

С. Г. Опімах ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ САРКОЇДОЗУ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ САРКОЇДОЗУ

С. Г. Опімах

Резюме

Саркоїдоз визначають як мультисистемне захворювання невизначеної етіології, котрому притаманні ненекротичні епітеліоїдні гранульоми, що найчастіше вражають лімфатичні вузли, легені, шкіру та очі. Для захворювання характерні численні джерела невизначеності: обмежена обізнаність про хворобу, затримка діагностики, непередбачувана ефективність і токсичність терапії, а також прогресування захворювання і смертність, що сприяє зволіканню у наданні допомоги і поганому контролю захворювання.

Метою даної роботи є дослідження історії вивчення саркоїдозу за даними літератури.

Саркоїдоз, системне гранулематозне захворювання, вперше було виявлено у своїй шкірній формі у 1869 році і майже півстоліття вважалося дерматологічною патологією. З кінця 1910-х на початку 1920-х стало зрозумілим, що саркоїдоз може вражати всі системи органів. Систематичний опис захворювання було проведено лише в 1937 році, але інтерес до саркоїдозу різко зріс зі створенням спеціалізованих клінік саркоїдозу в 1950-х і 1960-х роках та впровадженням глюкокортикостероїдів серед методів лікування. Протягом наступних 40 років були частково з'ясовані основні аспекти імунології саркоїдозу, його природний перебіг та роль терапії. На жаль, протягом усієї другої половини 20-го століття мало що змінилося для окремого пацієнта: ні результати лікування, ні наслідки захворювання. Протягом останніх 25 років продовжуються дослідження саркоїдозу, включаючи його епідеміологію, етіопатогенез, вплив на якість життя та ризик смертності, ускладнення та парадигму лікування, яка швидко відходить від глюкокортикостероїдів. Системне захворювання саркоїдоз — це патологія, яку в першу чергу розпізнають та діагностують пульмонологи, оскільки ураження легень залишаються найпоширенішими.

Ключові слова: саркоїдоз, клінічна картина, позалегеневі ураження, діагностичний підхід, історія пульмонології.

Укр. пульмонол. журнал. 2026;34(2):63–72.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології
захворювань легень

Старший науковий співробітник

Канд. мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна

Тел./факс: 380 44 275-27-33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

THE HISTORY OF THE STUDY OF SARCROIDOSIS

S. G. Opimakh

Abstract

Sarcoidosis is defined as a multisystem disease of unknown etiology characterized by non-necrotic epithelioid granulomas that most commonly affect the lymph nodes, lungs, skin, and eyes. The disease is characterized by multiple sources of uncertainty: limited awareness of the disease, delayed diagnosis, unpredictable efficacy and toxicity of therapy, and disease progression and mortality, which contribute to delays in care and poor disease control.

The aim was to research the history of the sarcoidosis knowledge according to literature data.

Sarcoidosis, a systemic granulomatous disease, was first described in its cutaneous form in 1869 and was considered a dermatological pathology for almost half a century. From the late 1910s to the early 1920s, it became clear that sarcoidosis can affect all organ systems. A systematic description of the disease was not made until 1937, but interest in sarcoidosis increased dramatically with the establishment of specialized sarcoidosis clinics in the 1950s and 1960s and the introduction of glucocorticosteroids as a treatment modality. Over the next 40 years, the basic aspects of the immunology of sarcoidosis, its natural history, and the role of therapy were partially elucidated. Unfortunately, little changed for the individual patient during the second half of the 20th century, neither in terms of treatment outcomes nor in terms of disease outcomes. Over the past 25 years, sarcoidosis research has continued, including its epidemiology, etiopathogenesis, impact on quality of life and mortality risk, complications, and treatment paradigm that is rapidly moving away from corticosteroids. The systemic disease sarcoidosis remains a pathology primarily recognized and diagnosed by pulmonologists, as lung involvement remains the most common.

Keywords: sarcoidosis, clinical presentation, extrapulmonary involvement, diagnostic approach, history of pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(2):63–72.

Svitlana G. Opimakh

SO "National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"

Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases
Senior research associate

MD, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 380 44 270 27 33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

Згідно оновлення стандартизованих рекомендованих термінів для мультидисциплінарних діагнозів інтерстиційних захворювань легень Флейшнерівського Товариства (Fleischner Society) саркоїдоз визначають як мультисистемне захворювання невизначеної етіології, яке характеризується ненекротичними епітеліоїдними гранульомами, що переважно вражають легені, лімфатичні вузли, шкіру та очі. Найчастіше зустрічається ураження легень з різними клінічними та радіологічними фенотипами, варіабельними траєкторіями захворювання та результатами [1].

Складне системне гранулематозне запалення при саркоїдозі може залучати численні органи. Його патогенез включає генетичну схильність та хронічну імунну дисрегуляцію, що підвищує сприйнятливості до чинників навколишнього середовища або ендогенних факторів та призводить до аберантної імунної відповіді. У діагностиці центральну роль відіграє візуалізація, котра еволюціонувала від традиційної рентгенографії грудної клітки до класифікації на основі комп'ютерної томографії та радіоміки, що дозволяє заглибитися у фенотипування захворювання. Через варіабельність проявів діагностика саркоїдозу та віднесення симптомів до захворювання може бути складним завданням. Клінічний перебіг саркоїдозу непередбачуваний, багатьом пацієнтам терапія не потрібна. Рішення щодо лікування повинні бути інди-

відуалізованими, з урахуванням тяжкості захворювання, ризику пошкодження органів, якості життя та потенційної токсичності ліків. Однак відсутність як надійних прогностичних інструментів, так і чітких критеріїв для випадків високого ризику сприяє суттєвій гетерогенності в лікуванні [2].

Клінічна картина саркоїдозу дуже варіабельна. Лікарі і пацієнти з саркоїдозом стикаються з багатьма джерелами невизначеності щодо захворювання, як-от: обмежена обізнаність про хворобу, затримка діагностики, непередбачувана терапевтична ефективність і токсичність, а також прогресування захворювання і смертність. Невизначеність є вагомою проблемою, котра сприяє зволіканню у наданні допомоги, поганому контролю захворювання, психологічному дистресу або їх поєднанню [3].

Постають питання, а як давно наука опікується викликами саркоїдозу і які корисні для практики (на противагу невизначеності) досягнення ми цінуємо у сфері цієї патології.

Метою даної роботи є дослідження історії вивчення саркоїдозу за даними літератури.

Відправною точкою для відстеження історії саркоїдозу є постать Сера Джонатана Гатчінсона (Sir Jonathan Hutchinson), британського хірурга, офтальмолога, дерматолога та патолога. Гатчінсон народився 23 липня 1828 року в Селбі (Велика Британія) і після навчання в лікарні Святого Варфоломія став найвідомішим медичним консультантом у Лондоні завдяки широкому колу інтересів. Він був дерматологом у лікарні Блекфрайарс для лікування шкірних захворювань, офтальмологом у Королівській лондонській офтальмологічній лікарні, венерологом у лікарні Лок, лікарем у лікарні для лікування грудної клітки Сіті та хірургом загального профілю в Лондонській та Метрополітен-лікарнях (усі Лондон, Велика Британія). Гатчінсон був президентом Королівського коледжу хірургів (1889), Патолого-анатомічного товариства Лондона (1879), Офтальмологічного товариства Сполученого Королівства (1883), Неврологічного товариства (1887), Медичного товариства Лондона (1892), Королівського медичного та хірургічного товариства (1894–1896) та Міжнародного дерматологічного конгресу (1896) [4]. Неперевершений сифілог, він описав свою тріаду: зуби Гатчінсона з виїмкою на різцях, лабіринтну глухоту та інтерстиційний кератит, і таким чином запропонував чіткі критерії діагнозу сифілісу задовго до того, як було виявлено біду трепонему чи впроваджено реакцію Вассермана [5].

