

4. Muzzi A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2005; 42: 41—6.
5. Westin J., Norlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J. Hepatol.* 2002; 37: 837—42.
6. Patton H.M., Patel K., Behling C. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J. Hepatol.* 2004; 40: 484—90.
7. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J. Hepatol.* 2003; 39: 1042—8.
8. Bueverov A.O. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: you need to make changes to the standard treatment regimen? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2005; 2: 31—6. (in Russian)
9. Grandy S.M., Brewer H.B.Jr., Cleeman J.I. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004; 109: 433—8.
10. Podymova S.D. Steatosis, non-alcoholic steatohepatitis. Clinical and morphological features Forecast. Treatment. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2005; 2: 61—7.
11. Brodde O.E. Beta1-and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22(2): 107—25.
12. Dallongeville J., Helbecque N., Cottel D., Amouyel P., Meirhaeghe A. The Gly16→Arg16 and Gln27→Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J. Clin. Endocr.* 2003; 88(10): 4862—6.
13. Masuo K., Katsuya T., Fu Y., Rakugi H., Ogihara T., Tuck M.L. Beta2-and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation.* 2005; 111(25): 3429—34.
14. Ogurtsov P.P. Alcoholic liver and alcoholic «ornament». *Gepatologicheskij forum.* 2005; 4: 2—7. (in Russian)

Поступила (received) 09.06.14

© ВИЗЕЛЬ А.А., ВИЗЕЛЬ И.Ю., 2015  
УДК 615.355.036:616-002.182].036.8

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ САРКОИДОЗЕ (по данным контролируемого проспективного исследования)

Визель А.А., Визель И.Ю.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012 Казань

Для корреспонденции: Визель Александр Андреевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиопульмонологии; e-mail: lordara@inbox.ru

*В проспективном наблюдательном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности монотерапии метотрексатом у 63 больных саркоидозом, у которых предшествующая терапия не позволила достичь контроля над заболеванием. Метотрексат применяли 1 раз в неделю в дозе 5—20 мг. У 54% пациентов отмечено улучшение состояния, у 63,2% улучшились показатели спирограммы и у 54% — лучевая картина. Метотрексат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Нежелательные явления стали причиной его отмены только в 12,6% случаев. Результаты работы подтвердили, что метотрексат более чем в половине случаев может быть относительно безопасной альтернативой системной стероидной терапии.*

Ключевые слова: саркоидоз; лечение; метотрексат.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (1): 41—46.

### THE USE OF METHOTREXATE FOR THE TREATMENT OF SARCOIDOSIS (DATA FROM A CONTROLLED PROSPECTIVE STUDY)

Vizel A.A., Vzel I.Yu.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Correspondence to: Alexandr A. Vizel' — MD, PhD, DSc, prof; e-mail: lordara@inbox.ru

*We estimated the effectiveness and safety of methotrexate monotherapy of sarcoidosis in 63 patients refractory to the previous treatment. Methotrexate was given weekly at a dose of 5-20 mg. 54% of the patients reported improvement of their condition. Parameters of spirogram and the ray picture improved in 63.2 and 54% of the cases respectively. Methotrexate proved safe and had to be discontinued only in 12.6% of the patients. It is concluded that methotrexate can be used at least in half of the cases as a safe alternative to systemic steroid therapy.*

Key words: sarcoidosis; treatment; methotrexate.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (1): 41—46. (In Russian)

Саркоидоз — заболевание, имеющее известные клинические признаки и определенную морфологическую картину эпителиоидно-клеточного гранулематоза. Этиология заболевания до сих пор не известна и, следовательно, нет этиотропного лечения [1]. Препаратами первого выбора при саркоидозе являются глюкокортикоиды системного действия (ГКС), подавляющие гранулематозное воспаление [2]. Одним из факторов, останавливающих клиницистов при назначении стартовой гормональной терапии, является то обстоятельство, что у многих больных, которым были назначены ГКС, трудно их отменить даже через 2 года после нача-

ла терапии. Кроме того, описаны случаи рефрактерности к ГКС и прогрессирования заболевания, несмотря на лечение. Таким больным показана альтернативная терапия [3].

