

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

САРКОЇДОЗ

2014

Вступ

Мета та принципи створення уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Саркоїдоз»

Основною метою цього уніфікованого клінічного протоколу є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із саркоїдозом.

УКПМД створений для надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної медичної допомоги.

Взаємодія між закладами охорони здоров'я різних рівнів координується спільним узгодженим Локальним протоколом медичної допомоги (регіональний рівень локального протоколу), що розробляється на основі цього УКПМД. Крім того, відповідно до акредитаційних вимог у ЗОЗ має бути наявний Локальний протокол медичної допомоги, що визначає взаємодію структурних підрозділів ЗОЗ, медичного персоналу тощо (локальний рівень).

Обґрунтування та положення уніфікованого клінічного протоколу побудовані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах (КН) – третинних джерелах, а саме:

1. Консенсусний документ Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) та Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних розладів (WASOG) «Statement on Sarcoidosis» (1999)

2. Cremers J.P. 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 – 2013

3. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / A U Wells et al. – 2008

4. Sarcoidosis - European Respiratory Monograph – 2005

5. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H Beegle – 2013

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
АСТ	Аспаратамінотрансфераза
БАЛ	Бронхоальвелярний лаваж
ГК	Глюкокортикоїди
ДПЛ	Двобічна прикоренева лімфаденопатія
ЕКГ	Електрокардіографія
ЕхоКГ	Ехокардіографія
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КМП	Клінічний маршрут пацієнта
КН	Клінічна настанова
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
МДК	Мультидисциплінарна команда
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
СМД	Стандарти медичної допомоги
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЦЗ	Цитотоксичні засоби
CD	Кластер диференціювання
GLUS	Гранулематозні ураження невідомої природи
MTX	Метотрексат

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Саркоїдоз

1.2. Код МКХ:

D.86. Саркоїдоз

Саркоїдоз – мультисистемне захворювання невідомої етіології. Зазвичай він вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється у двосторонній лімфаденопатії коренів легенів, легеневій інфільтрації, ураженні очей і шкіри. Також можуть бути уражені печінка, селезінка, лімфатичні вузли, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи.

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейних лікарів, терапевтів, пульмонологів, клінічних імунологів, ревматологів, офтальмологів, фтизіатрів, дерматологів, рентгенологів, онкологів, патоморфологів та інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги хворим на саркоїдоз.

1.4. Мета протоколу: забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей і доступу до медичної допомоги пацієнтів із саркоїдозом на основі даних доказової медицини; встановлення єдиних вимог щодо діагностики та лікування хворих відповідно до КН, що розроблена за принципами доказової медицини.

1.5. Дата складання протоколу: березень, 2014 рік.

1.6. Дата наступного перегляду: березень, 2017 рік.

1.7. Розробники:

Хобзей Микола Кузьмич	Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України, д.мед.н., професор (голова робочої групи)
Чоп'як Валентина Володимирівна	Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія Імунологія Клінічна імунологія Лабораторна імунологія» (заступник голови з клінічних питань)
Морозов Анатолій Миколайович	Професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.мед.н., професор (заступник голови з координації діяльності мультидисциплінарної робочої групи)
Степаненко Алла Василівна	Радник Міністра охорони здоров'я України, д.мед.н., професор (заступник голови з методології)

Гаврисюк Володимир Костянтинович	Завідувач клініко-функціонального відділення Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.
Гуменюк Галина Львівна	Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н
Донченко Тетяна Миколаївна	Начальник Управління контролю якості медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України
Літус Олександр Іванович	Професор кафедри дерматовенерології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія»
Острополець Наталія Андріївна	Начальник відділу високоспеціалізованої медичної допомоги управління спеціалізованої медичної допомоги Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України
Процик Любомир Миронович	Старший науковий співробітник Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», к.мед.н.
Риков Сергій Олександрович	Головний лікар Київської міської лікарні «Центр мікрохірургії ока», завідувач кафедри офтальмології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Офтальмологія»
Рекалова Олена Михайлівна	Завідувача лабораторією клінічної імунології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н.
Толох Ольга Степанівна	Завідувач 2-го діагностичного відділення Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Хаджинова Наталія Афанасіївна	Головний спеціаліст відділу медико-соціальної експертизи Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України
Харченко Наталія	Завідувач кафедри гастроентерології, дієтології, декан терапевтичного факультету Національної академії

- В'ячеславівна післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»
- Яременко Олег Борисович Завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія»
- Селюк Мар'яна Миколаївна Професор кафедри терапії Української військово-медичної академії, к.м.н., доцент
- Гиріна Ольга Миколаївна Завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця
- Білоглазов Володимир Олексійович Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, проф., д.м.н.
- Господарський Ігор Ярославович Завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського медичного університету, проф., д.м.н.
- Назаренко Олександр Павлович Генеральний директор та головний лікар клініки імунології і алергології «Форпост» та Лабораторії Форпост, асистент кафедри алергології та імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
- Мальцев Дмитро Валерійович Заступник директора інституту Імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Ліщишина О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н, ст.н.с.
- Горох Є.Л. Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.
- Шилкіна О.О. Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства

охорони здоров'я України»

Мельник Є.О. Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я: <http://www.moz.gov.ua>, та на сайті <http://www.dec.gov.ua>.

Рецензенти:

Кайдашев Ігор Петрович	Завідувач кафедри внутрішніх хвороб з доглядом за хворими стоматологічного факультету ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.мед.н., професор
Моногарова Надія Єгорівна	Професор кафедри внутрішньої медицини ім. О.Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, д.мед.н., професор
Наконечна Алла Анатоліївна	Лікар алерголог-імунолог Клініки імунології та алергології Університету Халла та Йорка, Великобританія, к.м.н.

1.8. Епідеміологія

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу коливається в межах від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення в рік, розповсюдженість становить – від 1 до 64 на 100 000 населення [1]. 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) [2, 3, 4]. Отримано статистичне підтвердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах від їх географічної широти [5].

Описані випадки сімейного саркоїдозу, частота якого становить 1,7 % у Великій Британії, 9,6 % в Ірландії, 3,6 % у Фінляндії, 3,0 % в Татарстані [6].

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 [7]. У чоловіків пік захворюваності спостерігається два вікових піка – 35–40 років і приблизно 55 років [8, 9].

Практично у всіх епідеміологічних дослідженнях відмічено, що серед 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. Щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить приблизно 2500 тис. [10].