У січні 1869 року Гатчінсона відвідав 58-річний робітник вугільного порту зі скаргами на фіолетові симетричні шкірні бляшки на ногах і руках, які поступово розвивалися протягом попередніх двох років. Ураження не були ні болючими, ні чутливими. Пацієнт також страждав на подагру і зрештою помер від ниркової недостатності [6]. У 1877 році Гатчінсон описав це ураження як лівідний папілярний псоріаз і вважав, що воно певним чином пов'язане з подагрою пацієнта [4]. Цей випадок міг бути пов'язаний з тим самим станом, який згодом був описаний як хвороба Мортімер. Озираючись назад, це, найімовірніше, був перший

випадок шкірного саркоїдозу, однак на той час такого твердження не було зроблено [6].

Влітку 1869 року Дж. Гатчінсон відвідав Університет Християнії (нині Осло, Норвегія), де В. Біденкап (W. Bidenkap) показав йому колекцію патологічних малюнків в університетському музеї. Серед них був малюнок пацієнта Карла Вільгейма Бека (Carl Wilhem Boeck). Пацієнт, здоровий шведський моряк, мав ураження шкіри, подібні до тих, що були у 58-річного робітника вугільної пристані, який раніше відвідував Гатчінсона, але не страждав на подагру. К. В. Бек був дядьком Цезаря Бека (Caesar Boeck), який згодом зробив цінний внесок у вивчення саркоїдозу і ім'я котрого носила ця хвороба [4].

Іншим відомим спостереженням Гатчінсона була 64-річна жінка, місіс Мортімер, яка звернулася з численними, чітко окресленими, опуклими та м'якими, темно-червоними плямистими ураженнями шкіри на обличчі (щоках) та на тильній стороні передпліч, що повільно поширювалися майже симетрично (рис. 1). Гатчінсон зауважив, що ураження шкіри були присутні протягом року. Хоча ураження були симетричними, вони були більшими та ряснішими на лівій щоці та правій руці, ніж на протилежних частинах. Через шість місяців ураження збільшилися за кількістю, в розмірах та протяжності. Була уражена мочка правого вуха; перенісся стало сильно опухлим, червоним і твердим. Спостерігалось незначне лущення, але не було виразок і кірочок, пустул або рубців. На цьому етапі Гатчінсон продемонстрував випадок Дерматологічному товариству Лондона, де було вирішено видалити ділянки її шкіри для мікроскопічного дослідження. Гатчінсон зафіксував, що пропонував пацієнтці цей план, в результаті чого він більше її не бачив. Пацієнтка не була у захваті від перспективи видалення шматочка шкіри та швидко зникла, позбавивши Гатчінсона пріоритету в гістологічному описі саркоїдозної гранульоми, того, що, найімовірніше, було першим випадком ознобленого вовчака. Гатчінсон ретельно відокремив нову хворобу від туберкульозу, прокази та всіх інших форм вовчакових уражень. У 1888 році Джонатан Гатчінсон назвав це хворобою Мортімер [6]. Також він називав її «*lupus vulgaris multiplex nonulcerans et non-serpiginous* — множинним вульгарним, невиразковим та несерпігінозним вовчаком». Гатчінсон не використовував термін «озноблений вовчак» [7, 8].

Гатчінсон робив ретельні нотатки, і незрівнянні дані про його численних пацієнтів, багато з яких мають дерматологічний інтерес, є доступними. Британський дослідник саркоїдозу середини минулого століття Джон Гайєтт Скеддінг (John Guyett Scadding) прагнув відшукати найдавніші факти спостереження саркоїдозу. Він посилався на архіви Гатчінсона і підсумував, що хвороба місіс Мортімер, названа Гатчінсоном «*lupus vulgaris multiplex non-ulcerans*» відноситься до перших описів саркоїдозу [5].

У пізнішій публікації 1889 року (Mortimer's malady: a form of lupus perni) Гатчінсон описав додаткові випадки та назвав ураження «формою шкірного захворювання, яке досі унікало особливого визнання». За часів Гатчінсона саркоїдоз був дерматологічною проблемою.



Рис. 1. Джонатан Гатчінсон та його пацієнтка з типовими для саркоїдозу ураженнями [4].

Сучасник Гатчінсона, Сер Артур Ігнаціус Конан Дойл (Sir Arthur Ignatius Conan Doyle), творець «Шерлока Холмса» використав ознаки шкірного захворювання, найімовіріше, саркоїдозу, для основних деталей сюжету «The Adventure of the Blanched Soldier (Блідий вояк)». Артур Конан Дойл був британським письменником ірландського походження з університетською освітою та дипломом бакалавра медицини та магістра хірургії, займався лікарською практикою, котру згодом залишив, обравши літературу як професію. Чи обговорював А.К. Дойл коли-небудь пацієнтів з Дж. Гатчінсоном, залишається незрозумілим, але можна припустити, що А.К. Дойл та Дж. Гатчінсон, мабуть, зустрілися та обмінялися ідеями під час одного з численних засідань Лондонського медичного товариства. Дж. Гатчінсон був членом і постійним учасником цих засідань, тоді як А.К. Дойл практикував за адресою Девоншир-стріт, 2 (Лондон, Велика Британія), лише за кілька кроків від Чандос-стріт, 10, де знаходилося Лондонське медичне товариство [4].

У 1889 році французький дерматолог Ернест Бенє (Ernest Besnier) описав пацієнта з фіолетовими набряками носа, вух та пальців, для яких він ввів термін «lupus pernio (озноблений вовчак)». Він посилався на опис пацієнта Дж. Гатчінсона (58-річного робітника вугільної пристані), але розподіл уражень був достатньо різним, щоб виправдати його думку про те, що ці два стани не є ідентичними. 14 лютого 1889 року Ернест Бенє представив випадок під назвою «Lupus Pernio of the Face - symmetrical scrofulo-tuberculosis of the upper extremities (Озноблений вовчак обличчя — симетричний скрофу-

лотуберкульоз верхніх кінцівок)». Лекція розпочалася так: «Ось чоловік 34 років, у якого спостерігаються ураження одного типу як на обличчі, так і на верхніх кінцівках, хоча з різним виглядом у кожному випадку, які недостатньо вивчені або описані. По-перше, обличчя являє собою червоний вовчак, який я пропоную назвати «Lupus Pernio (ознобленим вовчаком)» або «Lupus asphyxiation (асфіктичним вовчаком)», подібним до описаного Гатчінсоном, але не ідентичним». Натепер ми інтерпретуємо, що Бенє описав варіант шкірного саркоїдозу, дав цьому ураженню незвичайну назву та відрізняв його від ураження туберкульозу, яке називалося вульгарним вовчаком (lupus vulgaris). Описуючи озноблений вовчак, Бенє чітко диференціював це ураження від інших дерматологічних станів [4, 7]. Бенє чверть століття працював у повній гармонії зі своїми колегами-медиками та пацієнтами. Він був видатним викладачем, мав велику клінічну практику, а також був здібним адміністратором та організатором. Він побудував прибудову до лікарні з повноцінними гістопатологічною та паразитологічною лабораторіями. Він ввів слово «біопсія» для опису техніки взяття зразків шкіри з метою вивчення гістопатології. Він заснував медичний журнал «Annales de dermatologie et de syphilographie» разом з П'єром Адольфом Адрієном Дуайєном (Pierre Adolphe Adrien Doyen) та переклав з німецької на французьку відому книгу Моріца Капоші (Moritz Kaposi) про шкірні захворювання [7]. Ще до появи рентгенівських променів, Бенє помітив зв'язок набряку пальців з ознобленим вовчаком [9].