Метотрексат — структурный антагонист ферментов, связанных с фолиевой кислотой. Молекулярный механизм действия метотрексата состоит в ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы. Влияние метотрексата на течение воспалительных заболеваний раскрыто лишь частично и основано, вероятно, на противовоспалительных, иммуномодулирующих и антипролиферативных свойствах препарата. Метотрексат

является цитостатическим препаратом, применяемым в качестве одного из вариантов терапии саркоидоза второго ряда или для уменьшения дозы применяемых ГКС [4]. Режимы применения метотрексата при саркоидозе основаны на опыте его использования при ревматоидном артрите, при котором его применяют в малых дозах не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как представитель нового класса нестероидных противовоспалительных препаратов, эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических нестероидных противовоспалительных препаратов, а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления [5]. Первое описание применения метотрексата при саркоидозе было опубликовано в 1968 г. [6]. С тех пор накоплен значительный опыт применения метотрексата при саркоидозе, что позволило включить препарат в международные [7] и отечественные согласительные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза [8]. Доказательная база альтернативной терапии саркоидоза до сих пор недостаточна, что делает актуальным дальнейшее исследование эффективности и безопасности применения метотрексата у больных этим гранулематозом.

Целью настоящего исследования был ретроспективный анализ использования монотерапии метотрексатом при саркоидозе за период с мая 2000 г. по июль 2014 г. пульмонологами Казанского государственного медицинского университета.

## Материал и методы

За исследуемый период монотерапия метотрексатом была назначена 67 больным саркоидозом (49 женщин и 18 мужчин), средний возраст которых составлял  $44,7 \pm 1,3$  года (от 26 до 69 лет). Все пациенты посещали двух врачей-пульмонологов Казанского государственного медицинского университета, явившихся авторами настоящей статьи, которые вели электронные базы данных, проводили сбор анамнеза и физикальное обследование, спирографию и пульсоксиметрию.

На момент начала лечения метотрексатом лучевые стадии саркоидоза распределились следующим образом: I стадия — у 13,4%, II стадия — у 71,6%, III стадия — у 9% и IV стадия — у 6%. В 16,4% случаев выявлен синдром Лефгрена. У 3 больных саркоидозом страдали ближайшие родственники. У 13 (19,4%) больных имел место саркоидоз кожи. У 1 больного имелось, вероятно, поражение сердца саркоидозом (биопсия сердца не была проведена), у 1 — поражение центральной нервной системы, у 2 периферическая невропатия; у 38,8% больных имел место суставной синдром. У 13 (19,4%) больных при ультразвуковом и лучевом исследовании отмечена спленомегалия, а у 2 больных — плотные очаги в ткани селезенки.

Подтверждение клинического диагноза (выявление эпителиоидно-клеточных гранулем) в 53,7% наблюдений было получено при видеоассистированной торакоскопической биопсии легких или внутригрудных лимфоузлов, в 31,3% — при бронхоскопии, в 7,5% — при

открытой биопсии легких, в 6% — при биопсии кожи, в 1,5% — при биопсии периферического лимфатического узла. В 91% наблюдений был проведен бактериологический анализ мокроты на микобактерии туберкулеза и получен отрицательный результат. Реакция Манту (2ТЕ PPD-Л) была положительной только у 4 больных. Диаскин-тест был проведен у 11 больных, из них у 1 он был положительным. Отмечены сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь — у 37,3% больных, сахарный диабет 2-го типа — у 6%, бронхиальная астма — у 4,5%, гепатит В — у 3%.

Только 9 (13,4%) больных не получали ГКС до первого применения цитостатика (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа), у 50 (74,6%) больных ГКС были эффективны, но после их отмены возник рецидив; у 4 (6%) больных гормоны были также эффективны, но отмечены нежелательные явления, приведшие к отказу от ГКС; у 4 (6%) больных стероидная терапия не привела к улучшению; 17,9% пациентов на этапе выявления получали «пробную» противотуберкулезную терапию.

Средний срок наблюдения больных саркоидозом на момент назначения метотрексата составил  $2,7 \pm 0,4$  года (от 0,5 до 12,5 года). Наименьший период наблюдения до назначения лечения составлял 6 мес, что исключало возможность спонтанной ремиссии. Метотрексат был назначен внутрь в виде таблеток по 2,5 мг. Препарат применяли один раз в неделю, начиная с 5 мг, довели дозу до 20 мг под контролем анализа периферической крови и функциональных проб печени.