Література

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
2. Byg, K. E. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients [Text] / K. E. Byg, N. Milman, S. Hansen et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2003. – Vol. 20 (1). – P. 46–52.
3. Milman, N. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture [Text] / N. Milman, O. Selroos // *Sarcoidosis.* – 1990. – Vol. 7 (1). – P. 50–57.
4. Pietinalho, A. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study [Text] / A. Pietinalho, Y. Hiraga, Y. Hosoda et al. // *Sarcoidosis.* – 1995. – Vol.12 (1). – P. 61–67.
5. Гаврисюк, В.К. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты [Текст] /

В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадріна, Е.А. Беренда, В.В. Куц // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 2(80). – С. 36–40.

6. Визель, А. А. Саркоїдоз [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология: Национальное руководство под ред. А. Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Media, 2009. – С. 681–695.

7. Gribbin, J. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK [Text] / J. Gribbin, R. B. Hubbard, I. Le Jeune et. al. // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 980–985.

8. Lemos-Silva, V. Epidemiological Characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil [Text] / V. Lemos-Silva, P. B. Araujo, C. Lopes et al. // J. Bras. Pneumol. – 2011. – Vol. 37 (4). – P. 438–445.

9. Morimoto, T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan [Text] / T. Morimoto, A. Asuma, S. Abe et al. // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 372–379.

10. Гаврисюк В.К. Заболеваемость саркоїдозом органів дихання в южному і северному регіонах України в 2011 році [Текст] / В.К. Гаврисюк, Е.А. Меренкова, О.В. Шадріна, Е.А. Беренда // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3(80). – С. 41–45.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Особливості процесу надання медичної допомоги

1. Первинний медичний нагляд хворих на саркоїдоз

Первинна медична допомога хворим на саркоїдоз надається в центрах первинної медичної допомоги лікарями загальної практики (сімейними лікарями, дільничними терапевтами) в амбулаторних умовах у відповідності до діючих стандартів та протоколу.

Перелік послуг

- підозра на саркоїдоз, своєчасне скерування хворого у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу;
- контроль за виконанням стандартів обстеження та режиму терапії, призначеної у закладах, що надають вторинну та третинну медичну допомогу;
- профілактика та моніторинг небажаних явищ в процесі лікування глюкокортикоїдами, цитостатичними та іншими засобами;
- своєчасне скерування хворого у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.

2. Вторинна медична допомога хворим на саркоїдоз

Вторинна (спеціалізована) медична допомога вперше надається за скеруванням лікаря в амбулаторних або стаціонарних умовах в плановому порядку працівниками закладу охорони здоров'я відповідного типу та спеціалізації.

Надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги забезпечується:

- в стаціонарних умовах – спеціалізовані ліжка у багатoproфільних лікарнях;
- в амбулаторних умовах – кабінет пульмонолога, клінічного імунолога, офтальмолога, дерматолога та інших спеціалістів закладів охорони здоров'я залежно від локалізації.

Перелік послуг

- встановлення попереднього діагнозу саркоїдоз;
- організація та проведення клінічного, рентгенологічного (комп'ютерна томографія високої роздільної здатності), лабораторного обстеження пацієнта у відповідності до протоколу;
- своєчасне скерування хворого у заклади, що надають третинну медичну допомогу, для підтвердження діагнозу і подальшого лікування.

3. Третинна медична допомога хворим на саркоїдоз

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога надається в обласних клінічних лікарнях, медичних центрах пульмонології та при необхідності – офтальмології, дерматології, клінічної імунології та інших центрах за направленнями лікаря вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, за його відсутності – лікаря загальної практики.

Головним (референс) центром високоспеціалізованої третинної допомоги хворим на саркоїдоз в Україні є Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ).

Перелік послуг

- верифікація діагнозу саркоїдоз;
- призначення і проведення терапії у відповідності до протоколу;
- контрольне обстеження хворого в строки, регламентовані протоколом, з метою оцінки динаміки перебігу захворювання і корекції режимів терапії;
- контрольне обстеження хворого після закінчення курсу терапії в строки, які регламентовані протоколом.

У головному центрі – надання допомоги найбільш складним у лікувально-діагностичному плані пацієнтам, стійким до стандартних методів лікування, та тим, що потребують високотехнологічних методів діагностики, які недоступні на обласному третинному рівні.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1 ДЛЯ ЗАКЛАДІВ, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Первинна профілактика	У зв'язку з відсутністю доказових даних про етіологію саркоїдозу заходи первинної профілактики не розроблені.	
2. Діагностика	Підозра на саркоїдоз формується : 1) у випадках виявлення при профілактичному рентгенологічному обстеженні ураження паренхіми легенів і/або прикореневої лімфаденопатії за умов відсутності суб'єктивних проявів; 2) на підставі скарг хворих на підвищення температури тіла, артралгії, ураження шкіри на гомілках, стегнах, передпліччях у вигляді еритематозних вузликів (синдром Лефгрена), збільшення периферичних лімфовузлів, слинних залоз, наявність папул, бляшок і вузликів на шкірі, ураження очей (увеїт) у поєднанні з респіраторними симптомами (сухий кашель, задишка).	<u>Відносно пацієнтів з рентгенологічними симптомами:</u> - Скерування у заклади, які надають вторинну і третинну медичну допомогу. <u>Відносно пацієнтів з клінічними проявами :</u> - Опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів та ознак екстрапульмональних уражень. - Направлення на рентгенографію легень. При наявності рентгенологічних проявів – скерування з підозрою на саркоїдоз у заклади вторинної та третинної медичної допомоги, при відсутності рентгенологічних симптомів – скерування до дерматолога, офтальмолога, клінічного імунолога та інших фахівців залежно від клінічних симптомів.
3. Лікування	Лікування призначається у закладах, що надають третинну медичну допомогу.	1. Контроль за виконанням режиму терапії, призначеної у закладах, що надають третинну медичну допомогу. 2. Заходи щодо своєчасного виявлення серйозних небажаних явищ в процесі лікування глюкокортикоїдами і цитотоксичними засобами

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
		<p>(щомісячний контроль рівня глюкози в крові при ГК-терапії, моніторинг АЛТ, АСТ і клінічний аналіз крові для своєчасного визначення лейкопенії, анемії, тромбоцитопенії – при використанні ЦЗ з періодичністю 1 раз на 2-3 тижні).</p> <p>3. Своєчасне скерування хворого у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.</p>
4. Диспансерне спостереження	Диспансерне спостереження осіб, вилікуваних від саркоїдозу, здійснюється у закладах третинної медичної допомоги.	Своєчасне скерування до закладу третинної медичної допомоги на диспансеризацію.

