

**В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Быченко, Я. А. Дзюблик,
С. И. Лещенко, А. И. Ячник, Е. А. Беренда, Н. Д. Морская, О. В. Страфун, О. В. Шадрина**
**ВОЗМОЖНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
ИММУНОСУПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САРКОИДОЗОМ
С ПОРАЖЕНИЕМ ПАРЕНХИМЫ ЛЕГКИХ**

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

**МОЖЛИВОСТІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ І
ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСУПРЕСАНТІВ
У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ
З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХИМИ ЛЕГЕНЬ**

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

Резюме

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС). У трьох категорій пацієнтів проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться 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. У цих випадках призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти — метотрексат, азатиоприн і лефлуномід. У 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.

Мета дослідження — вивчити частоту протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Об'єкт дослідження. Обстежено 185 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень — 80 чоловіків (43,2 %) і 105 жінок (56,8 %) 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 результатами КТВР.

Результати. На етапі встановлення діагнозу саркоїдозу з ураженням паренхіми легень в середньому кожен восьмий пацієнт вимагає призначення імуносупресивної терапії в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні 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.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, глюкокортикостероїди, імуносупресивна терапія, показання.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 21–23.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

**USE OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY AND INDICATIONS
FOR ADMINISTRATION OF IMMUNOSUPPRESSANTS
IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY
SARCOIDOSIS WITH LUNG LESIONS**

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

Abstract

Glucocorticosteroids (GCS) for systemic use are the major medicines in management of patients with sarcoidosis. There are three categories of patients in which GCS therapy is not recommended. First one consists of patients with contraindications for GCS therapy, second — patients with severe adverse reactions of GCS, third — patients with GCS resistance. These scenarios require administration of second line medications, mostly immunosuppressants, such as methotrexate, azathioprine and leflunomide. There are no available data in world literature regarding the rate of contraindications, serious adverse reactions and resistance to GCS in newly diagnosed stage II and III sarcoidosis patients. Correspondingly, there are no information on true effectiveness of GCS therapy, as well as real need in immunosuppressive therapy has not been currently studied.

Aim of this survey was to study the rate of contraindications, serious adverse reactions and resistance to GCS in patients with newly diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma lesions.

Object. 185 patients with pulmonary sarcoidosis and lung parenchyma lesions were examined — 80 men (43,2 %) and 105 women (56,8 %) aged 20 to 67 years (42,3 ± 0,8 years). Stage II was diagnosed in 173 (93,5 %) patients, stage III — in 12 (6,5 %) patients. The diagnosis was verified in all cases using HRCT.

Results. Due to contraindications for GCS use in average each eighth patient requires administration of immunosuppressive therapy after diagnosis of pulmonary sarcoidosis have been established. On the background of ongoing corticosteroid therapy due to adverse reactions and/or resistance the demand for use of immunosuppressants increases up to 32,4 % of cases. Thus, each third patient at different stages of therapy requires administration of immunosuppressive therapy.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticoids, immunosuppressive therapy, indications.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:21–23.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysiuk@ukr.net

Основными препаратами в лечении саркоидоза являются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [1, 2]. Их эффективность доказана в нескольких рандомизированных исследованиях [3, 4], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучше-

нии показателей легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС. В среднем около 50 % больных саркоидозом (от 30 до 80 %) принимают лечение с использованием ГКС [5, 6].

Показаниями к назначению ГКС-терапии являются все случаи впервые выявленного саркоидоза с поражением паренхимы легких (II и III стадии) независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания, а также редкие случаи саркоидоза I стадии (изолированная прикорне-

вая лимфаденопатия) в сочетании с поражением сердца, центральной нервной системы и глаз [7].

ГКС не назначаются больным впервые выявленным саркоидозом I стадии, в том числе в сочетании с суставным синдромом и узловатой эритемой (синдром Лефгрена) [8].

У трех категорий пациентов проведение ГКС-терапии является невозможным. К первой из них относятся больные с наличием противопоказаний к лечению ГКС, ко второй — пациенты с серьезными побочными действиями ГКС, требующими отмены препарата; к третьей — больные с резистентностью к ГКС-терапии [8].

Противопоказаниями к назначению ГКС являются: аллергия к синтетическим стероидам, сахарный диабет, остеопороз, переломы, асептический некроз костей, тяжелая артериальная гипертензия, глаукома, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбозы, системные микозы, хроническая гнойная инфекция, туберкулез, вирусные инфекции, системный микоз, психические заболевания, синдром Кушинга, тромбоэмболический синдром [8].