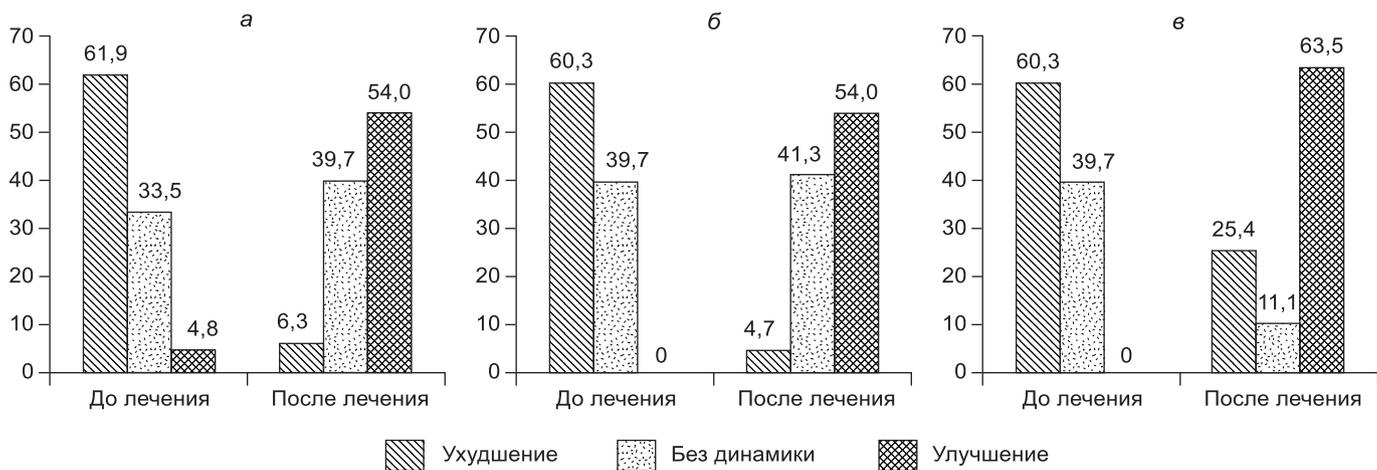
Все сведения о больных были собраны в электронную базу данных программы SPSS-14.0 и обработаны с использованием методов медицинской статистики.

## Результаты и обсуждение

Из 67 больных, которым был назначен метотрексат, по окончании курса лечения метотрексатом у 63 пациентов удалось собрать полные данные, которые и стали предметом дальнейшего анализа. У 11 (17,5%) больных длительность применения цитостатика составила 3 мес, у 19 (30,2%) — 6 мес, у 10 (15,9%) — 9 мес, у 19 (30,2%) — 12 мес и у 4 (6,3%) — более 1 года. Проведено сопоставление данных до и после окончания приема метотрексата.

На момент назначения метотрексата состояние пациентов по сравнению с таковым при выявлении саркоидоза было следующим: улучшение — у 4,8%, без динамики — у 33,5%, ухудшение — у 61,9%. По завершении курса лечения 34 (54%) больных сообщили об улучшении своего состояния, 25 (39,7%) динамики не отметили и 4 (6,3%) констатировали ухудшение. Во всех случаях различия были достоверными.

Перед назначением метотрексата на фоне наблюдения и/или проводимой терапии рентгенологическая картина не улучшалась, у 60,3% больных — ухудшалась и у 39,7% не изменилась. После курса лечения метотрексатом врач-рентгенолог в своем заключении отметил улучшение лучевой картины у 34 (54%) больных,



**Частота улучшения, ухудшения и состояния без динамики общего состояния больных (а), лучевой картины (б) и состояния внешнего дыхания (в) у больных саркоидозом до и после применения метотрексата.**

у 26 (41,3%) —изменения не было и только у 3 (4,7%) лучевая картина ухудшилась. Все различия были достоверными.

Динамика объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) свидетельствовала о том, что на фоне предшествующей терапии у 60,3% больных было ухудшение, у 39,7% изменений не было. Прием метотрексата привел к улучшению показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>) у 40 (63,5%) больных ( $p < 0,001$ ), у 7 (11,1%) изменений не было и у 16 (25,4%) динамика была отрицательной ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями).

Общая картина динамики оценки состояния пациентами, а также объективные изменения лучевой картины и функции внешнего дыхания представлена на рисунке.