3.2 ДЛЯ ЗАКЛАДІВ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Первинна профілактика	Заходи первинної профілактики не розроблені.	
2. Діагностика	<p>Основа попереднього діагнозу саркоїдозу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Виявлення характерних рентгенологічних ознак ураження паренхіми легенів і/або прикорневої лімфаденопатії з наявністю або відсутністю респіраторних симптомів та екстрапульмональних уражень; - Виключення підозри, як мінімум, на туберкульоз, лімфогранулематоз і неходжкінську лімфому. 	<ul style="list-style-type: none"> - Опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів та ознак екстрапульмональних уражень. - Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. - Клінічний аналіз крові. - Спирографія. - ЕКГ. - При наявності екстрапульмональних уражень – консультації відповідних фахівців. - При наявності підстав для попереднього діагнозу саркоїдозу – скерування в заклади третинної медичної допомоги.
3. Лікування	Базова терапія саркоїдозу призначається у закладах третинної медичної допомоги.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Симптоматичне лікування: нестероїдні протизапальні засоби у випадках гострого перебігу хвороби (синдром Лефгрена), терапія тяжкої легеневої недостатності у хворих на саркоїдоз IV стадії (рідко II-III стадії). 2. Своєчасне скерування хворого у заклади, що надають третинну медичну допомогу, для підтвердження діагнозу і подальшого лікування.
4. Госпіталізація	Підставою для госпіталізації є наявність легеневої недостатності II-III ступеня у хворих на саркоїдоз IV стадії (рідко II-III стадії).	При наявності бронхіальної обструкції призначаються бронхолітичні засоби, інгаляційні глюкокортикоїди; у хворих з високим еритроцитозом проводиться інфузійна терапія з метою гемодилуції.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
5. Реабілітація	Реабілітація хворих на саркоїдоз проводиться в закладах третинної медичної допомоги.	
6. Диспансерне спостереження	Диспансерне спостереження осіб, вилікуваних від саркоїдозу, здійснюється у закладах третинної медичної допомоги.	

3.3 ДЛЯ ЗАКЛАДІВ, ЩО НАДАЮТЬ ТРЕТИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Первинна профілактика	Заходи первинної профілактики не розроблені.	
2. Діагностика	<p>Основа верифікації діагнозу саркоїдоз:</p> <p>виключення дисемінації легенів і лімфаденопатій іншого походження, біопсія уражених ділянок слизової оболонки бронхів при бронхоскопії, трансbronхіальна біопсія легенів за показаннями, в необхідних випадках - хірургічна біопсія легенів і медіастинальних лімфовузлів, біопсія уражених периферичних лімфовузлів і шкіри.</p>	<p>Верифікація діагнозу саркоїдоз Обов'язкові:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Опитування та фізикальне обстеження хворого в алгоритмі виключення інших можливих захворювань (туберкульоз, гіперсенситивний пневмоніт, пневмоконіози, медикаментозно-індуковані ураження легенів, бруцельоз та ін.) (Таблиці 4,5) - КТ. - Бронхоскопія з БАЛ, при необхідності з біопсією слизової оболонки бронхів і трансbronхіальною біопсією легенів. - Функція зовнішнього дихання з визначенням структури загальної ємності легенів (бодіплетізографія) і дифузійної функції легенів. - Хірургічна біопсія легенів у випадках, регламентованих протоколом. - ЕКГ і ЕхоКГ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
		<ul style="list-style-type: none"> - Визначення рівня кальцію в крові - Клінічний і біохімічний аналізи крові. <p>Бажані:</p> <ul style="list-style-type: none"> - проба Манту (при необхідності диференціальної діагностики з туберкульозом)
3. Лікування	Показання до призначення специфічної терапії саркоїдозу і режими лікування визначаються протоколом з урахуванням стадії захворювання, ступеня вираженості респіраторних симптомів і порушень вентиляційної функції легенів.	<ul style="list-style-type: none"> - Призначення та проведення базової терапії в режимах, регламентованих протоколом. - Контрольне обстеження пацієнта з метою оцінки динаміки перебігу захворювання та корекції режимів терапії: протягом 1-го року вперше виявлені хворі обстежуються кожні 3 міс, протягом 2-го року - кожні 6 міс. Комплекс обстеження включає проведення КТ органів грудної порожнини, дослідження функції зовнішнього дихання, клінічний аналіз крові, визначення рівня кальцію в крові. - Лікування з приводу небажаних явищ специфічної терапії.
4. Госпіталізація	Госпіталізації підлягають: а) пацієнти, в яких верифікація діагнозу можлива тільки в госпітальних умовах (необхідність проведення бронхоскопії з трансbronхіальною біопсією легені, хірургічної біопсії легені і медіастинальних лімфатичних вузлів); б) хворі з серйозними небажаними явищами для проведення відповідного лікування; в) хворі з тяжкою легеневою недостатністю.	<ul style="list-style-type: none"> - Проведення досліджень з метою верифікації діагнозу - Лікування у зв'язку з серйозними небажаними явищами у процесі специфічної терапії і тяжкої легеневої недостатності.
5. Реабілітація	Реабілітація передбачає	- При наявності бронхіальної

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	комплекс заходів, спрямованих на відновлення функції газообміну у хворих з легеневою недостатністю.	<p>обструкції – бронхолітичні засоби (β_2-агоністи, М-холінолітики в поєднанні з інгаляційними глюкокортикоїдами), методи пасивізації видиху, застосування дихальних тренажерів, що забезпечують режим позитивного тиску в кінці видиху.</p> <ul style="list-style-type: none"> - У хворих з високим еритроцитозом проводиться інфузійна терапія гіперосмолярними препаратами з метою гемодилуції. - Довготривала оксигенотерапія при наявності показань.
4. Диспансерне спостереження	Необхідність диспансерного нагляду осіб, вилікуваних від саркоїдозу, обумовлена високою частотою рецидивів.	<p>Диспансерне обстеження осіб, вилікуваних від саркоїдозу, проводиться з періодичністю 1 раз на 6 міс. протягом першого року після закінчення лікування і 1 раз протягом другого року.</p> <p>Під час візиту проводиться клінічне обстеження, КТ органів грудної порожнини і дослідження функції зовнішнього дихання.</p>

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Етап формування підозри на саркоїдоз

Органи дихання залучені у патологічний процес при саркоїдозі в 90-95% випадків.

