

**В. К. Гаврисяк, Я. А. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко,
Н. Д. Морская, А. И. Ячник, Н. В. Пендальчук, О. В. Страфун, С. И. Лещенко**
**БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МОНОТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ
И МЕТОТРЕКСАТОМ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ**

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

**НАЙБЛИЖЧІ І ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ
МОНОТЕРАПІЇ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ І МЕТОТРЕКСАТОМ
ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОІДОЗ ЛЕГЕНЬ**

**В. К. Гаврисяк, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк, Е. О. Меренкова,
О. В. Биченко, Н. Д. Морська, А. І. Ячник, Н. В. Пендальчук,
О. В. Страфун, С. І. Лещенко**

Резюме

В літературі недостатньо даних про порівняльну ефективність застосування метилпреднізолону (МР) і метотрексату (МТХ) у хворих на саркоїдоз легень в оцінці найближчих результатів і частоти рецидивів.

Мета — вивчити найближчі і віддалені результати застосування МР і МТХ у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень.

Матеріал і методи. Обстежено 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень, верифікований даними комп'ютерної томографії (КТ). Глюкокортикостероїдна (ГКС) терапія проводилася з використанням МР в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця. Загальна тривалість ГКС-терапії склала в середньому 12 міс. У випадках протипоказань, серйозних побічних ефектів і резистентності до МР призначали МТХ в дозі 10–15 мг/тиждень. Вивчення частоти рецидивів проводилося протягом 2 років після нормалізації КТ-даних у 27 пацієнтів без застосування специфічної терапії, у 74 — після ГКС-терапії та у 15 — після лікування МТХ.

Результати. Лікування МР було успішно завершено тільки у 125 хворих (67,6 %), у 60 пацієнтів (32,4 %) у зв'язку з протипоказаннями, серйозними побічними ефектами і резистентністю до лікування ГКС була призначена терапія МТХ. Застосування МТХ в 6-місячному лікуванні хворих з протипоказаннями до ГКС було ефективним в 69,6 % випадків. Рецидиви протягом 2 років спостереження після тривалої ГКС-терапії відзначалися у 43,2 % пацієнтів і практично не спостерігалися у осіб зі спонтанною регресією. Після монотерапії МТХ тільки в 1 випадку з 15 хворих був зареєстрований рецидив саркоїдозу.

Висновок. Встановлено достовірну ($p = 0,00759$) відмінність частоти рецидивів у хворих після монотерапії МР і МТХ, разом з тим результати мають попередній характер і вимагають подальших спостережень.

Ключові слова: саркоїдоз легень, метилпреднізолон, метотрексат, ефективність, рецидиви.

Укр. пульмонол. журнал. 2020, № 1. С. 10–14.

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

**SHORT- AND LONG-TERM OUTCOMES OF METHYLPREDNISOLONE
AND METHOTREXATE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY
DIAGNOSED PULMONARY SARCOIDOSIS**

**V. K. Gavrysyuk, Y. A. Dziublyk, G. L. Gumeniuk, Y. A. Merenkova,
O. V. Bychenko, N. D. Morska, A. I. Iachnik, N. V. Pendalchuk,
O. V. Strafun, S. I. Leshchenko**

Abstract

Background: Current literature provide little data regarding comparative efficacy of methylprednisolone (MP) and methotrexate (MTX) in patients with pulmonary sarcoidosis in terms of evaluation of short- and long-term clinical outcomes and the rate of relapses.

Objective: to report short- and long-term outcomes of treatment with MP and MTX in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis.

Methods: We examined 185 patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis, verified by high-resolution computed tomography (CT). Glucocorticoid therapy (GC) with MP in dose of 0,4 mg/kg was used for 4 weeks, following the tapering of the dose to 0,1 mg/kg by the end of 6th month. Total duration of therapy was 12 months in average. When contraindications or serious toxic effects or refractoriness to MP were met, MTX was administered in dose of 10-15 mg once a week. The rate of relapses was studied during 2 years of follow-up after the resolution of changes on CT in 27 patients without specific therapy, in 74 patients — upon completion of GC therapy and in 15 patients — upon completion of MTX course.