Рис. 2. *Lupus pernio*, воскова модель [7].

Гістологічну картину саркоїдозу вперше описали ще у 19 сторіччі. У 1892 році М. Теннесон (M. Tenneson) повідомив про інший приклад ознобленого вовчака та першим описав його основну гістологію: «переважання епітеліоїдних клітин та різноманітних гігантських клітин» в ураженнях шкіри. У звітах, опублікованих Бенъє та Теннесоном, випадки не ілюструвалися, а натомість для зображення уражень шкіри використовувалися воскові моделі зовнішнього вигляду їхніх пацієнтів (рис. 2) [4, 7].

У 1897 році норвезький дерматолог Цезар Бек описав поліцейського з «множинним доброякісним саркоїдом шкіри», який він вважав новоутворенням, подібним до саркоми (звідси саркоїд), що вражає епітеліоїдні клітини сполучної тканини. Бек зазначив певну схожість між своїм випадком та випадком місис Мортімер Гатчінсона, і вважав, що якщо ці два захворювання не ідентичні, то вони належать до однієї групи захворювань. Бек також визнав, що захворювання вражає не лише шкіру. У деяких пацієнтів воно вражало поверхневі залози або слизові оболонки (кон'юнктиви), а в інших викликало бронхіт. Тому Бек був першим, хто зрозумів, що дихальні шляхи можуть бути задіяні при саркоїдозі [10]. У 1899 році він опублікував велике дослідження клінічних спостережень 24 випадків, що стосувалися ураження різних органів: легень, кон'юнктиви, кісток, лімфатичних вузлів, селезінки та слизової оболонки носа [11]. Він виконав біопсію вузликів шкіри і спостерігав компактні, чітко окреслені вогнища епітеліоїдних клітин з великими блідими ядрами та гігантські клітини, що нагадували саркому, ввів термін «саркоїд» і назвав цей стан «множинним доброякісним

саркоїдом шкіри» [12]. На думку Скеддінга, термін «саркоїдоз» є перекрученням, адже Бек мав намір використати термін «саркоматоїд» [10].

У той час саркоїдоз Бека був дерматологічною проблемою, але у своїй останній роботі 1916 року Бек визнав генералізований характер захворювання [13]. Таким чином, хвороба, яка почалася як дивне шкірне захворювання в Лондоні, Велика Британія, перетворилася на мультисистемне захворювання в Осло, Норвегія [4].

У 1904 році Карл Крайбіх (Karl Kreibich), пізніше — професор дерматології в Празі, але на той час працював у Відні, вперше описав саркоїдоз кісток як образ мережива у фалангах кистей, і це вважається класичним проявом ураження дрібних кісток. Три з 200 наукових робіт Крайбіха були присвячені ознобленому вовчаку (*lupus pernio*). Крайбіх описав чотирьох пацієнтів з кістозними змінами в кістках кисті у зв'язку з ознобленим вовчаком і дав чудове рентгенографічне відтворення кистей у одного та саркоїдну гістологію шкіри в іншого. Гратчастоподібне розрідження кінцевих фаланг було першим описом кісткових кіст при саркоїдозі [4, 9].

Типова кістозна рентгенологічна картина саркоїдозу кісток була описана лише для дрібних кісток кистей (рис. 3) [14].

Протягом більшої частини свого життя Крайбіх вважав ці зміни кісток нетуберкульозними (так звана лімфогранульома). Незадовго до смерті, під величезним тиском колег, він помилково визнав, що вони, ймовірно, мають туберкульозну природу. У 1921 році Джунглінг (Jungling) точно описав зміни кісток кистей і стоп при



Рис. 3. Рентген пальця. Саркоїдоз. Кістозні ураження в голові середньої фаланги (біла стрілка) [14].

саркоїдозі. Однак, як і його колеги до нього, він помилково вважав, що вони є формою туберкульозу. Він назвав це «множинним кістозним туберкульозним оститом» [10].

У 1904 році французький дерматолог Фердинанд-Жан Дар'є (Ferdinand-Jean Darier) та швейцарсько-французький патологоанатом Гюстав Руссі (Gustave Roussy) вперше описали саркоїдоз Дар'є-Руссі — рідкісної підшкірної форми саркоїдозу. Тип саркоїдозу Дар'є-Руссі характеризується твердими підшкірними вузликами на тулубі та кінцівках. Вони можуть виникати до, одночасно або після того, як саркоїдоз уразив інші органи [15].

У 1909 році датським офтальмологом Крістіаном Фредеріком Герфордтом (Christian Frederick Heerfordt) був описаний синдром увеопаротидної лихоманки, що складається з лихоманки, паралічу лицевого нерва, переднього увеїту та збільшення привушної слинної залози. Герфордт вважав, що причиною хвороби є вірус паротиту. Герфордт зазначав, що цей стан був хронічним і часто ускладнювався паралічем черепних нервів, особливо сьомого нерва, та плеоцитозом спинномозкової рідини. Лише у 1937 році Вальденстрем (Waldenström) розпізнав цей стан як прояв саркоїдозу [4, 16]. Цей досить рідкісний фенотип має значну діагностичну цінність [17].

У 1914 році шведський дерматолог Йорген Шауманн (Jörgen Schaumann) представив статтю «Про озноблений вовчак». Він першим запропонував спільну патологічну основу для різноманітних клінічних аспектів і запропонував клініко-патологічний синтез мультисистемного саркоїдозу. Поєднавши свої особисті спостереження з ретельним оглядом літератури, він припустив, що озноблений вовчак та саркоїдоз Бека були «генетично ідентичними» — і лише епізодичними проявами захворювання, яке вражає внутрішні органи. Шауманн висунув гіпотезу про те, що ураження легень часто є першою стадією природного перебігу саркоїдозу: «Отже, інфекція передається через дихальні шляхи, і цей стан може призвести до смерті». Він назвав цю патологічну зміну «доброякісною лімфогранульомою», щоб відрізнити її від злоякісної лімфоми Ходжкіна. Проте стаття була опублікована лише в 1936 році [4, 10]. Далі з'являлися інші статті, що описували безліч органів, уражених саркоїдозом [11]. У 1919 році Шауманн першим описав розташування специфічної гранульоми в кістковому мозку [9].

