

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк,  
О. В. Биченко**

## **ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ**

*ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень. 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. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих.

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії. 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.

В даний час найбільш гострою є проблема саркоїдозу, резистентного до традиційної глюкокортикостероїдної терапії, що обумовлює необхідність розробки і впровадження методів, заснованих на застосуванні препаратів другої лінії – імуносупресантів.

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 персоналізований підхід до терапії.

Все це потребувало перегляду терапевтичних підходів і виявилось однією з передумов створення нових рекомендацій, щодо лікування хворих на саркоїдоз легень.

В рекомендаціях представлений алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань, переносимості та резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на лікування в кожному окремому випадку.

### **1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

#### **1.1. Визначення, епідеміологія, патогенез та основні напрямки терапії**

Саркоїдоз – мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранульом. Зазвичай він вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється у двосторонній лімфаденопатії коренів легень, легеневої інфільтрації, ураженні очей і шкіри. Також можуть бути уражені печінка, селезінка, лімфатичні вузли, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи.

Код МКХ 10: D86.0–2.

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу коливається в межах від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення в рік, розповсюдженість становить – від 1 до 64 на 100 000 населення. Безперечний вплив на захворюваність здійснює кліматичний фактор – в країнах Африки, Азії і Центральної Америки показники захворюваності саркоїдозом найнижчі, а в країнах з помірним та холодним кліматом – найвищі. Захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення в рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0). Отримано статистичне підтвердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах від їх географічної широти.

Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи у віці до 25 та старші за 75 років хворіють рідко. У чоловіків спостерігаються два вікових піка – 35–40 років і приблизно 55 років.

Практично у всіх епідеміологічних дослідженнях відмічено, що серед хворих на саркоїдоз переважають жінки (приблизно 65 %).

В 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 південноєвропейських країн. Щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість зареєстрованих хворих з активним саркоїдозом становить приблизно 2500.

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.

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імуними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неімуних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імуних» 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. Недостатньо переварений антигенний подразник представляється макрофагом лімфоциту-хелперу (CD4<sup>+</sup>) 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- $\alpha$ , що стимулює появу в вогнищі запалення нових моноцитів.

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

У таблиці представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз.

Таблиця

#### Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	Препарати третьої лінії
<b>Глюкокортикостероїди (ГКС)</b>	<b>Імуносупресанти</b>	<b>Препарати анти-цітокінової терапії</b>
<i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон	Метотрексат Лефлуномід Азатиоприн	Інфліксимаб Адаліумаб
<i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутиказон		
<i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Триамцинолону ацетонід		
<b>Протималярійні засоби</b> Гідроксихлорохін		
<b>Похідні метилксантину</b> Пентоксифілін		

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС). Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях. 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.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти – азатиоприн, лефлуномід, метотрексат.

## 2. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ

### 2.1. Показання для призначення системних ГКС

*ГКС не показані в наступних випадках:*

➤ 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 ура-

ження) 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 з подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.

ГКС-терапія призначається:

➤ 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.

### 2.2. 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).

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 з 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.

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 із циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

ГКС-терапію комбінують з призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальціємії – 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. 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 саркоїдозом 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 (1999), хворих з одного разу виявленим саркоїдозом рекомендується спостерігати довічно.

### 2.3. 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, тромбоемболії, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром.

### 2.4. Серйозні 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.

### 2.5. Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну.

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.

### 2.6. Можливості ГКС в лікуванні хворих на саркоїдоз легень

На рисунку представлено розподіл хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень в залежності від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

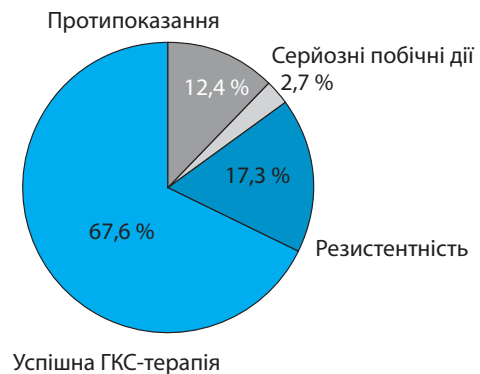


Рис. Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень (n = 185).

В середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії (12,4 %) потрібно призначення альтернативної імуносупресивної терапії в якості стартової 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 внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

Таким чином, ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, може бути успішно завершена в середньому тільки у 68 % хворих.

## 3. ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ

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

Відомі сьогодні імуносупресивні препарати характеризуються різною активністю: м'який імуносупресивний ефект здійснюють нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарин, препарати золота, пеніциліни, похідні 4-амінохіноліну та ін., в зв'язку з чим їх називають «мали-

ми» імуносупресантами. Помірний імуносупресивний ефект надають глюкокортикостероїди в середніх дозах. Найбільш потужними імуносупресивними властивостями володіють цитотоксичні препарати, що застосовуються як протипухлинні, зокрема, антиметаболіти та алкілюючі з'єднання, які називають «великими» імуносупресантами.