Results: Treatment with MP was successfully completed only in 125 patients (67,6 %). In 60 (32,4 %) patients due to contraindication, toxic effects or GC refractoriness MTX was prescribed. 6-months course of MTX in patients with contraindications for use of GC was effective 69,6 % of cases. The relapses during 2-year follow up period were registered in 43,2 % of patients who completed long-term GC therapy. In contrast, there were almost no relapses in patients with spontaneous regression. In 15 patients on MTX monotherapy there was only 1 sarcoidosis relapse registered.

Conclusion: We established statistically significant ($p = 0,00759$) difference in rate of relapses between MP and MTX monotherapy groups. Nevertheless, these results should be considered as preliminary and require further investigation.

Key words: pulmonary sarcoidosis, methylprednisolone, methotrexate, efficacy, relapses.

Ukr. Pulmonol. J. 2020; 1:10–14.

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

Основными препаратами в лечении саркоидоза являются системные глюкокортикостероиды (ГКС) [1–4]. Их эффективность доказана в рандомизированных исследованиях [5, 6], результаты которых свидетельствовали о положительной динамике клинических и рентгенологических симптомов саркоидоза, улучшении показателей

легочной вентиляции и диффузии под влиянием ГКС.

У пациентов трех категорий проведение ГКС-терапии является невозможным. К первой из них относятся больные с наличием противопоказаний к лечению ГКС, ко второй — пациенты с серьезными побочными эффектами ГКС, требующими отмены препарата, к третьей — больные с резистентностью к ГКС-терапии [7]

Резистентность к ГКС-терапии можно условно разделить на абсолютную и относительную. Абсолютная резистентность означает отсутствие какого-либо положительного эффекта при использовании адекватных доз

© Гаврисяк В. К., Дзюблик Я. А., Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А., Быченко О. В., Морская Н. Д., Ячник А. И., Пендальчук Н. В., Страфун О. В., Лещенко С. И., 2020

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-10-14

препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність констатується в випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози препарату до підтримуючої при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні первісно більш високих доз.

В випадках наявності протипоказань, серйозних побічних ефектів і резистентності до ГКС-терапії призначаються імуносупресанти — метотрексат, азатиоприн і лефлуномід [8–12].

Цель работы — вивчити найближчі і віддалені результати застосування метилпреднізолону (МР) і метотрексату (МТХ) як монотерапії хворих вперше виявленим саркоїдозом легких.

Матеріал і методи

Обстежено 185 хворих саркоїдозом легких з клінічними симптомами і/або порушеннями вентиляційної функції і дифузійної здатності легких — 80 чоловіків (43,2 %) і 105 жінок (56,8 %), середній вік — 42 роки (20–67). II стадія захворювання була встановлена у 173 (93,5 %) хворих, III стадія — у 12 (6,5 %). У всіх пацієнтів діагноз саркоїдоза легких був верифікований результатами комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільності з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters [13].

При відборі хворих строго дотримувалися двох принципів: во-первых, в дослідження включалися пацієнти тільки вперше виявленим саркоїдозом без якої-будь передшляхує специфічної терапії; во-вторых, важливим критерієм відбору, що дозволяло з максимальною можливістю виключити хворих з тривалою течією процесу, було відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброза легких.

Вентиляційну функцію легких оцінювали методом бодиплетизмографії, дифузійну здатність легких (DLCO) — методом одиночного вдиху (*single breath method*).

Жалоби на загальну слабкість і підвищену втомлюваність були найчастішими і в значительній частині випадків єдиними суб'єктивними проявами саркоїдоза в дебюті захворювання.

Друге місце за частотою займали респіраторні симптоми — кашель, переважно сухий, і одышка. Жалоби на біль 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.

Екстрапульмональні прояви саркоїдоза спостерігалися у 39,5 % хворих. При цьому найчастіше зустрічалися сугубий синдром, гепатомегалія і вузлова еритема.