До 1915 року системний характер саркоїдозу став очевидним. Хоча Бек раніше описував «бронхіт» у деяких випадках саркоїдозу, а Шауманн жваво обговорював ураження легень, заслуга за опис легеневого саркоїдозу належить Кузницькому (Kuznitsky) та Бітторфу (Bittorf) з Бреслау. У 1915 році вони повідомили про випадок 27-річного чоловіка з легеневиими змінами. Кузницький та Бітторф вперше описали аномалії на рентгенограмі грудної клітки при саркоїдозі [18]. Пацієнт мав негативний туберкуліновий тест, а кислотостійкі бацили не були виявлені в мокротинні. Біопсія шкірних уражень та підшкірних вузликів показала неказеозні гранульоми. Кузницький та Бітторф дійшли висновку, що у хворого уражені внутрішні органи, в тому числі селезінка. Не знаючи про есе Шауманна (ще не опубліковане в 1915 році),

вони незалежно один від одного вирішили, що саркоїдоз є досі невизнаним захворюванням внутрішніх органів, особливо легень [10, 19].

У 1929 році Мішель Бернштейн (Michel Bernstein) першим описав ураження серця у пацієнта із системним саркоїдозом [20]. У 1944 році Джон Б. Джонсон (John B. Johnson) разом із Робертом С. Джейсоном (Robert S. Jason) продовжили вивчення залучення серця у патологію і були одними із перших, хто описав саркоїдоз серця в клініко-патологічному дослідженні [10].

У 1935 році Сальверсен (Salvesen) описав чотирьох пацієнтів з саркоїдозом, у трьох з яких була значна гіперглобулінемія понад 5 г/100 мл. Електрофоретичні дослідження показали, що збільшення рівня глобулінів відбувалося переважно в гамма-фракції та пов'язане з низьким рівнем альбуміну [21].

У 1936 році В. Т. Лонгкоуп (W. T. Longcope), професор медицини лікарні Джонса Гопкінса в Балтиморі, описав усі прояви захворювання та визначив його як окрему мультисистемну клінічну сутність [4].

Французький дерматолог Люсьєн-Марі Потріє (Lucien-Marie Pautrier) написав вражаючу 350-сторінкову докторську дисертацію на тему «Атиповий шкірний туберкульоз». Потріє спростував роль туберкульозної палички в патогенезі червоного вовчачка. Потріє першим виступив проти ідеї про те, що туберкульозна паличка є причиною ознобленого вовчачка та саркоїдозу. Він пов'язав озноблений вовчак із саркоїдозом і представив саркоїдоз як складне захворювання, спричинене одним агентом. У Страсбурзі в 1938 році Люсьєн-Марі Потріє повідомив про унікальні легеневі та лімфовузлові форми саркоїдозу без уражень шкіри. У своїй книзі «Хвороба Беньє, Бека-Шауманна» 1939 року він розглядав це захворювання як ретикулоендотеліоз та першим описав ретикуло-нодулярну особливість легеневого саркоїдозу та показав, що ураження привушних залоз та увеїт є проявами саркоїдозу [4, 7, 10].

Потріє узагальнив системний характер захворювання, вивчаючи гістопатологію ознобленого вовчачка та інших уражень шкіри. У 1945 році він повідомив про варіант природного перебігу саркоїдозу, що починається з легень та зрештою проявляється ураженням шкіри [10].

Гіперкальціємію при саркоїдозі було помічено і вперше відрепортовано ще у 1939 році [9].

Важливий прогрес у розумінні саркоїдозу відбувся в 1941 році. Норвезький патолог Мортен Ансгар Квейм (Morten Ansgar Kveim) зробив цінне спостереження, що тканина саркоїдних лімфатичних вузлів, інокульована внутрішньошкірно, призвела до утворення папул саркоїдної тканини у 12 з 13 його пацієнтів із саркоїдозом. Квейм дослідив такі папули гістологічно та показав, що вони мали епітеліоїдно-клітинну гранульому, подібну до початкових саркоїдних уражень. Оскільки у здорових осіб або у одного пацієнта із вульгарним вовчаком реакція не виникала, він дійшов висновку, що папула була специфічним ураженням, спричиненим невідомим агентом, і що тест може служити для диференціації саркоїдозу від туберкульозу [4]. Квейм модифікував реагент, який став відомим як тест Квейма, виготовив ін'єкційний

екстракт із саркоїдної селезінки, який викликав шкірні гранульоми у пацієнтів із саркоїдозом. Пізніше, у 50-х роках ХХ століття, тест використовували як діагностичний інструмент. У 1961 році Луїс Е. Зільтцбах (Louis E. Siltzbach) удосконалив тест і випробував свій реагент у 37 країнах. Він показав, що це одне те саме захворювання у всьому світі. У 1970-х роках побоювання, що реагент може передавати хвороби, та поява трансбронхіальної біопсії легень призвели до зниження застосування тесту Квейма на практиці [11, 22].

Витончені дослідження шведського лікаря Свена Халфара Лефгрена (Sven Halvar Löfgren), учня Шауманна, вивели з тіні на перший план загадкову хворобу саркоїдоз як поширене захворювання з добрим прогнозом. Хоча вузлувата еритема була вперше описана Р. Вілланом (R. Villan) у його класичній праці «Про шкірні захворювання», опублікованій частинами між 1798 та 1808 роками, саме С. Лефгрен, отримавши зразки біопсії тканин, першим пов'язав вузлувату еритему та двосторонню лімфоаденопатію лімфатичних вузлів коренів легень як прояви раннього або гострого саркоїдозу. Поєднання вузлуватої еритеми та лімфоаденопатії коренів легень, описане у 1946 році, зараз відоме як синдром Лефгрена. Даний фенотип, синдром Лефгрена, хоча й досить рідкісний, проте має значну діагностичну цінність і не потребує гістологічного підтвердження у більшості, якщо не у всіх пацієнтів. Коли С. Лефгрен відвідав 1-шу Міжнародну конференцію з саркоїдозу в Лондоні у 1958 році, він твердо дотримувався думки, що саркоїдоз відрізняється від туберкульозу та не пов'язаний з ним, а схилився до вірусної причини. Лефгрен вважав, що захворювання має хороший прогноз — припущення, яке зберігає свою цінність донині. На Лондонській конференції він також описав саркоїдоз нирок з ознаками гранулом, виявленими при біопсії нирок, та пов'язаним з ними порушенням метаболізму кальцію [4, 17].

У 1952 році Лонгкоуп (Longcope) і Фрейман (Freiman) першими описали ураження міокарда у 20 % із 92 випадків саркоїдозу у померлих хворих, підданих розтину [20]. Твердження, зроблене Лонгкопом і Фрейманом у їхній історичній монографії про саркоїдоз у 1952 році, залишається вірним і сьогодні. «Етіологія саркоїдозу досі нез'ясована, зв'язок, який він має з туберкульозом або, можливо, іншими формами гранулом, залишається предметом суперечок, а переконливий доказ його наявності повністю ґрунтується на гістологічній структурі уражень, які він утворює. Найбільш вагомим внеском у наші знання про цей особливий стан було б відкриття його етіології» [23].