К серьезным побочным действиям, требующим отмены ГКС, относятся: аллергия к синтетическим стероидам, остеопороз, переломы, асептический некроз костей, стероидный диабет, стероидные язвы желудка и кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, психозы, симптомы менингизма, эйфория, депрессия, бессонница, стероидный васкулит, обострение хронических инфекций, в том числе туберкулеза; присоединение вторичной инфекции, задняя субкапсулярная катаракта, глаукома [8].

Резистентность к ГКС-терапии целесообразно подразделять на *абсолютную* и *относительную*.

К случаям абсолютной резистентности относятся: 1) больные с признаками прогрессирования саркоидоза по данным клинко-функционального обследования и результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) через 3 мес лечения метилпреднизолоном (МП) по схеме: МП в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение первого месяца с последующим снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут к концу третьего месяца; 2) пациенты с отсутствием признаков регрессии через 6 мес лечения по схеме: МП в течение первых 3 мес терапии в указанном выше режиме, МП в течение последующих 3 мес в дозе 0,2 мг/кг/сут в сочетании с гидроксихлорохином по 200 мг 2 раза в сутки (подробно алгоритм лечения больных саркоидозом, дозы и режимы глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии изложены нами ранее [9]). Таким образом, абсолютная резистентность означает отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании адекватных доз препаратов и режимов терапии.

Относительная резистентность к ГКС-терапии констатируется в случаях прогрессирования или стабилизации процесса при снижении дозы МП до поддерживающей (0,1 мг/кг/сут) при наличии признаков регрессии на этапах стартовой терапии при использовании первоначально более высоких доз МП.

В случаях наличия противопоказаний, серьезных побочных действий и резистентности к ГКС-терапии назначаются препараты второй линии, основное место

среди которых занимают иммуносупрессанты — метотрексат, азатиоприн и лефлуноמיד [8].

Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения о частоте противопоказаний, серьезных побочных действий и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом II и III стадии, в связи с чем не известны истинные показатели эффективности ГКС-терапии, а также не установлена реальная потребность в иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования — изучить частоту противопоказаний к назначению ГКС, серьезных побочных действий препаратов и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких.

Обследовано 185 больных саркоидозом с поражением паренхимы легких — 80 мужчин (43,2 %) и 105 женщин (56,8 %) в возрасте от 20 до 67 лет ($42,3 \pm 0,8$ года). II стадия заболевания была установлена у 173 (93,5 %) больных, III стадия — у 12 (6,5 %). У всех пациентов диагноз саркоидоза органов дыхания был верифицирован результатами КТВР.

При отборе больных строго придерживались двух принципов: во-первых, в исследование включались пациенты только впервые выявленным саркоидозом без какой-либо предшествующей специфической терапии; во-вторых, важным критерием отбора, позволяющим с максимальной возможностью исключить больных с длительно текущим процессом, было отсутствие КТ-признаков интерстициального фиброза легких.

В таблице представлено распределение больных в зависимости от состава фармакотерапии. Глюкокортикостероидная (метилпреднизолон) и иммуносупрессивная (метотрексат) терапия проводилась в соответствии с положениями Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз» [8].

У 23 (12,4 %) пациентов иммуносупрессивная терапия применялась в качестве стартовой в связи с наличием противопоказаний к назначению ГКС — гипертонической болезни в сочетании с ожирением (9 пациентов), сахарного диабета II типа (7), ожирения II–III степени — индекс массы тела > 35 (6), язвенной болезни желудка (1).

Серьезные побочные действия ГКС развились у 5 пациентов, что явилось причиной отмены метилпреднизолона и назначения метотрексата.

Таблица

Распределение больных впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II–III стадии в зависимости от состава фармакотерапии

Категория больных в зависимости от состава фармакотерапии	Количество больных	
	абс.	%
Иммуносупрессивная терапия в связи с противопоказаниями к ГКС	23	12,4
Иммуносупрессивная терапия в связи с серьезными побочными действиями ГКС	5	2,7
Иммуносупрессивная терапия в связи с резистентностью к лечению ГКС	32	17,3
ГКС-терапия (успешная)	125	67,6
Всего пациентов с впервые выявленным саркоидозом II–III стадии	185	100

У 4 больных (3 женщины в возрасте 47 лет и старше и 1 мужчина 37 лет) причиной отмены ГКС был остеопороз. Заболевание клинически проявлялось болями в поясничной области, крестце, в тазобедренных и других крупных суставах, а также в мышцах. Вначале боли беспокоили только при физических нагрузках, в дальнейшем они приобретали более стойкий, зачастую круглосуточный характер.