В лікуванні хворих на саркоїдоз застосовують такі цитотоксичні препарати: азатіоприн, лефлуномід та метотрексат.

Показаннями для призначення імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз є протипоказання, серйозні побічні ефекти і випадки резистентності до ГКС-терапії.

#### *Азатіоприн*

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

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

При саркоїдозі азатіоприн призначають в дозі 50 мг/добу, поступово підвищуючи її до лікувальної (2 мг / кг маси тіла).

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

При лікуванні азатіоприном можливі також: нудота, зниження апетиту, 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.

При призначенні азатіоприну необхідно проводити загальний аналіз крові і тестування функції печінки кожні 2 тижні протягом першого місяця, потім кожні 4 тижні протягом лікування.

#### *Лефлуномід*

Лефлуномід – імуносупресивний засіб ізоксазолового ряду. Він блокує синтез піримідину шляхом зворотного 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-опосередованим захворюванням.

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.

При саркоїдозі лефлуномід застосовують в дозі 20 мг на добу.

Найбільш поширеним побічним ефектом лефлуноміду є гепатотоксичність, яка зазвичай проявляється протягом 6 місяців після початку терапії. 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.

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.

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

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

#### *Метотрексат*

Метотрексат відноситься до антиметаболітів. Препарат є антагоністом фолієвої кислоти, інгібуючи фермент дигідрофолатредуктазу, який необхідний для синтезу ДНК. Він є фазоспецифічною речовиною, основна 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 вища, ніж у більшості нормальних клітин, метотрексат може сповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не викликаючи при цьому незворотніх уражень нормальної тканини.

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

При саркоїдозі легень оптимальна тижнева доза метотрексату становить 7,5–15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. Якщо після 8 тижнів лікування максимальною дозою ефекту немає, метотрексат слід відмінити. У разі досягнення терапевтичного ефекту продовжують лікування в мінімальних ефективних дозах.

Найбільш поширені побічні ефекти метотрексату – лейкопенія і тромбоцитопенія, а також пошкодження слизової оболонки рота (виразковий стоматит), нудота і інші шлунково-кишкові розлади. Ці побічні реакції зазвичай зворотні і зникають приблизно через 2 тижні після зниження дози метотрексату або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосування фолінату кальцію.

До інших часто виникаючих побічних реакцій відносяться нездужання, підвищена стомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення і зниження імунітету.

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

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

Серйозна цитопенія у хворих, які отримують низькі дози метотрексату, буває рідко. Цитотоксичний ефект на кістковий мозок більш виражений у хворих з супутньою нирковою недостатністю, 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 (5 мг/добу) запобігає розвитку багатьох побічних ефектів пов'язаних з метотрексатом, зокрема, таких як стоматит, діарея і нудота.

### **3.1. Імуносупресивна терапія хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС**

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС показали, що використання азатиоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної) є малоефективним. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатиоприном, більш ефективний – частота регресії саркоїдозу через 3 міс терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатиоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (74 %).

Метотрексат відрізняється і більш сприятливим профілем безпеки – на відміну від азатиоприну і лефлуноміду, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів не спостерігалася.

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

Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, метотрексат може призначатися для довготривалого застосування. Після досягнення фази клінічного вилікування терапія метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає

зазвичай через 6 міс лікування, загальна тривалість терапії метотрексатом повинна становити не менше одного року.

У разі метотрексат-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, в тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза препарату потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої непереносимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

### **3.2. Комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону у хворих з резистентністю до ГКС-терапії**

У пацієнтів з саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність пошуку 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. Частково це пояснюється взаємопотенціуючим ефектом препаратів. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном хворих на саркоїдоз з відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози метилпреднізолону з 0,2 мг/кг/добу до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

Проведено вивчення ефективності комбінованої терапії у хворих з відносною резистентністю до попереднього лікування ГКС, у яких прогресування або стабілізація процесу наступила при зниженні лікувальної дози метилпреднізолону до 6–8 мг/добу. Метотрексат застосовували в дозі 10 мг/тиждень, метилпреднізолон – в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії.

Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 міс лікування) терапію 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.

Результати показали досить високу ефективність комбінованого лікування – у 67 % пацієнтів було досягнуто клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних. Разом з тим у 33 % хворих ефекту від проведеного лікування не спостерігалася, тобто у цих пацієнтів, поряд з відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату, що є показанням для проведення антицитокінової терапії інфліксимабом.

