

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПАТЕНТНО-
ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ**

**ДІАГНОСТИКА САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ
(методичний посібник)**

Київ – 2014

Заклад-розробник:

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”

Укладачі:

Гаврисюк Володимир Костянтинівич, д-р мед. наук, професор,

(044) 270 35 59

Гуменюк Галина Львівна, канд. мед. наук, (044) 270 35 61

Меренкова Євгенія Олександрівна, канд. мед. наук (044) 275 90 44

Процик Любомир Миронович, канд. мед. наук, (044) 275 42 00

Рекалова Олена Михайлівна, д-р мед. наук, (044) 275 42 22

Рецензенти:

Зайков Сергій Вікторович, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д-р. мед. наук, професор, (044) 275 57 11

Дзюблик Олександр Ярославович, завідувач відділенням технологій лікування НЗЛ Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», д-р мед. наук, професор, (044) 270 35 61

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор **Ю. І. Фещенко**

Голова експертної комісії – д-р мед. наук, професор **В. М. Мельник**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АПФ	- Ангіотензин-перетворюючий фактор,
ATS	- Американське торакальне товариство,
БАЛ	- Бронхо-альвеолярний лаваж,
ЕКГ	- Електрокардіографія,
ЕхоКГ	- Ехокардіографія,
ERS	- Європейське респіраторне товариство,
ДПЛ	- Двобічна прикоренева лімфаденопатія,
ІЗЛ	- Інтерстиціальні захворювання легень,
КТВРЗ	- Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності,
РГ	- Рентгенографія,
WASOG	- Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранулематозних уражень,

ЗМІСТ

ВСТУП.....	С. 5
1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	7
1.1 Визначення, епідеміологія.....	7
2 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ.....	8
2.1 Діагностичні задачі закладів різного рівня.....	8
2.2 Діагностичні задачі й необхідні дії.....	9
2.3 Опис етапів медичної допомоги.....	11
3 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ (СХЕМА).....	22
РЕЗЮМЕ.....	25
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	25

ВСТУП

Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень в більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). У Бельгії саркоїдоз складає 27 % з усіх випадків ІЗЛ, в Греції – 34,1 %, в Італії – 33,7 %, у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – більше 50 %. З 70-х років минулого століття спостерігається невинне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих.

Основні принципи діагностики та лікування саркоїдозу представлені в Положенні ATS, ERS й WASOG «Statement on Sarcoidosis» (1999). Згідно до Положення, діагноз саркоїдозу потребував обов'язкової верифікації методами трансбронхіальної або хірургічної біопсії легені чи внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, а у випадку екстрапульмональних уражень – біопсії шкіри та периферичних лімфатичних вузлів. Разом із тим, за 15 років, які минули від моменту видання Положення, істотно зросли можливості комп'ютерної томографії органів дихання, яка в морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях у даний час успішно конкурує з патогістологічними методами.

Все це потребувало перегляду діагностичних підходів у веденні хворих на саркоїдоз і виявилось однією з передумов створення уніфікованого протоколу «Саркоїдоз» і нових методичних документів.

В даному посібнику представлений алгоритм діагностики саркоїдозу, призначений для медичних закладів різного рівня. Автори алгоритму – члени мультидисциплінарної робочої групи, сформованої у відповідності з наказом МОЗ України № 303 от 15.04.2013 для розробки Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Протокол розроблений на основі адаптованої, заснованої на доказах, клінічної настанови «Саркоїдоз», прототипом якої був консенсусний документ ATS, ERS і WASOG «Statement on Sarcoidosis» (1999). Алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання є фрагментом протоколу з більш докладним описом етапів надання медичної допомоги.

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

1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1 Визначення, епідеміологія

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

Код МКХ 10: D86.0–2.

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу коливається в межах від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, розповсюдженість становить від 1 до 64 на 100 000 населення. Безперечний вплив на захворюваність здійснює кліматичний фактор – в країнах Африки, Азії і Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах із помірним та холодним кліматом – найвищі. Захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення в рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0). Отримано статистичне підтвердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти.

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

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

Практично в усіх епідеміологічних дослідженнях відзначено, що серед хворих на саркоїдоз переважають жінки (приблизно 65 %).

В Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн. Щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих на активний саркоїдоз становить приблизно 2500.

Клінічна й рентгенологічна семіотика саркоїдозу органів дихання представлена в описі етапів медичної допомоги.

2 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

2.1 Діагностичні задачі закладів різних рівнів

Перший рівень – первинна медична допомога надається дільничними терапевтами й сімейними лікарями в центрах первинної медичної допомоги (поліклініки, амбулаторії).

Діагностична задача – формування підозри на саркоїдоз з наступним направленням хворого до закладів другого та третього рівнів.