Умерено виражені порушення вентиляційної функції легких спостерігалися у 38 пацієнтів (20,5 %), з них у 22 (11,9 %) відзначалися переважно обструктивний тип вентиляційних розладів, у 16 (8,6 %) — переважно рестриктивний. У хворих з

порушеннями легочної вентиляції, як правило, спостерігалося незначительне зменшення DLCO.

ГКС-терапія проводилася з використанням МР в дозі 0,4 мг/кг маси тіла в течение 4 тижнів. Далі дозу знижували в течение 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона становила 0,2 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводилася оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних і КТ-даних дозу препарату поступово знижували до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, на протяженні наступного періоду лікування дозу зберігали незмінною. Загальна тривалість ГКС-терапії становила не менше одного року.

В випадках протипоказань, серйозних побічних ефектів і резистентності до МР, застосовували імуносупресивну терапію МТХ в дозі 10–15 мг/нед. В статті наведено результати застосування МТХ тільки у хворих з протипоказаннями до ГКС, тобто коли імуносупресивна терапія проводилася як стартова без використання інших препаратів першої лінії.

Проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдоза легких II стадії у 116 пацієнтів після досягнення клінічного излечения, підтвердженого даними КТ.

У 27 хворих з бессимптомним дебютом захворювання (17 чоловіків і 10 жінок; вік — від 22 до 53 років) спостерігалося спонтанне излечение без застосування специфічної терапії.

34 пацієнта (чоловіків — 15, жінок — 19; вік — від 22 до 54 років) на першому візиті також не мали клінічних проявів саркоїдоза в формі респіраторних симптомів або порушень функції зовнішнього дихання, однак в зв'язі 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 (МТХ, 10 мг/нед) в зв'язі з наявністю протипоказань до призначення ГКС.

Віддалені результати оцінювали на основі результатів клінічного обстеження і КТ-даних через 6, 12 і 24 міс після досягнення стану клінічного излечения у осіб з спонтанною регресією і після закінчення лікувального періоду у осіб, що отримували МР або МТХ (після нормалізації клінічного стану і КТ-даних підтримуюча терапія продовжувалася в середньому в течение 6 міс).

Рівень статистичної значимості різниць (p) показників ефективності лікування і частоти рецидивів визначали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test).

Результати

Частота протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних ефектів і випадків резистент-

ности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом легких

С целью определения возможностей применения ГКС и реальной потребности в иммуносупрессивной терапии нами проведено изучение частоты противопоказаний к назначению ГКС, серьезных побочных эффектов препаратов и случаев резистентности к ГКС-терапии у больных впервые выявленным саркоидозом легких.

23 (12,4 %) пациента имели противопоказания к назначению ГКС (табл. 1) — гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением (9 пациентов), сахарный диабет II типа (7), ожирение II–III степени — индекс массы тела > 35 (6), язвенная болезнь желудка (1). В связи с этим в качестве стартовой была назначена иммуносупрессивная терапия МТХ.

Таблица 1

Частота противопоказаний, серьезных побочных эффектов и резистентности к ГКС у больных впервые выявленным саркоидозом легких

Группы больных	Количество больных	
	абс.	%
Противопоказания к назначению ГКС	23	12,4
Серьезные побочные действия ГКС	5	2,7
Резистентность к лечению ГКС	32	17,3
Больные с успешным завершением курса ГКС-терапии	125	67,6
Всего пациентов с впервые выявленным саркоидозом II–III стадии	185	100

Серьезные побочные эффекты ГКС развились у 5 пациентов, что явилось причиной отмены МР и назначения МТХ: у 4 больных (3 женщины в возрасте 47 лет и старше и 1 мужчина 37 лет) причиной отмены ГКС был остеопороз. Причиной отмены ГКС у пятого пациента (мужчина 33 лет) было развитие сахарного диабета на фоне длительного лечения МР.

Наиболее частой причиной назначения метотрексата была резистентность к ГКС-терапии (32 больных — 17,3 %). При этом у 9 пациентов отмечалась абсолютная резистентность (отсутствие какого-либо положительного эффекта МР на фоне 3-месячной стартовой терапии), у 23 — относительная (прогрессирование при снижении дозы МР до поддерживающей при наличии признаков регрессии на этапе стартовой терапии при использовании первоначально более высоких доз).

