

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк, Н. Д. Морська,
Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник, Н. А. Власова, О. В. Страфун, О. В. Биченко,
Н. М. Мусієнко**
НОВІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ
(методичний посібник)

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ
НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ**
(методичний посібник)

**В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, Я. О. Дзюблик, Г. Л. Гуменюк,
Н. Д. Морська, Н. В. Пендальчук, А. І. Ячник, Н. А. Власова,
О. В. Страфун, О. В. Биченко, Н. М. Мусієнко**

Резюме

Саркоїдоз є запальним мультисистемним захворюванням невідомого походження з широким спектром клінічних проявів. Саркоїдоз може вражати практично будь-який орган — переважно легені, лімфатичну систему, шкіру, очі чи їх поєднання — і характеризується утворенням неказеозних гранул. Утворення неказеозних гранул.

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) та Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших грануломатозних уражень (WASOG) було прийнято міжнародну угоду з діагностики та лікування саркоїдозу «Statement on Sarcoidosis».

На основі Положення ATS, ERS та WASOG 1999 року в Україні за участю авторів були розроблені національні документи «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз» та «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затверджені наказом МОЗ України №634 від 08.09.2014.

З метою більш детального викладу принципів діагностики та лікування саркоїдозу легень нами було розроблено та опубліковано методичні посібники «Діагностика саркоїдозу органів дихання» (2014) та «Лікування хворих на саркоїдоз легень» (2018).

У 2020 році експертами ATS опубліковано офіційне оновлене керівництво ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», згідно з яким діагноз саркоїдозу ґрунтується на трьох основних критеріях: сумісні клінічні прояви, наявність ненекротичного гранулематозного запалення в одному або більше зразків тканин (не завжди потрібно) та виключення альтернативних причин гранулематозного процесу.

І, нарешті, в 2021 році опубліковано звіт цільової групи ERS «ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis», де визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз. Згідно з цим документом, рішення про те, кого з пацієнтів і коли необхідно лікувати від саркоїдозу, залежить від двох основних факторів: ризику смерті або органної недостатності та погіршення якості життя. При цьому основним принципом лікування пацієнтів з легеневою саркоїдозом є досягнення балансу між: а) мінімізацією ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження якості життя; та б) ризиком супутньої патології та зниженням якості життя внаслідок глюкокортикостероїдів та інших видів терапії.

У посібнику наведено огляд основних положень цих документів, розглянуто дискусійні питання вибору препарату ініціальної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Ключові слова: саркоїдоз легень, діагностика, лікування, глюкокортикостероїди, імуносупресанти, інгібітори цитокінів.

**NOVEL APPROACHES TO MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH PULMONARY SARCOIDOSIS**
(methodical guideline)

**V. K. Gavrysyuk, E. A. Merenkova, Y. A. Dziublyk, G. L. Gumeniuk,
N. D. Morska, N. V. Pendalchuk, A. I. Yachnik, N. A. Vlasova,
O. V. Strafun, O. V. Bychenko, N. M. Musienko**

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory multi-systemic disease of unknown origin with wide spectrum of clinical manifestations. Sarcoidosis may affect practically any organ — predominantly lungs, lymphatic system, skin, eyes alone or in combination. The disease is characterized by formation of non-caseous granuloma.

In 1999 American Thoracic society (ATS), European Respiratory society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous diseases (WASOG) adopted an international consensus statement on diagnosis and treatment of sarcoidosis «Statement on Sarcoidosis».

Based on ATS, ERS and WASOG 1999 Statement the national documents such as «Evidence-based adapted clinical guideline on sarcoidosis» and «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly-specialized) medical care for sarcoidosis» approved by MOH of Ukraine (decree # 634 dated 08 Sep 2014) were developed by current authors in Ukraine.

For a more detailed description of the principles of diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis, we have developed and published methodological guidelines «Diagnosis of respiratory tract sarcoidosis» (2014) and «Treatment of pulmonary sarcoidosis» (2018).

In 2020 ATS experts published an updated «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», according to which the diagnosis of sarcoidosis was based on 3 criteria: compatible clinical symptoms, presence of non-necrotizing granulomatous inflammation in one or more tissue samples (not always required) and exclusion of alternative causes of granulomatous disorder.

Finally, in 2021 ERS task force report was published «ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis», which outlined completely new approaches to management of sarcoidosis patients. According to this document, a decision about treatment of patient depends on 2 major factors: risk of death or organ failure and deterioration of quality of life of a patient. In addition, main principle of management of sarcoidosis patients is a balance between: a) minimization of risk of disability or death due to lung injury and decrease of quality of life, and b) risk of comorbidity and reduction of quality of life due to corticosteroid or other therapies.

Methodical guideline focuses on analysis of major statements of these documents, disputable questions of initial therapy choice in patients with pulmonary sarcoidosis.

Key words: pulmonary sarcoidosis, diagnosis, treatment, glucocorticosteroids, immunosuppressants, cytokine inhibitors.

Гаврисюк Володимир Костянтинович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач відділення інтерстиційних захворювань легень
Член-кор. НАМН України
Д. мед. н., професор
10, вул. Н. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrissyuk@ukr.net

Volodymyr K. Gavrissyuk
National Institute of Phthisiology and Pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of Department of Interstitial Lung Diseases
Corresponding member of NAMS of Ukraine
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrissyuk@ukr.net

ВСТУП

У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиційних захворювань легень. Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань — у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз. Близько 70 % випадків припадає на пацієнтів віком від 25 до 40 років, другий пік захворюваності спостерігається у жінок віком від 50 років. Захворюваність, за різними оцінками, становить від 2,3 до 11,0 на 100 000 населення на рік, поширеність коливається від 2,17 до 160 випадків на 100 000 осіб. Велика варіабельність пояснюється недосконалістю діагностичних інструментів, які використовувалися в ранніх дослідженнях, а також відмінностями в етнічній приналежності кожної когорти. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих.

У 1999 році було опубліковано перший консенсусний документ — Положення ATS, ERS і WASOG “Statement on Sarcoidosis”, в якому викладено основні принципи діагностики та лікування саркоїдозу. На основі цього Положення були розроблені та затверджені наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014 Адаптована клінічна настанова та Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Саркоїдоз».

З метою більш детального викладу принципів діагностики та лікування саркоїдозу легень нами було розроблено та опубліковано методичні посібники «Діагностика саркоїдозу органів дихання» (2014) та «Лікування хворих на саркоїдоз легень» (2018).

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії, накопичено багатий досвід застосування препаратів другої та третьої лінії терапії (імуносупресантів, інгібіторів цитокінів) у лікуванні хворих з резистентністю до глюкокортикостероїдів (ГКС).

Слід зазначити, що в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворих є персоналізований підхід до терапії.

Все це потребувало перегляду терапевтичних підходів у веденні хворих на саркоїдоз легень і виявилось однією з передумов створення нових методичних документів.

У 2020 році опубліковано офіційний документ ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», у якому викладено сучасні принципи діагностики саркоїдозу, а у 2021 році опубліковано звіт цільової групи (Task force report) ERS “ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis”, в якому визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз.

В даному посібнику представлені нові підходи до діагностики та лікування саркоїдозу легень, засновані на основних положеннях цих документів.

Методичний посібник призначений для лікарів загальної практики — сімейних лікарів, терапевтів, пульмонологів, фтизіатрів.

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1. Визначення, епідеміологія, основні ланки патогенезу, класифікація

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

Код МКХ 10: D86.0–2.

Терміни «Саркоїдоз легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів» та «Саркоїдоз органів дихання» не відповідають загальноприйнятому міжнародному терміну «Pulmonary sarcoidosis». Крім того, бронхопульмональні та медіастинальні лімфатичні вузли є частиною лімфатичної системи легень як парного органу. У зв'язку з цим ураження бронхопульмональних та медіастинальних (паратрахеальних та трахеобронхіальних) вузлів доцільно іменувати саркоїдозом легень незалежно від того, залучена до процесу паренхіма чи ні.

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

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

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

В Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність — від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн.

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми представляють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів.

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імуnnими», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неімуnnих» гранулом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імуnnих» гранулом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що в разі саркоїдозу ініціюючий агент має властивості антигенів, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами і надається в імуногенній формі Т-лімфоцитам. Недостатньо перетравлений антигенний подразник представляється макрофагом лімфоциту-хелперу (CD4⁺) з наступним утворенням комплексу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІФН-γ), що стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів в епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини. У міру трансформації макрофагів підвищується утворення ІЛ-1, ІЛ-6, TNF-α, що стимулює появу в вогнищі запалення нових моноцитів.

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

Типова епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих моноклеарних (одноядерних) фагоцитів (епітеліоїдних клітин) і лімфоцитів, також можуть бути гігантські багатоядерні клітини (як типу «інородного тіла», так і типу Пірогова-Лангханса). Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця та тільця Шауманна. Центральна частина гранульоми складається з CD4⁺ лімфоцитів, тоді як CD8⁺ лімфоцити представлені в периферичній зоні.

Процес організації гранулом починається з периферії, що надає їм чітко окресленого, «штампованого» вигляду (рис. 1.1).

У саркоїдній грануломі можуть розвиватися фіброзні зміни, які зазвичай починаються з периферії, поширюються до центру та завершуються повним фіброзом та/або гіалінізацією.

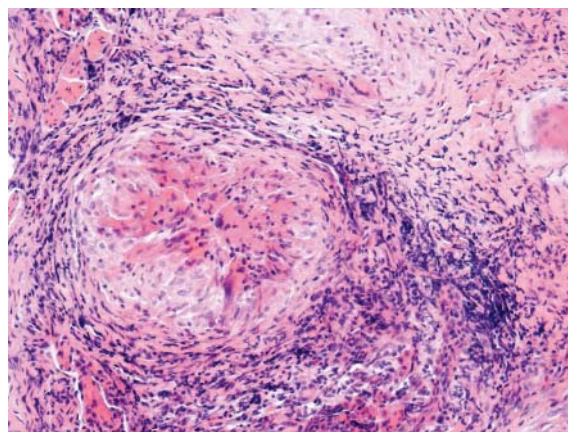


Рис. 1.1. Типова морфологічна картина саркоїдозу у стінці бронха (біопсія при ФБС). Серед розростань щільної сполучної тканини розташована типова епітеліоїдноклітинна гранульома. Крім того, визначаються численні гігантські багатоядерні клітини «стороннього тіла». Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.: × 100

Положенням ATS, ERS і WASOG Statement on Sarcoidosis (1999) було рекомендовано класифікацію саркоїдозу легень, засновану на даних рентгенографії (РГ) органів грудної порожнини (табл. 1.1). Незважаючи на те, що від моменту прийняття цієї класифікації минуло майже чверть століття, вона широко використовується й досі.

Таблиця 1.1

Класифікація саркоїдозу легень за даними рентгенографії органів грудної порожнини (ATS/ERS/WASOG, 1999)

Стадії	Характер змін
0	Зміни на рентгенограмах відсутні
I	Двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ)
II	ДПЛ, зміни у легеневій паренхімі
III	Зміни у легеневій паренхімі без ДПЛ
IV	Поширений фіброз легень

До 0 стадії віднесені пацієнти, у яких відсутні зміни на рентгенограмах органів грудної порожнини, однак є екстраторакальні прояви саркоїдозу. Тим не менш, у значної частини цих хворих можуть бути виявлені гранульоми у біопсійному матеріалі легень. За узагальненими статистичними даними, кількість пацієнтів з 0 стадією становить 5–10 % від загальної кількості хворих на саркоїдоз, пацієнтів з I стадією — 40–50 %, II стадією — 15–30 %, III стадією — 10–15 %, IV стадією — 5–10%.

Необхідно відзначити, що широке впровадження в практику комп'ютерної томографії високої розподільної здатності (КТВРЗ) суттєво змінило зазначений розподіл хворих на стадії — оскільки можливості КТ у діагностиці уражень паренхіми легень значно вищі порівняно з РГ, частка хворих на саркоїдоз II стадії помітно зросла. За нашими даними, заснованими на аналізі медичної документації 1776 хворих, II стадія захворювання реєструвалася навіть дещо частіше, ніж I стадія (43,6 % та 41,6 % відповідно). На рисунках 1.2–1.5 представлені характерні зміни, виявлені при РГ та КТВРЗ органів грудної порожнини (ОГП) у хворих із різними стадіями саркоїдозу легень.

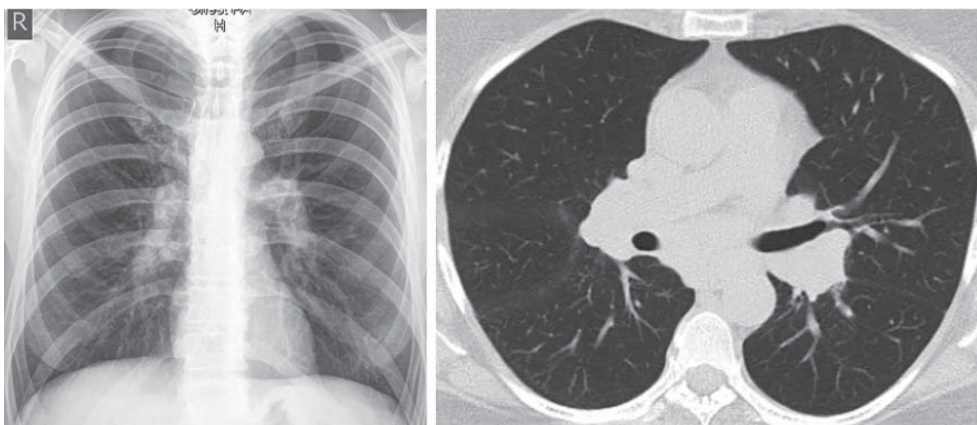


Рис. 1.2. Саркоїдоз I стадії (РГ та КТ) — двостороння прикоренева лімфаденопатія

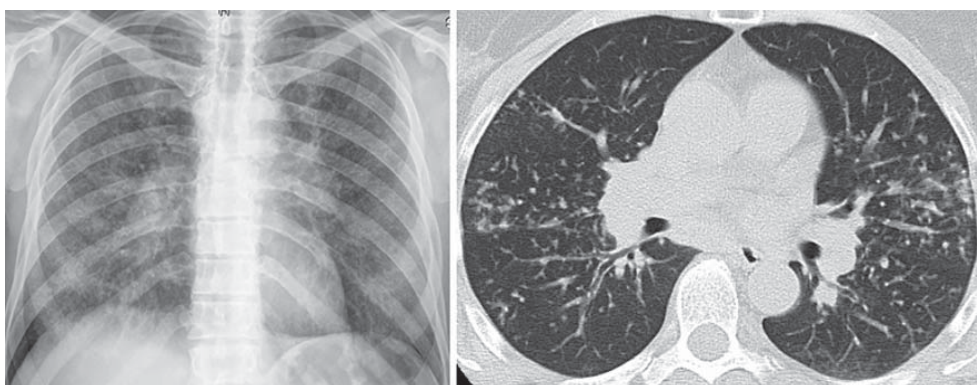


Рис. 1.3. Саркоїдоз II стадії (РГ та КТ) — двостороння прикоренева лімфаденопатія у поєднанні з ураженням паренхіми

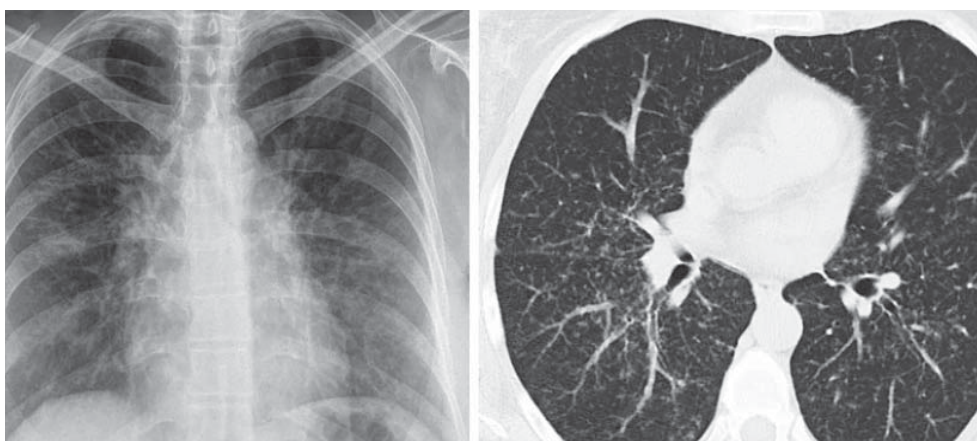


Рис. 1.4. Саркоїдоз III стадії (РГ та КТ) — ураження паренхіми без двосторонньої прикореневої лімфаденопатії

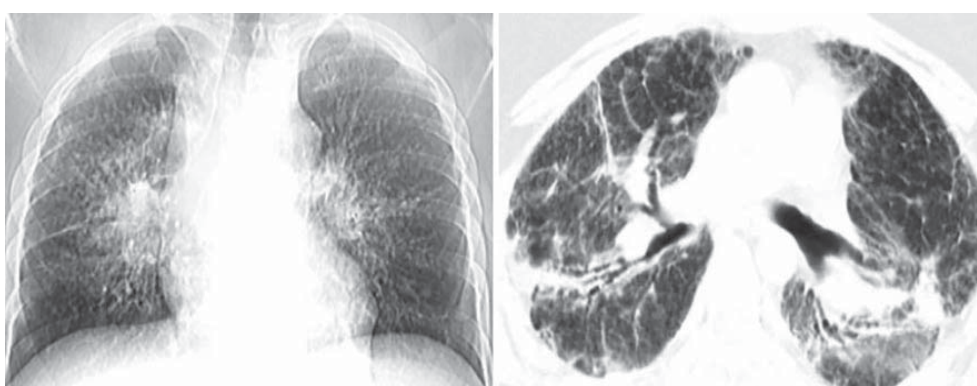


Рис. 1.5. Саркоїдоз IV стадії (РГ та КТ) — поширений деформуючий фіброз легень

2. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

2.1. Симптоми

Клінічна семіотика саркоїдозу органів дихання залежить від стадії захворювання. Саркоїдоз I стадії протікає, як правило, безсимптомно і виявляється в результаті профілактичного рентгенологічного обстеження або при РГ у зв'язку з наявністю екстрапульмональних проявів. У хворих на саркоїдоз II та III стадії клінічні прояви відсутні приблизно у 20–30 % випадків.