Таблиця 1

Клінічна семіотика саркоїдозу органів дихання

Гостра форма	Первинно-хронічна форма
<p>Підвищення температури тіла (у 25% хворих). Артралгії (75%). Вузлувата еритема (65%). Збільшення периферичних лімфатичних вузлів (60%). Болі в грудній клітці (50%). Сухий кашель (40%). Схуднення (25%). Синдром Лефгрена – симптомокомплекс, що включає лімфаденопатію середостіння, підвищення температури тіла, вузлувату еритему, артралгії та збільшення ШОЕ.</p>	<p>У 40-50% хворих – безсимптомний перебіг. У хворих з клінічними проявами початок хвороби малопомітний і поступовий: загальна слабкість, підвищена стомлюваність, пітливість; може бути сухий кашель, дискомфорт за грудиною, в міру прогресування хвороби може виникнути задишка при помірному фізичному навантаженні.</p>

Саркоїдоз шкіри і очей – найбільш поширені екстрапульмональні ураження (в середньому 30% і 25% відповідно).

Ураження шкіри – неспецифічне (негранулематозне) і специфічне (гранулематозне). Неспецифічне (вузлувата еритема): гіперергічна шкірна реакція – еритематозні вузлики, симетрично розташовані по передній поверхні ніг і рук; мимовільно зникають через 2-4 тижні. Специфічний гранулематозний саркоїдоз шкіри асоціюється з хронічним перебігом і більш несприятливим прогнозом. Ураження шкіри може бути у вигляді плям, папул, бляшок і вузлів.

Ураження очей – у вигляді увеїту (запалення судинної оболонки ока). Симптоми переднього увеїту: відчуття «пелени» перед очима, почервоніння, тяжкість і болі в оці, може бути світлобоязнь, слезотеча. Для заднього увеїту больові відчуття і почервоніння очей не характерні, спостерігається поступове погіршення зору.

4.2. Етап встановлення попереднього діагнозу

Таблиця 2

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

Стадії	Характер змін
0	Зміни на рентгенограмах відсутні.
I	Двобічна прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ).
II	ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі.
III	Зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ.
IV	Фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «сотової» легені.

Таблиця 3

Ключові диференційно-діагностичні ознаки саркоїдозу I стадії і лімфаденопатій при лімфогранулематозі, неходжкінських лімфомах, лімфатичному лейкозі і туберкульозному бронхоаденіті

Саркоїдоз I стадії	Лімфогранулематоз	Лімфобластні Т-клітинні лімфоми	Лімфоїдна лейкемія	Туберкульозний бронхоаденіт
<p>Як правило, відсутність клінічних респіраторних симптомів (задишка, кашель, біль у грудях). Двобічне симетричне ураження бронхопульмональних (рідше паратрахеальних) лімфовузлів.</p> <p>Рентгенологічна картина поліциклічних контурів збільшених тіней коренів, чітко відмежованих від легеневих полів (відсутність ознак периаденіта).</p>	<p>Хвилеподібний тип лихоманки, свербіж шкіри, збільшення лімфовузлів багатьох груп, лімфопенія, анемія, компресійний синдром (здавлення стравоходу, трахеї, бронхів). Частіше двобічне асиметричне ураження передніх медіастінальних і паратрахеальних вузлів, у 30% хворих - у поєднанні з ураженням бронхопульмональних лімфовузлів.</p> <p>Рентгенологічно домінує розширення тіні</p>	<p>Швидко зростаюча задишка, стійкий сухий кашель; швидке ураження периферичних вузлів багатьох областей, ознаки здавлення судин верхньої порожнистої вени.</p> <p>Частіше в передньому середостінні з ураженням медіастінальних і паратрахеальних вузлів, що утворюють конгломерати.</p> <p>Рентгенологічно - значне розширення тіні середостіння в обидві сторони, з чіткими поліциклічними контурами на</p>	<p>Швидко зростаюча лихоманка, анемія, різко виражений лімфоцитоз, геморагії, гепатоспленомегалія, часто лімфаденопатія із збільшенням вузлів верхнього середостіння і коренів легені, а також з інфільтрацією паренхіми.</p> <p>Рентгенологічно обидва кореня пухлиноподібні, збільшені з дрібноплямистими міліарними тінями в легеневих полях.</p>	<p>Як правило, у дітей та підлітків (саркоїдоз в дитячому та підлітковому віці зустрічається вкрай рідко). Чутливість до туберкуліну часто підвищена (при саркоїдозі знижено або анергія). Переважно однобічне ураження, частіше бронхопульмональні вузли.</p> <p>Рентгенологічно корені розширені, горбисті, поліциклічні, ознаки перифокального запалення.</p>

	середостіння, на відміну від саркоїдозу - більш значне збільшення бронхопульмональних вузлів.	початку захворювання, по мірі прогресування процесу межі тіні стають розмитими.		
--	---	---	--	--

4.3. Етап верифікації діагнозу

Таблиця 4

Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу і лімфаденопатій іншого походження

- Туберкульоз
- Атиповий мікобактеріоз
- Лімфома Ходжкіна (Лімфогранулематоз)
- Неходжкінські лімфоми
- Лімфоїдна лейкемія
- Токсоплазмоз
- Гранулематозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі)
- Хвороба котячих подряпин
- Саркоїдна реакція регіонарних лімфовузлів при карциномі
- GLUS-синдром (granulomatous lesions of unknown significance – гранулематозні ураження невідомої природи)

Таблиця 5

Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу і дисемінації іншого походження

- Туберкульоз
- Атиповий мікобактеріоз
- Гіперсенситивний пневмоніт
- Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легенів
- Медикаментозно-індуковані дисемінації легенів
- Пневмоцистна пневмонія (*Pneumocystis carinii*)
- Пневмоконіози, викликані берилієм (бериліоз), алюмінієм (алюмініоз) та ін.
- Ідіопатична лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія
- Гістоплазмоз
- Криптококоз
- Кокцидіодомікоз
- Бластомікоз

4.3.1 Рентгенологічна семіотика саркоїдоза

Лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів, розташованих у воротах легенів, в пре-паратрахеальних і правому паратрахеальному середостінні, в аорто-легеневому вікні, субкарінально і, менш часто, в передньому і задньому середостінні. Проте, на рентгенограмі легенів можна виявити тільки паратрахеальні і внутрішньогрудні лімфатичні вузли, розташовані в аорто-легеневому вікні. Для виявлення ураження інших лімфатичних вузлів зазвичай необхідна КТ.

