

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк, Н. Д. Морська,
Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник
РЕФРАКТЕРНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ
КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТОТРЕКСАТОМ ТА ГІДРОКСИХЛОРОХІНОМ

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

РЕФРАКТЕРНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ:
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ
МЕТОТРЕКСАТОМ ТА ГІДРОКСИХЛОРОХІНОМ

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк,
Н. Д. Морська, Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник

Резюме

Рефрактерний саркоїдоз легень — це варіант перебігу саркоїдозу, в лікуванні якого глюкокортикостероїди (ГКС) в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат (MTX), включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

Мета роботи — оцінка можливостей застосування комбінованої терапії MTX та ГХ у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 7 хворих на рефрактерний саркоїдоз легень: жінок — 4, чоловіків — 3; вік — від 32 до 62 років. Підставою для діагнозу рефрактерного саркоїдозу у 1 пацієнта була недостатня ефективність монотерапії MTX у дозі 15 мг/тиждень протягом не менше 3 місяців, призначеної у зв'язку з протипоказанням до ГКС (виражені психічні розлади у відповідь на короткий курс ГКС за іншими показаннями в анамнезі); у 5 пацієнтів — недостатня ефективність монотерапії MTX, призначеної у зв'язку з відносною резистентністю до ГКС (позитивна відповідь на стартову терапію з прогресуванням у період зниження дози до підтримуючої); у 1 пацієнта — неуспішна комбінована терапія метилпреднізолоном — МП (12 мг на добу) та MTX (15 мг на тиждень) протягом не менше 3 міс. Поряд з оцінкою клінічного стану всі пацієнти обстежені методом комп'ютерної томографії (КТ) високої розподільної здатності на мультислайсовому КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили за допомогою критеріїв, що описані 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.

Пацієнтам з неефективною монотерапією MTX призначали комбіноване лікування MTX у дозі 10 мг/тиждень і ГХ у дозі 200 мг/добу. Хворим після неуспішної комбінованої терапії МП та MTX рекомендували поступове зниження дози МП до повної відміни, а потім призначали комбіноване лікування MTX та ГХ у зазначеному вище дозуванні. Для оцінки переносимості лікування перед проведенням комбінованої терапії, через 2 тижні після її початку, а потім щомісяця пацієнтам проводили лабораторні тести клінічного та біохімічного дослідження з аналізом кількості лейкоцитів, тромбоцитів, креатиніну, аланінамінотрансферази (АЛТ). Крім того, перед початком лікування всім пацієнтам проводили офтальмологічне обстеження.

Результати роботи представлені у формі опису серії випадків. З огляду на обмежену кількість спостережень, рівень статистичної значущості відмінностей (p) ефективності попереднього лікування та комбінованої терапії MTX + ГХ визначали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test).

Комбінована терапія метотрексатом (15 мг/тиждень) і гідроксихлорохіном (200 мг/добу) протягом не менше 3 місяців була досить ефективною у 5 із 7 хворих на рефрактерний саркоїдоз легень (точний критерій Фішера = 0,011; p < 0,05) при задовільній переносимості препаратів. у 2 випадках спостерігалися серйозні побічні ефекти комбінованого лікування, які спричинили припинення терапії з переходом на лікування з використанням ГКС.

Висновок. Незважаючи на успішне застосування комбінованої (MTX+ГХ) терапії до більшості пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом,

REFRACTORY PULMONARY SARCOIDOSIS:
PERSPECTIVES FOR THE USE OF COMBINED THERAPY
WITH METHOTREXATE AND HYDROXYCHLOROQUINE

V. K. Gavrysiuk, E. O. Merenkova, Y. O. Dziublyk, G. L. Gumeniuk,
N. D. Morska, N. V. Pendalchuk, A. I. Iachnik

Abstract

Refractory sarcoidosis is a variant of sarcoidosis course when glucocorticosteroids (GCS) used in maintenance dose not less than 10 mg daily (prednisolone equivalent) and methotrexate (MTX), including combined use, are not effective enough to achieve clinical remission.

Aim — to evaluate the feasibility of combination use of MTX and GCS in patients with refractory pulmonary sarcoidosis.

Materials and methods. There were enrolled 7 patients with refractory sarcoidosis: 4 females, 3 males; age – from 32 to 62 years. In 1 patient the diagnosis of refractory sarcoidosis was justified by low effectiveness of MTX monotherapy 15 mg weekly for not less than 3 months, prescribed due to contraindications for use of GCS (history of manifest mental disturbance in response to short course of GCS, prescribed for other indication). In 5 patients the refractoriness was defined by low effectiveness of MTX, prescribed due to relative resistance to GCS (initial response to GCS followed by progression of the disease during dose tapering). In 1 patient there was a combination treatment failure (methylprednisolone 12 mg daily with MTX 15 mg weekly) used for at least 3 months. In addition to clinical evaluation all patients were examined using high resolution computed tomography (CT) of lungs using multi-slice CT scanner Aquilion TSX-101A (Toshiba). CT scans were assessed using criteria described by M. Veltkamp, J. C. Grutters (2014). Lung function was assessed using flow-volume curve analysis, whole bodyplethysmography, and spirometry by means of spirometry system MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») equipped by appropriate modules.

For patients, who failed to respond to MTX monotherapy, combination therapy MTX 10 mg weekly with hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg daily was prescribed. For patients, failed to respond to MTX/GCS therapy, we recommended tapering GCS dose until complete discontinuation, followed by MTX/HC combination therapy in above mentioned doses. To assess treatment tolerance before the initiation of combination treatment, 2 weeks after initiation and later on, once per month a laboratory workup including total blood count and blood chemistry (WBC, PLT, creatinine, alanineaminotransferase (ALT)) was done. Additionally, before the start of combination therapy all patients underwent ophthalmological examination.

Results are presented in form of clinical series case report. Considering limited number of cases, a level of statistical significance (p) of prior treatment and combination MTX and HCQ treatment was determined using Fisher's exact test.

Combination therapy with MTX (15 mg/week) with HCQ (200 mg daily) for at least 3 months was quite effective in 5 out of 7 patients with refractory pulmonary sarcoidosis (Fisher's exact test was 0,011, p < 0,05) with overall satisfactory tolerability of treatment. Serious adverse reactions resulted in discontinuation of combination therapy were observed in 2 cases. Those patients were switched on GCS therapy.

Conclusion. Despite successful use of combination therapy (MTX+HCQ) in majority of patients with refractory pulmonary sarcoidosis, high frequency of adverse reactions (almost in 1/3 of patients) requires justified personal treatment with regular monitoring of blood cellular composition and functional liver and kidney parameters.

Key words: refractory pulmonary sarcoidosis, methotrexate, hydroxychloroquine, combination therapy, effectiveness, tolerability.