Початок захворювання може бути гострим або малопомітним та поступовим. Для гострого дебюту характерні респіраторні симптоми (сухий кашель, біль у грудній клітці, рідше — задишка), підвищення температури тіла, суглобовий синдром (артралгії, рідше — артрити), вузлувата еритема, збільшення периферичних лімфатичних вузлів.

Симптомокомплекс, що включає двосторонню лімфаденопатію, підвищення температури тіла, вузлувату еритему і суглобовий синдром (рис. 2.1), називається синдромом Лефгрена на честь шведського клініциста Свена Лефгрена (Sven Löfgren, 1910–1978), який не тільки описав цей симптомокомплекс, але й зробив великий внесок у вчення про саркоїдоз.

Саркоїдоз з гострим дебютом у більшості випадків (70–80 %) закінчується спонтанним вилікуванням.

Частота випадків гострого початку саркоїдозу у різних країнах рідко перевищує 20 % у загальній структурі хворих. Найчастіше захворювання починається поступово і малопомітно. Хворі відзначають загальну слабкість, підвищену стомлюваність. Може бути сухий кашель, іноді з виділенням слизового мокротиння. По мірі прогресування хвороби може виникнути задишка, що виявляється під час звичного фізичного навантаження. Іноді хворі відзначають біль та деякий дискомфорт за грудиною. Виражена задишка спостерігається у хворих на саркоїдоз IV стадії.

Загальна слабкість та підвищена стомлюваність є не лише найчастішими, а й у значній частині випадків єди-

ними суб'єктивними проявами саркоїдозу у дебюті захворювання.

Друге місце за частотою займають респіраторні симптоми — кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на біль у грудях відзначаються порівняно рідко (6 % випадків).

Підвищення температури тіла переважно до субфебрильних цифр, спостерігається майже у кожного шосто-го хворого.

При фізикальному обстеженні патологічні зміни у легенях, зазвичай, не спостерігаються. У поодиноких випадках відзначається послаблення везикулярного дихання.

2.2. Екстрапульмональні прояви

Саркоїдоз здатний вражати всі органи та системи, при цьому легені залучаються до патологічного процесу у 95 % випадків.

Ураження печінки при саркоїдозі займає перше місце після органів дихання (визначається у 50–80 % хворих). Гепатомегалія виявляється у 20–30 % випадків. У більшості пацієнтів ураження печінки клінічно не виявляється. Описано випадки лихоманки неясного генезу при ураженні печінки. Функція печінки, як правило, не порушується, проте може реєструватися помірне підвищення у сироватці крові рівня лужної фосфатази, трансаміназ, білірубіну.

Спленомегалія реєструється у 10–40 % пацієнтів. Клінічні прояви є мінімальними. Про ураження селезінки може свідчити анемія, тромбоцитопенія.

Шкіра при саркоїдозі залучається до патологічного процесу у 25–50 % випадків. Можна виділити два різновиди ураження шкіри — специфічне (гранульоматозне) та неспецифічне (негранульоматозне). Прикладом неспецифічного ураження шкіри при гострому перебігу саркоїдозу є вузлувата еритема.

Ураження очей у вигляді гранульоматозного увеїту зустрічається при саркоїдозі приблизно у 20–50 % хво-



Рис. 2.1. Синдром Лефгрена: двостороння прикоренева лімфаденопатія (а); вузловата еритема (б) — неспецифічна гіперергічна шкірна реакція: еритематозні вузли, симетрично розташовані зазвичай на передній поверхні ніг та рук, зникають через 2–4 тижні; артрити — частіше гомілковостопні суглоби, суглоби пальців рук та ніг (в)

рих. У патологічний процес залучається багата судинами кон'юнктива, рідше — сльозові залози та райдужна оболонка. Ураження очей частіше зустрічається у жінок. У всіх випадках саркоїдозу легень консультація хворого окулістом обов'язкова. І, навпаки, виявлення окулістом увітту неясної етіології має бути приводом для направлення хворого на РГ ОГП.

Клінічні прояви саркоїдозу серця виявляються приблизно у 5 % хворих, на аутопсії гранульоми виявляються у 30 % випадків. Клінічні прояви: порушення ритму та провідності до повної блокади, застійна серцева недостатність, шлуночкові аневіризми, перикардит, раптова смерть.

Суглоби залучаються до патологічного процесу у 25–50 % хворих на саркоїдоз. Артралгії, асептичні артрити відзначаються переважно у великих суглобах.

У поодиноких випадках уражаються ЛОР-органи, нирки, кістковий мозок, центральна нервова система, привушні слинні залози, кістки.

2.3. Варіанти перебігу

Варіантами перебігу саркоїдозу органів дихання є регресія, стабілізація, прогресування процесу, клінічна ремісія та рецидив. Жоден з перерахованих варіантів не може бути встановлено без рентгенологічної верифікації.

Фаза регресії — зменшення клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу. У разі відсутності клінічних симптомів у дебюті захворювання критерієм регресії є позитивна динаміка даних РГ/КТ ОГП.

Фаза стабілізації — відсутність будь-яких змін даних РГ/КТ ОГП за попередні 3 місяці спостереження/лікування. У цьому може спостерігатися позитивна динаміка клінічних проявів.

Фаза прогресування — негативна динаміка даних РГ чи КТ ОГП за попередні 3 місяці спостереження/лікування. При цьому суб'єктивні ознаки погіршення перебігу захворювання можуть бути відсутніми.

Клінічна ремісія — відсутність клінічних симптомів та морфологічних ознак активного саркоїдозу за даними РГ та КТ ОГП після завершення лікування. Раніше для характеристики цієї фази використовували термін «клінічне вилікування», проте враховуючи високу частоту рецидивів захворювання та абсолютну непередбачуваність їх виникнення, у зарубіжній літературі цей термін не використовується.

Рецидив — поява морфологічних ознак саркоїдозу, за даними РГ або КТ ОГП, з наявністю або відсутністю клінічних проявів у період після закінчення курсу лікування.

3. РАДІОЛОГІЧНА СЕМІОТИКА

РГ органів грудної порожнини дозволяє впевнено діагностувати саркоїдоз приблизно в 80 % випадків — саме з такою частотою у хворих на саркоїдоз легень зустрічається симетрична двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ). Якщо врахувати, що симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається лише у 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі — у 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації — у 0,2 %, а диференціальна діагностика з бронхоаденом

туберкульозної етіології не становить особливих труднощів, то можна зробити висновок, що рентгенологічний симптомокомплекс ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу легень.

Разом з тим, можливості РГ у діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень дуже обмежені, у зв'язку з чим усі хворі з підозрою на саркоїдоз легень мають бути обстежені методом КТБРЗ.

У таблиці 3.1 представлені сучасні критерії КТ-діагностики саркоїдозу легень, які поділяються на класичні та атипичні.

Таблиця 3.1

КТ-семіотика саркоїдозу легень

Класичні симптоми
Лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастинальна — збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів праворуч, субкаринальних та аорто-пульмональних. Ретикуло-вузликовий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним розподілом Перилімфатичний розподіл вузликів (вздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міждолькових перегородках) Ураження паренхіми переважно у верхніх та середніх зонах
Атипичні симптоми
Лімфаденопатія: одностороння прикоренева, ураження передніх та задніх медіастинальних та навколосерцевих вузлів. Ретикулярний патерн Ізольовані порожнини Ділянки «матового скла» без мікровузликів Плевральний випіт, потовщення плеври, хілоторакс, пневмоторакс Макровузлики > 5 мм, що з'єднуються у конгломерати. «Galaxy»-симптом і «cluster»-симптом

До класичних відносяться симптоми, характерні для саркоїдозу і рідко спостерігаються при інших захворюваннях. Наприклад, симптомокомплекс ДПЛ спостерігається у 80 % хворих на саркоїдоз і тільки у 4 % пацієнтів з лімфомами. І навпаки, атипичні зміни найчастіше характерні для інших захворювань органів грудної порожнини та рідко зустрічаються при саркоїдозі. Наприклад, лімфаденопатія передніх медіастинальних вузлів характерна для лімфо-гранульоматозу і рідко зустрічається при саркоїдозі.

3.1. Класична лімфаденопатія

Рисунок 3.1 демонструє класичну ДПЛ без ураження паренхіми легень (саркоїдоз І стадії).

На рисунку 3.2 представлена масивна класична ДПЛ та значне збільшення лімфатичних вузлів праворуч. В результаті ГКС-терапії відзначалася швидка регресія процесу з досягненням клінічної ремісії через 6 місяців.

Рисунок 3.3 відображає збільшення паратрахеальних вузлів праворуч на КТ, виконаної в м'якотканому режимі.

3.2. Атипова лімфаденопатія при саркоїдозі легень

Частота одностороннього ураження прикореневих лімфовузлів становить 3–5 % випадків, при цьому одностороння лімфаденопатія локалізується, як правило, праворуч (рис. 3.4), водночас ми спостерігали і лівосторонню локалізацію (рис. 3.5). В обох випадках був присутній класичний симптом саркоїдозу — дрібновузликова дисемінація з перилімфатичним розподілом, у зв'яз-



Рис 3.1. Саркоїдоз легень I стадії, КТ: двостороння прикоренева лімфаденопатія

Збільшення вузлів переднього середостіння поєднувалося з наявністю високоспецифічного симптому саркоїдозу — білатеральної симетричної прикореневої лімфаденопатії, не характерної для лімфоми Ходжкіна, з якою слід проводити диференціальну діагностику. У зв'язку з відсутністю клінічних симптомів специфічне лікування не проводилося, при повторному обстеженні на КТ відзначена спонтанна регресія процесу.

Кальцифікація лімфатичних вузлів спостерігається приблизно у 20 % хворих із тривалим перебігом захворювання. На відміну від туберкульозу, кальцифіковані лімфатичні вузли при саркоїдозі значно більші у діаметрі, прикореневий розподіл частіше двосторонній (65 % проти 8 % при туберкульозі).

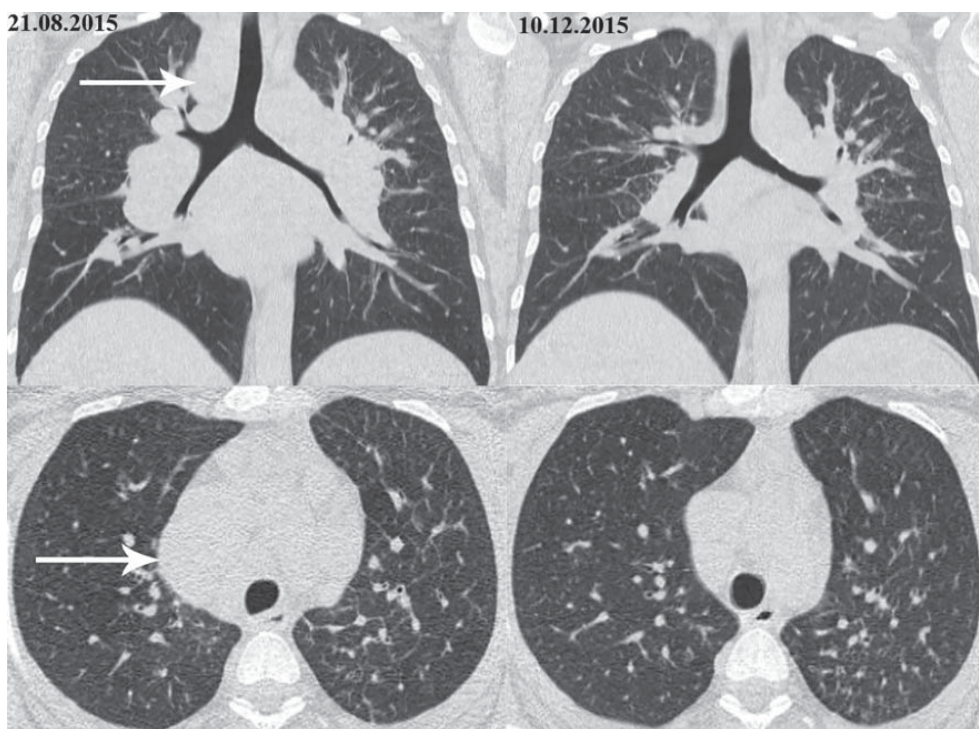


Рис. 3.2. Саркоїдоз II стадії, КТ (фронтальна реконструкція та аксіальні зрізи): масивна прикоренева та медіастинальна лімфаденопатія (стрілками позначено збільшення нижніх паратрахеальних вузлів праворуч)

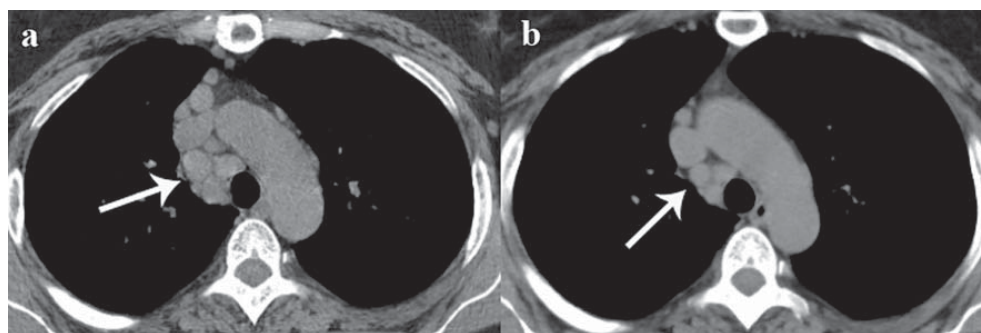


Рис. 3.3. Саркоїдоз II стадії, КТ: лімфаденопатія нижніх паратрахеальних вузлів праворуч (стрілки) до лікування (а), регресія після тримісячної терапії метилпреднізолоном (б)

ку з чим додаткові методи з метою диференціальної діагностики не застосовувалися.

Ураження передніх, задніх медіастинальних та навколосерцевих лімфатичних вузлів спостерігається рідко. Один із таких випадків демонструє рис. 3.6.

3.3. Класичні симптоми ураження паренхіми

У діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень найбільш важливе значення мають два радіологічні патерни — вузликовий та ретикуло-вузликовий.

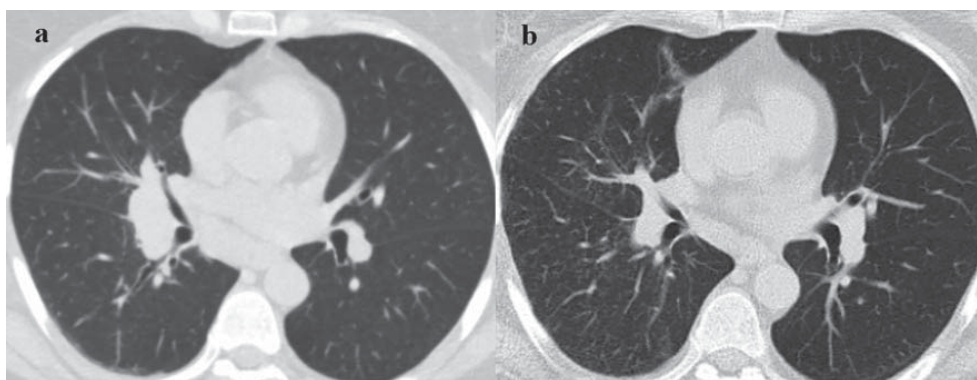


Рис. 3.4. КТ ОГП хворої М., а — до лікування: правостороння прикоренева лімфаденопатія, дрібновузликоса дисемінація паренхіми; б — після тримісячної терапії метилпреднізолоном: регресія лімфаденопатії, зберігається нерясна дрібновузликоса дисемінація

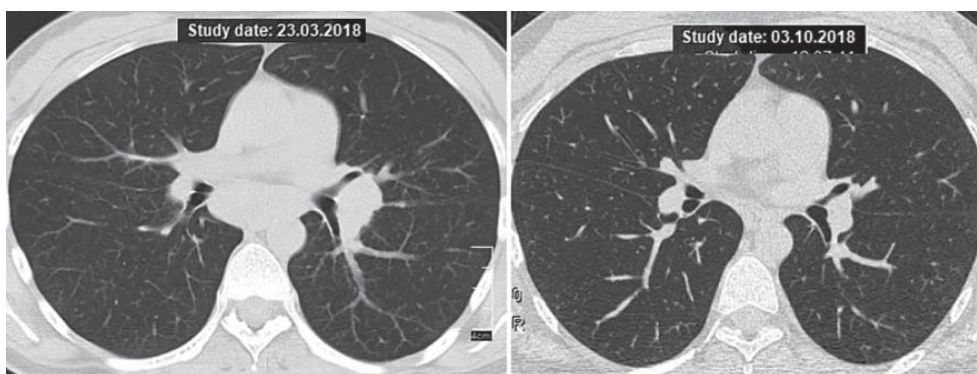


Рис. 3.5. КТ ОГП пацієнтки М., 53 років, зліва — до лікування: лівостороння прикоренева лімфаденопатія, дрібновузликоса дисемінація паренхіми; праворуч — після семимісячної ГКС-терапії: регресія лімфаденопатії

При інтерстиційних захворюваннях легень вузлики в паренхімі здебільшого розміщуються по одному з трьох типів розподілу — випадковому, центрилобулярному та перилімфатичному (рис. 3.7).