Другий рівень – спеціалізована медична допомога надається:

а) в умовах стаціонару – пульмонологічне відділення (палата) багатoproфільних лікарень;

б) в амбулаторних умовах – пульмонологічний кабінет поліклінік.

Діагностична задача – встановлення попереднього діагнозу саркоїдозу з направленням хворого до закладу третього рівня для верифікації діагнозу й подальшого лікування.

Третій рівень – високоспеціалізована медична допомога в пульмонологічних відділеннях обласних клінічних лікарень. Головним (референс) центром високоспеціалізованої допомоги є Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ. Діагностична задача – верифікація діагнозу саркоїдозу органів дихання з вибором тактики лікування. В головному центрі медична допомога надається хворим, в яких діагноз саркоїдозу не верифікований в зв'язку з атиповою семіотикою та нестачею високотехнологічних методів діагностики.

2.2 Діагностичні задачі та необхідні дії

Таблиця 2.1

Задача та шляхи вирішення	Необхідні дії
1	2
Для закладів першого рівня	
Підозра на саркоїдоз формується: 1) у випадках виявлення при профілактичному рентгенологічному обстеженні ураження паренхіми легень й/або прикореневої лімфаденопатії при відсутності суб'єктивних проявів;	У відношенні пацієнтів із рентгенологічними симптомами: – направлення до закладів, які надають вторинну й третинну медичну допомогу. У відношенні пацієнтів із клінічними проявами:

Продовження таблиці 2.1

1	2
<p>2) на основі скарг хворих на підвищення температури тіла, артралгії, ураження шкіри на гомілках, стегнах, передпліччях у вигляді еритематозних вузлів (синдром Лефгрена), збільшення периферичних лімфовузлів, слинних залоз, наявність папул, бляшок і вузлів на шкірі, ураження очей (увеїт) у поєднанні з респіраторними симптомами (сухий кашель, задишка).</p>	<p>– Опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів й ознак екстрапульмональних уражень.</p> <p>– Рентгенографія легень. При наявності рентгенологічних проявів – направлення з підозрою на саркоїдоз до закладів вторинної та третинної медичної допомоги, при відсутності рентгенологічних симптомів – направлення до дерматолога, офтальмолога, ревматолога та інших спеціалістів у залежності від клінічних симптомів.</p>
<p>Для закладів другого рівня</p>	
<p>Основа попереднього діагнозу саркоїдозу:</p> <p>– виявлення характерних рентгенологічних ознак ураження паренхіми легень і/або медіастінальної лімфаденопатії з наявністю або відсутністю респіраторних симптомів й екстрапульмональних уражень;</p> <p>– виключення підозри, як мінімум на туберкульоз, лімфогранулематоз й неходжкінську лімфому.</p>	<p>– Опитування й фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів й ознак екстрапульмональних уражень;</p> <p>– комп'ютерна томографія органів грудної порожнини;</p> <p>– клінічний аналіз крові;</p> <p>– спірографія;</p> <p>– ЕКГ;</p> <p>– при наявності екстрапульмональних уражень – консультації відповідних спеціалістів;</p> <p>– при наявності даних для попереднього діагнозу саркоїдозу – направлення до закладів третинної медичної допомоги.</p>

Продовження таблиці 2.1

1	2
Для закладів третього рівня	
<p>Основа – верифікація діагнозу саркоїдоз: Виключення дисемінації легень і лімфаденопатій іншого походження, біопсія уражених ділянок слизової оболонки бронхів при бронхоскопії, трансбронхіальна біопсія легені за показаннями, в необхідних випадках – хірургічна біопсія легені й медіастінальних лімфовузлів, біопсія уражених периферичних лімфовузлів і шкіри.</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 легень, бруцельоз та ін.). – Комп’ютерна томографія високої роздільної здатності. – Бронхоскопія з БАЛ, при необхідності з біопсією слизової оболонки бронхів і трансбронхіальною біопсією легені. – Функція зовнішнього дихання з визначенням структури загальної ємності легень (бодіплетизмографія) і дифузійної функції легень. – Хірургічна біопсія легені у випадках, регламентованих протоколом. – ЕКГ й ЕхоКГ. – Визначення рівня кальцію в крові. – Клінічний і біохімічний аналізи крові. – Проба Манту (при необхідності диференційної діагностики з туберкульозом).

2.3 Опис етапів медичної допомоги

2.3.1 Етап формування підозри на саркоїдоз

Органи дихання залучаються до патологічного процесу при саркоїдозі в 90–95 % випадків.

Таблиця 2.2 – Клінічна семіотика саркоїдозу органів дихання

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

Саркоїдоз шкіри та очей – найбільш часті екстрапульмональні ураження (в середньому 30 % й 25 % відповідно).

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

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

2.3.2 Етап встановлення попереднього діагнозу

Таблиця 2.3 – 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 «стільникової» легені.