Гарольд Л. Ізраїль (Harold L. Israel) займався встановленням природи саркоїдозу як імунологічного захворювання. Окрім своєї новаторської роботи з імунології саркоїдозу, яку він проводив разом з Морісом Соунсом (Maurice Sones), він вивчав реакцію пацієнтів із саркоїдозом на вакцинацію БЦЖ, взаємозв'язок між саркоїдозом і туберкульозом, легенева аспергільозу при хронічній легеневій формі саркоїдозу, а також виконав дослідження щодо цінності сканування галієм при цьому захворюванні [10]. Хоча відсутність реакції на туберкулін у хворих на саркоїдоз вперше описав Бек у 1916 році, і про це

писав Крайбіх, знижена чутливість до туберкуліну у пацієнтів із саркоїдозом порівняно із загальною популяцією, не була загальноновизнаною до 1940-х і 1950-х років у великих дослідженнях. У 1952 році Фріу (Friou) виявив, що антигени паротиту, *Candida albicans* та *trichophyton* викликають уповільнені шкірні реакції у високого відсотка здорових дорослих, але значно менш інтенсивні реакції — у пацієнтів із саркоїдозом. У 1954 році Ізраїль та Соунс підтвердили слова Фріу додатковими спостереженнями. Вони виявили, що у тих, хто не реагував на кашлюковий антиген, імунізація кашлюковою вакциною викликала позитивні шкірні проби у всіх контрольних групах, але тимчасову реакцію спостерігали лише у менш ніж половини пацієнтів із саркоїдозом, а у решти реакції не було. Невдовзі після цього список анергічних реакцій при саркоїдозі був розширений, включивши інші речовини, гістоплазмін, кокцидіоїдин, правцевий анатоксин, стрептокіназа-стрептодораназа, кір, паротит та динітрохлорбензол, але донедавна механізм анергії залишався нез'ясованим [10, 21].

Велика заслуга в тому, що саркоїдоз став загально-відомим словом, належить енергійному терапевту та історіку медицини Девіду Герайнту Джеймсу (David Geraint James), який у 1953 році заснував відому клініку саркоїдозу в невеликій лікарні Північного Лондона. Клініка у свій розквіт приваблювала саркоїдологів з усього світу [4].

Цікавим і важливим моментом у вивченні і поширенні знань про саркоїдоз стала участь пацієнтки. Пані Емі Веррант народилася в 1900 році в Іст-Енді Лондона. До Першої світової війни у неї було здорове безтурботне дитинство. У двадцятих роках в юної Емі з'явилося почервоніння очей, затуманений зір і слабкість в обличчі. Поступово вона осліпла, у неї з'явилися ураження шкіри та набряки пальців. Під час і багато років після Другої світової війни спеціалізована медична допомога була нелегкодоступною, Емі Веррант мовчки переносила свою хворобу. Наприкінці п'ятдесятих років пані Веррант звернулася в клініку саркоїдозу Королівської Північної лікарні, якою керував доктор Девід Герайнт Джеймс, який згодом став засновником і президентом Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних захворювань (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, WASOG) та редактором журналу «Саркоїдозний васкуліт та дифузні захворювання легень». Доктор Джеймс поширював знання про саркоїдоз по всіх куточках світу. Його найдраматичнішою фотографією-слайдом, що зображує перебіг хронічного саркоїдозу, було фото пацієнтки Емі Веррант. На фотографії було видно озноблений вовчак, сліпоту, параліч обличчя та пальці у формі ковбаски (рис. 4). У неї також був легкий легеневий фіброз. Пані Веррант стала відомим спікером у міжнародній спільноті саркоїдозу. Вона регулярно відвідувала клініку Королівської Північної лікарні Джеймса та зустрічалася з багатьма місцевими та міжнародними спеціалістами з саркоїдозу, які відвідували клініку, розповідали їм про хронічну недугу. Пані Веррант дуже цікавилася саркоїдозом і, можливо, була першою пацієнткою-ад-



Рис. 4. Пані Емі Веррант [7].

вокатом цієї хвороби. Витончена та щедра жінка прожила 90 років. Джеймс заснував Дослідницький фонд саркоїдозу Емі Веррант і використовував його для підтримки молодих дослідників саркоїдозу, які працюють у клініці Королівської Північної лікарні [7].

У 1959 році Клод Л. Коуен (Claude L. Cowan) дослідив частоту ураження очей при саркоїдозі та описав менш відомі клінічні діагностичні ознаки [10].

У червні 1960 року на конференції, що відбулася у Вашингтоні, округ Колумбія, США, було розроблено робоче визначення та протоколи ведення саркоїдозу. У 1961 році видатний шведський фізіолог легень Н. Сванборг (N. Svanborg), опублікував першу монографію, в якій детально описуються порушення функції легень при саркоїдозі [4].

Британським піонером саркоїдозу був Джон Гайєтт Скеддінг (John Guyett Scadding). На початку 1940-х років у лікарні Хаммерсміт (Лондон, Велика Британія) Дж. Г. Скеддінг співпрацював із Шейлоу Шерлок (Sheila Sherlock) над дослідженням аспіраційної біопсії печінки при саркоїдозі. Цей тест став найціннішим інструментом для діагностики саркоїдозу і залишався ним протягом десятиліть, перш ніж його замінила бронхоскопія. Дж. К. Скеддінг узагальнив свій величезний особистий досвід лікування захворювання, накопичений у лікарні Хаммерсміт та лікарні Brompton Chest Hospital, нині Royal Brompton (Лондон, Велика Британія), у широко визнаній книзі «Саркоїдоз», вперше опублікованій у 1967 році видавництвом Eyre and Spottiswoode, Лондон, Велика Британія [4].

У 1967 році Сігето Ікеда (Shigeto Ikeda), японський лікар, якого вважали «батьком» волоконно-оптичної бронхоскопії, презентував гнучкий бронхоскоп [24]. Прошло менш ніж 10 років, коли спільними зусиллями

американських лікарів Рейнольдса (Reynolds) та Ньюболла (Newball) в 1974 році в штаті Меріленд розробили методику бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) [25]. БАЛ використовувався для діагностики саркоїдозу. У більшості випадків захворювання (90%) спостерігається підвищений рівень лімфоцитів з нормальним рівнем нейтрофілів та еозинофілів у рідині БАЛ. Класичним є співвідношення $CD4:CD8 \geq 2$, але це співвідношення може бути змінним, включаючи випадки з переважанням $CD8$. Комбінація співвідношення $CD4:CD8 \geq 2$, $\leq 1\%$ нейтрофілів та $\leq 1\%$ еозинофілів має подібну специфічність та позитивну прогностичну цінність, як і множинні неказеозні гранульоми на трансбронхіальній біопсії для диференціації саркоїдозу від несаркоїдозного захворювання. Співвідношення $CD4:CD8$ при БАЛ не передбачає прогноз або відповідь на лікування [26].

Сироватковий рівень ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) був широко визнаний цінним показником для діагностики та оцінки активності саркоїдозу. У дослідженні 1975 року Ліберман (Lieberman) та ін. повідомили, що у 88 % пацієнтів з підгрупи із активним саркоїдозом спостерігався підвищений рівень АПФ, тоді як у тих, хто отримував лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) та перебував у ремісії, рівень АПФ був нормальний [27].