Для саркоїдозу характерний перилімфатичний розподіл в інтерстиції міждолькових перегородок, субплев-

рально, вздовж бронхо-судинних пучків (рис. 3.8).

Вузликосий патерн спостерігається приблизно у 90 % хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми [19].

Саркоїдні гранульоми, маючи мікроскопічні розміри, можуть утворювати агрегати з формуванням дрібних вузликів, що визначаються на КТ. Ці вузлики, розміром

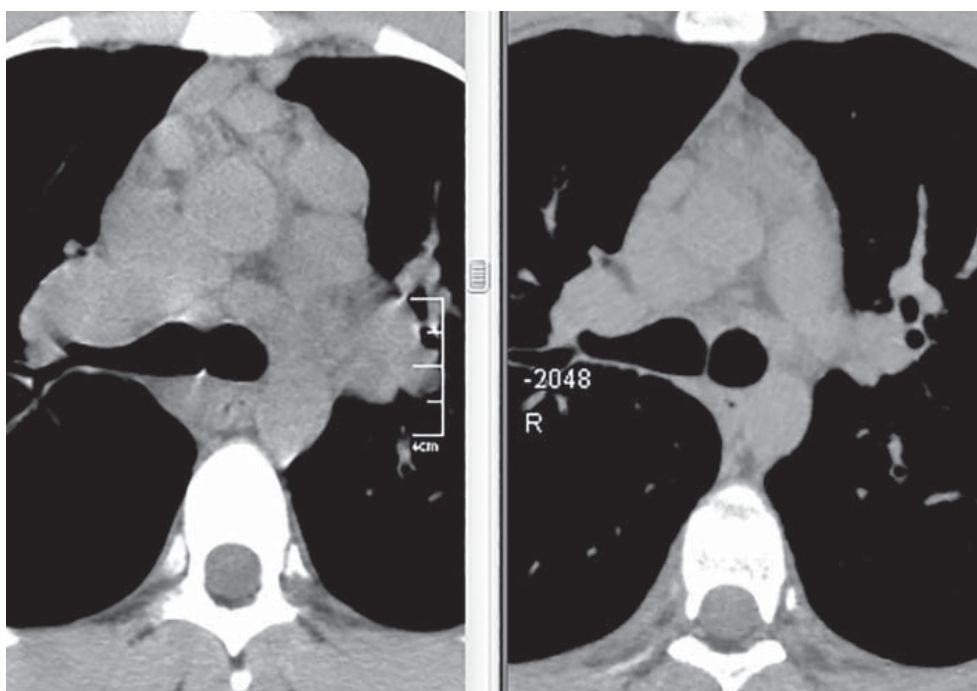


Рис. 3.6. КТ ОГП хворого П., 22 років, ліворуч — при первинному обстеженні: значне збільшення лімфатичних вузлів переднього середостіння, праворуч — спонтанна регресія через 3 місяці спостереження

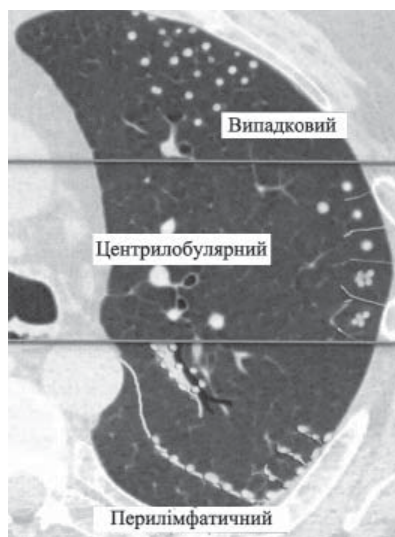


Рис. 3.7. Різні типи розподілу вузликів при інтерстиціальних захворюваннях легень

1–5 мм в діаметрі, розташовуються переважно в середніх і верхніх зонах легень, вздовж бронхо-судинних пучків, междолькових щілин, костальної плеври, у междолькових перегородках, викликаючи нерівномірне (чоткоподібне) потовщення інтерстиціальних структур легень. Такий розподіл є високоспецифічним для саркоїдозу.

Потовщення междолькових перегородок призводить до формування сітчастого рисунку, який у поєднанні з вузликами формує ретикуло-вузликовий патерн.

3.4. Атипові зміни: легеневі вузли, утворення, консолідації, симптом «матового скла», симптом «galaxy» і симптом «cluster», ураження плеври

Саркоїдні вузлики можуть зливатися та формувати легеневі вузли (не більше 3 см у діаметрі), а також великі конгломерати — утворення та консолідації, розташовані зазвичай у середніх зонах. Вузли можуть бути одиночними (рис. 3.9), але частіше — множинними (рис. 3.10), округлими з рівними межами або мати неправильну, іноді зірчасту форму (рис. 3.11)

Макровузлики та вузли різної щільності часто імітують злоякісний метастатичний процес у легенях (рис. 3.12).

Легеневі вузли, утворення та консолідації не є типовими для саркоїдозу, зазвичай пов'язані з бронхо-судинним пучком, як правило, не схильні до формування порожнин, схильні до часткової або повної регресії (рис. 3.13, 3.14), проте у багатьох хворих можуть зберігатися протягом декількох років.

Ділянки зниження прозорості легень із збереженням бронхо-судинного рисунку на КТ визначаються як симптом «матового скла». Причиною зниження прозорості

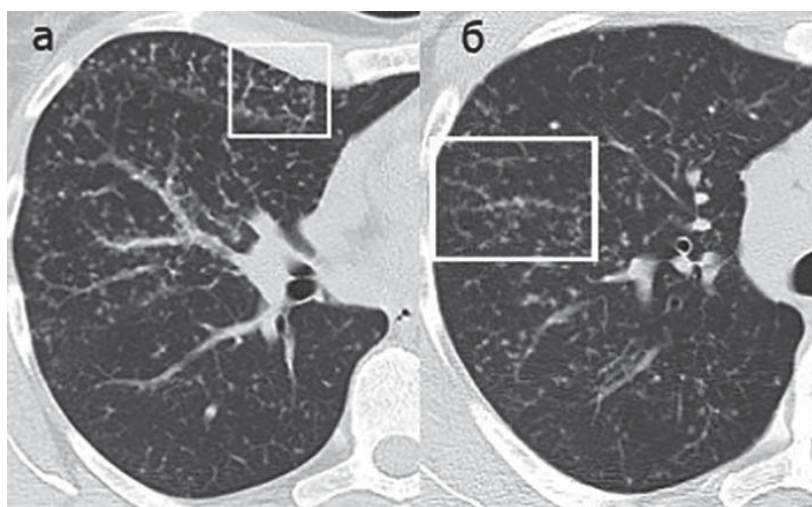


Рис. 3.8. Саркоїдоз II стадії, КТ: а — перилімфатичний розподіл вузликів у междолькових перегородках субплеврально; б — чоткоподібне потовщення інтерстиціальних структур

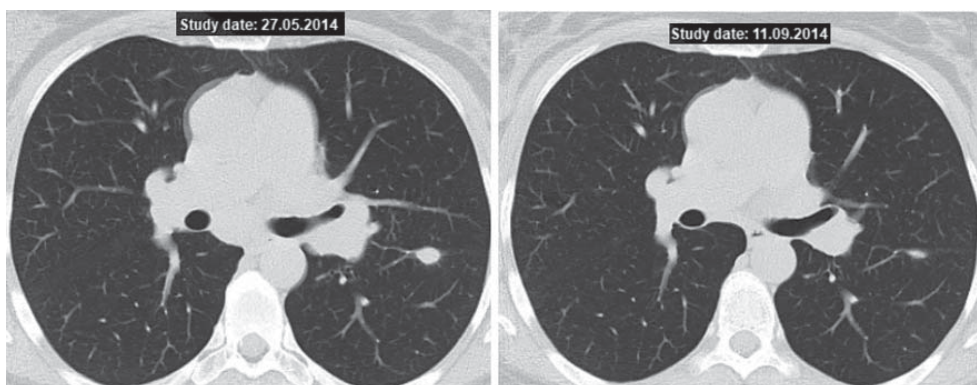


Рис. 3.9. Саркоїдоз II стадії, КТ: двостороння прикоренева лімфаденопатія, одиночний вузол на кордоні між S3 та S6 лівої легені (зліва — до лікування, праворуч — регресія після 3-місячної терапії)

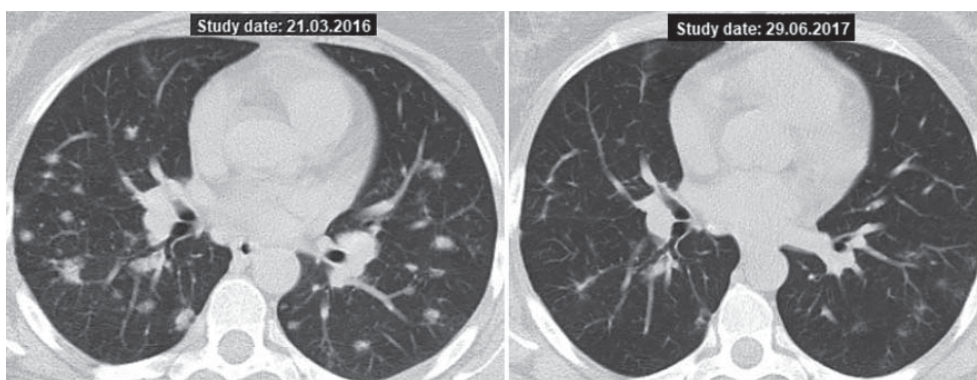


Рис. 3.10. Саркоїдоз II стадії, КТ: численні вузли в паренхімі легені (зліва — до лікування, праворуч — регресія після 3-місячної терапії)

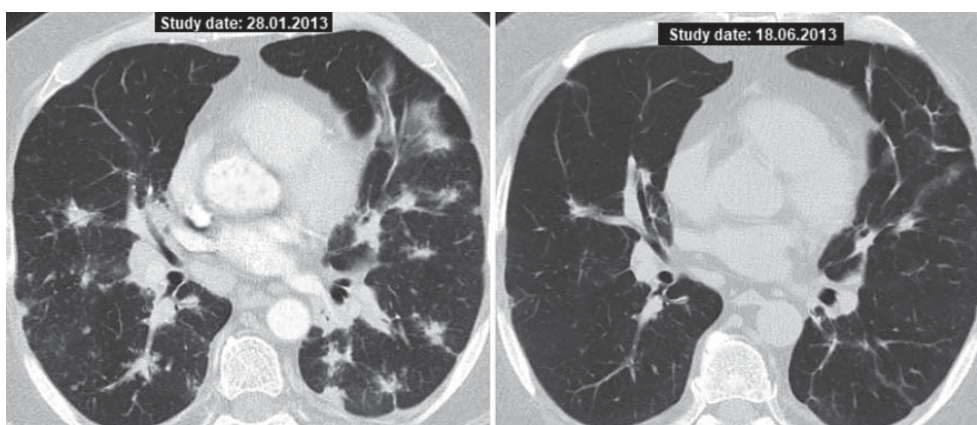


Рис. 3.11. Саркоїдоз II стадії, КТ: двостороння прикоренева лімфаденопатія, множинні вузли в паренхімі (ліворуч — до лікування, праворуч — після 3-місячної терапії)

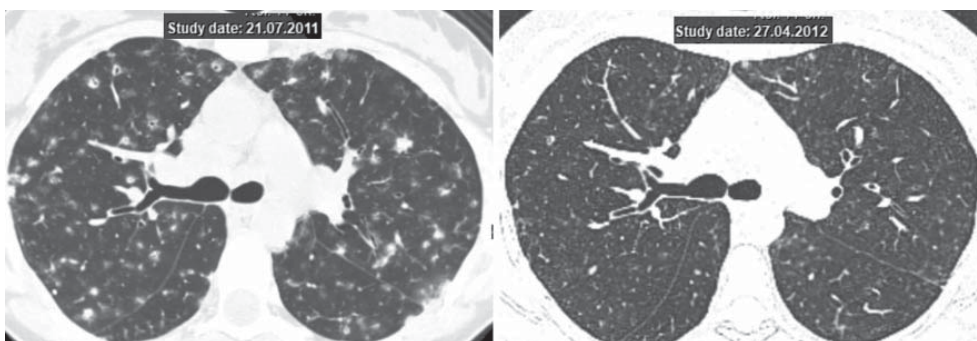


Рис. 3.12. Саркоїдоз II стадії, КТ: множинні макровузлики та вузли в паренхімі, перибронхіальні потовщення у вигляді муфт (ліворуч — до лікування, праворуч — після 9 місяців терапії)

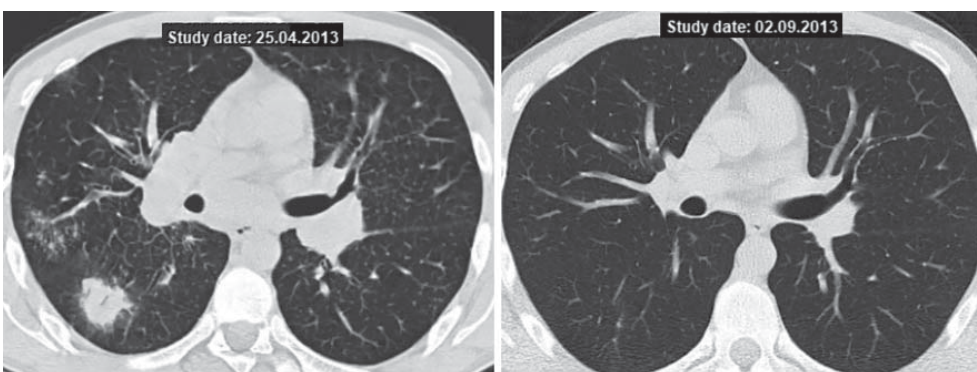


Рис. 3.13. Саркоїдоз II стадії, КТ: утворення в правій легені у поєднанні з двосторонньою прикореневою лімфаденопатією та дрібновузликовою дисемінацією (ліворуч — до лікування, праворуч — після 4-місячної терапії)

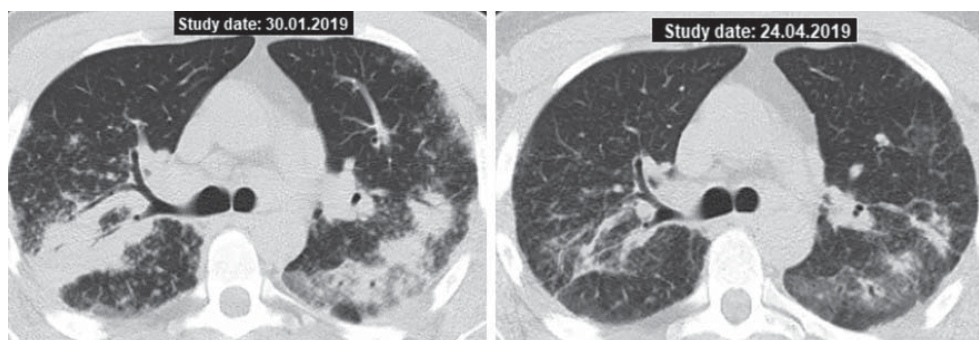


Рис. 3.14 Саркоїдоз II стадії, КТ: консолідації в обох легенях у поєднанні з двосторонньою прикореневою лімфаденопатією та дрібновузликовою дисемінацією (зліва — до лікування, праворуч — після 3-місячної терапії метотрексатом)

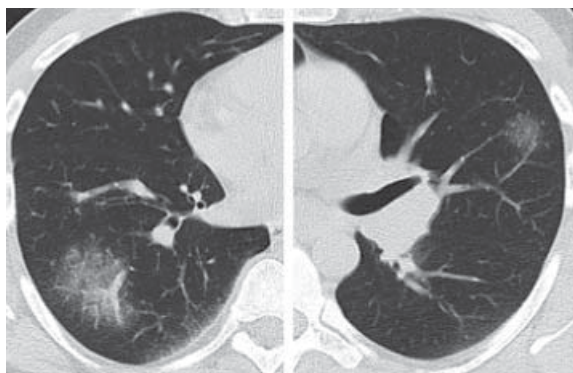


Рис. 3.15. Саркоїдоз II стадії, КТ (два аксіальні зрізи): саркоїдоз II стадії. Рідкісний випадок симптому «матового скла» за відсутності вузликового патерну ураження паренхіми

паренхіми є дифузний розподіл гранул в інтерстиції або початковий прояв фіброзу. Ділянки зниження прозорості зазвичай поєднуються з вузликовим патерном і мають множинний характер, комбінація симптому «матового скла» з прикореневою лімфаденопатією за відсутності вузликових змін зустрічається рідко (рис. 3.10).