ГКС-терапия, проведенная на протяжении не менее 12 мес с достижением клинического излечения, подтвержденного данными КТ, была успешно завершена только у 125 больных (67,6 %). У 60 пациентов (32,4 %) в связи с противопоказаниями к назначению, серьезными побочными эффектами и резистентностью к ГКС была применена иммуносупрессивная терапия МТХ.

Таким образом, 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. В ходе ГКС-терапии потребность в лечении иммуносупрессантами возрастает в связи с серьезными побочными эффектами 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.

Результаты применения метотрексата у больных саркоидозом легких с противопоказаниями к ГКС-терапии

У 23 больных (14 женщин и 9 мужчин, возраст — от 31 до 62 лет) терапия МТХ применялась в качестве стартовой в связи с наличием противопоказаний к назначению ГКС. Препарат применяли в дозе 10 мг 1 раз в неделю.

Результаты лечения оценивали, с учетом клинических и функциональных данных, по результатам компьютерной томографии, которую проводили перед началом терапии, через 3 (визит 2 — V2) и 6 (визит 3 — V3) месяцев лечебного периода. На каждом визите проводили клиническое обследование, спирометрию, контролировали развитие возможных побочных эффектов терапии. В таблице 2 представлены результаты лечения.

Таблица 2

Результаты терапии метотрексатом больных саркоидозом легких (n = 23)

Результаты лечения	V2 (3 мес терапии) в сравнении с V1	V3 (6 мес терапии) в сравнении с V2
Клиническое излечение с нормализацией КТ-данных	–	7
Регрессия	18	9
Стабилизация	4	5
Прогрессирование	1	2

Через 3 месяца терапии метотрексатом у большинства пациентов (18 — 78,3 %) наблюдались признаки регрессии саркоидоза, в 4 случаях отмечена стабилизация процесса, у 1 пациента наблюдалось прогрессирование — увеличение распространенности и плотности узелковой диссеминации в паренхиме. Лечение больных со стабилизацией было продолжено в прежнем режиме, у больного с прогрессированием доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед.

Через 6 месяцев лечения у 7 пациентов (30,4 %) достигнуто клиническое излечение с исчезновением КТ-признаков двусторонней прикорневой и медиастинальной лимфаденопатии, узелковой диссеминации в паренхиме легких. Нормализация КТ-данных означает исчезновение скоплений саркоидных гранул в виде узелков, узлов и консолидаций, однако у большинства больных гранулемы еще сохраняются в легких на ультраструктурном уровне, недоступном для визуализации радиологом. Прекращение терапии на этом этапе часто приводит к рецидивам саркоидоза. В связи с этим терапия больных с клиническим излечением была продолжена еще в течение 6 месяцев, при этом доза метотрексата оставалась прежней (10 мг/нед).

У 9 пациентов (39,1 %) через 6 месяцев терапии по сравнению с предыдущим визитом (V2) отмечались признаки регрессии, лечение этих больных было продолжено в прежнем режиме. В 5 случаях на визите 3 наблюдалась стабилизация процесса, в связи с чем доза метотрексата была увеличена до 15 мг/нед. У 2 пациентов с прогрессированием саркоидоза наряду с увеличением дозы метотрексата был дополнительно назначен препарат первой линии пентоксифиллин в максимальной дозе (1200 мг/сут).

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что применение метотрексата в 6-месячном лечении больных саркоидозом с противопоказаниями к назначению ГКС было эффективным (достижение клинического излечения или регрессии процесса) у 16 из 23 обследованных больных (69,6 %).

С целью сравнительного изучения эффективности применения ГКС и иммуносупрессивной терапии больных впервые выявленным саркоидозом легких нами был проведен анализ частоты регрессии, стабилизации и прогрессирования заболевания через 3 месяца монотерапии метотрексатом и метилпреднизолоном.