У 1979 році наступною віхою пізнання природи саркоїдозу стало відкриття, що підвищена концентрація 1,25-дигідроксिवітаміну D3 (кальцитріолу; $1,25(OH)_2D_3$) у сироватці крові пов'язана з гіперкальціємією при саркоїдозі. Два роки по тому стало зрозуміло, що місцем надмірного вироблення кальцитріолу має бути позаниркова зона, оскільки гіперкальціємія та підвищений рівень кальцитріолу спостерігалися у пацієнта з саркоїдозом та видаленими нирками. Головоломку було остаточно вирішено в 1983 році завдяки повідомленню про те, що при саркоїдозі культивовані альвеолярні макрофаги здатні виробляти кальцитріол [9].

Із 1982 року накопичуються спостереження про саркоїдоз у дітей, в тому числі раннього, до чотирьох років, віку [23].

Дослідження етіології саркоїдозу

В останній чверті 19-го та на початку 20-го століття саркоїдоз і туберкульоз вважалися тісно пов'язаними. Нерідко пацієнти із саркоїдозом потрапляли до туберкульозних санаторіїв, вважаючи, що у них легеневий туберкульоз [21].

Ще в 1905 році Бек описав саркоїдоз як «бацилярне інфекційне захворювання, яке або ідентичне туберкульозу, або тісно пов'язане з ним». Однак доказ цієї гіпотези залишався невловимим, і це питання постійно викликало дискусії. За допомогою методів гістології та молекулярної біології при саркоїдозі було продемонстровано наявність кислотостійких паличок, мікобактеріальної ДНК та мікобактеріальної рРНК. Однак інші дослідники не змогли відтворити ці висновки, і, виходячи з припущення, що на 106 клітин-господарів усталених уражень потрібно понад 15 організмів, щоб відігравати патогенетичну роль, було зроблено висновок, що *Mycobacterium tuberculosis* або інші мікобактерії не беруть участі в саркоїдозі [28].

Епідеміологічні дані та подібність з іншими інфекційними захворюваннями свідчили про те, що саркоїдоз викликається інфекційним агентом. Спостерігалися сезонні «спалахи» саркоїдозу в червні та липні, часові та просторові кластери, підвищена захворюваність серед медичних працівників та передача саркоїдозу через трансплантати, що додатково підтверджувало гіпотезу про передачу збудників саркоїдозу. Як можливу причину саркоїдозу розглядали *Borrelia burgdorferi*, однак ці дані не підтвердилися. Дослідження демонстрували наявність антитіл до ліпополісахаридів *Chlamydia pneumoniae* у 20 з 24 сироваток крові пацієнтів із саркоїдозом. Однак, поширеність антитіл до хламідій є високою, тому у пацієнтів із саркоїдозом ці дані слід оцінювати критично. Є повідомлення про випадки захворювання на саркоїдоз, у яких стався рецидив саркоїдозу в трансплантованій легені, незважаючи на отримання імуносупресивної терапії. У пацієнта, який отримав легень від донора, у якого в минулому спостерігалася спонтанна ремісія саркоїдозу, спостерігалися саркоїдоподібні ураження. Ці спостереження свідчать про те, що етіологічний агент може бути прихований у легенях та/або в інших органах [28].

На сьогодні результати генетичних досліджень свідчать, що у схильності до саркоїдозу та його прогресування, у різноманітних проявах захворювання, тобто в його основній гетерогенності, важливу роль відіграють варіації ДНК. Добре сформовані ненекротичні гранульоми є ключовою гістопатологічною ознакою саркоїдозу. Численні дослідження підтверджують роль зовнішнього або внутрішнього провокуючого антигену (або антигенів) у розвитку саркоїдних гранул. Сезонні коливання захворюваності з піками взимку та ранньою весною, а також географічний градієнт розподілу саркоїдозу з півночі на південь свідчать про існування екологічних тригерів. Збільшення захворюваності на саркоїдоз у пожежників після впливу пилу від зруйнованого Всесвітнього торговельного центру в Нью-Йорку підтверджує зв'язок між неорганічними тригерами та саркоїдозом. Загалом у пошуку причин та патогенезу саркоїдозу робиться надзвичайно багато зусиль. Проте за визначенням «саркоїдоз — це мультисистемне захворювання невизначеної етіології», а в найновішому огляді саркоїдозу в Європейському респіраторному журналі 2025 року немає розділу «етіологія», а є «тригери та імунопатогенез» [2].

Рентгенологічна діагностика саркоїдозу

Рентгенологічна діагностика саркоїдозу не була можливою до відкриття рентгенівських променів Вільгельмом Конрадом Рентгеном (Wilhelm Conrad Röntgen), лауреатом Нобелівської премії з фізики 1901 року, та українським фізиком та електротехніком Іваном Пулюєм (котрий не зміг оформити свій пріоритет на винахід X-променів) [17, 29].

У сорокові роки 20-го сторіччя масові медичні обстеження за допомогою рентгенографії грудної клітки виявили часте ураження прикореневих лімфатичних вузлів та легень, у тому числі при безсимптомних випадках саркоїдозу [19].

Перша класифікація саркоїдозу за даними рентгенографії грудної клітки була розроблена Карлом Вурмом

(Karl Wurm) у 1958 році. Він виділив три стадії захворювання (двостороння лімфаденопатія кореневих лімфатичних вузлів та середостіння I стадії, оборотне ураження легень II стадії та фіброз легень III стадії). Класифікація була першою спробою сформулювати прогностичні міркування щодо захворювання та, відповідно, прийняти терапевтичні рішення для пацієнтів із саркоїдозом. Гаю Скеддінгу належить радіологічне стадіювання саркоїдозу грудної клітки у «чотирьох групах», яке вперше було оприлюднене у 1961 році. Для першої групи були притаманні збільшені кореневі лімфатичні вузли, для другої — збільшені прикореневі лімфатичні вузли та затінення легень, для третьої — затінення легень та для четвертої — фіброз. Гаю Скеддінгу належать фундаментальні висновки щодо прогностичного значення вищезазначеного радіологічного групування, а також фундаментальна клінічна порада про те, що терапія ГКС необхідні лише у меншості пацієнтів. Більше того, Гай Скеддінг також підтвердив попередні спостереження, які повідомляли про доброякісний клінічний перебіг та спонтанне вирішення фенотипу синдрому Лефгрена [17]. Сьогодні майже всі клінічні та трансляційні дослідження містять таблицю, що описує стадію та майже всі існуючі клінічні випробування також включають ознаки Вурма-Скеддінга як основні елементи. Те, що система Скеддінга існує так довго, свідчить про її простоту, зручність та відтворюваність у різних популяціях. Однак сам Скеддінг з самого початку зазначав, що ймовірність очних або шкірних захворювань не має жодного зв'язку з рентгенографічною картиною грудної клітки. Фактично, стадія Скеддінга погано корелює з тяжкістю захворювання, про яку повідомляють пацієнти, показниками функції легень та потребою в лікуванні окремих пацієнтів [30].