Симптом «galaxy» та симптом «cluster» позначають різні типи скупчення мікрівузликів. Перший тип характеризується збільшенням концентрації мікрівузликів від периферії до центру, причому у центрі спостерігається їх злиття (рис. 3.11, ліворуч). Другий тип являє собою скупчення мікрівузликів з рівномірною їх концентрацією в центрі та на периферії (рис. 3.11, праворуч).

Спочатку ці два симптоми були описані як патогномонічні для саркоїдозу, проте згодом симптоми «galaxy» і «cluster» були ідентифіковані у хворих на туберкульоз, силікоз і криптококоз.

Існує і третій тип скупчення мікрівузликів, що називається симптомом «halo». При цьому типі інтенсивні скупчення утворюють обідок навколо менш концентрованої ділянки, що імітує симптом «матового скла». Однак і цей тип не є строго специфічним для саркоїдозу — він спостерігається у хворих на криптогенну організуючу пневмонію.

Симптом «galaxy» у перекладі з англійської означає симптом «сузір'я», «cluster» — симптом «грона» або «куща», «halo» — симптом «ореолу» або «німба». На наш погляд, доцільно зберегти ці терміни в англійському варіанті, оскільки дослівні переклади не завжди вдачі.

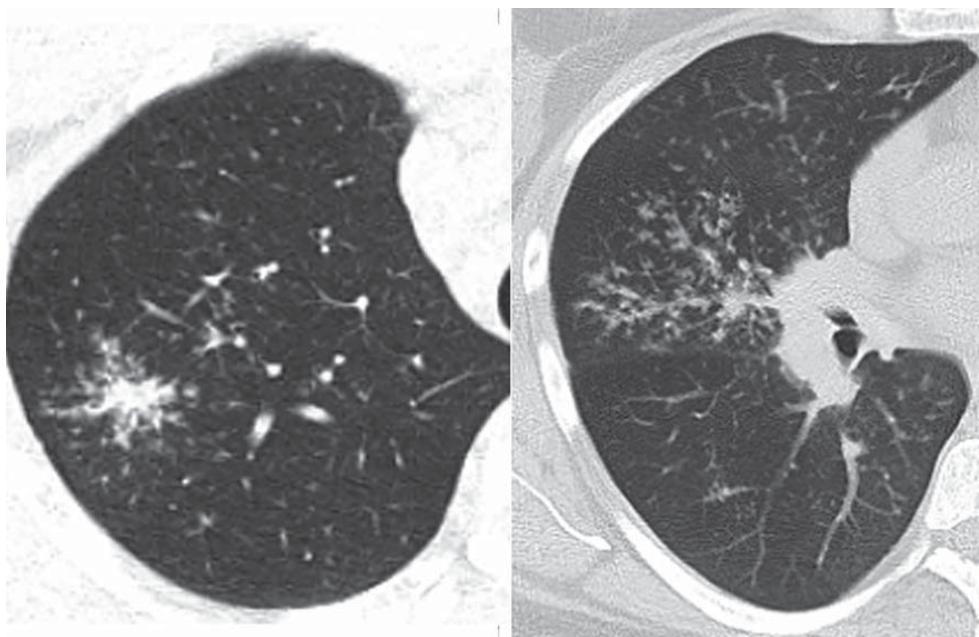


Рис. 3.16. Ліворуч — КТ пацієнтки К., 28 років: саркоїдоз II стадії, симптом «galaxy»; праворуч — КТ пацієнтки Ю., 38 років: саркоїдоз II стадії). Симптом «cluster».

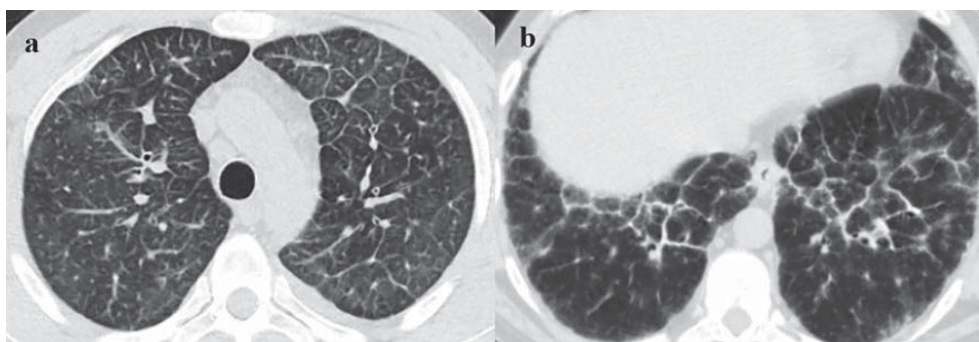


Рис. 3.17. Ретикулярний патерн, зумовлений рівномірним потовщенням міждолькових перегородок, у пацієнта з лімфогенним карциноматозом (а) та саркоїдозом (б) легень

Ретикулярний патерн змін, зумовлений рівномірним потовщенням міждолькових перегородок без дрібно-вузликової дисемінації, зустрічається при саркоїдозі рідко. Іноді він імітує лімфогенний карциноматоз легень (ЛКЛ) та потребує хірургічної біопсії. На рис. 3.17 представлено КТ пацієнта з лімфогенним карциноматозом легень (а) та хворого на саркоїдоз (б). У першому випадку діагноз ЛКЛ був встановлений у період підготовки пацієнта до біопсії на підставі результатів цитологічного дослідження плеврального випоту, в якому були виявлені пухлинні клітини. У другого пацієнта при патогістологічному дослідженні біоптату легень були виявлені типові саркоїдні гранульоми. Слід зазначити, що ЛКЛ — це рідкісний випадок, коли характерне для цього захворювання рівномірне потовщення міждолькових перегородок без порушень архітекτονіки паренхіми поєднується з високоспецифічним симптомом саркоїдозу — двосторонньої симетричної прикореневої лімфаденопатією.

Ураження плеври

При саркоїдозі гранульоми можуть бути виявлені як у вісцеральній, так і в парієтальній плеврі. Гранульоми здатні викликати блокаду лімфатичних каналів, що є причиною плеврального випоту. Однак плевральний випіт з доведеним при біопсії саркоїдозним ураженням плеври спостерігається не більше ніж у 1 % хворих. Залученню до процесу плеври сприяє субплевральна локалізація ділянок консолидації паренхіми (рис. 3.18).

У літературі описано лише кілька випадків хілотораксу внаслідок саркоїдозу, частота пневмотораксу становить 2–3 %.

Фіброзні зміни

Фіброзні зміни в легенях при РГ ОГП визначаються приблизно у 5 % хворих на саркоїдоз, проте при моніторингу перебігу захворювання ця цифра зростає до 10–20 %. Фіброз найчастіше розвивається у хворих з безсимптомним недіагнованим саркоїдозом, при неадекватній терапії або резистентності до медикаментозних препаратів.

Інтерстиційний фіброз у формі лінійних тіней на КТ (рис. 14) виникає у хворих із класичним варіантом саркоїдозного ураження легень у вигляді дрібних вузликів, розташованих у перилімфатичних просторах міждолькових перегородок, бронхів та судин. Інтерстиційний фіброз може бути обмеженим та поширеним (рис. 3.19, 3.20).



Рис. 3.18. Саркоїдоз II стадії, КТ: субплевральна локалізація ділянок ураження паренхіми

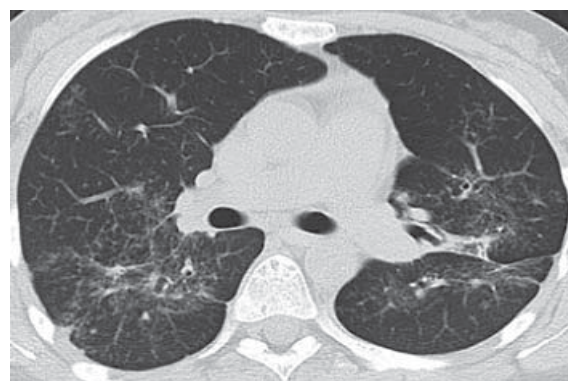


Рис. 3.19. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, двосторонній обмежений інтерстиційний фіброз: у середніх зонах визначається ретикулярний патерн, зумовлений потовщенням міждолькових перегородок

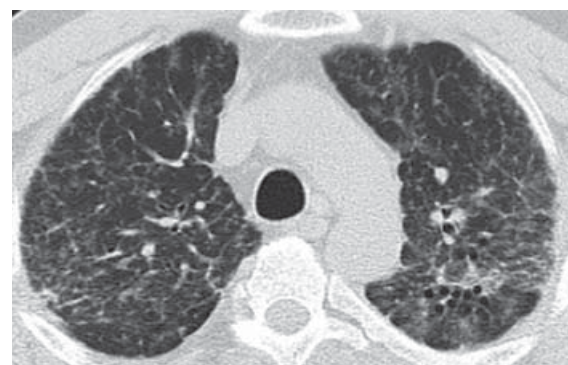


Рис. 3.20. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, поширений інтерстиційний фіброз: дифузні ретикулярні зміни у верхніх долях

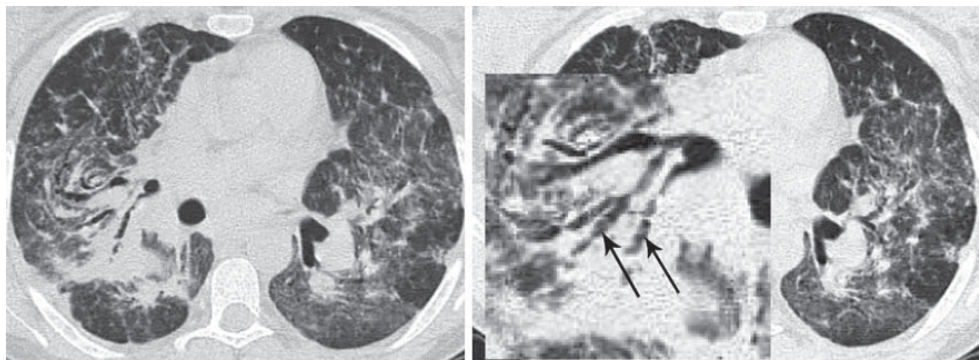


Рис. 3.21. Саркоїдоз легень, IV стадія, КТ ОГП: поширений деформуючий фіброз легень, тракційні бронхоектази у збільшувальному вікні

Поширений деформуючий фіброз із зменшенням об'єму верхніх часток, зміщенням коренів легень догори, тракційними бронхоектазами називається саркоїдозом легень IV стадії (рис. 3.21, 3.22).

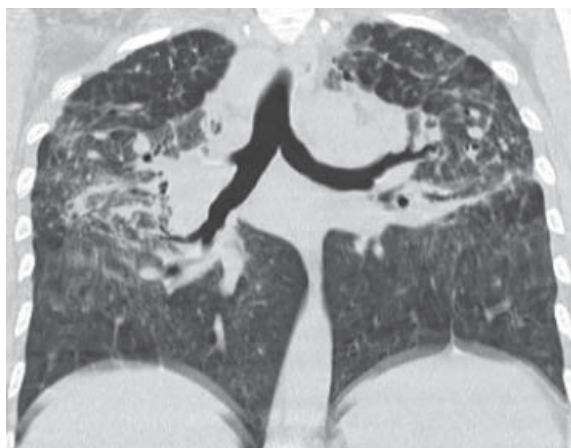


Рис. 3.22. Саркоїдоз легень, IV стадія, КТ ОГП (фронтальна реконструкція): поширений фіброз легень з переважним ураженням верхніх та середніх відділів, верхня частка лівої легені зменшена в обсязі, корінь підтягнутий догори

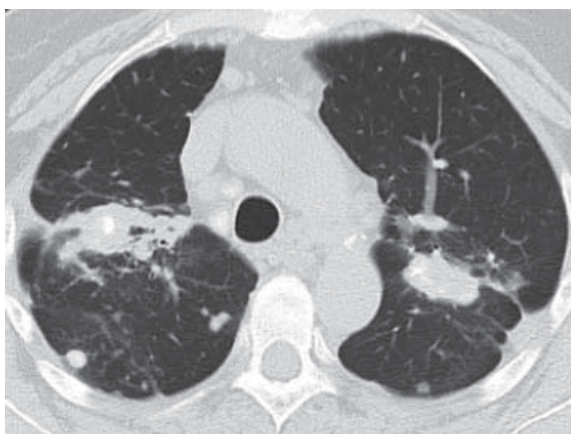


Рис. 3.23. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, двосторонній осередковий фіброз: щільні вузли та консолідації з ділянками звапніння

Осередковий фіброз виникає у хворих з атиповим ураженням у вигляді вузлів, утворень та консолідацій (рис. 3.23, 3.24), при цьому ділянки фіброзу відрізняються вищою щільністю (зазвичай вище +60 HU, рис 3.25).

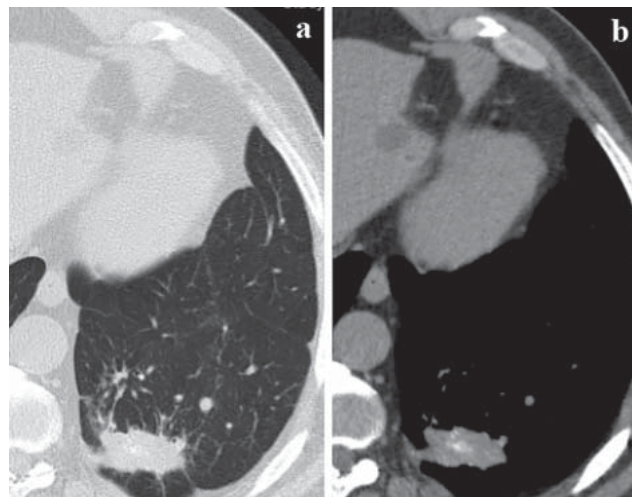


Рис 3.24. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, осередковий фіброз: щільне утворення у нижній частині лівої легені з ділянками звапніння (a — легеневий режим, b — м'якотканий режим)

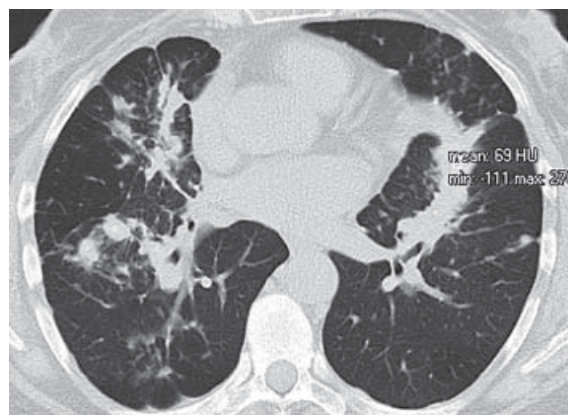


Рис 3.25. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, двосторонній осередковий фіброз: щільні утворення (денситометрія — > +60 HU)

При тривалому перебігу саркоїдозу може відзначатися кальцифікація не тільки у прикореневих, а й пульмональних вузлах, а також у ділянках консолідації паренхіми (рис. 3.26).

На закінчення слід зазначити, що КТВРЗ є досить надійним методом діагностики саркоїдозу легень. Атипові КТ-ознаки саркоїдозу в більшості випадків поєднуються з класичними високоспецифічними симптомами. І лише у

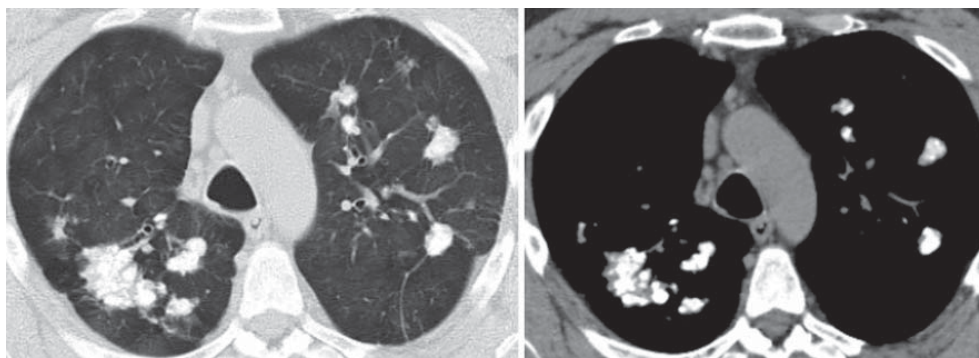


Рис 3.26. Саркоїдоз легень, II стадія, фаза клінічної ремісії, кальцифікація пульмональних лімфатичних вузлів та ділянок консолидації паренхіми

2 % випадків атипові ознаки є єдиними проявами захворювання, що потребує проведення хірургічної біопсії легень.