Группу больных, в лечении которых применяли МР, составили 94 пациента (43 мужчины и 51 женщина в возрасте от 20 до 67 лет). Диагноз саркоидоза II стадии был установлен у 88 больных, III стадии — у 6. Метилпреднизолон использовали в дозе 0,4 мг/кг массы тела на протяжении 4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 0,2 мг/кг к концу третьего месяца (к визиту 2). Результаты оценки эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота регрессии, стабилизации и прогрессирования впервые выявленного саркоидоза легких через 3 месяца монотерапии метотрексатом и метилпреднизолоном

Результаты лечения	Группы больных			
	Метилпреднизолон (n = 94)		Метотрексат (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Регрессия	76	80,9	18	78,3
Стабилизация	14	14,9	4	17,4
Прогрессирование	4	4,2	1	4,3

Регрессия заболевания в результате лечения метилпреднизолоном была достигнута у 80,9 % больных, аналогичный показатель в группе больных, которым проводилась монотерапия метотрексатом, составил 78,3 % ($p = 0,77409$). В связи с этим можно сделать вывод о том, что применение МТХ в качестве монотерапии больных впервые выявленным саркоидозом легких в оценке ее ближайших результатов не уступает по эффективности терапии МР. Побочных эффектов метотрексата, требующих отмены препарата, в течение 3 мес лечения не наблюдалось.

Частота рецидивов саркоидоза легких у лиц со спонтанным излечением и пациентов после ГКС-терапии

В целом у больных впервые выявленным саркоидозом легких (101 чел.) рецидивы заболевания были выявлены у 33 (32,7 %) пациентов. Анализ результатов, проведенный в каждой отдельной группе больных (таблица 4), показал, что у лиц со спонтанной регрессией только в одном случае (3,7 %) наблюдался рецидив саркоидоза через 24 мес после клинического излечения. У больных с бессимптомным началом заболевания, которым проводилась ГКС-терапия в связи с отсутствием признаков спонтанной регрессии, частота рецидивов составила 41,1 %, а у больных с респираторными симптомами и/или нарушениями функции внешнего дыхания — 45,0 %.

Таблица 4

Частота рецидивов саркоидоза легких у лиц со спонтанным излечением и пациентов после ГКС-терапии

Группы больных	Частота рецидивов	
	абс.	%
Больные с бессимптомным дебютом саркоидоза и спонтанным излечением (n = 27)	1	3,7
Больные с бессимптомным дебютом саркоидоза без признаков спонтанной регрессии; клиническое излечение — после ГКС-терапии (n = 34)	14	41,1
Больные с респираторными симптомами и /или нарушениями ФВД, клиническое излечение — после ГКС-терапии (n = 40)	18	45,0

В таблице 5 представлены данные о частоте рецидивов саркоидоза легких в зависимости от периода наблюдения после окончания ГКС-терапии. Из таблицы видно, что большинство случаев рецидивов (65,6 %) регистрируется в первой полугодие после окончания лечебного периода.

Таблица 5

Частота рецидивов саркоидоза легких в зависимости от периода наблюдения после окончания ГКС-терапии

Период наблюдения	Частота рецидивов	
	абс.	%
6 мес	21	65,6
6–12 мес	10	31,3
12–24 мес	1	3,1
Всего	32	100,0

Таким образом, в группе больных, которым проводилась ГКС-терапия (74 чел.), рецидивы наблюдались у 32 (43,2 %) пациентов, что достоверно ($p = 0,00008$) превышает аналогичный показатель в группе больных со спонтанной регрессией (3,7 %).

Частота рецидивов саркоидоза легких у лиц после иммуносупрессивной терапии

Изучение отдаленных результатов иммуносупрессивной терапии на протяжении 2 лет после окончания лечения было проведено у 15 больных саркоидозом легких с респираторными симптомами и/или нарушениями функции внешнего дыхания. Всем пациентам на первом визите был назначен МТХ в дозе 10 мг/нед в связи с наличием противопоказаний к ГКС-терапии. Длительность лечения составила не менее одного года.

Зарегистрирован только 1 (6,7 %) случай рецидива заболевания — на третьем визите наблюдения (через 24 мес) при проведении КТ-исследования.