Класифікація базується тільки на даних прямої оглядової рентгенограми органів грудної порожнини. Іноді дані КТ і сканування легенів з ^{67}Ga дають інформацію, яка вказує на відмінності в належності до тієї чи іншої стадії. Стадійність процесу залишається відкритим питанням, але поки немає причин змінювати підхід, оскільки КТ і сканування з галієм показані не всім хворим.

На рис. 14 представлені характерні зміни на рентгенограмах органів дихання та комп'ютерних томограмах високої роздільної здатності у хворих з різними стадіями саркоїдозу органів дихання.

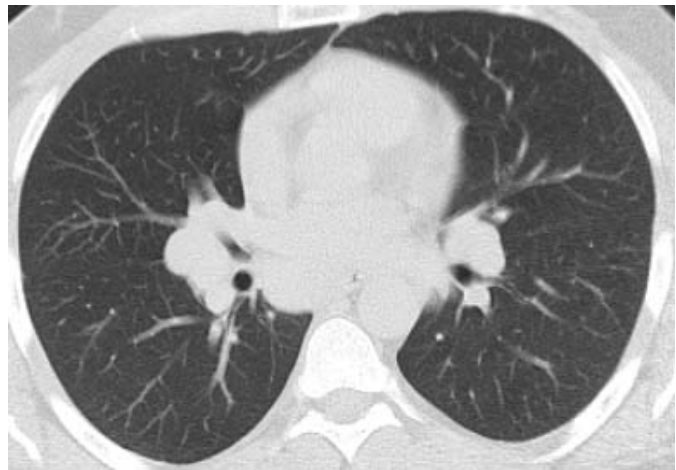
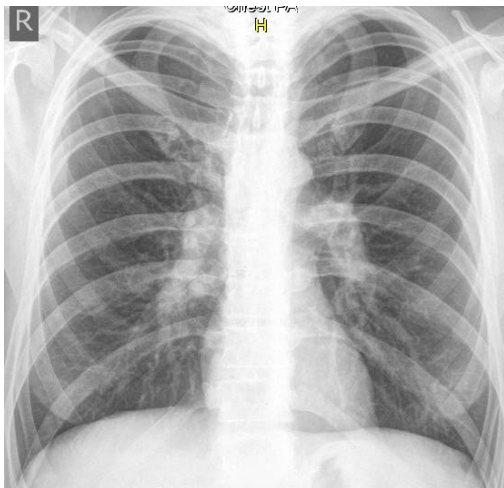


Рисунок 2.1 – Саркоїдоз органів дихання I стадії (РГ і КТВРЗ) – двобічна прикоренева лімфаденопатія



Рисунок 2.2 – Саркоїдоз органів дихання II стадії (РГ і КТВРЗ) двобічна прикоренева лімфаденопатія в поєднанні з ураженням паренхіми

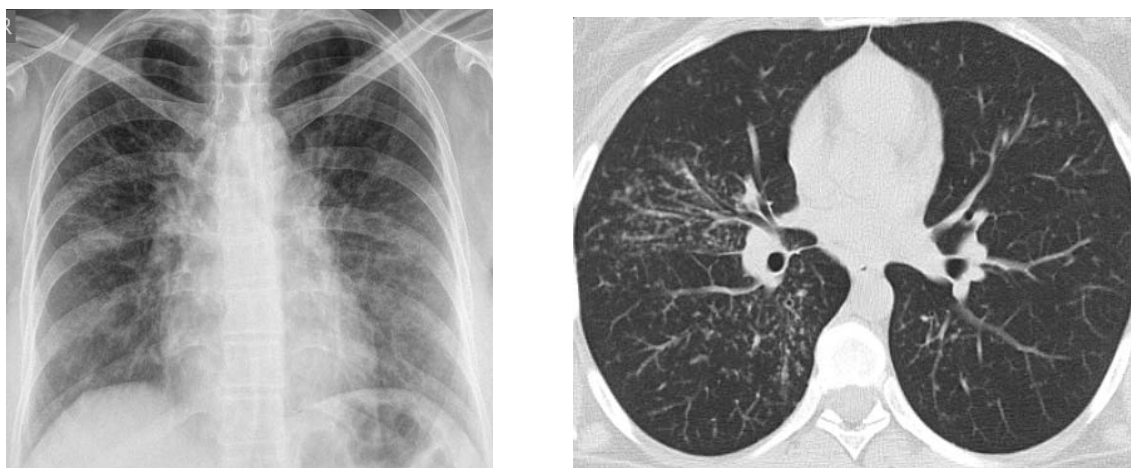


Рисунок 2.3 – Саркоїдоз органів дихання III стадії (РГ і КТВРЗ) – ураження паренхіми без двобічної прикореневої лімфаденопатії