4. БІОПСІЯ, БРОНХОСКОПІЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1. Біопсія

Перше положення "Statement on Sarcoidosis" передбачало обов'язкову верифікацію саркоїдозу за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії. Положення було прийнято 1999 року, коли можливості комп'ютерної томографії були обмежені. В даний час багатозрізова комп'ютерна томографія за своїми можливостями у морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях наближається до патогістологічних методів. У зв'язку з цим суттєво звужені і показання до проведення біопсії легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів не тільки при саркоїдозі, але й багатьох інших інтерстиціальних захворюваннях легень.

Офіційний документ ATC 2020 року «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline» також не передбачає необхідності проведення біопсії у хворих із високою ймовірністю діагнозу саркоїдозу (наприклад, з синдромом Лефгрена, симетричною білатеральною прикореневою аденопатією, вузликовим патерном ураження паренхіми з перилімфатичним розподілом на КТ).

Показанням для проведення біопсії у хворих з підозрою на саркоїдоз є наявність вагомих підстав для проведення диференціальної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (наприклад, асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, компресійний синдром — ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу), або при підозрі на саркоїдоз III стадії (без лімфаденопатії) для виключення дисемінацій другого походження (Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень у стадії вузликового патерну, хронічна форма гиперсенситивного пневмоніту, дисемінований туберкульоз легень).

4.2. Бронхоскопія

Зміни слизової оболонки бронхів під час проведення бронхоскопії виявляються у 30–70 % випадків. Найчастіше спостерігаються ділянки еритеми, потовщення слизової оболонки у вигляді горбків, при цьому поверх-

ня слизової оболонки нерідко нагадує вид бруківки ("cobblestone appearance"). Біоптати в області потовщення слизової оболонки містять значну кількість гранульом. Необхідно наголосити, що біопсія навіть візуально нормальних ділянок слизової оболонки дозволяє ідентифікувати гранульоми майже у 30 % хворих.

Бронхоскопія дає можливість:

- виявити наявність характерних для саркоїдозу змін слизової оболонки трахеї та бронхів;
- оцінити склад бронхоальвеолярного вмісту (збільшення вмісту лімфоцитів при гострому дебюті захворювання може досягати 35–40 %; збільшення відношення CD4+/CD8+ клітин $\geq 3,5$; у здорових — 2:1);
- провести біопсію слизової оболонки бронхів з подальшим цитологічним та/або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються найчастіше субепітеліально);

При необхідності проведення та відсутності протипоказань:

- провести трансбронхіальну біопсію паренхіми легень із гістологічним дослідженням тканин;
- за наявності відповідної кваліфікації бронхолога провести трансбронхіальну біопсію внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Таким чином, бронхоскопія з біопсією слизової оболонки бронхів та паренхіми легень є інформативним методом у верифікації діагнозу саркоїдозу.

Показанням до проведення бронхоскопії є необхідність, за даними клінічного обстеження та комп'ютерної томографії, проведення диференціальної діагностики з лімфаденопатією та/або легеневою дисемінацією іншого походження.

4.3. Показники легеневої вентиляції та дифузії

Частота, характер та ступінь порушень функції зовнішнього дихання залежать від стадії захворювання — у хворих з I стадією стан легеневої вентиляції та дифузії, як правило, відповідає нормальному рівню; у хворих на саркоїдоз II–III стадії виявляються переважно обструктивні розлади вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів; у хворих на IV стадію захворювання тяжкі, переважно рестриктивні, порушення присутні у кожного пацієнта.

Приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів пов'язана з присутністю імуноактивних

гранульом у слизовій оболонці.

Помірно виражені порушення вентиляційної функції легень спостерігаються у середньому у 20 % пацієнтів, у більшості випадків — переважно обструктивний тип вентиляційних розладів. У хворих із порушеннями легеневої вентиляції відзначається помірне зменшення дифузійної здатності легень.

В цілому, порушення функції зовнішнього дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень спостерігаються відносно рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними і у зв'язку з цим не мають значення для діагностики саркоїдозу. Водночас порушення легеневої вентиляції та дифузії відносять до групи критеріїв ризику інвалідності та смертності від саркоїдозу та беруть до уваги при виборі медикаментозного лікування.

Гіпоксемія як прояв тяжкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу. Розвиток гіпоксемії у хворих на саркоїдоз II і III стадії може бути при виконанні помірного фізичного навантаження.

5. БІОМАРКЕРИ АКТИВНОСТІ САРКОЇДОЗУ

5.1. Рівень кальцію в крові та сечі

Гіперкальціємія при саркоїдозі розвивається внаслідок підвищення рівня сироваткового 1,25-дегідроксिवітаміну D3 – кальцитріолу, активованого макрофагами у саркоїдній гранульомі.

Кальцитріол контролює обмін кальцію. У клітинах кишечника він індукує синтез Ca^{2+} -переносних білків, які забезпечують всмоктування іонів кальцію та фосфатів із порожнини кишечника в епітеліальну клітину кишечника і далі транспорт із клітини в кров проти концентраційного градієнта на мембранах кишечника. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію іонів кальцію та фосфатів. При низькій концентрації іонів кальцію кальцитріол сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини.

Положення ATS 2020 року розглядає гіперкальціємію або гіперкальціурію у поєднанні з ненормальним метаболізмом вітаміну D (зниження рівня паратиреоїдного гормону, підвищення 1,25-дегідроксिवітаміну D та зниження 25-гідроксिवітаміну D) як один із критеріїв високоїмовірного діагнозу саркоїдозу.

5.2. Сироватковий ангіотензин-перетворюючий фермент

Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) — глюкотеїд, який є одним із ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції та вазодилатації. АПФ реалізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (вазоконстриктор), але при цьому інактивує брадікінін — один із стимуляторів виділення ендотелієм NO (ендотеліальний фактор релаксації).

У хворих на саркоїдоз АПФ надмірно продукується епітеліоїдними клітинами саркоїдної гранульомі. Чутливість тесту на сироватковий АПФ у діагностиці саркоїдозу дорівнює 77 %, а специфічність — 93 %.

Імовірність саркоїдозу збільшується у хворих з високим вмістом АПФ, при цьому рівень АПФ, що перевищує верхню межу норми більш ніж удвічі, рідко спостерігається при інших захворюваннях і не зустрічається при раку та лімфомі.

5.3. Відношення CD4+/CD8+ клітин у бронхоальвеолярному змиві

Відношення CD4+/CD8+ більш ніж 3,5 має чутливість 53 %, а специфічність — 94 %, прогностична цінність позитивного результату становить 76 %, а негативного результату — 85 %.

6. ДІАГНОЗ

Діагноз саркоїдозу не стандартизований, він заснований на трьох основних критеріях: сумісні клінічні прояви, наявність ненекротичного грануломатозного запалення в одному або більше зразків тканин (у випадках необхідності біопсії) та виключення альтернативних причин грануломатозного процесу (диференціальна діагностика).

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання неспецифічні, у зв'язку з чим його диференціальна діагностика справді становить труднощі для сімейних лікарів та терапевтів центрів первинної медичної допомоги.

Водночас деякі клінічні прояви є високоспецифічними для саркоїдозу. Положення ATS 2020 року до таких проявів відносить синдром Лефгрена, озноблений вовчак — lupus pernio, і синдром Хеєрфорда. Високу специфічність для саркоїдозу також мають такі радіологічні симптоми, як двостороння симетрична прикоренева лімфаденопатія без В-симптомів (лихоманка, нічна пітливість, втрата маси тіла), лабораторні тести — гіперкальціємія або гіперкальціурія з аномальним метаболізмом вітаміну D.

У таблиці 6.1 представлені ключові диференціальні діагностичні ознаки саркоїдозу I стадії та лімфаденопатії іншого походження.

Слід врахувати, що рентгенологічний симптомокомплекс ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу, оскільки симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається тільки в 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі — у 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації — у 0,2 %, а диференціальна діагностика з бронхоаденоматом туберкульозної етіології не становить складного завдання.

Таким чином, діагноз саркоїдозу I стадії (ізолювана ДПЛ) та II стадії (ДПЛ з ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів. Нагадаємо, що хворі на саркоїдоз I і II стадії становлять у середньому 80–85 % від загальної кількості хворих на саркоїдоз легень.

Необхідно, однак, зазначити, що приблизно у 3–5 % випадків у хворих на саркоїдоз спостерігається одностороння — як правило, правостороння — прикоренева лімфаденопатія. Саме ці випадки вимагають застосування додаткових методів діагностики до біопсії уражених вузлів.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається у групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у середньому у 40 % хворих, спрямованих на консультацію в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз дисемінованого туберкульозу легень і призначають на тривалі терміни хіміотерапію.

У диференційній діагностиці дисемінованого туберкульозу легень та саркоїдозу III стадії необхідно враховувати ключові клінічні та рентгенологічні критерії —

Таблиця 6.1

Ключові диференційно-діагностичні ознаки саркоїдозу I стадії й лімфаденопатії при лімфогранулематозі, неходжкінських лімфомах, лімфоїдній лейкемії й туберкульозному бронхоаденіті

Саркоїдоз I стадії	Лімфогранулематоз	Лімфобластні Т-клітинні лімфоми	Лімфоїдна лейкемія	Туберкульозний бронхоаденіт
Як правило, відсутність клінічних респіраторних симптомів (задишка, кашель, біль у грудях). Двобічне симетричне ураження бронхопультимональних (рідше паратрахеальних праворуч) лімфовузлів. Рентгенологічна картина поліциклічних контурів збільшених тіней коренів, чітко відмежованих від легеневи́х полів (відсутність ознак періаденіту).	Хвилеподібний тип лихоманки, шкірний свербіж, збільшення лімфовузлів багатьох груп, лімфопенія, анемія, компресійний синдром (здавлення стравоходу, трахеї, бронхів). Частіше двобічне асиметричне ураження передніх медіастінальних і паратрахеальних вузлів, у 30 % хворих — в поєднанні з ураженням бронхопультимональних лімфовузлів. В рентгенологічній картині превалює розширення тіні середостіння, на відміну від саркоїдозу — більш значне збільшення бронхопультимональних вузлів.	Швидке прогресування, наростаюча задишка, постійний сухий кашель; швидке залучення периферичних вузлів багатьох областей, ознаки здавлення судин верхньої порожнистої вени. Частіше в передньому середостінні з ураженням медіастінальних і паратрахеальних вузлів, які утворюють конгломерати. Рентгенологічно — значне розширення тіні середостіння в обидві сторони, поліциклічні горбисті контури з різкими обрисами на початку захворювання, з переходом процесу на паренхіму, межі тіней стають розмитими.	Швидке прогресування, лихоманка, анемія, різко виражений лімфоцитоз, шкірні геморагії, гепатоспленомегалія, часто генералізована лімфаденопатія зі збільшенням вузлів верхнього середостіння й коренів легень, а також з інфільтрацією паренхіми. Рентгенологічно обидва корені пухлиноподібно збільшені з дрібноплямистими міліарними тінями в легеневи́х полях.	Як правило, у дітей і підлітків (саркоїдоз в дитячому й підлітковому віці зустрічається вкрай рідко). Чутливість до туберкуліну часто підвищена (при саркоїдозі знижена або анергія). Переважно одностороннє ураження, частіше бронхопультимональні вузли. Рентгенологічно корені розширені, горбисті, поліциклічні, ознаки перифокального запалення.

гострий та підгострий початок туберкульозу з вираженим синдромом інтоксикації та, як правило, малосимптомний перебіг саркоїдозу; переважно вузликовий патерн дисемінації при саркоїдозі з розподілом найчастіше у передніх та зовнішніх сегментах легень та нерівномірні, з перифокальним запаленням осередкові висипання переважно у задніх сегментах при туберкульозі; позитивна або різко позитивна реакція на туберкулін у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Непростим завданням є диференційна діагностика саркоїдозу легень з ЛКЛ — рідкісною формою лімфогеного метастазування злоякісних пухлин у легені з двосторонньою прикореневою лімфаденопатією без ураження та порушення архітекτονіки паренхіми (рис. 6.1).

Ключовими критеріями диференціального діагнозу є клінічні симптоми: безсимптомний перебіг саркоїдозу та швидкопрогресуюча задишка протягом тижнів або навіть днів у поєднанні з лихоманкою у хворих на ЛКЛ.

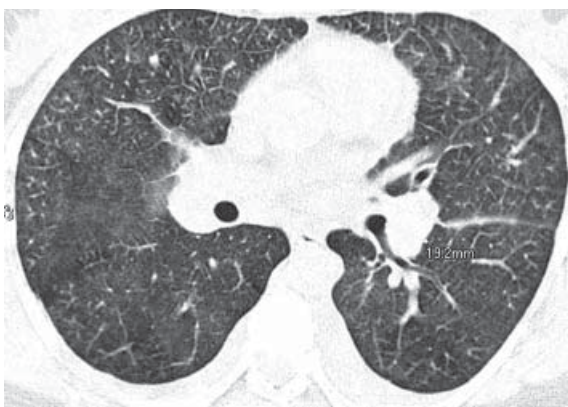


Рис. 6.1. Лімфогенний каціноматоз легень. КТ: двостороння симетрична прикоренева лімфаденопатія, що імітує саркоїдоз I стадії

Важливим диференціально-діагностичним радіологічним симптомом ЛКГ є рівномірне потовщення міждолькових перегородок (рис. 6.2).

Діагноз саркоїдозу потребує повного анамнезу, даних фізикального обстеження та, за можливістю, проведення додаткових тестів, щоб виключити інші гранульоматозні хвороби.

Диференційний діагноз передбачає розгляд можливих гранульоматозних процесів інфекційної та неінфекційної природи.

Туберкульоз (ТБ) та атипіві мікобактеріальні інфекції можуть імітувати саркоїдоз. У зв'язку з цим проведення квантиферонового тесту та шкірних проб на гіперчутливість до антигенів ТБ-інфекції рекомендується як стандартний підхід у пацієнтів з підозрою на саркоїдоз, особливо в осіб, які проживають у районах, ендемічних з ТБ. Грибкову інфекцію (наприклад, гістоплазмоз) також слід розглядати як альтернативний діагноз.

Необхідність проведення інших додаткових тестів на інфекційні та неінфекційні фактори визначається на основі клінічних та рентгенологічних даних.

Гіперсенситивний пневмоніт та хронічна берилієва хвороба повинні розглядатися у пацієнтів з історією впливу професійних чи екологічних факторів, пов'язаних із цими хворобами.

Хоча аналіз рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) недостатній для встановлення специфічного діагнозу якогось інтерстиційного захворювання легень, БАЛ може бути корисним для виключення інфекції, злоякісного новоутворення або ідентифікації клітинних патернів, характерних для еозинофільного або гіперсенситивного пневмонітів.

У диференційній діагностиці необхідно також враховувати саркоїдозоподібні гранульоматозні реакції, описані при багатьох клінічних станах, пов'язаних з різними медикаментозними впливами, включаючи імунотерапевтичні засоби.

У пацієнтів із загальним варіабельним імунним дефіцитом можуть розвиватися неказеозні гранульоми в

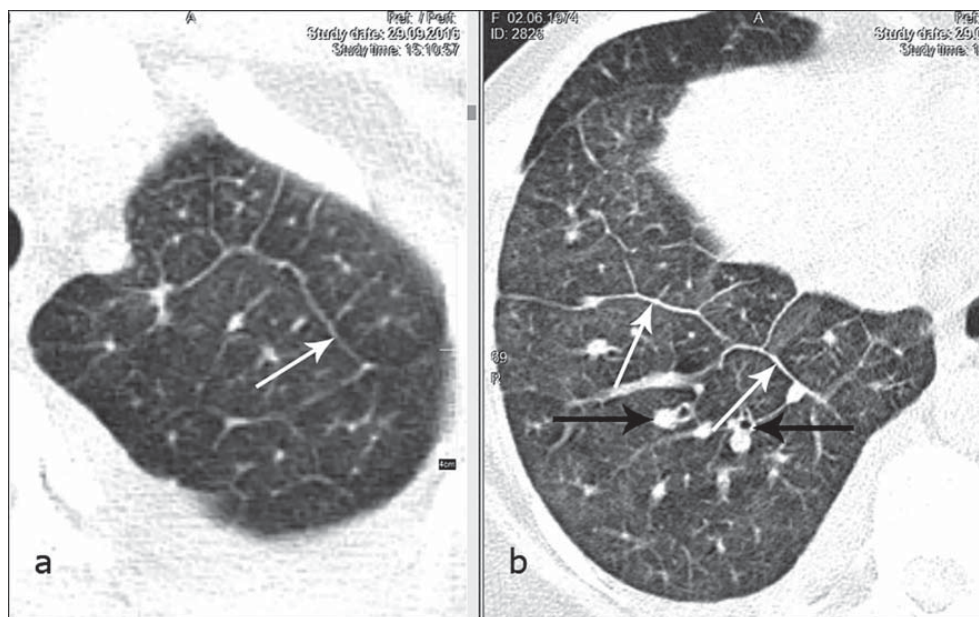


Рис. 6.2. КТ: аксіальні зрізи на рівні верхівок (а) та базальних сегментів (б). ЛКЛ: рівномірне потовщення міждолькових перегородок (білі стрілки), стінок бронхів та артерій (чорні стрілки)

лімфоїдних та інших органах, описані як гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиційна хвороба легень, що імітує мультиорганний саркоїдоз. Гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиційна хвороба легень внаслідок загального варіабельного імунodefіциту повинна бути запідозрена у пацієнтів з очевидним саркоїдозом, які мають гіпогаммаглобулінемію, історію рецидивуючих синопульмональних інфекцій, аутоімунні захворювання або спленомегалію.