Частота рецидивов после проведения иммуносупрессивной терапии была достоверно ($p = 0,00759$) меньше аналогичного показателя у больных саркоидозом легких после окончания ГКС-терапии (43,2 %). Вместе с тем, с нашей точки зрения, полученные результаты имеют предварительный характер и требуют дальнейших наблюдений.

Обсуждение

Успешная ГКС-терапия в оценке ее ближайших результатов была возможной только у 67,6 % больных впервые выявленным саркоидозом легких с клиниче-

скими симптомами и/или нарушениями вентиляционной функции и диффузионной способности легких. У 32,4 % пациентов в связи с противопоказаниями, серьезными побочными эффектами и резистентностью к лечению ГКС была применена иммуносупрессивная терапия. То есть каждому третьему пациенту на разных этапах лечения требовалось назначение иммуносупрессантов.

Применение МТХ в качестве монотерапии в оценке ее ближайших результатов у больных с противопоказаниями к ГКС не уступало по эффективности лечению МР.

В группе больных, которым проводилась длительная ГКС-терапия, рецидивы на протяжении 2 лет наблюдения отмечались в 43,2 % случаев.

Полученные результаты согласуются с данными Johns C. J. et al. [14] и Gottlieb J. E. et al. [15], свидетельствующими о высокой частоте рецидивов саркоидоза легких после длительной ГКС-терапии.

Так, Johns C. J. et al. [14] в 1986 году при наблюдении за 181 пациентом выяснили, что рецидивы после окончания лечения ГКС встречаются в 75 % случаев, причем у каждого второго — неоднократно рецидивы. Среди больных, которые не получали лечения, частота рецидивов не превышала 51 %.

В 1997 году J. E. Gottlieb et al. опубликовали статью [15], в которой изложили результаты наблюдения 337

больных с разными стадиями саркоидоза в течение 4 лет. Авторы установили более высокую частоту рецидивов у больных, лечение которых включало ГКС, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты. При этом исследователи нашли частичное объяснение этому факту, а именно: ГКС были назначены только изначально более тяжелым больным, имеющим более высокий риск рецидивов (как известно, у больных саркоидозом I стадии рецидивы наблюдаются редко). Но вместе с тем авторы не исключили и возможность того, что длительное лечение ГКС может способствовать увеличению риска рецидивов.

Установлено также, что рецидивы чаще наблюдаются у пациентов, принимавших ГКС в более высоких дозах [16]. ГКС-терапию относят к факторам риска рецидивов и в более поздних публикациях [17].

Заключение

Анализ отдаленных результатов иммуносупрессивной терапии 15 пациентов на протяжении 2 лет после окончания лечения МТХ позволил выявить только 1 (6,7 %) случай рецидива. Вместе с тем, с нашей точки зрения, полученные результаты имеют предварительный характер и требуют дальнейших наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

- Statement on Sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736–55.
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012;106(10):1351–61.
- Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:41–64.*
- Schutt AC, Bullington AC, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010;104 (5):717–723.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax. 1996;51(3):238–47.*
- Pietinalho A, Tukianen 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.*
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss N. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med* 2016;23(2):67–75.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(5):545–561.
- Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985;2:107–113.
- Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16(1):87–92.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43–48.
- Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38(5):1145–1150.
- Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40.*
- Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:702–712.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111(3):623–631.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis* 1998;15:52–58.
- Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.*

REFERENCES

- Statement on Sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736–55.
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012;106(10):1351–61.
- Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:41–64.*
- Schutt AC, Bullington AC, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010;104 (5):717–723.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax. 1996;51(3):238–47.*
- Pietinalho A, Tukianen 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.*
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss N. Refractory pulmonary sarcoidosis — proposal of definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med* 2016;23(2):67–75.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(5):545–561.
- Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985;2:107–113.
- Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16(1):87–92.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43–48.
- Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38(5):1145–1150.
- Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40.*
- Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications. *Ann NY Acad Sci* 1986;465:702–712.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997;111(3):623–631.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis* 1998;15:52–58.
- Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. MA Judson Ed. Humana Press, brand of Springer. 2014:65–78.*