У результаті багаторічної праці лауреатів Нобелівської премії з медицини 1979 року Аллана Маклеода Кормака (Allan McLeod Cormack), Годфрі Ньюболда Хаунсфілда (Godfrey Newbold Hounsfield) та їх колег було винайдено комп'ютерну томографію (КТ). Перший КТ сканер було представлено у 1971 році для сканування голови. Проте пульмонологи і фтизіатри скористалися перевагами КТ пізніше неврологів. Відомо, що в перших сканерах 1971 року тривалість сканування голови тривала від 60 до 120 хвилин. У 1974 році вже сконструювали сканери тіла, але легені ще не досліджували, тому що тривалість процедури перевищувала можливості пацієнтів затримати дихання. Окрім того, якість екстракраніального зображення була ще непостійною через випадкові рухи пацієнта, органів та перистальтики [31]. Перші публікації про використання КТ для діагностики саркоїдозу датуються 1989 роком [32].

У 1999 році настанова щодо ведення саркоїдозу Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS), Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS) та World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) вже містила рекомендації щодо показань до КТ у діагностиці саркоїдозу [33].

Сцинтиграфія як ядерна візуалізація для діагностики саркоїдозу використовується з 1990-х років. Одно-

часне поглинання галію (^{67}Ga) у слинних та слізних залозах (симптом панди) та внутрішньогрудних лімфатичних вузлах (симптом лямбда) є високоспецифічними для саркоїдозу. Було запропоновано поєднання симптомів панди та лямбда або симптому панди в поєднанні з двосторонньою симетричною лімфаденопатією коренів легень на рентгенограмі грудної клітки, щоб уникнути необхідності інвазивних діагностичних процедур. Однак сьогодні використання сканування з ^{67}Ga в діагностичній оцінці саркоїдозу перевершується скануванням позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) з фтор-18-дезоксиглюкозою (ФДГ). Було показано, що ПЕТ з ФДГ є більш чутливою, ніж візуалізація з ^{67}Ga , в оцінці активності саркоїдозу [34]. Порушення перфузії за даними сцинтиграфії міокарда з талієм-201 або аномальне накопичення за даними сцинтиграфії міокарда з галієм-67 або технецієм-99m є діагностичними ознаками саркоїдозу серця [20].

МРТ є кращим методом для виявлення саркоїдозу в окремих органах, як-от мозок або серце. У діагностиці саркоїдозу серця МРТ та позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) використовуються з 1990-х років і зараз широко замінили галієву та талієву сцинтиграфію для цієї мети. В інших органах ПЕТ-сканування може виявити приховане ураження органів та активність захворювання, але його точна роль все ще потребує визначення [19].

Візуалізація відіграє центральну роль у діагностиці саркоїдозу, проте у частині випадків діагноз саркоїдозу все ще потребує підтверджуючих результатів біопсії та виключенні інших причин гранулематозного захворювання [2].

Історія лікування саркоїдозу

У часи Бека хвороба пацієнта регресувала або через, або незважаючи на терапію, що складалася з заліза, хініну, риб'ячого жиру та миш'яку, доведених до токсичного рівня [10]. Загалом, до середини 20-го сторіччя лікарі не мали жодного впливу на клінічний перебіг, прогноз та результат захворювання [17]. У 1951 році Г. Ізраїль рекомендував ГКС для лікування саркоїдозу [4]. З 1950-х років пероральні ГКС використовуються як терапія першої лінії практично для всіх фенотипів саркоїдозу [35].

Намагання використовувати метотрексат, гідроксихлорохін та азатіоприн для лікування саркоїдозу датуються кінцем 60-х років минулого сторіччя. У 1970 р. Ізраїль у статті з лікування саркоїдозу писав, що невтішним висновком багаторічного вивчення природного перебігу саркоїдозу є усвідомлення того, що правильним словом для позначення перебігу саркоїдозу є «непередбачуваний». Вражаючим уроком контрольованих досліджень була частота, з якою відбувалося несподіване та різке покращення в групі плацебо. Хоча пацієнти з легеневою інфільтрацією, увеїтом та шкірним саркоїдозом мають гірший прогноз, ніж безсимптомний пацієнт з лімфаденопатією коренів легень, багато пацієнтів першої категорії одужують, а деякі з другої помирають. Випробування терапії преднізоном у невеликій кількості пацієнтів із захворюванням, обмеженим медіастинальними та кореневими лімфатичними вузлами (стадія I), свідчить про те, що лікування преднізоном при цій формі саркоїдозу може мінімізувати поширення та про-

гресування. При більш поширених формах захворювання ефекти ГКС, здається, є лише паліативними: немає переконливих доказів того, що їх використання при легеневому саркоїдозі запобігає фіброзу. Іноді терапія ГКС протипоказана, погано переноситься або неефективна. За таких обставин можна спробувати хлорамбуцил або метотрексат. Зрозуміло, що обидва препарати мають протизапальну дію, подібну до дії ГКС; у деяких випадках ці засоби, здається, перевершують ГКС за ефективністю — писав Г. Ізраїль [36].

Лефлуномід — пероральний антилімфоцитарний засіб, схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA) з 1998 року для лікування ревматоїдного артриту, використовують для лікування саркоїдозу з 2004 року [37]. З 2013 року досліджується ефективність та безпека мікофенолату мофетилу при саркоїдозі [38]. Іншими, ніж ГКС та імуносупресивні засоби, препаратами для лікування саркоїдозу є біологічні препарати. Інфліксимаб — це моноклональне антитіло проти розчинного компонента TNF- α , яке запобігає його взаємодії з рецепторами TNF- α . Інфліксимаб застосовують при саркоїдозі з 2001 року [39]. Ритуксимаб — моноклональне антитіло, яке викликає виснаження CD20+ В-клітин, схвалений FDA для лікування ревматоїдного артриту, гранулематозу з поліангіїтом (хвороба Вегенера) та мікроскопічного поліангіїту, а також вивчається при синдромі Шегрена, системному червоному вовчаку та васкуліті [40]. Ритуксимаб застосовують при саркоїдозі з 2014 року. З 2012 року досліджують можливості адалімумабу (інгібітор TNF- α) в лікуванні цього захворювання [41].

З позиції доказової медицини клінічних випробувань, котрі б обґрунтовували докази для лікування саркоїдозу, бракує через рідкість захворювання, неоднорідний клінічний перебіг, гетерогенність його проявів та прогресування, та відсутність прогностичних біомаркерів, що ускладнює розробку та проведення досліджень. На сьогоднішній день лікування саркоїдозу значною мірою регулюється невеликими, неконтрольованими дослідженнями та консенсусом експертів. У деяких пацієнтів об'єктивні та суб'єктивні результати можуть не корелювати, що ускладнює прийняття рішень щодо лікування [42].

Протягом понад семи десятиліть пероральні ГКС були основою лікування саркоїдозу. Вони швидко пригнічують запалення при саркоїдозі, але тривале їх застосування призводить до токсичності, і деякі пацієнти не можуть поступово відмінити їх без загострень захворювання. Багато пацієнтів продовжують приймати пероральні кортикостероїди протягом багатьох років. На жаль, більшість цих пацієнтів, включаючи тих, хто продовжує терапію низькими дозами, відчувають як короткострокові побічні ефекти, так і довгострокову токсичність, деякі з яких є підступними. У пацієнтів із саркоїдозом, які лікуються пероральними ГКС, смертність може бути вдвічі вищою, ніж у нелікованих пацієнтів. Це призвело до зміни парадигми лікування. Експерти вважають, що пероральні ГКС більше не слід розглядати як терапію першої лінії у всіх пацієнтів із саркоїдозом, які потребують лікування [43].