У 43 (68,3%) больных лечение проходило без ухудшения субъективной оценки больным своего состояния или лабораторных данных. У 10 (15%) больных отмечены незначительные нежелательные явления, не требовавшие изменений в лечении. У 2 (3,2%) больных доза метотрексата была уменьшена в связи с изменениями лабораторных показателей, и у 8 (12,7%) препарат был отменен из-за развития значительных нежелательных явлений.

Структура нежелательных явлений была следующей: у 15,9% пациентов —отмечены жалобы на нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 14,3% — повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), у 1 (1,6%) — лейкопения и лимфопения.

Из 8 случаев отмены препарата в 4 наблюдениях отмечена реакция органов ЖКТ, в 3 — повышение активности АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ), в 1 — лейкопения. В 2 наблюдениях лечение продолжалось 3 мес, в 3 — 6 мес, в 2 — 9 мес и в 1 — 12 мес.

При анализе частоты событий (табл.1) отмечено, что при назначении метотрексата только 25,4% больных не имели одышки, а по окончании курса лечения — 42,9% ( $p = 0,05$ ); увеличилось количество пациентов, не отмечавших слабости (с 30,2 до 54,0%,  $p < 0,05$ ), не имевших кашля (с 34,9 до 54%,  $p < 0,05$ ), имевших нормальную температуру тела (с 81 до 93,7%,  $p < 0,05$ ). Достовер-

**Таблица 1. Данные анамнеза, объективного обследования и оценка изменений у больных саркоидозом до и после применения метотрексата (n = 63, p — оценка достоверности показателей)**

Показатель	Исходные данные	После лечения метотрексатом, %	p
<b>Одышка:</b>			
отсутствует	25,4	42,9	0,05
при физической нагрузке	68,3	50,8	> 0,1
при обычной ходьбе	6,3	6,3	> 0,1
<b>Слабость:</b>			
отсутствует	30,2	54,0	< 0,05
небольшая	23,8	34,9	> 0,1
умеренная	36,5	9,5	< 0,001
выраженная	7,9	1,6	> 0,1
полное бессилие	1,6	0	> 0,1
<b>Кашель:</b>			
отсутствует	34,9	54,0	< 0,05
сухой	52,4	38,1	> 0,1
со слизистой мокротой	12,7	7,9	> 0,1
<b>Температура тела:</b>			
нормальная	81	93,7	< 0,05
субфебрильная (до 38 °С)	19	6,3	< 0,05
Узловая эритема	11,1	1,6	< 0,05
Суставной синдром	36,5	27,0	> 0,1
<b>Дыхание:</b>			
везикулярное	22,2	27,0	> 0,1
жесткое	77	73,0	> 0,1
хрипов нет	77,8	85,7	> 0,1
сухие хрипы	11,1	4,8	> 0,1
«треск целлофана»	11,1	9,5	> 0,1
<b>Состояние селезенки:</b>			
не поражена	77,8	81,0	> 0,1
спленомегалия	19,0	15,9	> 0,1
очаги/кальцинаты	3,2	3,2	> 0,1

но снизилась частота узловой эритемы — с 11,1 до 1,6% ( $p < 0,05$ ), тогда как частота суставного синдрома, аускультативных отклонений, изменений селезенки достоверно не изменилась.

До начала приема метотрексата показатели спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>) были следующими (в % от должных значений): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составляла  $86,5 \pm 2,5$  (37,9-132), ОФВ<sub>1</sub>  $81,9 \pm 2,7$  (30,3—133,6), коэффициент де Ритиса (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ)  $95,8 \pm 1,5$  (50,7—120,2), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС)  $96,0 \pm 3,4$  (27,4—149,2), максимальная объемная скорость выдоха (МОС<sub>25</sub>)  $84,9 \pm 3,5$  (12,7—138,0), МОС<sub>50</sub> =  $63,3 \pm 3,6$  (10,0—141,4), МОС<sub>75</sub> =  $50,5 \pm 3,0$  (10,7—123,9), средняя объемная скорость выдоха (СОС<sub>25-75</sub>)  $66,0 \pm 3,4$  (10,9—144,2), а показатель сатурации —  $95,9 \pm 0,3\%$ . Количественный анализ показал, что прием метотрексата привел к достоверному улучшению показателей ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75</sub> и СОС<sub>25-75</sub>, а также насыщения крови кислородом (табл. 2). Изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений не отмечено. У 5 больных проведена оценка DLco, которая в 100% случаев имела положительную динамику ( $65,6 \pm 9,0$  и  $74,4 \pm 7,7\%$ ;  $p = 0,028$ ).