6.1 Формула діагнозу

У побудові діагнозу провідним є нозологічний принцип, згідно з яким діагноз повинен містити назву певної хвороби, передбачену чинною класифікацією.

1. Формула діагнозу включає етіологічний, патогенетичний, морфологічний та функціональний компоненти. Однак враховуючи те, що етіологія та патогенетичні особливості окремих форм і варіантів перебігу саркоїдозу не встановлені, діагноз цього захворювання складається тільки з двох компонентів — морфологічного, що відображає сутність та локалізацію основних патоморфологічних змін в органах і тканинах, та функціонального, що містить інформацію про пов'язані з хворобою порушення фізіологічних функцій.

У зв'язку з тим, що саркоїдоз є мультисистемним захворюванням, діагноз, мабуть, повинен починатися з назви хвороби (саркоїдоз), а далі, через двокрапку, повинні бути перераховані ураження інших органів та систем. Однак враховуючи те, що ураження легень зустрічається у 95 % випадків і має специфічні епідеміологічні та клінічні особливості, саркоїдоз легень умовно розглядається як окрема форма захворювання, що має індивідуальний код у Міжнародній класифікації хвороб (D86.0 — саркоїдоз легень).

У зв'язку з вищевикладеним діагноз саркоїдозу формулюється відповідно до рентгенологічної класифікації ATS/ERS/WASOG (1999):

Саркоїдоз легень, I стадія...

Саркоїдоз легень, II стадія...

2. Діагноз має найважливіше значення для медичної практики, оскільки є обґрунтуванням вибору методів лікування. Тому формула діагнозу повинна включати не лише локалізацію та масштаби ураження органу, а й характер перебігу хвороби, його динаміку у процесі терапії. У зв'язку з цим діагноз, встановлений на першому візиті пацієнта, повинен містити визначення «вперше діагностований саркоїдоз», яке підкреслює, що з цього моменту стартує період спостереження/лікування хворого та починається відлік термінів глюкокортикостероїдної або імуносупресивної терапії (за наявності показань):

Саркоїдоз легень, II стадія, вперше діагностований ...

На наступних візитах замість визначення «вперше діагностований» необхідно вказати характер динаміки перебігу захворювання — фаза регресії, фаза стабілізації, фаза прогресування, фаза клінічної ремісії:

Саркоїдоз легень, III стадія, фаза стабілізації...

3. Функціональний компонент діагнозу включає відомості про можливий бронхообструктивний синдром і наявність респіраторної недостатності (РН) із зазначенням ступеня за шкалою MRC, а у хворих на саркоїдоз IV стадії за наявності набряків — хронічного легеневого серця: *Саркоїдоз легень, II стадія, фаза стабілізації, РН, MRC 1. Саркоїдоз легень, IV стадія, дифузний пневмосклероз, РН, MRC 3, хронічне легеневе серце.*

4. У сучасній медицині вже майже не використовуються епонімічні назви хвороб та синдромів. У 1948 році на Міжнародній конференції з саркоїдозу у Вашингтоні було прийнято рішення відмовитися від епонімічної назви саркоїдозу — «хвороба Беньє-Бека-Шауманна». Разом з тим, досі в діагнозі саркоїдозу двостороння прикоренева лімфаденопатія у поєднанні з вузлуватою еритемою та суглобовим синдромом використовується епонімічний термін «синдром Лефрена». При всій повазі до заслуг Свена

Лефгрена, вказану форму саркоїдозу можна іменувати, наприклад, так:

Саркоїдоз легень, I стадія, вузлувата еритема, артрит лівого гомілковостопного суглоба, фаза регресії.

Необхідно відзначити, що гострий дебют захворювання часто помилково розцінюють як гострий перебіг, включаючи цей термін у формулу діагнозу. Підвищення температури тіла, гострі симптоми вузлуватої еритеми та суглобового синдрому зникають, як правило, протягом двох тижнів, а регресія гранульоматозного процесу у лімфатичних вузлах розтягується на місяці. У зв'язку з цим гострий початок захворювання має бути описаний в історії хвороби та не вказуватись у діагнозі.

7. ЛІКУВАННЯ

У таблиці 7.1 представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз.

Перше повідомлення про успішне застосування ГКС у хворих на саркоїдоз опубліковано Israel N. L. et al. в 1954 році. Системні ГКС і досі залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях, результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції та дифузії під впливом кортикостероїдів. У середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) приймають лікування з використанням ГКС.

7.1. Загальні принципи ГКС-терапії

Детальне вивчення клінічної значущості гормонів кори надниркових залоз, яке почали Edward Calvin Kendall і Tadeus Reichstein, було продовжено тільки після того, як Philip Hench в кінці 40-х років звернув увагу на поліпшення перебігу ревматоїдного артриту при жовтяниці і вагітності. У 1950 році всі троє стали лауреатами Нобелівської премії за «... відкриття щодо гормонів кори надниркових залоз, їх структури і біологічних ефектів».

В даний час до ГКС відносяться як природні гормони кори надниркових залоз з переважно глюкокортикоїдною функцією — кортизон і гідрокортизон (кортизол), так і їх синтезовані аналоги — преднізолон, метилпреднізолон та ін., включаючи галогеновані (фторовані) похідні — триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон та ін.

На сучасному етапі використовуються переважно синтетичні молекули, які мають виражену протизапальну і імуносупресивну дію при слабкій мінералокортикоїдній активності. Залежно від періоду напіввиведення розрізняють препарати короткої (гідрокортизон), середньої (преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон) і тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон) (табл. 7.2). Біологічний період напіввиведення відображає тривалість впливу на тканини-мішені і приблизно корелює з протизапальною активністю.

7.1.1. Біологічна дія ГКС

Відповідно до сучасних уявлень, розрізняють два механізми дії ГКС — геномний і негеномний.

Геномний механізм дії реалізується шляхом зв'язування ГКС з цитоплазматичним рецептором і проник-

Таблиця 7.1

Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

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

нення цього комплексу в ядро клітини. Активованій комплекс «ГКС-рецептор» з'єднується з ДНК і стимулює утворення інформаційної РНК. В результаті трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки. Одним із найважливіших є ліпокортин, який пригнічує фермент фосфоліпазу A2 і тим самим пригнічує синтез простагландинів і лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. В даний час в якості найважливішого ініціатора запальної реакції розглядають також монооксид азоту (NO). ГКС зменшують продукцію оксиду азоту шляхом пригнічення активності ферменту NO-синтетази. Для прояву повного геномного ефекту ГКС необхідно не менше 30 хвилин, причому ефект спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі.

На відміну від геномних, негеномні ефекти глюкокортикоїдів є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії з біологічними мембранами і / або стероїд-селективними мембранними рецепторами. Негеномні ефекти ГКС розвиваються під впливом більш високих дозувань і проявляються через кілька секунд або хвилин. Негеномний протизапальний ефект глюкокортикоїдів пов'язують зі стабілізацією лізосомальних мембран, зменшенням проникності клітинних мембран, зниженням капілярної проникності і локального кровотоку в ділянках запалення, зниженням здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, пригніченням міграції та акумуляції лейкоцитів у вогнищі запалення, гальмуванням росту фібробластів, придушенням синтезу колагену і т.п.

З практичної точки зору необхідно відзначити, що препарати ГКС розрізняються відносно реалізації геномних і негеномних ефектів. Однак слід пам'ятати, що негеномна дія препарату починає проявляється в дозі понад 30 мг преднізолонового еквіваленту і неухильно зростає з підвищенням дози. Навпаки, геномні ефекти розвиваються при мінімальних дозах, тобто менше 7,5 мг преднізолонового еквіваленту, зростають у міру досягнення 100 мг преднізолонового еквіваленту на добу, і надалі залишаються стабільними. При застосуванні ГКС в дуже високих дозах — 250 мг преднізолонового еквіваленту на добу (пульс-терапія) ключова роль у досягненні потужного і швидкого терапевтичного ефекту належить саме негеномним ефектам.

Таблиця 7.2

Загальна характеристика ГКС

Препарат	Порівняльна протизапальна активність	Затримка натрію	Еквівалентна доза (мг)	Біологічний період напіввиведення в тканинах (год)
Короткої дії				
Гідрокортизон	1	2+	20	8–12
Кортизон	0,8	2+	25	8–12
Середньотривалої дії				
Преднізон	4	1+	5	12–36
Преднізолон	4	1+	5	12–36
Метилпредні-золон	5	0	4	12–36
Триамцинолон	5	0	4	18–36
Тривалої дії				
Бетаметазон	20–30	0	0,6	36–54
Дексаметазон	20–30	0	0,75	36–54

7.1.2. Дози системних ГКС

Згідно з рекомендаціями Європейського Симпозіуму з глюкокортикостероїдної терапії (2001), пропонується використовувати наступну градацію доз системних ГКС:

- низькі дози $\leq 7,5$ мг на добу
- середні дози $> 7,5$ мг ≤ 30 мг на добу
- високі дози > 30 мг ≤ 100 мг на добу
- дуже високі дози > 100 мг на добу
- пульс-терапія ≥ 250 мг на добу одноразово або протягом декількох днів

Всі дозування представлені в еквіваленті за преднізолоном. Використання преднізолонового еквіваленту обумовлено історично — саме цей препарат був першим синтетичним ГКС, введеним в клінічну практику. Запропонована градація доз заснована на різного ступеню насиченні ГКС-рецепторів, враховує частоту розвитку і вираженість побічних ефектів, а також негеномні ефекти, які починають проявлятися в дозі понад 100 мг за преднізолоновим еквівалентом.

7.1.3. Системна терапія ГКС

Зазвичай препарати ГКС призначають щодня, в дозі, відповідній активності патологічного процесу. Надалі доза поступово знижується до повної відміни препарату або переходу на підтримуючу дозу. За необхідності системного прийому кортикостероїдів перевага віддається пероральному. Існуючі в ін'єкційних формах ГКС при внутрішньом'язовому і, особливо, внутрішньовенному введенні швидко метаболізуються в організмі, у зв'язку з чим їх дія короточасна і, в більшості випадків, недостатня для проведення тривалого лікування. Для отримання еквівалентного, який можна порівняти з пероральним прийомом, лікувального ефекту, при парентеральному довелось б вводити дози в 2–4 рази більші і використовувати часті ін'єкції.

Для індукції ремісії і контролю патологічного процесу нерідко призначають високі дози кортикостероїдів, так звана терапія придушення. У типових випадках для цих цілей вибирають дозу ГКС з розрахунку 1 мг преднізолону на кілограм маси тіла на добу всередину. Цю дозу препарату поділяють на 2 прийоми — 2/3 добової дози вранці та 1/3 в день до полудня, відповідно до циркадних ритмів синтезу ендогенного кортизолу. У ряді випад-

ків, при високій активності запального процесу, дворазового прийому недостатньо і добову дозу ділять на 3 прийоми (2/3 вранці, 1/6 в день і 1/6 ввечері).

Подібний режим застосовують зазвичай до ліквідації основної симптоматики захворювання (в середньому 2–3 тижні). Потім починають поступове зниження дози кортикостероїдів, причому зменшувати дозу починають з останньої порції препарату. Поступово переходять на одноразовий прийом гормонального препарату вранці. У більшості випадків терапія, спрямована на індукцію ремісії, в короткі терміни призводить до помітного терапевтичного ефекту.

Для проведення тривалого лікування ГКС оптимальним препаратом є метилпреднізолон. Він має найкращу переносимість, в меншій мірі викликає атрофію шкіри і м'язів, рекомендований у пацієнтів з надмірною масою тіла, артеріальною гіпертензією і психічними порушеннями. Наявність метильної групи в молекулі забезпечує безпеку щодо гастроінтестинальних ускладнень. Препарати групи триамцинолону і дексаметазону бажано застосовувати лише короточасно при загостренні процесу або при непереносимості преднізолону і метилпреднізолону. Введення молекули фтору в синтетичні ГКС (дексаметазон, бетаметазон) значно підвищило їх протизапальний ефект, але погіршило профіль безпеки. Дексаметазон і бетаметазон значно пригнічують функцію кори надниркових залоз, у більшій мірі сприяють збільшенню маси тіла, розвитку остеопорозу, артеріальної гіпертензії, пептичних виразок, ускладнень з боку шкіри. Триамцинолон не має переваг перед метилпреднізолоном і преднізолоном, але достовірно частіше викликає аміотрофію, кушингоїд і психічні порушення.

7.1.4. Тактика зниження дози і відміни ГКС

Найкраща методика відміни ГКС — поступове зниження дози гормонів. При цьому створюються умови для відновлення функціональних можливостей гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Необхідно дотримуватися наступних принципів.

- До зниження дози ГКС приступають у той період, коли досягнуто клініко-лабораторне поліпшення або певний терапевтичний ефект.

- Режим зниження дози і відміни ГКС залежить від тривалості прийому і від вихідної дози препарату. При курсі від декількох тижнів до декількох місяців допустимо зниження дози на 2,5 мг кожні 3–5 днів. При більш тривалому застосуванні необхідно знижувати дозу більш повільно — на 2,5 мг кожні 10–14 днів. Чим вище вихідна доза ГКС, тим швидше можуть бути темпи зниження. При досягненні середньої дози ГКС, темп зниження сповільнюється. Особливу обережність слід дотримуватися при зниженні добової дози менше 10 мг.
- Короткочасна ГКС-терапія (до 10 діб) може не викликати значного пригнічення кори надниркових залоз, в зв'язку з цим можлива швидка відміна гормонального препарату.

При необхідності проведення тривалої підтримуючої терапії, визначають мінімальну підтримуючу дозу. Мінімальною підтримуючою дозою є та доза ГКС, при якій контролюється перебіг патологічного процесу, зберігається досягнутий адекватний клінічний ефект і відсутнє погіршення клінічного стану. Краще, якщо мінімальна підтримуюча доза в істинному розумінні є мінімальною (2,5–5 мг). Якщо ж вона становить 15–20 мг на добу, необхідний пошук оптимальних рішень.

7.1.5. Моніторинг побічних дій ГКС-терапії

При проведенні ГКС-терапії проблема полягає в тому, що позитивний ефект лікування стає очевидним негайно, а побічні ефекти проявляються пізніше. З метою більш безпечного застосування ГКС в повсякденній клінічній практиці в 2007 році групою експертів під егідою EULAR був розроблений ряд рекомендацій. Згідно з цими рекомендаціями, при лікуванні ГКС необхідно проводити моніторинг показників маси тіла, артеріального тиску, внутрішньоочного тиску, рівня ліпідів і глюкози в крові, наявності набряків, задишки.

Необхідний контроль ГКС-індукованого остеопорозу. Відомо, що втрата кісткової маси в хребті спостерігається навіть при прийомі 7,5 мг преднізолону на добу і розвивається найшвидше на першому році лікування. При початковій терапії ГКС в дозі $\geq 7,5$ мг за преднізолоном на добу терміном більше 3 місяців, необхідно призначати препарати кальцію (1500 мг елементарного кальцію) і вітаміну D (800 МО) щодня. Дослідження мінеральної щільності кістки рекомендується проводити щорічно при тривалій ГКС-терапії, а при наявності клінічних показань — частіше. Однак такі добавки не запобігають повною мірою викликаному ГКС остеопорозу, на відміну від бісфосфонатів, які є кращими в цьому відношенні.

7.2. ГКС терапія хворих на саркоїдоз легень

У національному документі «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014» [52] викладено показання для призначення препаратів першої лінії терапії.

ГКС не показані в наступних випадках:

- При первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії за відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень.

Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. За відсутності динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпах регресії призначається гідроксихлорохін.

При прогресуванні (збільшення лімфовузлів, перехід в II стадію, збільшення ділянок паренхіматозного ураження) призначається ГКС-терапія.

- При гострому дебюті хвороби за типом синдрому Лефгрена призначаються симптоматичні засоби (нестероїдні протизапальні препарати).

При відсутності регресії таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС в середніх дозах (зазвичай 0,3 мг/кг на добу в перерахунку на преднізолон перорально) на 1 місяць з подальшим поступовим зниженням дози аж до відміни.

ГКС-терапія призначається:

- При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами ураженнями серця, ЦНС, очей.
- При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.
- При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легень.

У хворих на саркоїдоз IV стадії основними проявами є легенева недостатність і хронічне легеневе серце, що потребують відповідної специфічної терапії.

Дози та режими ГКС-терапії

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

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у перерахунку на преднізолон, протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,25 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

При відсутності ознак регресії через 3 місяці лікування необхідний аналіз можливих причин відсутності ефекту з прийняттям рішення щодо проведення додаткових диференціально-діагностичних досліджень або призначення препаратів другої лінії.

Найкращим препаратом з групи глюкокортикостероїдів є метилпреднізолон (МП), що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза МП становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця — 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця — 0,1 мг/кг.

При саркоїдозі з ураженням серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза МП становить 0,8 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижують до 0,4 мг/кг – до кінця 3-го місяця, до 0,2 мг/кг — до кінця 6-го місяця та до 0,1 мг/кг (підтримуюча доза) — до кінця 9-го місяця.