#### *Інфліксимаб*

За розробку технології отримання моноклональних антитіл Нільс Йерне (Niels Jerne), Георг Келер (Georges Köhler) і Сезар Мільштейн (Cesar Milstein) в 1984 році отримали Нобелівську премію. Це відкриття поклало

початок нової ери в створенні діагностичних і лікувальних препаратів.

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.

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.

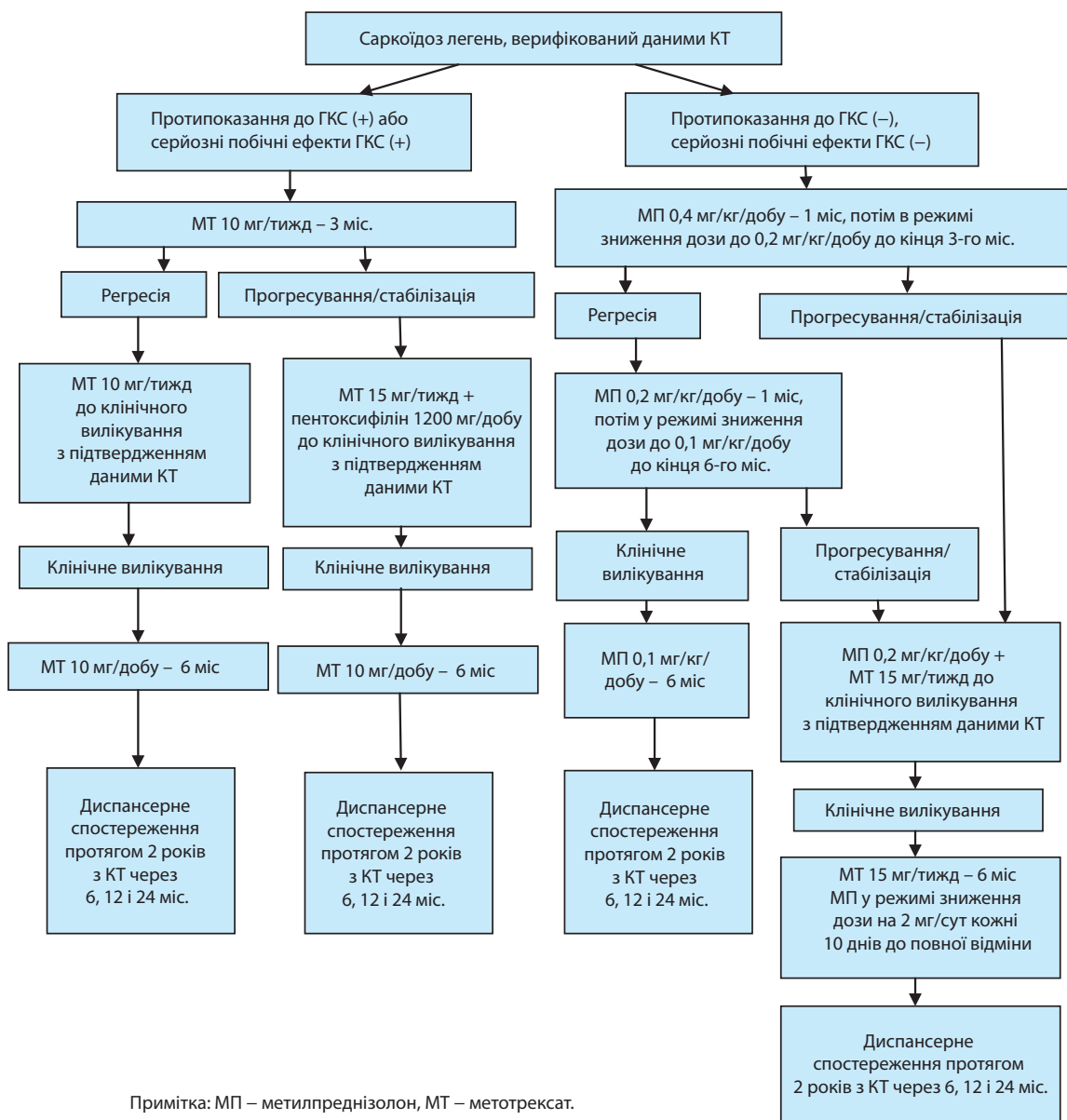
Інфліксимаб – один з перших препаратів, створених для антицітокінової терапії. Являє собою моноклональні антитіла, спрямовані проти фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ). При введенні в організм зв'язується з ФНП- $\alpha$  і блокує його здатність з'єднуватися зі своїм рецептором. Таким чином нейтралізується прозапальний потенціал ФНП- $\alpha$ , бере активну участь у процесах патогенезу саркоїдозу.