висока частота серйозних побічних ефектів (майже у кожного третього пацієнта) потребує строго персоналізованого лікування з регулярним контролем клітинного складу крові, функціональних показників стану печінки та нирок.

Ключові слова: рефрактерний саркоїдоз легень, метотрексат гідроксихлорохін, комбінована терапія, ефективність, переносимість

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(2):29–38.

Гаврисюк Володимир Костянтинівич
ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач відділенням інтерстиціальних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. Н. Амосова, Київ, 03680, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Volodymyr K. Gavrysyuk
National institute of physiology 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

Ukr. Pulmonol. J. 2022;31(2):29–38.

Саркоїдоз – полісистемне захворювання невідомої етіології, що характеризується утворенням в уражених органах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу.

Саркоїдоз легень у більшості країн світу посідає перше місце у структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). За узагальненими статистичними даними захворюваність на саркоїдоз у світі становить від 2,3 до 11 випадків на 100 000 осіб на рік [1]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертність хворих [2–4]. В Україні захворюваність на саркоїдоз легень становить у 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 [5].

Саркоїдоз зустрічається по всьому світу, вражаючи всі раси та етнічні групи та обидві статі, з невеликим переважанням серед жінок. Захворювання може бути у людей різного віку, але найчастіше розвивається у людей молодого та середнього віку. Близько 70 % випадків припадає на пацієнтів віком від 25 до 40 років, а другий пік захворюваності спостерігається у жінок віком понад 50 років [6].

Зазвичай саркоїдоз проявляється двобічною лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми легень, ураженням очей і шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки і інші органи. Бронхолегенева система уражається при саркоїдозі в 90–95 % випадків [7].

Причина виникнення саркоїдозу залишається невідомою, незважаючи на численні дослідження, що тривають більше 100 років. В даний час, відомо, що саркоїдоз викликають зовнішні агенти, які є тригерами характерної імунної відповіді у генетично схильних людей [8, 9]. Імунопатогенез захворювання добре вивчений, що дало можливість застосування імуносупресивної та антицитокинової терапії [10, 11].

Саркоїдоз відрізняється непередбачуваністю характеру перебігу хвороби, який може бути або обмеженим у часі або хронічним (10–30 % пацієнтів захворювання потребує тривалого лікування) [12].

Не всі пацієнти потребують системної терапії [13].

У 2021 році опубліковано звіт цільової групи (Task force report) ERS **“ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis”** [14], в якому визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз.

Основним принципом лікування хворих на легеневий саркоїдоз є досягнення балансу між: а) мінімізацією ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя; і б) ризиком супутньої патології та зниженням якості життя внаслідок дії глюкокортикостероїдів та інших видів терапії [13, 14].

Ураження легень саме собою не є показанням до лікування. Для того, щоб прийняти рішення про лікування конкретного пацієнта, необхідно визначити, чи належить він до групи високого ризику інвалідності, смертності від саркоїдозу або оцінити рівень зниження якості його життя.

У рекомендаціях представлені основні критерії високого ризику (поширений інтерстиціальний процес, виражений фіброз легень, легенева гіпертензія, клінічні симптоми, порушення легеневої вентиляції та дифузії) та перераховані інструменти оцінки — рентгенографія та комп'ютерна томографія легень, легеневі функціональні тести, DLCO; SaO₂, 6-хвилинний тест з ходьбою — показник 6MWD, різні шкали оцінки якості життя, задишки, втоми.

Згідно практичних рекомендацій ERS 2021 року [14], препаратами першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень залишаються глюкокортикостероїди (ГКС). Для нелікованих пацієнтів саркоїдозом з великим залученням легень, схильних до високого ризику майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, рекомендоване лікування ГКС для поліпшення та/або збереження функціональної життєвої ємності легень (FVC) та якості життя [14].

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

У національному клінічному протоколі «Саркоїдоз» представлена схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунок 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.

Однак у частини хворих можуть бути протипоказані до ГКС, крім того ГКС-терапія може бути неефективною або привести до розвитку несприятливих побічних ефектів. В таких випадках рекомендується лікування препаратом другої лінії терапії — метотрексатом [14].

За нашими даними, 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.

Якщо ж незважаючи на терапію ГКС та метотрексатом, пацієнти мають продовження захворювання, пропонується лікування препаратом третьої лінії інфліксимабом [14].

Близько 5 % пацієнтів із саркоїдозом помирають від хвороби [66, 68–70], при цьому основною причиною смертності є рефрактерність (несприйнятливність) до лікування.

У зв'язку з цим виникає питання, який перебіг саркоїдозу вважати рефрактерним?

Загально прийнятого визначення рефрактерного саркоїдозу не існує.

В 2016 році P. Korsten et al. запропонував наступне визначення рефрактерного саркоїдозу легень.

Рефрактерний саркоїдоз легень — прогресуюче захворювання легень, яке незважаючи на призначення адекватної ГКС-терапії, вимагає застосування додаткових препаратів через недостатню ефективність ГКС або через розвиток серйозних побічних ефектів. Адекватною ГКС-терапією вважається, якщо пацієнту був призначений преднізолон у ініціальній дозі 20–40 мг на добу протягом 1–3 місяців та як не менше 10 мг преднізолону на добу тривалістю не менше 3 місяців. При цьому, лікування було розпочато з приводу погіршення якості життя на фоні прогресуючих легеневих симптомів або в зв'язку з появою додаткових проявів захворювання (таких як нейросаркоїдоз та ін.) [15].

В проспективному дослідженні з ефективності ритуксимабу у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, N. J. Sweiss та співавт. запропонували вважати рефрактерним саркоїдоз легень у пацієнтів із наявними симптомами захворювання незважаючи на лікування кортикостероїдами в дозі більше 10 мг/добу або у пацієнтів із симптомами захворювання, що лікуються ГКС разом із ГКС-зберігаючими препаратом [16].

T. El Jammal та співавт. пропонують вважати саркоїдоз рефрактерним, якщо ГКС та препарати другої лінії

(метотрексат, азатиоприн, лефлуномід, протималарійні препарати або мікофенолата мофетил) недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії при дозі ГКС більше за 10 мг/добу [12].

Враховуючи рекомендації ERS 2021 року, що передбачають лише метотрексат як препарат другої лінії, а також беручи до уваги необхідність етапу комбінованого лікування у випадках неефективності монотерапії, визначення T. El Jammal та співавт., на наш погляд, можна викласти у більш точній редакції:

Саркоїдоз легень слід вважати рефрактерним, якщо глюкокортикостероїди в підтримуючій дозі не менше 10 мг на добу (у розрахунку на преднізолон) і метотрексат, включаючи їх комбіноване застосування, недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії.

Нижче представлені основні варіанти неуспішної терапії, які слід вважати рефрактерним саркоїдозом легень.