Добову дозу препарату розділяють на 2 прийоми – 2/3 добової дози вранці, 1/3 добової дози до полудня у відповідності із циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

ГКС-терапію комбінують з призначенням препаратів калію, а за відсутності гіперкальціємії — препаратів кальцію.

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічної ремісії, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними КТ органів грудної порожнини. Після досягнення фази клінічної ремісії ГКС-терапія МП в дозі 0,1 мг/кг/добу повинна тривати не менше 3 міс.

З метою своєчасного виявлення рецидивів протягом першого року після закінчення лікування пацієнт повинен бути обстежений з використанням КТ органів грудної порожнини двічі з інтервалом в 6 міс, протягом другого року — 1 раз через 12 міс.

Хворі саркоїдозом І стадії, у яких наступила спонтанна регресія, повинні обстежуватися з використанням РГ органів грудної порожнини в ті ж терміни від моменту встановлення факту клінічного вилікування.

Відповідно до рекомендацій Statement on sarcoidosis (1999), хворих з одного разу виявленим саркоїдозом рекомендується спостерігати довільно.

Протипоказання до призначення ГКС

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, тяжка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, тромбоемболії, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром.

Серйозні побічні ефекти ГКС

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, відносяться: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунка і кишківника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менингізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома.

Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну. Абсолютна резистентність (спостерігається рідко) означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) за наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

У випадках резистентності або серйозних побічних ефектів ГКС призначаються препарати другої лінії терапії — імуносупресанти (метотрексат).

В середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії (12,4 %) потрібне 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.

На рисунку 7.1 представлено розподіл хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень в залежності від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних ефектів препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

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

Однак це не означає, що всіх пацієнтів із позитивними результатами терапії слід віднести до назавжди вилікуваних – вивчення віддалених результатів ГКС-терапії показало високу частоту рецидивів захворювання, які в даний час є однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень. Частота рецидивів саркоїдозу коливається від 13 до 75 % залежно від досліджуваної популяції, за нашими даними – у 51,8 % випадків. Рецидиви зазвичай виникають у першому півріччі після закінчення терапії.

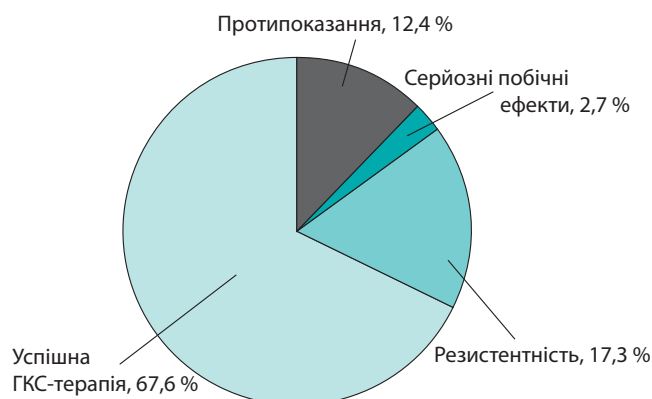


Рис. 7.1. Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень (n = 185)

Таким чином, недостатня ефективність багатомісячної ГКС-терапії, пов'язаної з погіршенням якості життя у зв'язку з побічними ефектами глюкокортикостероїдів, і висока частота рецидивів після її закінчення вимагали додаткового аналізу співвідношення «ризик/користь» глюкокортикостероїдної терапії саркоїдозу.

У зв'язку з цим у 2021 році опубліковано звіт цільової групи (Task force report) ERS "ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis", в якому визначено абсолютно нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз.

В обґрунтуванні автори зазначають, що згодом відбулося зрушення акценту у питанні про те хто, коли і чим має лікувати пацієнтів із саркоїдозом. Рішення про те, кого з пацієнтів і коли необхідно лікувати від саркоїдозу, залежить від двох основних факторів: ризику смерті або органної недостатності та погіршення якості життя (ЯЖ).

Легеневі та серцеві розлади є найчастішими причинами смерті від саркоїдозу.

Основним принципом лікування пацієнтів із легеневим саркоїдозом 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 ГКС та інших видів терапії.

Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) або легенева гіпертензія (ЛГ) є основною причиною смертності, пов'язаної з саркоїдозом, і становить ризик довічної непереносимості фізичного навантаження. В Японії, де ураження серця зустрічається частіше, ніж у інших країнах світу, кардіальний саркоїдоз залишається основною причиною смерті.

Багато пацієнтів страждають від погіршення ЯЖ через задишку, біль у грудях, кашлю і, у різних випадках, нездужання, стомлюваності та артралгії.

Високий ризик інвалідності, смертності та зниження ЯЖ включає також пацієнтів зі зниженням форсованої життєвої ємності легень (FVC), дифузійної здатності легень (DLCO), помірним та важким легеневим фіброзом або прекапілярною легеневою гіпертензією.

При надходженні пацієнти зазвичай виконують функціональні легеневі тести (PFT) з вимірюванням форсованої життєвої ємності легень (FVC), обсягу форсованого видиху за першу секунду (FEV₁) і дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (DLCO). Проводиться РГ ОГП та, у пацієнтів з клінічно значущим легеневим саркоїдозом, КТБРЗ. У деяких випадках показник 6-хвилинного тесту з ходьбою (6MWD) може бути знижений через легеневі або серцеві захворювання, ураження м'язів або підвищену стомлюваність.

Ехокардіографія може бути показана пацієнтам з хронічною непереносимістю фізичного навантаження або підозрою на легеневу гіпертензію.

Загальні цілі лікування полягають у досягненні або регресії захворювання, або короткострокового періоду стабілізації (коли процес незворотний) при використанні більш високих доз ГКС з переходом до мінімальної довгострокової дози, необхідної для стабілізації саркоїдозу.

Організація лікування зазвичай ґрунтується як на структурних змінах (РГ та КТБРЗ ОГП), так і на змінах легеневої функції (спірометрія, DLCO). Ураження легень саме

по собі не є показанням до лікування, але велике ІЗЛ чи легеневий фіброз обумовлюють підвищений довгостроковий ризик респіраторної недостатності.

Оскільки КТБРЗ є дорогим і пов'язаним з променевим навантаженням, її застосування слід розглядати в кожному конкретному випадку. FVC та DLCO, шкала Борга для оцінки задишки та 6MWD можуть допомогти в оцінці функціональних змін.

У звіті чітко визначено мету лікування хворих на саркоїдоз легень – мінімізація ризику інвалідності, смерті через ураження легень або зниження ЯЖ в балансі з ризиком супутньої патології та зниженням якості життя, зумовлених побічними ефектами терапії.

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 керівництві представлені основні критерії високого ризику (поширений інтерстиційний процес, виражений фіброз легень, легенева гіпертензія, клінічні симптоми, порушення легеневої вентиляції та дифузії) та перераховані інструменти оцінки — РГ та КТ легень, легеневі функціональні тести PFT, DLCO; SaO₂, 6MWD, різні шкали оцінки ЯЖ, задишки, втоми.

Але разом з тим у звіті відсутні кількісні критерії оцінки ступеня ризику при використанні цих показників (наприклад, наскільки мають бути знижені FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, DLCO у відсотковому відношенні до належних величин, SaO₂, 6MWD, показники кількісної оцінки задишки, якості життя, щоб пацієнта можна було зарахувати до групи високого ризику?). На наш погляд, це створює труднощі та зайву свободу вибору рішень для практикуючого пульмонолога.

У керівництві надано 11 рекомендацій щодо лікування хворих на саркоїдоз, з них вісім – відносяться до екстраторакальних форм захворювання, три — присвячені саркоїдозу легень. До останніх відносяться:

1. Для нелікованих пацієнтів саркоїдозом з великим залученням легень, схильних до високого ризику майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, ми рекомендуємо лікування ГКС для поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (сильна рекомендація, низька якість доказів).
2. Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, які лікувалися ГКС і мають продовження захворювання або неприйнятні побічні ефекти ГКС, ми пропонуємо лікування метотрексатом для поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).
3. Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком смерті або постійної інвалідності від саркоїдозу в майбутньому, тих, хто лікувався ГКС або іншими імунодепресантами та має продовження захворювання, ми пропонуємо лікування інфліксимабом для поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (умовна рекомендація, низька якість доказів).

На рисунку 7.2 представлена схема, яка ілюструє нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз легень. Ця схема є поєднанням рекомендацій цього керівництва та описом сучасної практики членів цільової групи в ситуаціях, коли не було достатньо доказів, необхідних для створення рекомендацій, або з питань, з яких систематичний огляд літератури не проводився. Необхідно звернути увагу, що інформація, що відображається як поточна практика (білим кольором) не може розглядатися як рекомендація для клінічної практики. Аббревіатури: JAK — Янус-кінази інгібітор.

Якщо уважно розглянути подані рекомендації щодо лікування хворих на саркоїдоз легень, то можна зробити висновок, що вони істотно не відрізняються від алгоритму лікування, викладеного в Положенні ATS, ERS та WASOG «Statement on Sarcoidosis» 1999 року та національному клінічному протоколі «Саркоїдоз» (2014). А саме: пацієнтам з вперше виявленим саркоїдозом легень призначають препарати першої лінії терапії — ГКС, при їх неефективності або серйозних побічних ефектах застосовуються препарати другої лінії — імуносупресанти (метотрексат), неуспішна імунотерапія вимагає призначення препаратів третьої лінії — антицитокінові засоби (інфліксимаб)

Відмінність становлять лише формулювання показань до лікування. Якщо раніше показаннями для лікування були клінічні симптоми, порушення легеневої вентиляції та дифузії, то тепер ці симптоми та порушення

позначили як ризик смерті у майбутньому, інвалідності та доповнили оцінкою якості життя.

Системні ГКС, без урахування численних протипоказань, високої частоти побічних ефектів, безсумнівно, є ефективними препаратами в оцінці найближчих результатів. Разом з тим вивчення віддалених результатів ГКС-терапії показало високу частоту рецидивів захворювання, які в даний час є однією з найбільш гострих проблем у веденні хворих на саркоїдоз легень. Важливо те, що одним із факторів ризику, пов'язаних з високою частотою рецидивів саркоїдозу, з невстановлених причин є саме тривале застосування ГКС.

Необхідно відзначити, що рецидивуючий перебіг саркоїдозу легень є однією з основних причин розвитку поширеного фіброзу легень, респіраторної недостатності та легеневої гіпертензії, що становить високий ризик інвалідності та смертності в майбутньому.

Проблема незадовільних віддалених результатів ГКС-терапії є основною причиною підвищеної уваги до препаратів альтернативної терапії.

7.2. Імуносупресивна терапія метотрексатом хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС

Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком майбутньої смертності або постійної інвалідності від саркоїдозу, які лікувалися ГКС і мають продовження захворювання або неприйнятні побічні

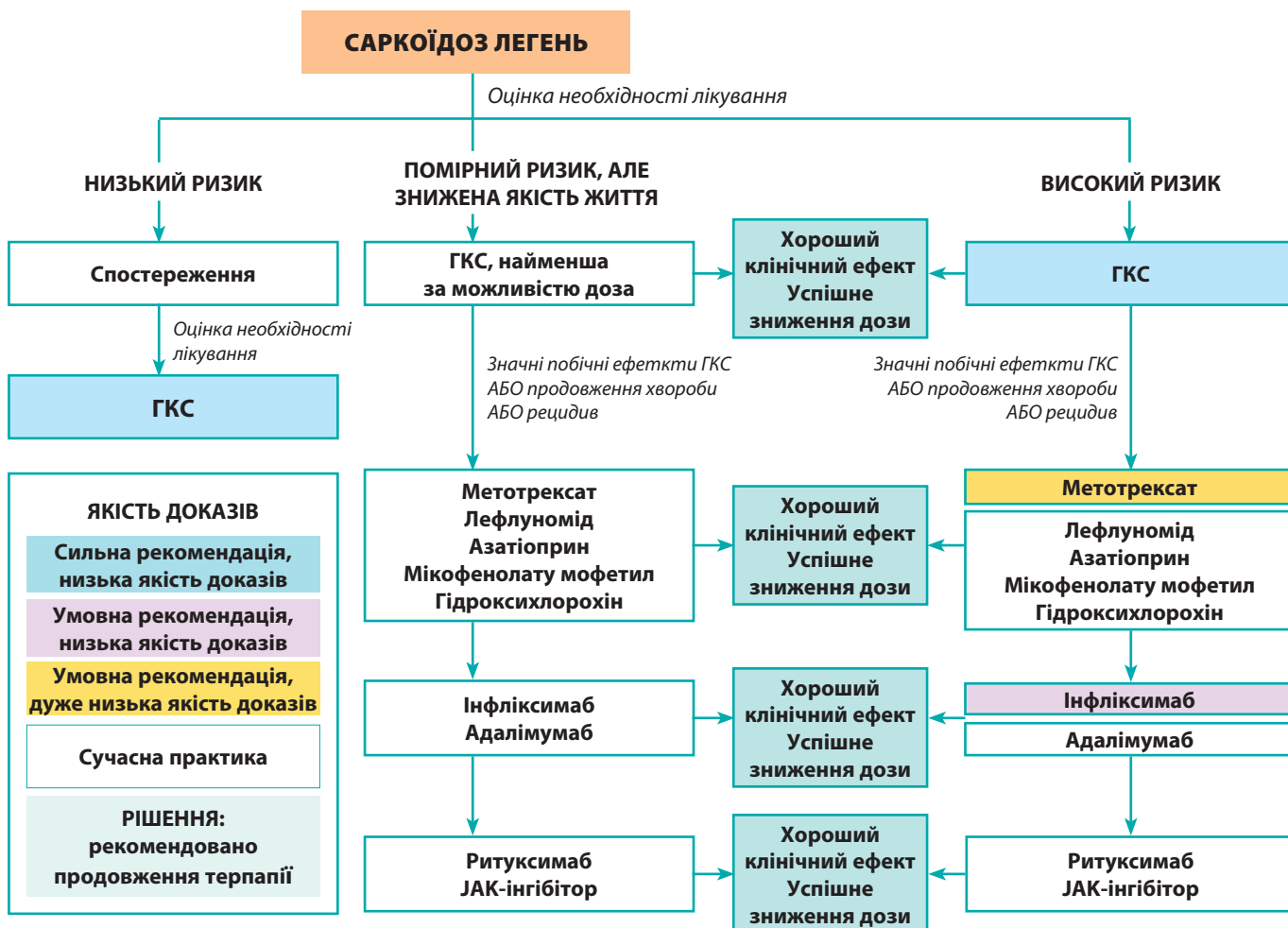


Рис. 7.2. Нові підходи до лікування хворих на саркоїдоз легень

ефекти глюкокортикостероїдів, керівництво ERS 2021 року рекомендує застосування метотрексату.

Метотрексат (MTX) відноситься до антиметаболітів. Препарат є антагоністом фолієвої кислоти, інгібуючи фермент дигідрофолатредуктазу, який необхідний для синтезу ДНК. Він є фазоспецифічною речовиною, основна дія якої направлена на S-фазу мітозу клітин. Тому найбільш ефективно він діє на активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні клітини, кістковий мозок, клітини плоду, епітелій шкіри, слизової оболонки ротової порожнини і кишківника, а також клітини сечового міхура. Оскільки проліферація злоякісних клітин вища, ніж у більшості нормальних клітин, MTX може сповільнювати проліферацію злоякісних клітин, не викликаючи при цьому незворотніх уражень нормальної тканини.

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

При саркоїдозі легень оптимальна тижнева доза MTX становить 15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. MTX у нижчих дозах (7,5–10 мг/тиж), як правило, малоефективний і може розглядатися як компонент комбінованої терапії з іншими препаратами.

Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, MTX може призначатися для довготривалого застосування, але якщо після 12 тижнів лікування ефекту немає, MTX слід відмінити. У разі досягнення терапевтичного ефекту лікування продовжують до досягнення клінічної ремісії, при цьому загальна тривалість лікування MTX визначається у кожному конкретному випадку індивідуально, але зазвичай не перевищує 6–9 місяців.

Найбільш поширені побічні ефекти MTX – лейкопенія і тромбоцитопенія, нудота і інші шлунково-кишкові розлади, іноді пошкодження слизової оболонки рота (виразковий стоматит). Ці побічні реакції зазвичай зворотні і зникають приблизно через 2 тижні після зниження дози MTX або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосування фоліату кальцію. До інших часто виникаючих побічних реакцій відносяться нездужання, підвищена стомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення і зниження імунітету.

Найбільш серйозними побічними ефектами MTX є пригнічення кісткового мозку, гепатотоксичність і пневмоніт.

Помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ зустрічається у 30 % хворих, які приймають метотрексат. Вони можуть нормалізуватися без припинення лікування. Для зменшення гепатотоксичної дії рекомендується застосування парентеральної лікарської форми MTX, що забезпечує поступове підвищення концентрації препарату в крові та у такий спосіб виключає одномоментну дію на печінку повної дози препарату. Під час лікування кожні 4–6 тижнів слід вимірювати активність трансаміназ.

Серйозна цитопенія у хворих, які отримують низькі дози метотрексату, буває рідко. Цитотоксичний ефект на кістковий мозок більш виражений у хворих з супутньою

нирковою недостатністю, анемією, у пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні засоби, при низькому рівні фолатів в крові, неадекватному резерві кісткового мозку.