Из лабораторных показателей достоверно повысились средние значения показателей активности АЛТ и АСТ, тогда как для остальных параметров не отмечено достоверной динамики. Средний уровень кальция в крови имел тенденцию к снижению (табл. 3).

Длительность лечения метотрексатом различалась, поэтому была проведена оценка эффективности и безопасности лечения в разных временных точках наблюдения.

Из 40 больных, получавших метотрексат в течение 3 мес, субъективное улучшение произошло у 52,5% (ухудшение — у 7,5%), положительная лучевая дина-

**Таблица 2. Показатели спирограммы, сатурации, артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных саркоидозом до и после применения метотрексата ( $M \pm m$ ,  $n = 63$ , оценка достоверности показателей)**

Показатель	Исходные данные	После лечения метотрексатом	$p$
ФЖЕЛ	$3,24 \pm 0,14$	$3,45 \pm 1,17$	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	$2,51 \pm 0,12$	$2,69 \pm 0,12$	0,002
Коэффициент де Ритиса%	$77,5 \pm 1,2$	$78,1 \pm 1,2$	0,440
ПОС, л/с	$6,87 \pm 0,32$	$7,07 \pm 0,29$	0,235
МОС <sub>25</sub> , л/с	$5,40 \pm 0,27$	$5,54 \pm 0,25$	0,261
МОС <sub>50</sub> , л/с	$2,86 \pm 0,19$	$3,09 \pm 0,17$	0,037
МОС <sub>75</sub> , л/с	$1,04 \pm 0,07$	$1,15 \pm 0,08$	0,04
СОС <sub>25-75</sub> , л/с	$2,47 \pm 0,16$	$2,70 \pm 0,15$	0,009
SaO <sub>2</sub> %	$95,9 \pm 0,3$	$96,4 \pm 0,3$	0,002
АД, мм рт. ст.:			
систолическое	$127,8 \pm 2,5$	$127,3 \pm 2,7$	$= 0,717$
диастолическое	$81,7 \pm 1,5$	$80,1 \pm 1,6$	0,069
Частота сердечных сокращений, в мин	$82,8 \pm 1,8$	$81,9 \pm 1,1$	0,540

мика — у 55% (ухудшение — у 5%), а спирометрическая — у 57,5% (ухудшение — у 22,5%); 75% больных хорошо переносили лечение. Нежелательные явления без отмены препарата отмечены у 15%, со снижением дозы — у 5%, с отменой — у 5%; 15% больных жаловались на нарушение функции ЖКТ, активность АЛТ и АСТ была повышена у 10%.

Из 36 больных, получавших метотрексат в течение 6 мес, субъективное улучшение произошло у 66,7% (ухудшение — у 2,8%), положительная лучевая динамика отмечена у — 52,8% (отрицательная — у 0%), а спирометрическая — у 41,7% (ухудшение — у 31,6%); 63,9% больных хорошо переносили лечение. Нежелательные явления без отмены препарата отмечены у 19,4%, со снижением дозы — у 8,3%, с отменой — у 8,3% 22,2%, жаловались на нарушение деятельности ЖКТ, активность АЛТ и АСТ была повышена у 11,1%, изменения гемограммы отмечены у 2,8%.

Из 21 больного, получавшего метотрексат в течение 9 мес, субъективное улучшение произошло у 47,6% (ухудшений не было), положительная лучевая динамика — у 61,9% (ухудшение — у 4,8%), а спирометрическая — у 47,6% (ухудшение — у 19%); 76,2% больных хорошо переносили лечение. Нежелательные явления без отмены препарата отмечены у 9,5%, со снижением дозы — у 4,8%, с отменой — у 9,5%; 9,5% жаловались на нарушение деятельности ЖКТ, активность АЛТ и АСТ была повышена у 9,5%, изменения гемограммы отмечены у 4,8%.