1. Недостатня ефективність монотерапії метотрексатом, призначеної в якості стартової у зв'язку з протипоказаннями до ГКС.

2. Недостатня ефективність монотерапії метотрексатом, призначеної у зв'язку із серйозними побічними ефектами ГКС.

3. Недостатня ефективність комбінованої терапії метилпреднізолоном (МП) та метотрексатом (МТХ), призначеною у зв'язку з резистентністю до ГКС.

МТХ може бути призначений як ініціальна терапія хворих з незадовільним комплаєнсом щодо тривалої системної ГКС-терапії, коли альтернативна терапія є особистим вибором пацієнта.

Загально прийнятого визначення рефрактерного саркоїдозу не існує, а отже, відсутні й стандартизовані методи терапії.

Антагоніст тумор-некротичного фактору (TNF) інфліксимаб є ефективною терапією рефрактерного саркоїдозу, з найбільшою цінністю при неврологічних захворюваннях та шкірних проявах [17, 18]. При всіх проявах захворювання інфліксимаб сприяє клінічно значущому зниженню дози кортикостероїдів [17]. Однак використання антагоністів супроводжується високим ризиком побічних явищ, після припинення терапії інфліксимабом часто спостерігаються рецидиви [17, 18].

Крім того, інфліксимаб може сприяти активації туберкульозної інфекції, що особливо важливо при несприятливій епідеміологічній ситуації щодо туберкульозу, зокрема хіміорезистентного, в Україні.

У ревматології накопичений багатий досвід застосування МТХ в поєднанні з гідроксихлорохіном (ГХ) в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, що свідчить про поліпшення результатів лікування [19, 20, 21]. Необхідно відзначити, що ці препарати відрізняються за механізмом фармакодинамічного ефекту і профілем безпеки, що дозволяє очікувати їх сумарну, а можливо і взаємопотенціюючу дію без погіршення переносимості в лікуванні рефрактерного саркоїдозу легень.

Метою нашої роботи була оцінка можливостей застосування комбінованої терапії МТХ та ГХ у хворих на рефрактерний саркоїдоз легень.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у відділенні інтерстиційних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН України).

У дослідження включено 7 хворих на рефрактерний саркоїдоз легень: жінок — 4, чоловіків — 3; вік — від 32 до 62 років. Підставою для діагнозу рефрактерного саркоїдозу у 1 пацієнта була недостатня ефективність монотерапії МТХ у дозі 15 мг/тиждень протягом не менше 3 місяців, призначеної у зв'язку з протипоказанням до ГКС (виражені психічні розлади у відповідь на короткий курс ГКС за іншими показаннями в анамнезі); у 5 пацієнтів – недостатня ефективність монотерапії МТХ, призначеної у зв'язку з відносною резистентністю до ГКС (позитивна відповідь на стартову терапію з прогресуванням у період зниження дози до підтримуючої); у 1 пацієнта — неуспішна комбінована терапія МП (12 мг на добу) та МТХ (15 мг на тиждень) протягом не менше 3 міс.

Попереднє ведення хворих проводилося співробітниками клініки з моменту встановлення діагнозу вперше виявленого саркоїдозу легень.

Поряд з оцінкою клінічного стану всі пацієнти обстежені методом комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності на мультислайсовому КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba). Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили за допомогою критеріїв, що описані М. Veltkamp, J. C. Grutters [22]. 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.

Пацієнтам з неефективною монотерапією МТХ призначали комбіноване лікування МТХ у дозі 10 мг/тиж і ГХ у дозі 200 мг/добу. Хворим після неуспішної комбінованої терапії МП та МТХ рекомендували поступове зниження дози МП до повної відміни, а потім призначали комбіноване лікування МТХ та ГХ у зазначеному вище дозуванні.

Для оцінки переносимості лікування перед проведенням комбінованої терапії, через 2 тижні після її початку, а потім щомісяця пацієнтам проводилися лабораторні тести клінічного та біохімічного дослідження з аналі-

зом кількості лейкоцитів, тромбоцитів, креатиніну, аланінамінотрансферази (АЛТ). Крім того, перед початком лікування всім пацієнтам проводили офтальмологічне обстеження.

Результати роботи представлені у формі опису серії випадків.

З огляду на обмежену кількість спостережень, рівень статистичної значущості відмінностей (р) ефективності попереднього лікування та комбінованої терапії МТХ + ГХ визначали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test).

Результати та обговорення

Пацієнтка Є., 62 років, перебуває під наглядом у клініці інтерстиційних захворювань легень НІФП НАМН України з 2020 року з діагнозом саркоїдозу легень II стадії. Проводилося лікування МП у стартовій дозі 24 мг на добу із поступовим її зниженням до 8 мг до кінця 9-го місяця лікування. На етапі зниження дози спочатку позитивний ефект терапії змінився прогресуванням патологічного процесу. У зв'язку з відносною резистентністю до ГКС лікування МП було припинено шляхом поступового зниження дози до повної відміни препарату. Призначена монотерапія МТХ в дозі 15 мг/тиждень, у результаті якої зменшилась щільність дисемінації в легенях, але досягти ремісії все-таки не вдалося (рис. 1 зліва).

Через 6 міс. лікування доза МТХ була зменшена до 10 мг/тиждень, призначений ГХ по 200 мг на добу. КТ-контроль через 3 міс комбінованої терапії показав майже повне зникнення вузликової дисемінації (рис. 1, праворуч), до кінця 6-го місяця лікування була досягнута повна ремісія. Лікування МТХ та ГХ було припинено з рекомендацією контрольного обстеження у клініці через 6 міс.

Переносимість МТХ та ГХ клінічно була хорошою з незначним зменшенням вмісту лейкоцитів у крові (з $5,86 \times 10^9/\text{л}$ до $4,56 \times 10^9/\text{л}$). Рівень АЛТ зберігався у межах норми.

2. Пацієнтка Т., 56 років, перебуває під наглядом у клініці із січня 2020 року. Діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, рецидивуючий перебіг, інтерстиційний фіброз легень, респіраторна недостатність, MRC 3.

