефективність впровадження**: Дотримання запропонованої ступінчатої терапії при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдів дозволяє зменшити частоту небажаних явищ від глюкокортикостероїдної терапії, досягти попередження прогресування захворювання при резистентності до ГКС - терапії, рецидивів, формування фіброзу в легенях, що підвищує якість лікування.

6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням інтерстиціальних
і бронхообструктивних захворювань
легень у хворих на туберкульоз
к. м. н. О. В. Страфун
28 грудня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
ДУ "Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН
України", д-р. мед. наук, професор

_____ М. С. Опанасенко
"___" _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Особливості застосування шкали оцінки рівня втоми у хворих на саркоїдоз органів дихання

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

Укладачі: Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О., Ячник А. І., Дзюблик Я. О., Морська Н. Д., Лещенко С. І., Беренда О. А., Пендальчук Н. В.

3. **Джерело інформації:** Особливості застосування шкали оцінки рівня втоми у хворих на саркоїдоз органів дихання : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2017. 2 с.

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз

за період з січня 2018 р. по грудень 2018 р.

5. **Ефективність впровадження**: Використання запропонованої шкали оцінки рівня втоми, як додаткового критерію, при встановленні діагнозу та подальшому лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання дозволяє краще оцінити стан хворого та контролювати ефективність лікування хворих на саркоїдоз органів дихання.

6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням інтерстиціальних
і бронхообструктивних захворювань
легень у хворих на туберкульоз
к. м. н. О. В. Страфун
28 грудня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
ДУ "Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН
України", д-р. мед. наук, професор

_____ М. С. Опанасенко
"____" _____2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: Саркоїдоз органів дихання.

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

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

3. Джерело інформації: Саркоїдоз органів дихання : монографія / В. К. Гаврисюк та ін. Київ, 2015. 192 с.

4. Де і коли впроваджено: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз

за період з січня 2018 р. по грудень 2018 р.

5. Ефективність впровадження: Дотримання запропонованого алгоритму діагностики та лікування хворих на саркоїдоз органів дихання дозволяє підвищити ефективність лікування, попередити прогресування захворювання, формування фіброзу в легенях, що підвищує якість виявлення та лікування.

6. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням інтерстиціальних
і бронхообструктивних захворювань
легень у хворих на туберкульоз
к. м. н. О. В. Страфун
28 грудня 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
ДУ "Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН
України", д-р. мед. наук, професор

_____ М. С. Опанасенко
"____" _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. **Найменування пропозиції для впровадження**: Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". 10, вулиця Миколи Амосова, м. Київ, 03038, тел. (044) 275-04-02.

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

3. **Джерело інформації**: Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2017. 4 с.

4. **Де і коли впроваджено:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз

за період з січня 2018 р. по грудень 2018 р.

5. **Ефективність впровадження**: Дотримання запропонованого алгоритму лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання дозволяє зменшити частоту небажаних явищ від глюкокортикостероїдної терапії, досягти прогресування захворювання при резистентності до ГКС - терапії, рецидивів, формування фіброзу в легенях, що підвищує якість лікування.

6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням інтерстиціальних
і бронхообструктивних захворювань
легень у хворих на туберкульоз
к. м. н. О. В. Страфун

28 грудня 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КУ «Запорізький обласний клінічний
протитуберкульозний диспансер» ЗОР
Тищенко О. В.
«17» 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: Шкала оцінки рівня втоми у хворих на саркоїдоз легень.

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

Укладачі: Гаврисюк В. К., Ячник А. І., Лещенко С. І., Гуменюк Г. Л., Дзюблик Я. О., Меренкова Є. О., Беренда О. А., Морська Н. Д., Пендальчук Н.В.

3. Джерело інформації: Особливості застосування шкали оцінки рівня втоми у хворих на саркоїдоз органів дихання / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2017. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: КУ «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» ЗОР, з лютого 2018 р. по жовтень 2018 р.

5. Ефективність впровадження: застосування запропонованої шкали оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS) як додаткового критерію оцінки ефективності лікування дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на саркоїдоз легень.

6. Зауваження: рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

(підпис) Зав. відділенням закладу охорони здоров'я

17.11 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КУ «Запорізький обласний клінічний
протитуберкульозний диспансер» ЗОР
Тищенко О. В. _____
«12» 06 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. **Найменування пропозиції для впровадження**: «Технологія призначення імуносупресивної терапії».

2. **Установа-розробник:** ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

Укладачі: Гаврисюк В. К., Ячник А. І., Лещенко С. І., Гуменюк Г. Л., Дзюблик Я. О., Меренкова С. О., Беренда О. А., Морська Н. Д.

3. **Джерело інформації**: Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2017. 4 с.

4. **Де і коли впроваджено** КУ «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» ЗОР, з травня 2017 р. по травень 2018 р.

5. **Ефективність впровадження**: запропонований алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз легень із наявністю протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії є ефективним у більше ніж 70 % пацієнтів. Застосування метотрексату в низьких дозах характеризується задовільною переносимістю.

6. **Зауваження:** рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

_____ _____
(підпис) Зав. відділенням закладу охорони здоров'я

12.06 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар
Київської міської клінічної лікарні №3
Іващенко П.Б.
"15" 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України".

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

3. Джерело інформації: Алгоритм лікування метотрексатом хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк та ін., НІФП НАМНУ. Київ, 2017. 4 с.

4. Де і коли впроваджено: Київська міська клінічна лікарня №3, пульмонологічне відділення за період з червня 2017 р. по вересень 2018 р.

5. Ефективність впровадження: запропонований алгоритм лікування метотрексатом в дозі 10 мг на тиждень хворих на саркоїдоз легень із наявністю протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії є ефективним у більше ніж 74 % пацієнтів. Переносимість терапії задовільна.

6. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач пульмонологічним відділенням
Київської міської лікарні №3 О. І. Магас

15. 11 2018 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

_____Л. В. Кучугура-Кучеренко

"30" XII 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхими легень».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Гаврисюк В. К., Гуменюк Г.Л., Меренкова Є.О., Ячник А.І., Дзюблик Я.О., Морська Н. Д.

3. Джерело інформації: Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхими легень [Текст] : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк [та ін.] ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.

4. Де і коли впроваджено: НІФП НАМН, відділення інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз за період з липня 2015 р. по грудень 2015 р.

5. Ефективність впровадження: Застосування запропонованого алгоритму лікування саркоїдозу органів дихання підвищує якість лікування, що дозволяє зменшити частоту негативних наслідків захворювання: перехід в IV стадію захворювання, прогресування на тлі терапії, рецидиви, формування фіброзу в легенях.

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження

зав. відділенням інтерстиціальних
та бронхообструктивних захворювань легень
у хворих на туберкульоз НІФП НАМН
канд.мед. наук О. В. Страфун

Дата 29 12 2015 р.