Из 30 больных, получавших метотрексат в течение 12 мес и более, субъективное улучшение произошло у 43,3% (ухудшение у 3,3%), положительная лучевая динамика отмечена у 53,3% (ухудшение у 3,3%), а спирометрическая — у 36,7% (ухудшение у 23,3%); 83,3% больных хорошо переносили лечение. Нежелательные явления без отмены препарата отмечены у 13,3%, с отменой — у

**Таблица 3. Лабораторные показатели у больных саркоидозом до и после применения метотрексата ( $M \pm m$ ,  $n = 63$ , оценка достоверности)**

Показатель	Исходные данные	После лечения метотрексатом	$p$
СОЭ, мм/ч	$16,2 \pm 1,6$	$14,1 \pm 1,4$	$= 0,150$
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	$6,27 \pm 0,27$	$6,14 \pm 0,26$	$= 0,699$
Нейтрофилы, %:			
палочкоядерные	$2,83 \pm 0,38$	$2,27 \pm 0,26$	0,175
сегментоядерные	$58,8\% \pm 1,5$	$60,3 \pm 1,2$	0,377
Эозинофилы, %	$1,98 \pm 0,25$	$2,08 \pm 0,25$	0,777
Лимфоциты, %	$28,5 \pm 1,1$	$28,4 \pm 1,1$	0,918
Моноциты, %	$6,79 \pm 0,47$	$6,89 \pm 0,41$	0,563
Индекс Кребса	$2,48 \pm 0,16$	$2,64 \pm 0,24$	0,858
Гемоглобин, г/л	$136,5 \pm 1,8$	$135,7 \pm 1,8$	0,507
АЛТ, Ед/л	$25,0 \pm 1,0$	$40,0 \pm 5,3$	0,004
АСАТ, Ед/л	$23,2 \pm 0,8$	$34,3 \pm 3,8$	0,005
Коэффициент де Ритиса	$0,97 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,06$	0,648
Тромбоциты	$248,9 \pm 8,4$	$243,9 \pm 8,6$	0,354
Са крови, ммоль/л	$2,40 \pm 0,08$	$2,29 \pm 0,04$	0,240

3,3%; 6,7% жаловались на нарушение деятельности ЖКТ, активность АЛТ и АСТ была повышена у 10%.

Только у 11 пациентов, получавших метотрексат, возникли заболевания инфекционного происхождения (у 1 — гайморит и у 10 — острые респираторные заболевания). Тяжелых инфекционных процессов не отмечено.

У 19 (30,2%) пациентов (78,9% женщин и 21,1% мужчин в возрасте от 26 до 64 лет; средний возраст  $43,7 \pm 2,2$  года) к завершению курса лечения метотрексатом субъективные, рентгенологические и спирометрические показатели имели положительную динамику. I стадия была у 10,5%, II — у 78,9%, III — у 10,5%. У 21,1% больных был саркоидоз кожи, у 5,3% — нейросаркоидоз. У этих больных не отмечено преобладающей по частоте группы крови. Во всех случаях реакция Манту была отрицательной. Длительность приема метотрексата широко варьировала: у 5,3% — 3 мес, у 31,6% — 6 мес, у 21,1% — 9 мес, у 42,1% — 12 мес. У 52,6% больных переносимость лечения была хорошей, у 26,3% нежелательные реакции не требовали отмены препарата, у 10,5% была снижена доза и у 10,5% препарат был отменен. Все нежелательные явления были связаны с ЖКТ и активностью АЛТ. У этих пациентов лечение не изменило физикальной картины, тогда как кашель, одышка, слабость, лихорадка, боль в груди существенно уменьшились, частота спленомегалии снизилась с 10,5 до 5,3%, частота синдрома Лефгрена снизилась с 21,1 до 5,3%. Количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле у 52,6% больных увеличилось, у 26,3% не изменилось и у 21,1% — уменьшилось. ФЖЕЛ увеличилась с  $3,28 \pm 0,19$  до  $3,73 \pm 0,22$  л ( $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> — с  $2,55 \pm 0,14$  до  $2,94 \pm 0,14$  л, ПОС — с  $6,70 \pm 0,45$  до  $7,60 \pm 0,46$  ( $p < 0,01$ ), тогда как коэффициент де Ритиса ( $p$  и показатель сатурации достоверно не изменились).