Найбільш характерними рентгенологічними ураженнями паренхіми легенів при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуловузлові або фокальні тіні. Менш звичайні зливні області та множинні, добре сформовані вузли. Ділянки «матового скла» спостерігається рідко. В термінальній стадії можуть спостерігатися широкі септальні смуги зі спотворенням архітектури, ретракцією, втратою об'єму верхньої частини і, нарешті, стільникові легені з великими буллами.

Особливості паренхиматозного ураження при саркоїдозі на КТ залежать від стадії хвороби і від того, в якій мірі хвороба є хронічною. Вузлики розміром від 2 мм до 1 см – найбільш часте ураження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом з або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні краї і зазвичай розташовуються уздовж великих і малих бронховаскулярних пучків, меншою мірою субплеврально, в міждолькових перегородках і централобулярних. Патерн «матового скла» спостерігається рідко.

4.3.2 Показання для проведення бронхоскопії

- *На першому візиті хворого на етапі верифікації діагнозу* – наявність підстав, за даними клінічного обстеження і КТ, для проведення диференційної діагностики з лімфаденопатією і/або легеневою дисемінацією іншого походження;

- *На другому візиті (через 3 міс.)* – прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у паренхімі легенів і лімфатичних вузлах.

Бронхоскопія дає змогу:

- оцінити наявність характерних для саркоїдозу змін на слизовій оболонці бронхів (виявляються в 30–70% випадків у вигляді невеликих ущільнень з довколишніми ділянками розширених судин);

- оцінити склад бронхоальвеолярного вмісту (збільшення вмісту лімфоцитів при гострій формі хвороби може досягати 35–40%; підвищення співвідношення CD4+/CD8+ клітин $\geq 3,5$, у здорових – 2:1);

- провести біопсію слизової бронхів з наступним цитологічним і/або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються найчастіше субепітеліально);

– провести трансbronхіальну біопсію паренхіми легені з гістологічним дослідженням тканини;

– при відсутності протипоказань та відповідній кваліфікації бронхолога провести трансbronхіальну біопсію лімфвузлів з її наступним гістологічним дослідженням.

4.3.3 Біопсія

Гістологічне підтвердження може бути необов'язковим у безсимптомних пацієнтів, які мають симетричну лімфаденопатію коренів легенів. У пацієнтів з класичним синдромом Лефгрена біопсія зазвичай не є обов'язковою. У проведенні біопсії вузлуватої еритеми немає необхідності, оскільки її гістопатологія демонструє неспецифічне запалення і васкуліт, але не гранульоми.

Екстрапульмональні ураження з локалізацією в шкірі і периферичних лімфатичних вузлах вимагають безумовного проведення біопсії.

Біопсія слизової оболонки бронхів проводиться під час бронхоскопії при виявленні змін, характерних для саркоїдозу.

Трансbronхіальна або хірургічна біопсія легені або внутрішньогрудних лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання повинна проводитися в наступних випадках.

➤ Наявність вагомих підстав, за даними КТ під час першого візиту, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, ознак здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів і ін.)

➤ Прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у легенях після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

4.3.4 Гістологічна верифікація діагнозу саркоїдоз

Саркоїдна гранульома

Морфологія і компоненти. Характерною патологічною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, неказеозна епітеліоїдно-клітинна гранульома. Епітеліоїдно-клітинна гранульома складається з високодиференційованих мононуклеарних (однойдерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця і тільця Шаумана. Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+ лімфоцити представлені в периферійній зоні. Саркоїдна гранульома може зазнавати фібротичних змін, які зазвичай починаються з периферії і просуваються до центру, завершуючись повним фіброзом і/або гіалінізацією.

Локалізація і розподіл. Лімфатичні вузли (особливо внутрішньогрудні), легені, печінка, селезінка є типовими місцями локалізації саркоїдних гранульом, які мають подібну природу в будь-якому з цих органів. У легенях приблизно 75% гранульом тісно прилягають або знаходяться всередині сполучної тканини навколо бронхіол, або субплеврально або в перілобулярних просторах (лімфангітичний розподіл). Ураження судин спостерігається більш, ніж у половини хворих при відкритій біопсії легенів або аутопсії.

Зміна гранульом у часі. Саркоїдні гранульоми або розсмоктуються, або зазнають фіброзних змін. Кінцева стадія саркоїдозу супроводжується фіброзом паренхіми і «сотовою конструкцією» легенів. Фактори, що впливають на розвиток фіброзу, поки не цілком зрозумілі.

Діагностика саркоїдозу легенів

Морфологічний діагноз саркоїдозу легенів заснований на трьох головних ознаках: наявності добре сформованих гранульом та обідка лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому її краю; перилімфатичному інтерстиціальному розподілі гранульом (що дозволяє проведення трансbronхіальної біопсії як чутливого діагностичного методу) і виключенні інших причин утворення гранульом.

Діагностика позалегенового саркоїдозу

Диференціальна діагностика саркоїдних гранульом проводиться на підставі даних біопсії з різних уражених ділянок, наприклад лімфатичних вузлів, шкіри, печінки, кісткового мозку і селезінки.

4.3.5 Біомаркери активності саркоїдозу

- *Зростання вмісту кальцію в крові та сечі*

– через підвищення рівня сироваткового 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ – кальцитріолу – біологічно активної форми вітаміну D₃, який надлишково продукується макрофагами в гранульомах; через підвищену експресію мРНК гена 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase з пригніченням секреції гормону паращитовидних залоз, зниженням ниркової реабсорбції кальцію, підвищенням кишкової абсорбції кальцію, а також резорбції кістки остеокластами.

- *Збільшення активності ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) в крові*

АПФ – глікопротеїд, який є одним з ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції і вазодилатації і реалізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстриктор), з іншого боку, – інактивує брадикінін – один з стимуляторів виділення ендотелієм NO (ендотеліального фактора релаксації). У хворих на саркоїдоз надлишково продукується в гранульомах епітеліоїдними та гігантськими клітинами макрофагальної лінії.

Його активність збільшується приблизно у 60% хворих, на що впливають: стадія та активність хвороби (загальна кількість гранульом), наявність загострення, позалегенових проявів захворювання.