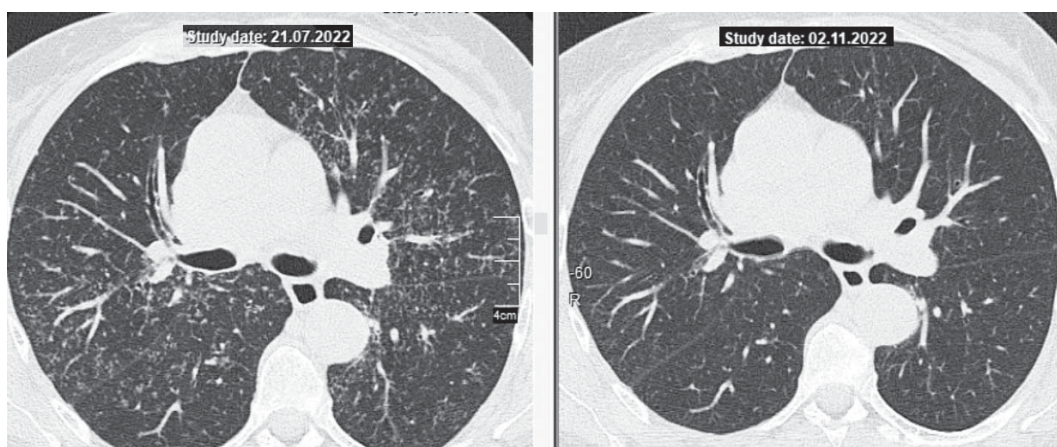


Рис. 1. КТ ОГП пацієнтки Є. до та після проведення комбінованої терапії МТХ та ГХ

Вперше діагноз саркоїдозу легень було встановлено 8 років тому, підтверджено гістологічно. З цього часу нерегулярно проводилося лікування ГКС. Перебіг захворювання мав рецидивуючий характер із формуванням інтерстиційного фіброзу легень та розвитком респіраторної недостатності.

На рис. 2 представлений зріз КТ на рівні головних бронхів, проведеної під час першого візиту пацієнтки до клініки. Поряд з ознаками інтерстиційного фіброзу, кальцифікацією прикореневих та медіастинальних лімфатичних вузлів, відзначалася активність процесу у вигляді мікровузликів дисемінації.

У зв'язку з резистентністю до кортикостероїдів паці-



Рис. 2. КТ ОГП пацієнтки Т. на першому візиті

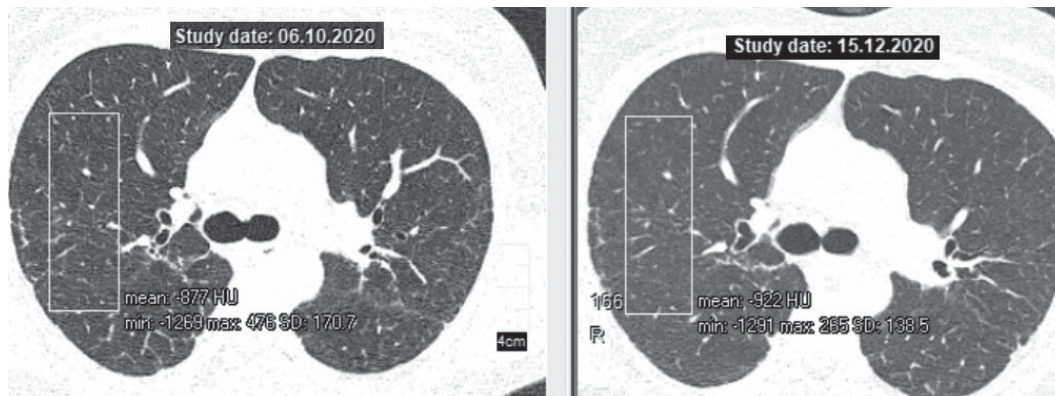


Рис. 3. КТ ОГП пацієнтки Т. на рівні біфуркації трахеї до та після 3 міс комбінованої терапії МТХ та ГХ: зменшення мікровузликів дисемінації; щільність паренхіми зменшилася з -877 HU до -922 HU

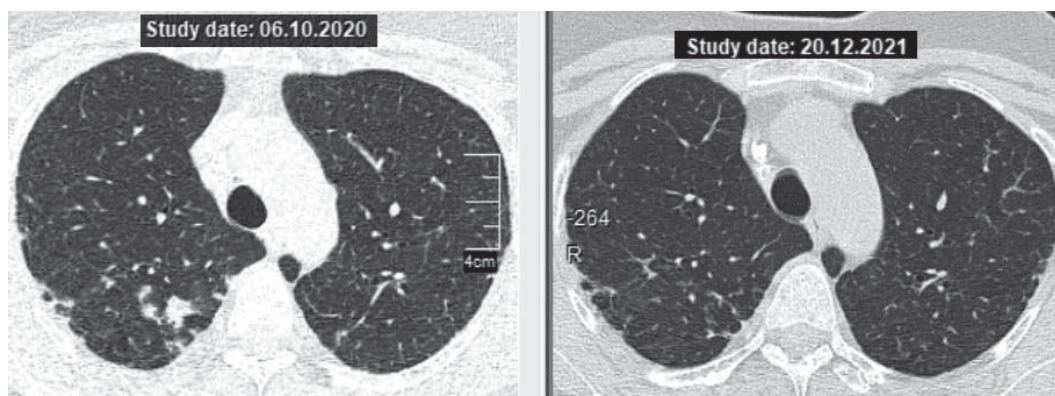


Рис. 4. КТ ОГП пацієнтки Т. на рівні дуги аорти до проведення комбінованої терапії МТХ та ГХ (ліворуч) та через 12 міс після її завершення (праворуч): зникнення вузлів та консолідації у другому сегменті, ознак активації процесу немає

єнтці була призначена імуносупресивна терапія МТХ у дозі 15 мг/тиждень, яка проводилася протягом 8 місяців і була малоуспішною.

На початку жовтня 2020 року пацієнтці призначено комбіноване лікування МТХ та ГХ, яке при КТ-контролі через 3 міс показало суттєве покращення (рис. 3 та 4). КТ легень, проведена через 12 місяців після завершення комбінованого лікування показала відсутність рецидиву.

Переносимість МТХ та ГХ клінічно була задовільною — відзначалася нудота, яка посилювалася у день прийому МТХ. Вміст лейкоцитів у крові та АЛТ зберігалися в межах норми.