Інфліксимаб застосовують у випадках неефективного лікування ГКС і цитотоксичними засобами.

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв впродовж 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.

У зв'язку з ризиком реактивації латентних інфекцій перед призначенням терапії інфліксимабом необхідно

### Алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень



виключити не тільки туберкульоз, але і іншу інфекційну патологію, в тому числі грибку та вірусну (перш за все герпес).

#### 4. АЛГОРИТМ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

На основі досвіду застосування глюкокортикостероїдів та імуносупресивних препаратів розроблений представлений нижче алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії. Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень.

#### 5. КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЧНА ДЕНСИТОМЕТРІЯ ЛЕГЕНЬ У АЛГОРИТМІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ

В оцінці стану регресії, стабілізації та прогресування перебігу захворювання клінічні і функціональні критерії є досить ненадійними, оскільки саркоїдоз зазвичай протікає малосимптомно, в більшості випадків без істотних порушень легеневої вентиляції і дифузії. У зв'язку з цим першорядне значення в оцінці перебігу захворювання має комп'ютерна томографія (КТ) органів дихання. При цьому важливу роль відіграє методика аналізу комп'ютерних томограм.

Точна оцінка динаміки процесу в ході лікування вимагає одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. При цьому об'єктом порівняльного аналізу повинні бути ідентичні зрізи. На жаль, радіолог часто проводить аналіз в послідовному режимі – спочатку переглядає вихідне зображення на диску, а потім зображення, отримане після проведеного лікування. Все це, безсумнівно, ускладнює достовірну оцінку динаміки процесу.

Сучасні програми дозволяють легко і зручно виводити на екран монітора комп'ютера два дослідження одного хворого в динаміці лікування з підбором абсолютно ідентичних зрізів для аналізу. Однією з них є програма K-Racs. Крім того, K-Racs автоматично створює базу даних, в якій містяться комп'ютерні томограми, отримані на всіх попередніх візитах пацієнта, а також має функцію визначення щільності паренхіми легких, а також різних структур і утворень.

Методика визначення щільності паренхіми проста: необхідно вибрати відповідну опцію в меню на нижній панелі, виділити досліджувану ділянку і поруч з ним

миттєво з'являться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня щільність у виділеній ділянці, діапазон від мінімальної до максимальної величини і стандартне відхилення. Така проста дія, що займає кілька секунд, іменується в літературі методом комп'ютерної томографічної денситометрії легень, який був успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень, різних варіантах емфіземи, округлих утвореннях легень.

Щільність тканин визначається у відносних одиницях (HU) за шкалою, запропонованою Г. Хаунсфілдом. Шкала дозволяє зіставляти коефіцієнти поглинання рентгеновського випромінювання тканин з поглинанням води, коефіцієнт якої прийнятий за «0». Нижня межа шкали відповідає ослабленню рентгеновських променів при проходженні їх в повітрі (–1000 HU), верхня – ослаблення в кістках (+1000 HU). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії прагне до –1000 HU.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу легень є неповне вилікування.

З метою підвищення об'єктивності оцінки повноти клінічного вилікування рекомендується проводити порівняльний аналіз щільності паренхіми в період до і після лікування за наступною методикою.

У серії зображень, отриманих на першому візиті хворого і розташованих в лівій частині екрана, підбирають зріз з максимальним ураженням паренхіми (як правило, в прикореневій зоні правої легені). Потім в правій половині екрана в серії зображень, отриманих на візиті після проведеної терапії, підбирають ідентичний зріз. Після цього виділяють ідентичні по локалізації ділянки паренхіми розмірами 5 × 5 см з максимальним ураженням у вигляді вузликів дисемінації і визначають їх щільність (D) в одиницях Хаунсфілда (HU).

Щільність паренхіми прикореневої зони правої легені в нормі знаходиться в діапазоні від –950 HU до –860 HU. Стан клінічного вилікування можна вважати повним, якщо показник D відновився принаймні до нижньої межі норми (–860 HU).

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що денситометрія паренхіми легень є додатковим об'єктивним методом оцінки даних комп'ютерної томографії, що дозволяє більш точно визначити такі варіанти перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування, що має важливе значення для правильного вибору тактики подальшого лікування хворих. Крім того, денситометрія дозволяє об'єктивно оцінити стан клінічного вилікування хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160:736–755.
2. Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз».
3. Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз».
4. Wells AU, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63:v.1–v.58.
5. Гаврисюк ВК. Саркоїдоз органів дихання: монографія. Київ. 2015;192 с.
6. Judson MA. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer. 2014;222 p.
7. Линник НИ, Мусиенко НН. Многосрезовая компьютерная томография в физиопульмонологии: стандартизация исследования и программное обеспечение. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2012;(3):65–69.