Використовується для діагностики та прогнозу перебігу захворювання. Чутливість тесту при саркоїдозі – 77% (41–100%), специфічність – 93% (83–99%).

- Збільшення співвідношення $CD4+/CD8+$ клітин $\geq 3,5$ (у здорових - 2:1) у бронхоальвеолярному змиві (чутливість 53%, специфічність 94%, а при більш високому коефіцієнті досягає 100%).

4.4. ЛІКУВАННЯ

4.4.1. Основні препарати для лікування хворих на саркоїдоз

Таблиця 6

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії
<p>Глюкокортикоїди (ГК)</p> <p><i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон</p> <p><i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутіказону пропіонат</p> <p><i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Триамцинолону ацетонід</p> <p>Протималярійні засоби Гідроксихлорохін</p> <p>Модулятори цитокінів Пентоксифілін</p>	<p>Цитотоксичні засоби</p> <p>Метотрексат Азатиоприн Лефлуномід</p> <p>Модулятори цитокінів Інфліксимаб</p>

4.4.2. Глюкокортикоїди

4.4.2.1. Показання для призначення системних глюкокортикоїдів

Глюкокортикоїди не показані в наступних випадках:

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

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

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

➤ При гострому перебігу 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 ГК 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.

ГК-терапія призначається:

➤ При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами – ураженнями серця, ЦНС, очей, а також з гіперкальціємією.

➤ 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 саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

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

4.4.2.2. Дози та режими глюкокортикоїдної терапії

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

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку 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 глюкокортикоїдів є метилпреднізолон, що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза метилпреднізолону 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 ГК застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза метилпреднізолону 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.

Лікування системними ГК слід поєднувати із прийомом препаратів калію.

4.4.2.3. Показання для призначення та дози інгаляційних глюкокортикоїдів

Інгаляційні ГК застосовуються в якості доповнення до терапії системними ГК у випадках значної обструкції дихальних шляхів або тяжких респіраторних симптомів (кашель, задишка, затруднене дихання).

Застосовується будесонід у високих дозах (від 800 до 1600 мкг двічі на добу в залежності від ступеня ефекту) або флутіказону пропіонат (500-1000 мкг двічі на добу).

4.4.3. Гідроксихлорохін

Гідроксихлорохін призначають:

- в якості монотерапії хворим, які мають протипоказання до застосування ГК, при відсутності ефекту через 3 місяці лікування призначають препарати другої лінії;

- в комбінації з ГК при недостатньому ефекті від ГК-терапії.

Препарат призначають по 200 мг двічі на добу протягом 3-6 місяців (в залежності від темпів регресії) в подальшому – по 200 мг 1 раз на добу до 1 року.

4.4.4. Пентоксифілін

Пентоксифілін призначають:

- в комбінації з ГК при недостатньому ефекті від ГК-терапії.

Основою фармакодинаміки препарату є його здатність пригнічувати як спонтанну, так і індуковану продукцію TNF- α . Разом з тим, ця здатність пентоксифіліну проявляється при його використанні у високих дозах. Застосовується в максимальній добовій дозі 1200 мг інфузійно або per os.

4.4.5. Цитотоксичні засоби (ЦЗ)

ЦЗ відносяться до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГК, при наявності протипоказів або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГК-терапії.

4.4.5.1. Метотрексат

Нижче представлені опубліковані в 2013 році рекомендації експертів WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз.

1. МТХ при саркоїдозі показаний в якості терапії другої лінії у випадках резистентності до стероїдів при наявності несприятливих ефектів, пов'язаних зі стероїдами, або на додачу до стероїдів для потенціювання їх ефекту, а також у виняткових випадках в якості варіанту терапії першої лінії у вигляді комбінованої терапії з кортикостероїдами або у вигляді монотерапії.

2. Рекомендована початкова доза перорального МТХ складає 5-15 мг щотижня.

3. Рекомендується додаткове призначення фолієвої кислоти з терапією МТХ принаймні 5 мг на тиждень або 1 мг на день

4. Перед лікуванням МТХ необхідно обстежити пацієнта на аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), алкалінлужну фосфатазу (АЛФ), білірубін, загальний аналіз крові (ЗАК), креатинін і при наявності показань, серологію на ВІЛ, гепатит В/С і тест на вивільнення інтерферон-гамма (IGRA) для виявлення інфекції *M. tuberculosis*.

5. Перед призначенням МТХ повинні бути розглянуті деякі протипоказання: виражена ниркова недостатність, значна печінкова хвороба, крім саркоїдозу печінки, пригнічення функції кісткового мозку і гостра або хронічна інфекція.

6. Після початку застосування МТХ або збільшення дози МТХ необхідно проводити моніторинг АЛТ (з або без АСТ), концентрації креатиніну та ЗАК кожні 3-6 тижнів до досягнення стабільної дози і кожні 1-3 місяці після цього. Після стабілізації інтервал моніторингу може бути розширений до кожних 6 місяців

7. У разі МТХ-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, в тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза МТХ потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої нетерпимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

8. Неюхідімо прийняти всі запобіжні заходи у випадку підтвердженого збільшення активності АЛТ/АСТ. Якщо немає інших причин, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ, або до відміни, біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ, або додавання фолієвої кислоти; розглянути альтернативний імуносупресивний препарат після нормалізації рівня ферментів.

9. Ґрунтуючись на прийнятному профілі безпеки, МТХ може призначатися для довготривалого застосування.

10. МТХ не повинен застосовуватися чоловіками або жінками принаймні за 3 місяці до запланованої вагітності і не повинен застосовуватися під час вагітності або годування груддю (абсолютне протипоказання).

4.4.5.2. Азатіоприн

Азатіоприн призначається у дозі 2-3 мг/кг маси тіла на добу. Максимальна доза – 150 мг на добу. Лікування починають з 50 мг на добу, збільшуючи дозу на 25 мг кожні 10 днів під контролем кількості тромбоцитів і лейкоцитів у периферичній крові.

Терапія повинна тривати як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається на підставі оцінки клінічних симптомів, рентгенологічних і функціональних даних.

Лікування азатіоприном потребує контролю кількості в крові лейкоцитів і тромбоцитів. Якщо кількість лейкоцитів зменшується до рівня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а вміст тромбоцитів падає нижче $100\,000/\text{мм}^3$, лікування слід призупинити або негайно зменшити дозу препарату на 50%. Контроль темпів відновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів слід проводити щонеділі. Якщо відновлення не спостерігається, препарат необхідно відмінити до досягнення нормалізації клітинного складу крові.