3. Пацієнт Х., 33 років, перебуває під наглядом у клініці з діагнозом: саркоїдоз легень, II стадія, рецидивуючий

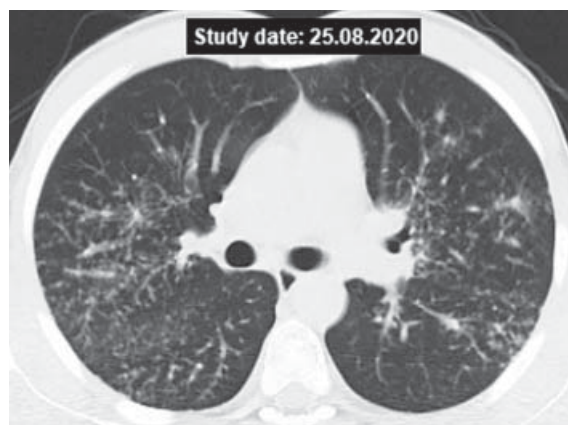


Рис. 5. КТ ОГП пацієнта Х., аксіальний зріз на рівні головних бронхів: помірна мікровузликів дисемінація переважно вздовж бронхосудинних пучків

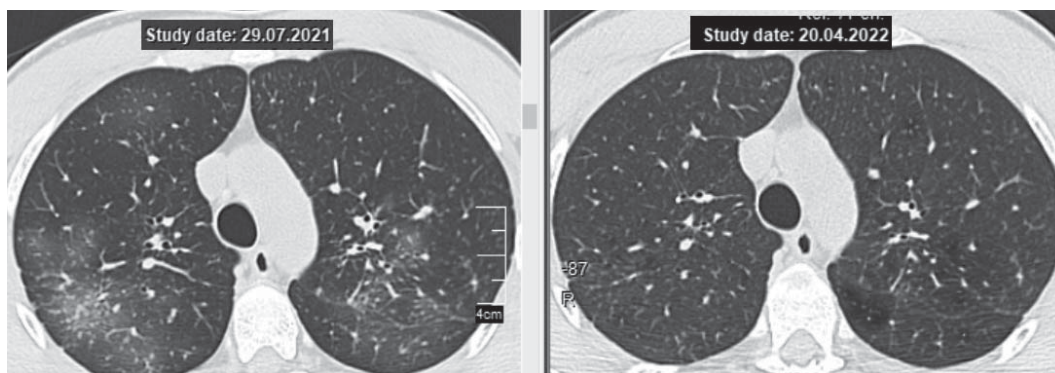


Рис. 6. КТ ОГП пацієнта Х. на рівні дуги аорти до та після 4 міс комбінованої терапії МТХ та ГХ: відновилася прозорість легень — зникли ділянки «матового скла», зберігаються небагаті щільні мікровузлики як наслідок фіброзу

перебіг, із вересня 2020 року. Вперше діагноз саркоїдозу легень був встановлений в обласному пульмонологічному центрі у 2018 році. Двічі проводилася ГКС-терапія з позитивною відповіддю на ініціальну дозу препарату та прогресуванням у період переходу на режим підтримуючої терапії (відносна резистентність до ГКС).

На рис. 5 представлений аксіальний зріз КТ легень при першому візиті пацієнта до клініки у період прогресування.

У зв'язку з відносною глюкокортикостероїдною резистентністю пацієнтові була призначена монотерапія МТХ у дозі 15 мг/тиждень, яка була малоефективною (рис. 6, зліва).

Частково це було пов'язано з перервою в лікуванні у зв'язку з перенесеним COVID-19 у легкій формі.

3 01 грудня 2021 року отримував комбіноване лікування МТХ по 10 мг/тиж та ГХ по 200 мг/добу протягом 4 місяців. В результаті було досягнуто клінічної ремісії з майже повним зникненням дисемінації в легенях (рис. 6, праворуч). Пацієнту було рекомендовано контрольний візит до клініки через 6 міс.

На рис. 7 – КТ ОГП пацієнта через 6 та 12 місяців після завершення терапії – ремісія зберігається.

Переносимість комбінованої терапії МТХ та ГХ клінічно була задовільною. Періодично виникала нудота, загальна слабкість у день прийому МТХ та меншою мірою наступного дня. Спостерігалось дворазове підвищення рівня АЛТ у крові. Симптоми гепатотоксичності були купіровані переходом на парентеральне введення МТХ та прийомом гепатопротекторів.

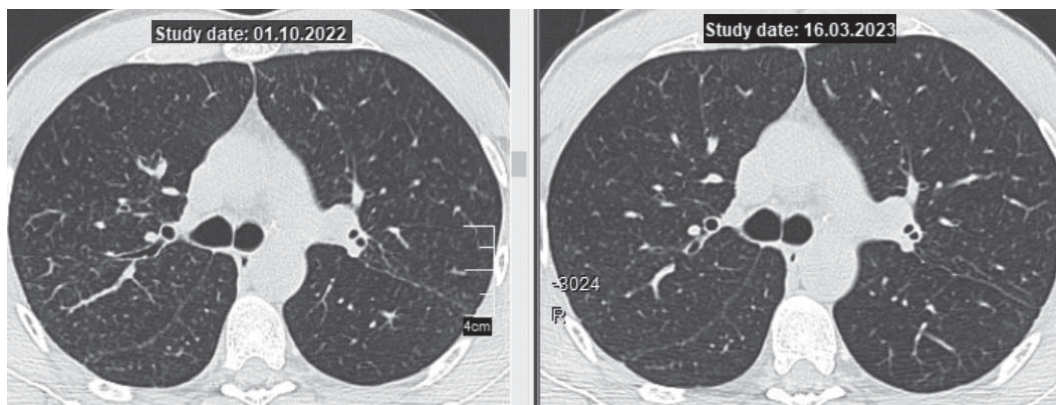


Рис. 7. КТ ОГП пацієнта Х. на рівні біфуркації трахеї через 6 та 12 місяців після завершення комбінованої терапії МТХ та ГХ: КТ-картина в легенях стабільна

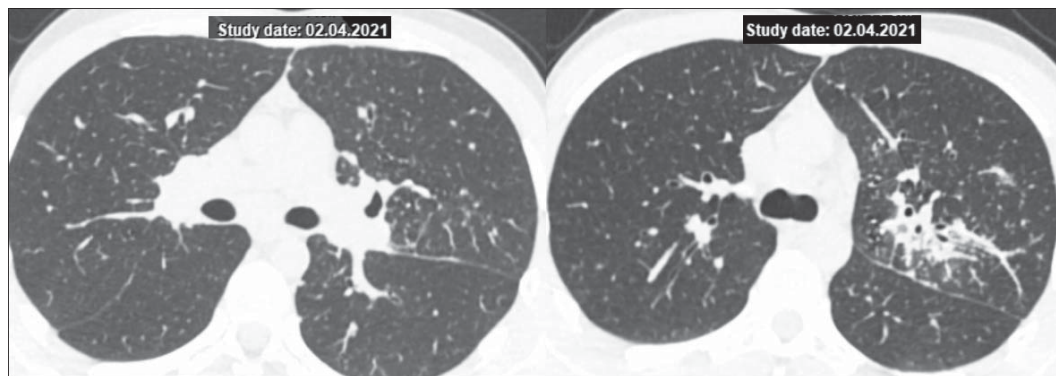


Рис. 8. КТ ОГП пацієнта Г.: двостороння прикоренева лімфаденопатія, мікровузликова дисемінація з переважно перилімфатичним розподілом, ділянка консолідації паренхіми в третьому сегменті зліва вздовж бронхо-судинного пучка