Диагноз остеопороза был подтвержден в специализированных ортопедических учреждениях на основании рентгенологических данных, а также результатов денситометрии. Больным была назначена специфическая терапия.

Причиной отмены ГКС у пятого пациента (мужчина 33 лет) было развитие сахарного диабета на фоне длительного лечения метилпреднизолоном.

Наиболее частой причиной назначения метотрексата была резистентность к ГКС-терапии (32 больных — 17,3 %). При этом у 9 пациентов отмечалась абсолютная резистентность, у 23 — относительная.

Таким образом, ГКС-терапия, проведенная на протяжении не менее 12 мес с достижением клинического излечения, подтвержденного данными КТВР, была успешно завершена только у 125 больных (67,6 %).

У 60 пациентов (32,4 %) в связи с противопоказанием к назначению, серьезными побочными действиями и резистентностью к лечению ГКС была применена имму-

носупрессивная терапия, при этом у 23 (12,4 %) она имела стартовый характер.

Необходимо отметить, что такие высокие цифры потребности в иммуносупрессивной терапии больных впервые выявленным саркоидозом II–III стадии явились в значительной мере неожиданными для авторов работы. Вместе с тем, принимая во внимание жесткие критерии отбора больных (только впервые выявленные случаи без какой-либо предшествующей специфической терапии; отсутствие КТ-признаков интерстициального фиброза легких), можно сделать следующие выводы.

1. На этапе установления диагноза саркоидоза с поражением паренхимы легких в среднем *каждый восьмой* пациент требует назначения иммуносупрессивной терапии в связи с наличием противопоказаний к применению ГКС.

2. В ходе ГКС-терапии потребность в лечении иммуносупрессантами возрастает в связи с серьезными побочными действиями препарата, а также по причине резистентности к ГКС-терапии в среднем до 32,4 %. То есть *каждый третий* пациент на разных этапах лечения требует назначения иммуносупрессантов.

Полученные результаты обуславливают актуальность разработки оптимальных по эффективности и безопасности методов иммуносупрессивной терапии больных саркоидозом органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baughman, R. P. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. Drent // Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — P. 41–64.
2. Schutt, A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study [Text] / A. C. Schutt, W. M. Bullington, M. A. Judson // Respir. Med. — 2010. — Vol. 104(5). — P. 717–723.
3. Gibson, G. J. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment [Text] / G. J. Gibson, R. J. Prescott, M. F. Muers et al. // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 238–247.
4. Pietinalho, A. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function [Text] / A. Pietinalho, P. Tukiainen, T. Haahtela et al. // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 24–31.
5. Baughman, R. P. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. A. Judson, A. Teirstein et al. // QJM. — 2006. — Vol. 99. — P. 307–315.
6. Rizzato, G. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids [Text] / G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo // Sarcoidosis. — 1998. — Vol. 15. — P. 52–58.
7. Гаврисюк, В. К. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2015. — № 4. — С. 5–8.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
9. Саркоїдоз органів дихання [Текст] / Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2015. — 192 с.

REFERENCES

1. Judson MA, Baughman RP, Drent M. Pulmonary sarcoidosis. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Humana Press — brand of Springer. 2014;41–64.
2. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. Respir. Med. 2010;104(5):717–723.
3. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. 1996;51:238–247.
4. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002;121:24–31.
5. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis. QJM. 2006;99:307–315.
6. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis. 1998;15:52–58.
7. Gavrissyuk VK, Gumenyuk GL, Merenkova YeA, Bychenko OV. Pokazaniya k primeneniyu glyukokortikosteroidov v lechenii bolnykh sarkoidozom organov dykhaniya (Indications for use of glucocorticosteroids in management of patients with pulmonary sarcoidosis). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;No 4; 5–8.
8. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoi dopomogy «Sarkoyidoz». Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Sarcoidosis»). Decree of MOH of Ukraine № 634 from 09.08.2014.
9. Gavrissyuk VK. Sarkoidoz organov dykhaniya (Pulmonary sarcoidosis). Kiev. 2015;192 p.