Азатіоприн характеризується і гепатотоксичною дією. У зв'язку з цим пацієнтам, які приймають азатіоприн, необхідно щомісячно проводити визначення рівня трансаміназ. Лікування необхідно призупинити або зменшити дозу у випадках, коли вміст аланінамінотрансферази більше ніж у 3 рази перевищує нормальний рівень.

4.4.5.3. Лефлуномід

Початкова доза лефлуноміду становить, як правило, 20 мг на день. Доза може бути знижена до 10 мг/день у пацієнтів, у яких розвивається токсичність. Терапія повинна тривати як мінімум 6 місяців.

Препарат також характеризується мієлотоксичною та гепатотоксичною дією, в зв'язку із чим терапія лефлуномідом потребує систематичного контролю за рівнем лейкоцитів і тромбоцитів у крові та моніторингу рівня трансаміназ.

4.4.6. Інфліксімаб

Інфліксімаб володіє високим афінитетом до фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α), який є цитокином із широким спектром біологічної дії, а також посередником запальної відповіді і приймає активну участь в процесах патогенезу саркоїдозу. Інфліксімаб швидко зв'язується і утворює стабільне з'єднання з TNF- α , при цьому відбувається зниження його функціональної активності.

Інфліксімаб застосовують у випадках неефективного лікування ГК і ЦС.

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв. протягом 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 інфліксімабом визначається темпами регресії захворювання.

4.4.7. Побічні ефекти медикаментозної терапії та заходи щодо їх профілактики

Таблиця 7

Побічні ефекти	Заходи профілактики
<i>Системні глюкокортикостероїди</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ пригнічення функції та атрофія кори наднирників, Стероїдозалежність, «синдром відміни» (загострення основного захворювання, надниркова недостатність) ▪ остеопороз, переломи і асептичні некрози кісток ▪ стероїдні виразки шлунка і кишківника, шлунково-кишкові кровотечі ▪ стероїдний цукровий діабет, гіперглікемія ▪ підвищення збудливості ЦНС, психози, симптоми менінгізму, безсонниця, ейфорія, депресія ▪ ураження судинної стінки з розвитком «стероїдного васкуліту» ▪ задня субкапсулярна катаракта, глаукома, екзофтальм ▪ панкреатит, жирова дистрофія печінки, ожиріння, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, жирова емболія ▪ підвищення артеріального тиску ▪ міопія, гіпотрофія м'язів, міокардіодистрофія ▪ гіпокаліємія, затримка натрію і рідини, набряки ▪ підвищення згортаючої здатності крові ▪ уповільнення регенерації тканин ▪ порушення менструального циклу, сексуальних функцій, гірсутизм ▪ пригнічення імунітету, загострення хронічних інфекційно-запальних 	<p>До початку терапії пацієнти повинні бути проінформовані щодо потенційного ризику і побічних ефектах глюкокортикоїдної терапії. Враховуючи, що на саркоїдоз хворіють головним чином особи молодого та зрілого віку без серйозної супутньої патології, більшість пацієнтів переносять ГК задовільно.</p> <p>Хворим рекомендована дієта, яка містить багато білків з обмеженням легко засвоюваних вуглеводів, кухарської солі (до 5 г на добу) і рідини (до 1,5 л на добу).</p> <p>З метою профілактики побічних ефектів ГК препарати слід призначати у відповідності з фізіологічним добовим ритмом секреції кортизолу (в першій половині дня).</p> <p><i>Протипоказання:</i></p> <p>Цукровий діабет, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гіпертонічна хвороба II–III стадії, тяжка ниркова недостатність, остеопороз, герметична інфекція, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, вірусні або грибкові захворювання очей, глаукома, психічні захворювання.</p> <p>В цих випадках призначають гідроксихлорин або препарати другої лінії.</p> <p>В процесі ГК-терапії необхідним є</p>

<p>процесів, в тому числі туберкульозу, приєднання вторинної інфекції</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ синдром Кушинга ▪ стоншування шкіри, стрії, облісіння ▪ нейтрофільний лейкоцитоз без зсуву формули вліво 	<p>регулярний моніторинг рівня глюкози в крові (1 раз на два тижні протягом першого місяця лікування, потім 1 раз на місяць), регулярне вимірювання АТ (не рідше одного разу на тиждень).</p>
<i>Інгаляційні ГК</i>	
<p>Побічні ефекти реєструються рідко До них відносяться: ротоглотковий кандидоз (рідше – кандидоз ставоходу), дисфонія (осиплість голосу) та ірітація (подразнення) верхніх дихальних шляхів.</p>	<p>З метою профілактики слід полоскати ротову порожнину після кожної інгаляції, використання спейсера з інгаляторів.</p>
<i>Гідроксихлорохін</i>	
<p>Найбільш серйозні – ретинопатія, в т.ч. з порушенням пігментації і дефектами полів зору, атрофія зорового нерва, кератопатія (при тривалому застосуванні великих доз). АВ блокада, зниження скоротливої здатності міокарду, гіпертрофія міокарду; при тривалій терапії великими дозами - міокардіодистрофія. Міопатія або нейроміопатія, головний біль, головокружіння, нервозність, Гепатотоксичність (порушення функції печінки), тошнота. Нейтропенія, апластична анемія, анрагулоцитоз, тромбоцитопенія. Шкіряний сип, свербіж, порушення пігментації шкіри і слизових оболонок. фотосенсибілізація.</p>	<p>Перед початком і під час терапії необхідно проводити не рідше 1 раз в 3 міс офтальмологічне обстеження. При виникненні несприятливих реакцій зі сторони зору (зниження гостроти зору, зміна сприйняття кольору та ін.) препарат слід негайно відмінити (зміни сітківки можуть прогресувати навіть після відміни препарату). Під час терапії необхідним є постільний контроль клітинного складу крові, стану скелетних м'язів (в т.ч сухожильних рефлексів). При виникненні м'язової слабкості препарат слід відмінити.</p>
<i>Пентоксифілін</i>	
<p>Головний біль, головокружіння, нервозність, сонливість або б безсоння. Тахікардія, напади стенокардії, аритмія, гіпотонія. Тошнота, блювота, гастралгія, атонія кивівника, загострення холециститу, холестатичний гепатит, підвищення концентрації печінкових ферментів у</p>	<p><i>Протипоказання:</i> Гіперчутливість до похідних метилксантину, Схильність до склонності к кровоточивості</p>