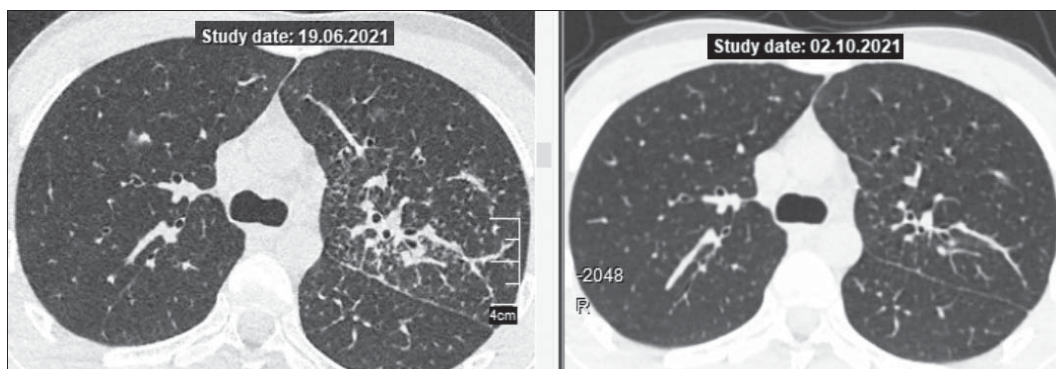


Рис. 9. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після закінчення монотерапії МТХ; праворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ

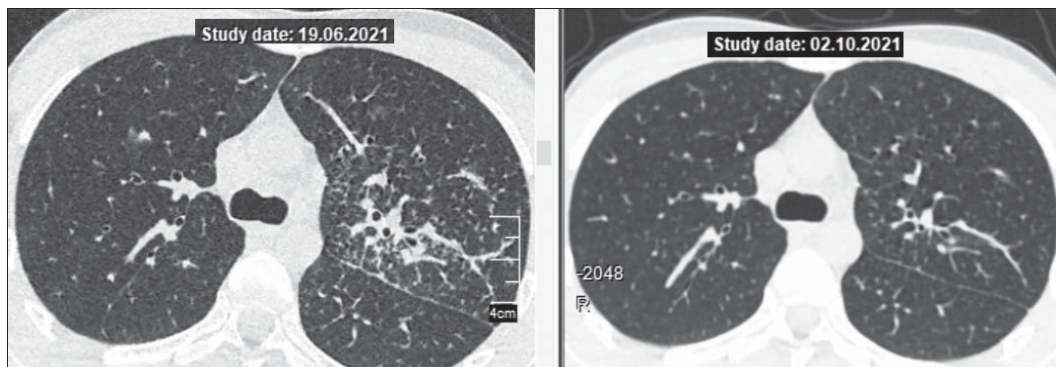


Рис. 10. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ; праворуч — після 7,5 міс. спостереження

4. Пацієнт Г., 26 років, наприкінці березня 2021 року звернувся до пульмонолога за місцем проживання зі скаргами на загальну слабкість, періодично сухий кашель. Був направлений у центр променевої діагностики щодо рентгенографії органів грудної порожнини (РГ ОГП). За висновком рентгенолога, хворому було встановлено діагноз атипової лівобічної верхньочасткової пневмонії, призначено антибактеріальну терапію препаратом із групи макролідів. Обстежений у протитуберкульозному диспансері, де туберкульозна етіологія патологічних змін у легенях була виключена.

Проведено КТ ОГП (рис. 8), результати якої дозволили запідозрити наявність саркоїдозу легень. Для уточнення діагнозу пацієнта було направлено до НІФП НАМН України.

У зв'язку з наявністю типових КТ-ознак саркоїдозного ураження, хворому було встановлено діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, вперше виявлений.

Пацієнт мав досвід короткого застосування кортикостероїдів у середніх дозах з приводу інфекційно-алергічного міокардиту з розвитком серйозних психічних розладів, що супроводжувалися сильними головними болями та збудженням. У зв'язку з цим, в якості стартової терапії був призначений МТХ в дозі 15 мг/тиж.

Необхідно зазначити, що монотерапія МТХ у цій дозі супроводжувалася гемотоксичним ефектом (зменшення вмісту лейкоцитів у крові до $3,28 \times 10^9/\text{л}$) та гепатотоксичною дією (збільшення рівня АЛТ у крові до 108 Од/л), незважаючи на застосування парентерального способу прийому препарату. У зв'язку з цим дозу МТХ періодично знижували до 10 мг/тиж до поліпшення

гемограми.

КТ легень через 3 місяці терапії показала відсутність суттєвої позитивної динаміки симптомів (рис. 9, ліворуч) у зв'язку з чим було ухвалено рішення застосувати комбіновану терапію МТХ (10 мг/тиждень) та ГХ (200 мг/добу) протягом 3 міс.

Через 3 місяці лікування пацієнт відзначив зменшення загальної слабкості та інтенсивності сухого кашлю. На рис. 9 праворуч відзначається позитивна динаміка КТ-симптомів – зникнення ділянок консолидації паренхіми та мікровузликів дисемінації.

Переносимість МТХ та ГХ клінічно була задовільною. Вміст лейкоцитів у крові та АЛТ зберігалися в межах норми.

Лікування було припинено, призначено візит до клініки за півроку з КТ-контролем.

Через 7,5 місяців після закінчення терапії пацієнт почувається добре, кашель зник, загальна слабкість не турбує.

На рис. 10 представлені зрізи КТ на рівні біфуркації трахеї: зліва — безпосередньо після закінчення комбінованої терапії МТХ та ГХ; праворуч – через 7,5 міс. Ознак активізації саркоїдозу немає.

5. Пацієнтка К., 44 років. Вперше діагноз саркоїдозу легень був встановлений у 2019 році пульмонологом обласного центру, призначено лікування метилпреднізолоном у стартовій дозі 24 мг/добу з позитивним клінічним та рентгенологічним ефектом та активацією процесу при зниженні дози до підтримуючої – 8 мг/добу (рис. 11).

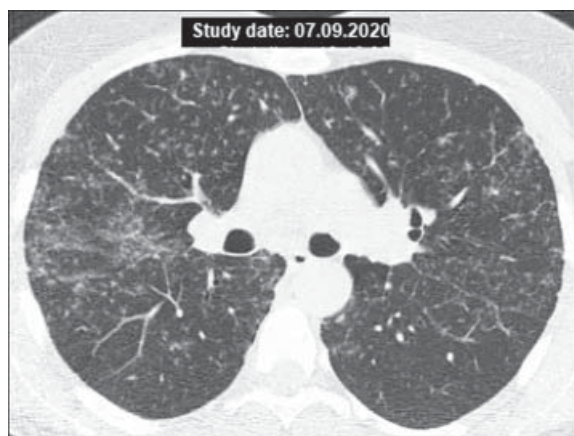


Рис. 11. КТ ОГП пацієнтки К., 44 років, аксіальний зріз на рівні головних бронхів: помірна мікроевзуликова дисемінація з переважно перилімфатичним розподілом

16.09.2020 звернулася до НІФП НАМН України для корекції терапії. Враховуючи відносну ГКС-резистентність, було призначено монотерапію МТХ у дозі 15 мг/тиж.