Ухудшение субъективно оцениваемого состояния, рентгенологических и спирометрических показателей произошло одновременно только у 1 пациента, еще у 2 больных ухудшились показатели по двум критериям, а у 1 динамики не отмечено.

Ретроспективный анализ результатов лечения больных саркоидозом показал, что монотерапия метотрексатом в рекомендованном международными и отечественными экспертами режиме более чем в половине случаев обеспечивала улучшение клинической, лучевой и

функциональной картины у больных саркоидозом, у которых предшествующая терапия не контролировала течение болезни. Эффект отмечался как через 3 мес, так и через 12 мес и позже, что соответствует данным проведенных ранее исследований, в которых метотрексат уже в течение первого года улучшал ОФВ<sub>1</sub> и DLco и был безопаснее, чем азатиоприн [4]. Позитивное действие метотрексата начиналось уже с 3-го месяца, а минимальная доза составляла 5 мг в неделю. В нашей работе эффективность метотрексата была выше, чем в исследовании японских пульмонологов, которые применяли метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю в виде монотерапии у 26 больных в течение от 6 до 80 мес и отметили улучшение в 23% наблюдений (37% — при поражении кожи и 9% — при поражении легких). Умеренно выраженные нежелательные реакции авторы констатировали у 39% больных [9], тогда как в в нашей работе они развились у 31,7%. Следует отметить, что каждый третий пациент имел положительную динамику по всем изученным критериям.

Проведенная работа свидетельствует о том, что в отдельных подгруппах больных саркоидозом метотрексат является реальной альтернативой гормональной терапии. Задачей последующих работ становится определение критериев, позволяющих прогнозировать наилучший эффект метотрексата.

## Выводы

1. Метотрексат при еженедельном приеме внутрь в дозах, идентичных применяемым при ревматоидном артрите, более чем в половине случаев оказывал достоверное положительное влияние на клиническую и лучевую картину, а также на функцию внешнего дыхания у больных саркоидозом, не имевших спонтанной ремиссии или улучшения на фоне других видов лечения.

2. Метотрексат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Нежелательные явления стали причиной его отмены только в 12,6% наблюдений. Частота нежелательных реакций не нарастала параллельно длительности лечения.

3. Целесообразно проведение сравнительных исследований, направленных на выявление прогностических критериев, позволяющих отбирать больных саркоидозом с высокой вероятностью эффективного лечения метотрексатом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н., Амиров Н.Б., Баранова О.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7(4): 62—0.
2. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20(5): 479—87.
3. Baughman R.P., Lynch J.P. Difficult treatment issues in sarcoidosis // *J. Intern. Med.* 2003; 253(1): 41—5.
4. Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M., Zanen P., Deneer V.H., Veltkamp M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013; 144(3): 805—12.
5. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Русский медицинский журнал*. 2000; 8(9): 372—5.
6. Lacher M.J. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69(6): 1247—8.

7. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D. 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—61.
8. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н. и др. *Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации)*. М., Российское Респираторное общество; 2014. ([www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru)).
9. Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y., Maemura K., Makita K., Takeshima H. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52(24): 2727—32.

## REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Vazel' A.A., Il'kovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P. et al. Diagnosis and treatment of sarcoi-

- dosis: a summary of Federal concillation clinical guidelines. Part 1: Classification, pathogenesis, clinic. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7(4): 62—70. (in Russian)
- Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20(5): 479—87.
  - Baughman R.P., Lynch J.P. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J. Intern. Med.* 2003; 253(1): 41—5.
  - Vorselaars A.D., Wuyts W.A., Vorselaars V.M., Zanen P., Deneer V.H., Veltkamp M. et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. 2013; 144(3): 805—12.
  - Nasonov E.L. 50 years of metotrexat in rheumatology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; 8(9): 372—5. (in Russian)
  - Lacher M.J. Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69(6): 1247—8.
  - Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D. 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—61.
  - Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M., Avdeev S.N. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: (Federal concillation clinical guidelines). Moscow: *Rossiyskoe Respiratornoe obshchestvo*. 2014. (www.pulmonology.ru). (in Russian)
  - Isshiki T., Yamaguchi T., Yamada Y., Maemura K., Makita K., Takeshima H. et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern. Med.* 2013; 52(24): 2727—32.