Аналіз крові з лейкоцитарною формулою і підрахунком тромбоцитів слід проводити протягом перших 2-х тижнів від початку лікування метотрексатом, кожні 4–6 тижнів при продовженні лікування.

При підвищенні рівня АлАТ більш ніж утричі порівняно з нормою, зменшення кількості лейкоцитів до $3,5 \times 10^9/\text{л}$ і нижче, тромбоцитів до $100 \times 10^9/\text{л}$ і нижче, дозу MTX слід зменшити на 30 %. Цього, як правило, достатньо для відновлення показника АлАТ та клітинного складу крові.

У випадках MTX-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів слід розглянути можливість розподілу пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальну дозу MTX буде прийнято протягом 12 год.

Застосування фолієвої кислоти з метою профілактики побічних ефектів MTX не підтримується більшістю фахівців, оскільки MTX з механізмом дії є антагоністом фолієвої кислоти. У зв'язку з цим їхнє спільне застосування може призвести до нівелювання терапевтичного ефекту MTX.

У 2013 році експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних розладів (WASOG) були опубліковані рекомендації щодо застосування метотрексату (MTX) у хворих на саркоїдоз «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». Оскільки до моменту опублікування рекомендацій (2013) в літературі були представлені результати тільки одного невеликого рандомізованого дослідження і поодинокі відомості про спостережні дослідження, рекомендації були розроблені в основному на підставі даних опублікованих серій спостережень та думок експертів з саркоїдозу, які заповнили відповідний опитувальник.

З того часу були проведені дослідження з вивчення ефективності та безпеки MTX у хворих на саркоїдоз легень (Goljan-Geremek A., et al., 2014; Vizek A.A., et al., 2020; в тому числі великі ретроспективні (Fang C., et al., 2019; Baughman R.P., et al., 2020).

У 2021 році в журналі «Diagnostics» (Basel) були опубліковані результати порівняльного дослідження ефективності та безпеки MTX і МП в оцінці найближчих і віддалених результатів у 143 хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень, що проведено в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (Київ). Аналіз результатів показав, що імуносупресивна терапія MTX (10–15 мг/тиждень) достовірно не відрізняється від ГКС-терапії МП за частотою випадків успішного завершення лікування. Однак при використанні MTX значно знижується частота резистентності до лікування й частота рецидивів.

У зазначених вище роботах представлені досить переконливі докази ефективності і безпеки MTX, що створює підстави для застосування MTX як препарату першої лінії терапії хворих на саркоїдоз легень.

У 2020 році в Нідерландах стартувало рандомізоване контрольоване дослідження (рівень доказів А) з оцінки ефективності MTX в порівнянні з преднізоном в якості терапії першої лінії хворих на саркоїдоз легень: PREDMETH. Основною кінцевою точкою цього дослідження буде зміна життєвої ємності легень (FVC) між вихідним рівнем і після 24 тижнів терапії. Крім того, будуть досліджені біомаркери крові, щоб знайти предиктори відповіді на терапію, прогресування і хронізації захворювання, а також для кращого розуміння механізму захворювання.

Підкреслюючи безперечну важливість нових підходів у визначенні показань до лікування хворих на саркоїдоз легень, заснованих на аналізі ступеня ризику інвалідності та смертності та оцінки ЯЖ, вважаємо, що рекомендацію препаратів ініціальної терапії бажано зробити після отримання результатів рандомізованого контрольованого дослідження PREDMETH.

7.3. Комбіноване застосування MTX і МП у хворих з резистентністю до ГКС-терапії

Рекомендації WASOG щодо застосування MTX у хворих на саркоїдоз містять відомості про успішне застосування цього препарату в поєднанні з ГКС у відносно низьких дозах. Частково це пояснюється взаємопотенціюючим ефектом препаратів. Це стало передумовою для вивчення можливостей комбінованої терапії MTX і МП хворих на саркоїдоз з відносною резистентністю до ГКС-терапії, тобто у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП з 0,2 мг/кг/добу до підтримуючої (0,1 мг/кг/добу) за наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз.

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

Після досягнення клінічної ремісії з нормалізацією КТ-даних (зазвичай в період від 6 до 12 міс лікування) терапію MTX продовжували протягом 6 міс у дозі 10 мг/тиждень, а лікування МП — в режимі зниження дози на 2 мг кожні 10 днів до повної відміни.

Результати показали досить високу ефективність комбінованого лікування — у 70 % пацієнтів було досягнуто клінічну ремісію з нормалізацією КТ-даних. Разом з тим у 30 % хворих ефекту від проведеного лікування не спостерігалось, тобто у цих пацієнтів, поряд з відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до MTX, що є показанням для проведення антицитокинової терапії інфліксимабом.

7.4. Антицитокинова терапія інфліксимабом

Для пацієнтів з симптоматичним саркоїдозом легень, ризиком смерті або постійної інвалідності від саркоїдозу в майбутньому, тих, хто лікувався ГКС або іншими імунодепресантами та має продовження захворювання, ми пропонуємо лікування інфліксимабом для

поліпшення та/або збереження FVC та ЯЖ (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Інфліксимаб

За розробку технології отримання моноклональних антитіл Нільс Йерне (Niels Jerne), Георг Келер (Georges Köhler) і Сесар Мільштейн (Cesar Milstein) в 1984 році отримали Нобелівську премію. Це відкриття поклало початок нової ери в створенні діагностичних і лікувальних препаратів.

Зазвичай в організмі ссавців при введенні антигену продукуються поліклональні антитіла, тобто в сироватці імунізованих тварин містяться антитіла не проти однієї антигенної детермінанти (епітопи), а проти безлічі антигенних детермінант конкретного антигену. Більш того, ці антитіла належать не одному класу (або навіть підкласу), а є сукупністю антитіл різних класів.

Моноклональні антитіла відрізняються від поліклональних тим, що вони належать до одного класу імуноглобулінів (як правило, IgG) і за своєю специфічністю вони спрямовані проти однієї єдиної детермінанти конкретного складного антигену.

Фармакологічні препарати на основі моноклональних антитіл називають препаратами майбутнього. Вже в 2005 році в США були дозволені до використання в клініці 36 препаратів на основі моноклональних антитіл. Ще більше їх кількість проходить клінічні випробування.

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

Інфліксимаб застосовують у випадках неефективного лікування ГКС і цитотоксичними засобами.

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв впродовж не менше 2 годин. Разова доза — 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання.

Необхідно відзначити, що інфліксимаб, шляхом пригнічення активності TNF- α , має антигранульоматозну дію, у тому числі гальмує утворення та організацію туберкульозних гранулом, що може сприяти активації туберкульозної інфекції. Враховуючи несприятливу епідеміологічну обстановку в Україні щодо туберкульозу, це накладає суттєві обмеження щодо використання інфліксимабу в нашій країні. Крім того, віддалені результати застосування інфліксимабу свідчать про високу (> 60 %) частоту рецидивів після його застосування.

8. РЕФРАКТЕРНИЙ САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

Близько 9 % пацієнтів із саркоїдозом помирають від хвороби, при цьому основною причиною смертності є рефрактерність (несприйнятливості) до лікування, що

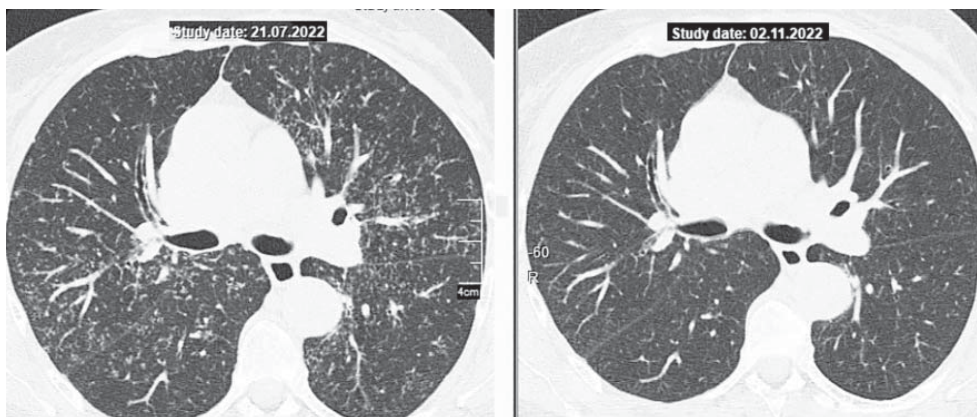


Рис. 8.1. Рефрактерний саркоїдоз легень. КТ ОГП пацієнтки Е. до та після проведення комбінованої терапії МТХ та ГХ

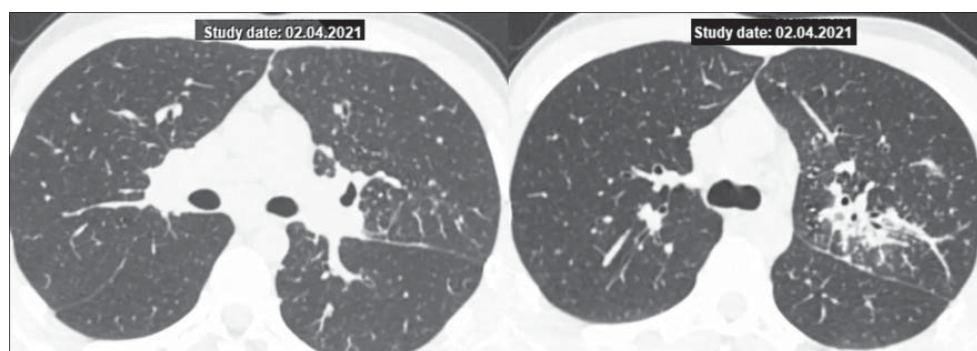


Рис. 8.2. Рефрактерний саркоїдоз легень. КТ ОГП пацієнта Г. після неуспішної монотерапії МТХ: ДПЛ, мікровузликова дисемінація з переважно перилімфатичним розподілом, ділянка консолідації паренхіми в третьому сегменті зліва вздовж бронхо-судинного пучка

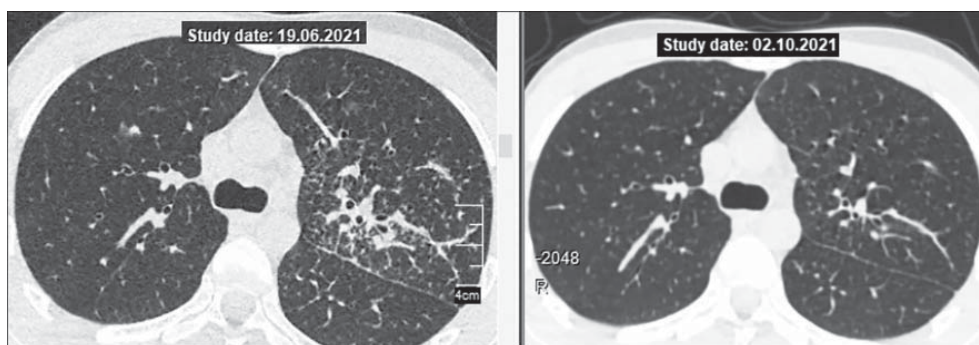


Рис. 8.3. Рефрактерний саркоїдоз легень. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після закінчення монотерапії МТХ; праворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ

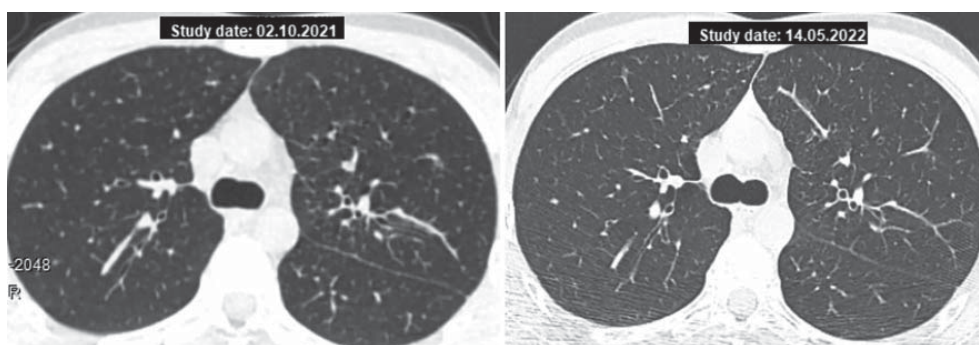


Рис. 8.4. Рефрактерний саркоїдоз легень. КТ ОГП пацієнта Г.: ліворуч — після 3-міс. комбінованої терапії МТХ та ГХ ; праворуч — після 7,5 міс. спостереження

призводить до розвитку прогресуючого легеневого фіброзу та тяжкої респіраторної недостатності. У зв'язку з цим група провідних спеціалістів у галузі терапії саркоїдозу запропонувала виділити цей варіант перебігу хвороби як пріоритетну проблему, що вимагає пошуку нових методів ведення хворих.

Загальноприйнятого визначення рефрактерного саркоїдозу не існує.

Т. El Jammal та співавт. (2020) пропонують вважати саркоїдоз рефрактерним, якщо ГКС та препарати другої лінії (MTX, азатіоприн, лефлуномід, протималарійні препарати або мікофенолата мофетил) недостатньо ефективні для досягнення клінічної ремісії при дозі ГКС більше за 10 мг/добу.

Враховуючи рекомендації ERS 2021 року, що передбачають лише MTX як препарат другої лінії, а також беручи до уваги необхідність етапу комбінованого лікування у випадках неефективності монотерапії, визначення Т. 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 перерахунку на преднізолон) і MTX, 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 MTX, призначеної в якості стартової у зв'язку з протипоказаннями до ГКС.
2. Недостатня ефективність монотерапії MTX, призначеної у зв'язку із серйозними побічними ефектами ГКС.
3. Недостатня ефективність комбінованої терапії МП та MTX, призначеною у зв'язку з резистентністю до ГКС.

MTX 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.

Одним із можливих шляхів підвищення ефективності лікування хворих на рефрактерний саркоїдоз є комбіноване застосування MTX з препаратами першої лінії гідроксихлорохіном і пентоксифіліном.

У ревматології накопичений багатий досвід застосування MTX в поєднанні з гідроксихлорохіном (ГХ) в лікуванні хворих на ревматоїдний артрит, що свідчить про поліпшення результатів лікування. 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.

Автори посібника мають обмежений досвід застосування комбінованого лікування MTX і ГХ хворих на рефрактерний саркоїдоз легень, що свідчить про перспективність цього методу у хворих після неуспішної монотерапії MTX у зв'язку з ГКС-резистентністю або серйозними побічними ефектами ГКС, а також у хворих з недостатньою ефективністю комбінованого лікування ГКС і MTX (рис. 8.1, 8.2, 8.3 та 8.4).

Разом з тим у 20 % пацієнтів спостерігалися серйозні побічні ефекти комбінованого лікування, які вимагали відміни препаратів — шкірна алергічна реакція з еозинофілією крові, підвищення АЛТ, що більш ніж у 3 рази перевищує норму, лейкопенія — $3,5 \times 10^9/\text{л}$.

У зв'язку з цим комбінована терапія рефрактерного саркоїдозу MTX і ГХ вимагає строго персоніфікованого підходу до лікування з регулярним контролем складу клітин крові, функціонального стану показників печінки і нирок.

РЕЗЮМЕ

Методичний посібник присвячений актуальній проблемі підвищення ефективності діагностики саркоїдозу легень та сучасним принципам персоніфікованої терапії.

Посібник створений з урахуванням положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Саркоїдоз», що розроблені з участю авторів посібника, консенсусного документу Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших грануломатозних уражень «Statement on Sarcoidosis» (1999), оновлених рекомендацій ATS «Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline», 2020; ERS «ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis», 2021; а також на підставі багаторічного досвіду авторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160:736–755.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
4. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201(8):e26–e51.
5. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
6. 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.

REFERENCES

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160:736–755.
2. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh, «Sarkoyidoz». Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Adapted evidence-based clinical guideline, Sarcoidosis. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 dated September 8, 2014).
3. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Sarkoyidoz». Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Sarcoidosis». Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 dated September 8, 2014).
4. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201(8):e26–e51.
5. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>

7. Baughman R.P., Cremers J.P., Harmon M., Lower E.E., Drent M. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
8. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289. doi:10.3390/diagnostics11071289.
9. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician / Ed. M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014. 222 p.
10. Саркоидоз органов дыхания. Ред. Гаврисюк В. К., Киев, 2015:192 с.
11. Очерки клинической пульмонологии. Ред. Гаврисюк В.К., Киев, 2016:336 с.
6. 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.
7. Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexate in sarcoidosis: hematologic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020;37:1–10.
8. Gavrysyuk V, Merenkova I, Dziublyk Y, et al. Efficacy and Tolerability of Methotrexate and Methylprednisolone in a Comparative Assessment of the Primary and Long-Term Outcomes in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Diagnostics.* 2021;11(7):1289. doi:10.3390/diagnostics11071289.
9. Judson MA. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer, 2014. 222p.
10. Gavrisyuk VK. *Sarkoidoz organov dykhaniya* (sarcoidosis of the respiratory system). Kyiv, 2015;192 p.
11. Gavrisyuk VK. *Ocherki klinicheskoy pulmonologii* (Essays on clinical pulmonology). Kyiv, 2016;336 p.