Переносимість препарату була задовільною, але в паренхімі зберігалася мікроевзуликова дисемінація (рис. 12, зліва) у поєднанні з клінічними симптомами — загальна слабкість, сухий кашель (рис. 12, зліва).

Враховуючи недостатню ефективність монотерапії МТХ, пацієнтці було призначено комбіновану терапію МТХ (10 мг/тиж) та ГХ (200 мг/добу), яка реально проводилася з початку грудня 2021 до кінця березня 2022 року у зв'язку з перенесенням у легкій формі COVID-19

На рис. 12 праворуч відзначається позитивна динаміка КТ-симптомів, що свідчить про достатню ефектив-

ність комбінованої (МТХ+ГХ) терапії протягом 4 місяців.

Переносимість лікування була задовільною, лабораторні показники перебували у межах норми.

Наведені вище 5 із 7 клінічних спостережень демонструють досить високу ефективність комбінованого застосування МТХ та ГХ у хворих на рефрактерний саркоїдоз (точний критерій Фішера = 0,011; $p < 0,05$) при задовільній переносимості препаратів.

Нижче представлені 2 клінічні випадки серйозних побічних ефектів комбінованої терапії, які стали причиною відміни препаратів.

6. Пацієнтка М., 52 років, у жовтні 2019 року звернулася до НІФП НАМН України зі скаргами на задишку при помірному фізичному навантаженні, сухий кашель, загальну слабкість. Направлена обласним пульмологом для уточнення діагнозу та визначення тактики лікування.

На рис. 13-а представлено аксіальний зріз КТ від 10.10.2019 під час першого візиту. На КТ — масивні двосторонні прикореневі консолідації паренхіми в поєднанні з мікро- і макроевзулками в середніх та верхніх відділах. Поряд із цими змінами у пацієнтки відзначалася двостороння симетрична прикоренева лімфаденопатія — одна з прямих КТ-ознак саркоїдозу [22].

На підставі даних КТ, а також сумісних клінічних симптомів було встановлено діагноз: саркоїдоз легень, II стадія, вперше виявлений, респіраторна недостатність, MRC 2–3.

Призначена терапія у стартовій дозі 24 мг на добу — 4 тижні, потім у режимі зниження дози на 2 мг на

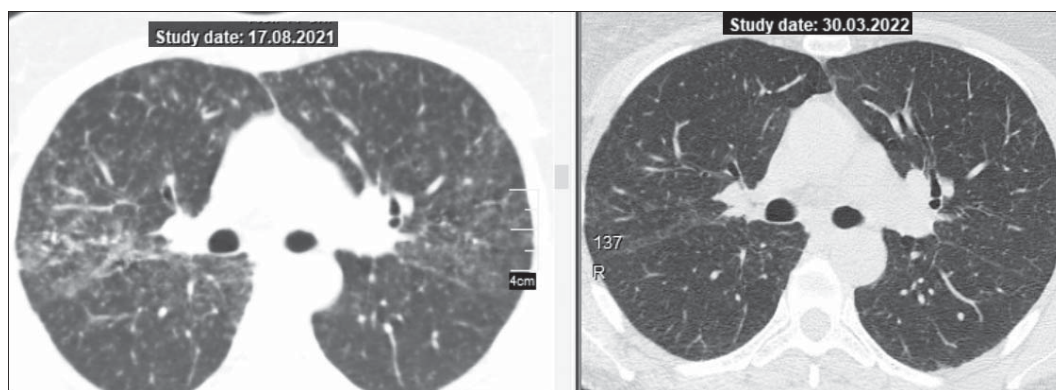


Рис. 12. КТ ОГП пацієнтки К., 44 років, ліворуч — після монотерапії МТХ; праворуч — після комбінованої терапії МТХ і ГХ

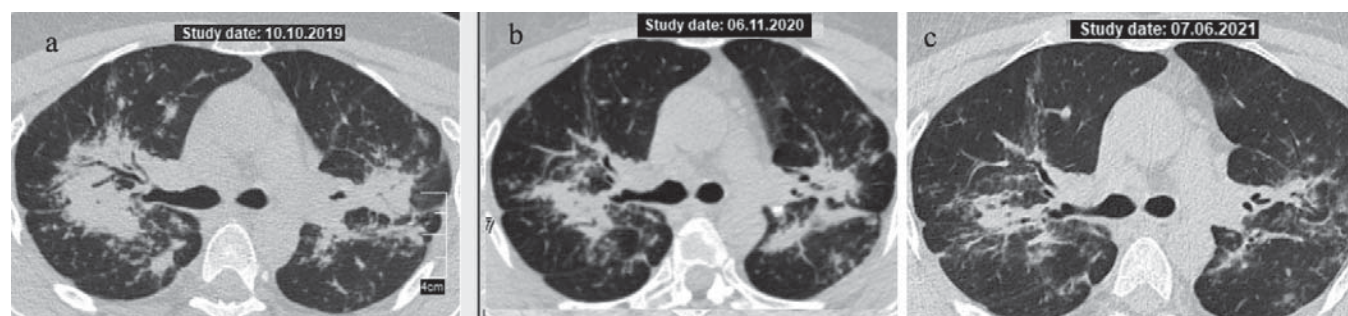


Рис. 13. КТ ОГП пацієнтки М., 52 роки: а — на першому візиті до лікування; б — прогресування при зниженні дози МП до підтримуючої; КТ після завершення монотерапії МТХ

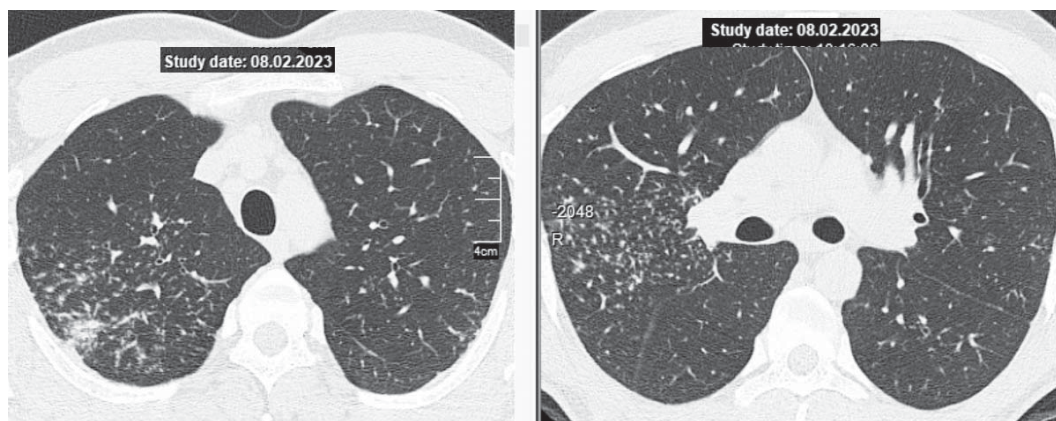


Рис. 14. КТ пацієнта Ш. після завершення комбінованої терапії МП та МТХ.