Поступила (received) 06.09.14

© КЛЯРИТСКАЯ И.Л., РАБОТЯГОВА Ю.С., 2015  
УДК 615.243.4.03:616.33-008.17-032:611.329].07

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 2C19 С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Кляритская И.Л., Работягова Ю.С.*

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», РФ, 295013 Симферополь

*Для корреспонденции:* Работягова Юлия Сергеевна — аспирант каф. терапии семейной медицины и организации здравоохранения; e-mail: liyarabotyagova@gmail.com

*Терапевтическая эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП), используемых для терапии кислотозависимых заболеваний, в значительной степени зависит от активности цитохрома CYP2C19. Известно, что скорость выведения препаратов, метаболизирующихся с помощью этого энзима, варьирует от 5 до 20 раз между различными индивидами и этническими группами, в первую очередь вследствие генетического полиморфизма. Метаболический статус CYP2C19 в естественных условиях можно определить путем генотипирования, также активно разрабатывается и внедряется в клиническую практику неинвазивная методика — <sup>13</sup>C-пантопразоловый дыхательный тест. Цель — выявить частоту встречаемости быстрого, промежуточного и медленного типов метаболизма у пациентов крымской популяции, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с помощью <sup>13</sup>C-пантопразолового дыхательного теста.*

*Материал и методы. Всего обследовано 32 пациента (21 женщина и 11 мужчин) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 42,25 ± 3,02 года). У всех больных перед началом кислотосупрессивной терапии проводили <sup>13</sup>C-пантопразоловый дыхательный тест для определения типа метаболизма.*

*Результаты. По результатам <sup>13</sup>C-пантопразолового дыхательного теста все пациенты были разделены на 3 группы: у 12 (37,5%) пациентов определен быстрый метаболизм (средняя delta over baseline (DOB) 4,725 ± 0,3%), у 14 (43,75%) — промежуточный тип метаболизма (средняя DOB 2,44 ± 0,162%) и у 6 (18,75%) — медленный тип метаболизма (средняя DOB 0,85 ± 0,22%).*

*Выводы. Можно предполагать преобладание быстрого и промежуточного типов метаболизма у пациентов крымской популяции, что требует корректирования стандартных доз ингибиторов протонной помпы.*

*Ключевые слова:* ингибиторы протонной помпы; полиморфизм; цитохром P450; фермент CYP2C19; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; <sup>13</sup>C-пантопразоловый дыхательный тест.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (1): 46—50.

### DETECTION OF CYTOCHROME P4502C19 GENE POLYMORPHISM TO OPTIMIZE THERAPY OF ACID-DEPENDENT DISEASES

*Klyaritskaya I.L., Rabotyagova Yu.S.*

S.I. Georgievsky Crimean State Medical University, Simferopol, Russia

*Correspondence to:* Yulia S. Rabotyagova — graduate; e-mail: liyarabotyagova@gmail.com

*Therapeutic efficacy of proton pump inhibitors (PPI) used in therapy of acid-dependent diseases largely depends on cytochrome CYP2C19 activity. The rate of washout of medications metabolized by this enzyme varies 5-20-fold in different patients and ethnic groups, in the first place due to genetic polymorphism. The natural metabolic status of CYP2C19 can be evaluated by genotyping and non-invasive <sup>13</sup>C-pantoprazole breath test. The aim of the study was to assess the frequency of fast, intermediate, and slow types of metabolism in Crimeans suffering gastroesophageal reflux disease by the latter method. Materials and methods. The study included 32 patients (21 women, 11 men) aged 18-60 (mean 42.25±3.02) years. They underwent the <sup>13</sup>C-pantoprazole breath test prior to the onset of therapy. Results. The patients were divided into 3 groups based on the results of the test. 12 (37.5%) of them had fast-type metabolism (mean delta over base (DOB) 4.725%±0.3), 14 (43.75%) had intermediate metabolism (mean DOB 2.44±0.162%) and 6 (18,75%) had slow metabolism (mean DOB 0.85±0.22%). The study showed the prevalence of fast and intermediate type metabolism in the inhabitants of Crimea which suggests the necessity of correction of standard PPI doses.*

*Key words:* proton pump inhibitors; polymorphism; cytochrome P450; CYP2C19; gastroesophageal reflux diseases; <sup>13</sup>C-pantoprazole breath test.

*Citation:* Klin. med. 2015; 93 (1): 46—50. (In Russian)