<p>крові, зміна маси тіла, набряки, диспепсичні явища. Лейкопенія, панцитопенія, тромбоцитопенія, гіпофібриногенемія, кровотечі. Гіперемія шкіри, рідко – висипання, свербіж, крапивниця.</p>	
Метотрексат	
<p>Тошнота, діарея, стоматит, при тривалому застосуванні – виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота з кровотечами, облісіння, тромбоцитопенія з загальною кровоточивістю, анемія. Можливе приєднання вторинної інфекції; токсичний гепатит, інтерстиціальний пневмоніт, ураження нирок.</p>	<p><i>Противоказання:</i> виражена ниркова недостатність, значна печінкова хвороба, крім саркоїдозу печінки, пригнічення функції кісткового мозку і гостра або хронічна інфекція. Перед лікуванням необхідно обстежити пацієнта: АСТ, АЛТ, білірубін, загальний аналіз крові (ЗАК), креатинін і при наявності показань – серологія на ВІЛ, гепатит В/С і тести для виявлення інфекції <i>M. tuberculosis</i>. Після початку застосування МТХ або збільшення дози МТХ необхідно проводити моніторинг АЛТ (з або без АСТ), концентрації креатиніну та ЗАК кожні 3–6 тижнів до досягнення стабільної дози і кожні 1–3 місяці після цього. Після стабілізації інтервал моніторингу може бути розширений до кожних 6 місяців. У разі МТХ-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, у тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза МТХ потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої нетерпимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант. Необхідно прийняти всі запобіжні заходи у випадку підтвердженого збільшення активності АЛТ/АСТ.</p>

	Якщо немає інших причин, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ, або до відміни, біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ, або додавання фолієвої кислоти; розглянути альтернативний імуносупресивний препарат після нормалізації рівня ферментів.
Азатіоприн	
Пригнічення кістковомозкового кровоутворення (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), мегалобластний еритропоез, макроцитоз, рідко – гемолітична анемія. Тошнота, втрата апетиту, блювота, діарея, біль у животі, холестаза, порушення функції печінки (гіпербілірубінемія, підвищення активності трансаміназ трансаміназ); при тривалому застосуванні – токсичний гепатит.	Протипоказання: гіперчутливість, пригнічення гемопоезу гіпопластична і апластична анемія, лейкопенія, лімфоенія, тромбоцитопенія), печінкова недостатність. Лікування азатіоприном потребує контролю кількості в крові лейкоцитів і тромбоцитів (один раз на два тижні). Якщо кількість лейкоцитів зменшується до рівня $\leq 4000/\text{мм}^3$, а вміст тромбоцитів падає нижче $100\,000/\text{мм}^3$, лікування слід призупинити або негайно зменшити дозу препарату на 50 %. Контроль темпів відновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів слід проводити щонеділі. Якщо відновлення не спостерігається, препарат необхідно відмінити до досягнення нормалізації клітинного складу крові. Азатіоприн характеризується і гепатотоксичною дією. У зв'язку з цим пацієнтам, які приймають азатіоприн, необхідно щомісячно проводити визначення рівня трансаміназ. Лікування необхідно призупинити або зменшити дозу у випадках, коли вміст АЛТ більше ніж у 3 рази перевищує нормальний рівень.
Лефлуномід	
Діарея, тошнота, блювота, анорексія, ураження слизової оболонки	Лефлуномід не рекомендується пацієнтам з тяжкими

<p>порожнини рота, біль в черевній порожнині, підвищення рівня печінкових ферментів (особливо АЛТ), білірубін; рідше — гепатит, печінкова недостатність, гострий некроз печінки. Лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, рідко – еозинофілія, дуже рідко – агранулоцитоз.</p>	<p>імунодефіцитами, дисплазією кісткового мозку, тяжкими, неконтрольованими інфекціями. Терапія лефлуномідом, подібно до лікування азатіоприном, потребує систематичного контролю за рівнем лейкоцитів і тромбоцитів у крові та моніторингу рівня трансаміназ.</p>
<i>Інфліксімаб</i>	
<p>Головний біль, головокружіння, тошнота, діарея, вірусна інфекція (грип, герпес), лихоманка, інфекції верхніх відділів дихальних шляхів, бронхіти, шкіряні висипки, свербіж.</p>	<p><i>Протипоказання:</i> Підвищена чутливість, опуртиністичні інфекції.</p>

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) має перевірятися реєстрація в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП)

1. Вимоги для закладів, які надають первинну медичну допомогу

1.1. Кадрові ресурси

Лікар загальної практики – сімейний лікар, який має сертифікат, пройшов післядипломну підготовку в дворічній інтернатурі або на 6-місячному циклі спеціалізації; медична сестра загальної практики.

1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

2. Вимоги для закладів, які надають вторинну та третинну медичну допомогу

2.1 Кадрові ресурси

Терапевт, пульмонолог, клінічний імунолог, ревматолог, офтальмолог, фтизіатр, дерматолог, рентгенолог, онколог, патоморфолог та інші медичні працівники, які беруть участь у наданні медичної допомоги хворим на саркоїдоз.

2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення

Комп'ютерний томограф високої роздільної здатності, електрокардіограф, ехокардіограф, спірограф, небулайзер.

Лікарські засоби

Метотрексат, глюкокортикоїди, цитостатичні засоби, бронхолітичні засоби (β_2 -агоністи, М-холінолітики в поєднанні з інгаляційними глюкокортикоїдами), гіперосмолярні препарати.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»

Форма 027/о – Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»

Форма 030/о – Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

6.1.1. Наявність у лікаря загальної практики - сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта із саркоїдозом.

6.1.2. Наявність у лікаря-пульмонолога локального протоколу ведення пацієнта із саркоїдозом.

6.1.3. Відсоток пацієнтів, щодо яких лікарем загальної практики - сімейним лікарем отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

6.1.4. Відсоток пацієнтів закладу спеціалізованої (високоспеціалізованої) медичної допомоги з підозрою на саркоїдоз, яким проведено КТ для верифікації діагнозу.

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної
допомоги МОЗ України

Хобзей М.К.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Саркоїдоз»
2. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»
3. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірною табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів»
4. Наказ МОЗ України від 29.03.2013 р. № 251 «Про затвердження п'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»
5. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 р. № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень»
6. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування»
7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування»
8. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру»
9. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313