добу кожні 10 днів. КТ-контроль через 3 міс показав хорошу динаміку клінічних та КТ-симптомів, однак при переході на підтримуючу дозу (8 мг на добу) спостерігалося прогресування процесу (рис. 13-б). Після поступового зниження дози МП до повної відміни, пацієнтці було призначено монотерапію МТХ (15 мг/тиждень), яка виявилася недостатньо ефективною (рис. 13-с). У зв'язку з цим було призначено комбіновану терапію МТХ (10 мг на тиждень) та ГХ (200 мг на добу) з лабораторним контролем вмісту лейкоцитів, тромбоцитів, АЛТ та креатиніну.

Через кілька днів після початку лікування на тілі пацієнтки з'явився папулезний висип, який супроводжувався сильним свербінням. Загальний аналіз крові показав розвиток еозинофілії (до 15 %). Все це було розцінено як реакцію на ГХ, оскільки МТХ пацієнтка приймала без таких явищ. Комбінована терапія була негайно припинена, призначений МП коротким курсом та протиалергічні засоби. В результаті алергічні прояви були купіровані протягом одного тижня.

Пацієнтці призначена комбінована терапія МП (12 мг на добу) та МТХ (10 мг на тиждень).

7. Пацієнт Ш., 32 років, має 3-річну історію неуспішного лікування саркоїдозу легень II стадії: відносна резистентність до ГКС-терапії з прогресуванням у період зниження дози препарату, недостатня ефективність монотерапії МТХ та комбінованого лікування МП та МТХ.

На рис. 14 представлені аксіальні зрізи КТ після проведення комбінованої терапії МП та МТХ — відзначається мікровузликова дисемінація у паренхімі у верхніх та середніх відділах легень. Основними клінічними проявами були загальна слабкість та непродуктивний кашель.

3 лютого 2023 року почав приймати МТХ (10 мг/тиж) у комбінації з ГХ (200 мг/добу). У середині березня різко погіршилися лабораторні показники крові — розвинулася лейкоцитопенія — до $3,88 \times 10^9/\text{л}$ за рахунок різкого зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів, рівень АЛТ крові підвищився до 145 Од/л (більш ніж у 3 рази вищий за норму). У зв'язку з тим, що попередня терапія з використанням МТХ не супроводжувалася подібними явищами, негативні зміни клітинного складу крові, підвищення рівня АЛТ були розцінені як наслідок застосування ГХ. Комбінована терапія була припинена, призначено монотерапію МП у середній дозі. Контрольний аналіз крові через 2 тижні показав позитивну динаміку клітинного складу крові та поділу АЛТ.

Висновок

Підсумовуючи дані 7 клінічних спостережень, можна зробити висновок, що комбінована терапія метотрексатом (15 мг/тиж) і гідроксихлорохіном (200 мг/добу) протягом не менше 3 місяців була досить ефективною у 5 хворих на рефрактерний саркоїдоз легень при задовільній переносимості препаратів. у 2 випадках спостерігалися серйозні побічні ефекти комбінованого лікування, які спричинили припинення терапії з переходом на лікування з використанням ГКС.

Незважаючи на успішне застосування комбінованої (МТХ+ГХ) терапії до більшості пацієнтів з рефрактерним саркоїдозом, висока частота серйозних побічних ефектів (майже у кожного третього пацієнта) потребує строго персоналізованого лікування з регулярним контролем клітинного складу крові, функціональних показників стану печінки та нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Гаврисяк ВК, та ін. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура больних, результати лікування. *Укр. терапевтичний журнал.* 2014;(2):95–100.

REFERENCES

1. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi:10.1177/2040622318790197
2. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
3. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, et al. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–899.
4. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–1530.
5. Gavrysiuk VK, et al. *Sarkoidoz organov dykhaniya: epidemiologiya, struktura bolnykh, rezultaty lecheniya* (Sarcoidosis of the respiratory organs: epidemiology, structure of patients, results of treatment). *Ukr. Terapevtychny zhurnal.* 2014;(2):95–100.

6. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527–534.
7. Baughman, Teirstein, Judson MA, et al. Sarcoidosis Presentation in a Case Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 2001;164:1885–1889. DOI: 10.1164/rccm2104046
8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45.
9. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2020;173:1061618.
10. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular players in the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):549–560. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.016
11. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168(9):4620–4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
12. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
13. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:280–282.
14. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
15. Korsten P, Strohmayr K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med*. 2016;23(2):67–75. doi:10.1097/CPM.0000000000000136
16. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
17. Sakkat A, Cox G, Khalidi N, et al. Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. *Respiratory Research*. 2022;23:54. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01971-5>
18. Jamilloux Y, Cohen Aubart F, Chapelon-Abri C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;47(2):288–294.
19. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1997;24(10):1896–1902.
20. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* / 2002;46(5):1164–1170. doi: 10.1002/art.10228.
21. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
22. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician*. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>
6. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:527–534.
7. Baughman, Teirstein, Judson MA, et al. Sarcoidosis Presentation in a Case Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 2001;164:1885–1889. DOI: 10.1164/rccm2104046
8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45.
9. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2020;173:1061618.
10. Zissel G, Müller-Quernheim J. Cellular players in the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):549–560. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.016
11. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168(9):4620–4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
12. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–345.
13. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:280–282.
14. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
15. Korsten P, Strohmayr K, Baughman RP, et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med*. 2016;23(2):67–75. doi:10.1097/CPM.0000000000000136
16. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1525–1528. doi:10.1183/09031936.00224513
17. Sakkat A, Cox G, Khalidi N, et al. Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. *Respiratory Research*. 2022;23:54. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01971-5>
18. Jamilloux Y, Cohen Aubart F, Chapelon-Abri C, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;47(2):288–294.
19. Clegg DO, Dietz F, Duffy J, et al. Safety and efficacy of hydroxychloroquine as maintenance therapy for rheumatoid arthritis after combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1997;24(10):1896–1902.
20. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* / 2002;46(5):1164–1170. doi: 10.1002/art.10228.
21. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010227.pub2>
22. Judson MA, Veltkamp M, Grutters JC. The pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician*. Humana Press, brand of Springer. 2014:19–40. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-4614-8927-6>