Найсучаснішою поточною спробою оновити арсенал ліків при саркоїдозі є ефзофітимод, перший у своєму класі біологічний імунomodulatory, заснований на природному сплайсинговому варіанті гістидил-ТРНК синтети, який зв'язується з нейропіліном-2 (NRP2). Доклінічні дані виявили високу експресію NRP2 у гранульомах саркоїдозу, тому медична спільнота очікує на результати досліджень ефзофітимоду [43].

Майбутні пріоритети включають визначення прогностичних біомаркерів, удосконалення дизайну випробувань та встановлення значущих кінцевих точок для покращення індивідуалізованого ведення гетерогенної популяції пацієнтів із саркоїдозом [2].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ryerson CJ, Bankier A, Beasley MB, et al. Standardized Clinical Terms and Definitions for Interstitial Lung Disease: A Consensus Statement from the Fleischner Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(10):1756-1774. doi: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
- Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, et al. Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur Respir J.* 2026;67(2):2501324. doi: 10.1183/13993003.01324-2025.
- Mathias KR, Eakin MN, Hauschildt KE, et al. The Impact of the Unknown: Patient Experiences With Uncertainty in Sarcoidosis. *Chest.* 2025;168(6):1395-1403. doi: 10.1016/j.chest.2025.06.025.
- Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005;32:1-12.
- A Biographical History of British Dermatology. Available at: <https://cdn.bad.org.uk/uploads/2022/02/29200035/History-of-the-BAD.pdf>
- Sharma OP, Shigemitsu H. A historical sketch; life and time of Jonathan Hutchinson (1828-1913), the first sarcoidologist. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25(2):71-5. PMID: 19382526.
- Sharma OP, Papanikolaou IC. Lupus pernio: a tale of four characters in search of a malady. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26(2):167-71. PMID: 20560298.
- Bader E, Shipman AR. The women behind the names: Dermatology eponyms named after women. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1 Suppl):S38-S41. doi: 10.1016/j.jjwd.2017.02.008.
- Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax.* 1998;53(5):425-9. doi: 10.1136/thx.53.5.425.
- Young RC Jr, Rachal RE, Cowan CL Jr. Sarcoidosis—the beginning: historical highlights of personalities and their accomplishments during the early years. *J Natl Med Assoc.* 1984;76(9):887-96. PMID: 6387158.
- Allen RKA. Sarcoidosis in the sunburnt country. *Internal Medicine Journal.* 2007;37:353-355. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01362.x>
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2153-65. doi: 10.1056/NEJMr071714.
- Hem E. Multipelt benign hud-sarkoid--100 år siden Caesar Boecks banebrytende artikel [Multiple benign sarcoid of the skin--100 years since Caesar Boeck's pioneering article]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1999;119(30):4567-9.
- Blasińska K, Jędrzych ME, Opoka L, et al. Imaging Plays a Key Role in the Diagnosis and Control of the Treatment of Bone Sarcoidosis. *Biomedicines.* 2023;11(7):1866. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071866>.
- Birry A. Darier-Roussy subcutaneous sarcoidosis. 2015. Available at: <https://dermnetnz.org/topics/darier-roussy-subcutaneous-sarcoidosis>
- Nannini V. Metabolic and autoimmune syndromes. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;22(2):123-34. doi: 10.1016/j.jxom.2014.05.005.
- Papiris SA, Kolilekas L, Rivera N, et al. From Karl Wurm and Guy Scadding's staging to 18F-FDG PET/CT scan phenotyping and far beyond: perspective in the evolving history of phenotyping in sarcoidosis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1174518. doi: 10.3389/fmed.2023.1174518.
- Bailey GL, Wells AU, Desai SR. Imaging of Pulmonary Sarcoidosis-A Review. *J Clin Med.* 2024;13(3):822. doi: 10.3390/jcm13030822.
- Costabel U, Nagai S. Definition and history. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph)*. Sheffield. European Respiratory Society. 2022;1-7. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10031020>.
- Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart.* 2006;92(2):282-8. doi: 10.1136/hrt.2005.080481.
- Sharma OP. Sarcoidosis: a historical perspective. *Clin Dermatol.* 2007;25(3):232-41. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.03.013.
- Morten Ansgar Kveim (1892-1966) and the Norwegian Contributions to Sarcoidosis. Available at: <https://cdn.bad.org.uk/uploads/2022/01/29200046/Kveim-2012-Poster2.pdf>
- Shetty AK, Gedalia A. Sarcoidosis in children. *Curr Probl Pediatr.* 2000;30(5):149-76. doi: 10.1067/mps.2000.105929.
- Becker HD. A Short History of Flexible Bronchoscopy. In *Flexible Bronchoscopy* (eds K.-P. Wang, A.C. Mehta and J.F. Turner). 2020. <https://doi.org/10.1002/9781119389231.ch1>.
- Patel PH, Antoine MH, Sankari A, et al. *Bronchoalveolar Lavage*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
- Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):4991-5019. doi: 10.21037/jtd-20-651.
- Chen C, Luo N, Dai F, et al. Advance in pathogenesis of sarcoidosis: Triggers and progression. *Heliyon.* 2024;10(5):e27612. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27612.
- Zissel G, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: historical perspective and immunopathogenesis (Part I). *Respir Med.* 1998;92(2):126-39. doi: 10.1016/s0954-6111(98)90085-3.
- Pidalva N, Plyatsko R, Lonchyna V, Ivan Puluj and the discovery of X-rays. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2021;64(1). <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.18>.
- Culver DA, Baughman RP. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2018;51(1):1800050. doi: 10.1183/13993003.00050-2018.
- Schulz RA, Stein JA, Pelc NJ. How CT happened: the early development of medical computed tomography. *J Med Imaging (Bellingham).* 2021;8(5):052110. doi: 10.1117/1.JMI.8.5.052110.
- Lynch DA, Webb WR, Gamsu G, et al. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13(3):405-10. doi: 10.1097/00004728-198905000-00006.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Grutters JC. Establishing a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med.* 2023;12(21):6898. doi: 10.3390/jcm12216898.
- Wells AU, Lower EE, Baughman RP, et al. A paradigm shift in corticosteroid therapy for sarcoidosis: a World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Position Paper, endorsed by the Americas Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Lancet Respir Med.* 2026;14(4):363-374. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00338-8.
- Israel HL. The treatment of sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1970;46(538):537-40. doi: 10.1136/pgmj.46.538.537.
- Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1145-50. doi: 10.1183/09031936.00195010.
- Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med.* 2014;108(11):1663-9. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.013.
- Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):27-31. doi: 10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00010.
- Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525-8. doi: 10.1183/09031936.00224513.
- Le V, Crouser ED. Potential immunotherapies for sarcoidosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(4):399-407. doi: 10.1080/14712598.2018.1427727.
- Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020;11:545413. doi: 10.3389/fimmu.2020.545413.
- Baughman RP, Niranjan V, Walker G, et al. Efzofitmod: a novel anti-inflammatory agent for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023;40(1):e2023011. doi: 10.36141/svldl.v40i1.14396.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без зовнішньої фінансової підтримки.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2026 р.

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 25.06.2026 р.