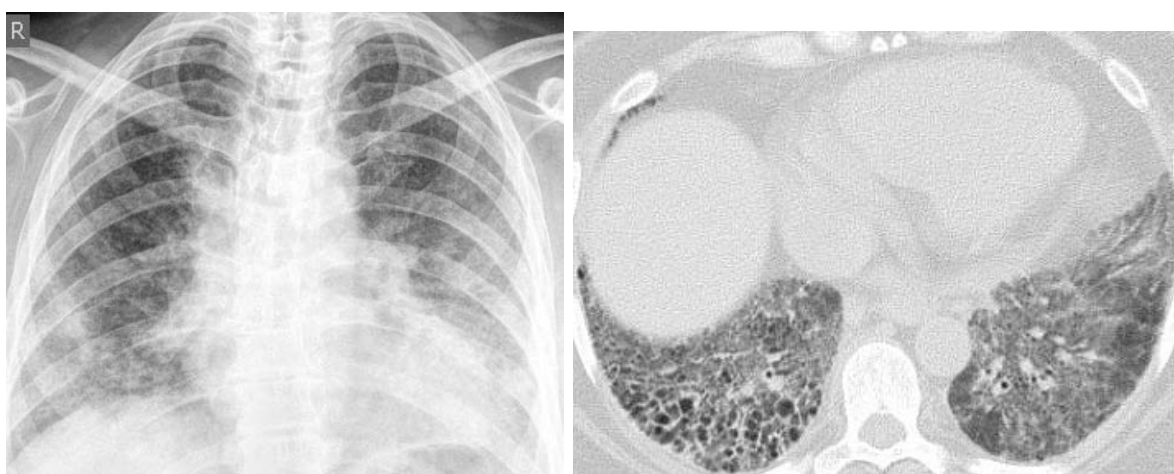


Рисунок 2.4 – Саркоїдоз органів дихання IV стадії (РГ і КТВРЗ) – поширений фіброз легенів з наявністю стільникових змін

Таблиця 2.4 – Ключові диференційно-діагностичні ознаки саркоїдозу I стадії й лімфаденопатії при лімфогранулематозі, неходжкінських лімфомах, лімфоїдній лейкемії й туберкульозному бронхоаденіті

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

2.3.3 Етап верифікації діагнозу

Таблиця 2.5 – Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу й лімфаденопатії іншого походження

Туберкульоз
Атиповий мікобактеріоз
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 пошкодження неясної природи)

Таблиця 2.6 – Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу й дисемінацій іншого походження

Туберкульоз
Атиповий мікобактеріоз
Гіперсенситивний пневмоніт
Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень
Медикаментозно-індуковані дисемінації легень
Пневмоцистна пневмонія (<i>Pneumocystis carinii</i>)
Пневмоконіози, викликані берилієм (бериліоз), алюмінієм (алюмініоз) та ін.
Ідіопатична лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія
Гістоплазмоз
Криптококоз
Кокцидіомікоз
Бластомікоз

2.3.3.1 Рентгенологічна семіотика саркоїдозу

Лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних справа. Також може виявлятися збільшення лімфатичних вузлів з аортопульмональної групи. Одностороннє збільшення лімфатичних вузлів кореня легені виявляється менш, ніж в 5 % випадків.

Найбільш характерними рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові або вогнищеві тіні. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру, множинні, добре сформовані вузли. Ділянки «матового скла» спостерігаються рідко. В термінальній стадії можуть відзначатися широкі септальні лінійні тіні зі змінами архітектури, рефракцією, ознаками «стільникової легені».

Особливості паренхіматозного враження при саркоїдозі на КТ залежать від стадії хвороби й від того, в якій мірі захворювання є хронічним. Вузлики розміром від 2 мм до 1 см – найбільш часта ознака враження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом з або без перибронхіального фіброзу. Зазвичай вони добре сформовані, мають нерівні краї й, звичайно, розташовані вздовж великих та малих бронховаскулярних пучків, в меншій мірі субплеврально, в міждолькових перегородках й центрилобулярно. Патерн «матового скла» спостерігається рідко.

2.3.3.2 Показання для проведення бронхоскопії

При першому візиті хворого на етапі верифікації діагнозу – наявність підстав, за даними клінічного обстеження й КТВРЗ, для проведення диференційної діагностики з лімфаденопатією й/або легеневою дисемінацією іншого походження;

При другому візиті (через 3 міс) – прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін в паренхімі легень і лімфатичних вузлах.

Бронхоскопія дає можливість:

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

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

- провести біопсію слизової оболонки бронхів з подальшим цитологічним і/або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються частіше за все субепітеліально);
- провести трансбронхіальну біопсію паренхіми легені з гістологічним дослідженням тканини;
- при відсутності протипоказань і відповідній кваліфікації бронхолога провести трансбронхіальну біопсію лімфовузлів.

2.3.3.3 Біопсія

Гістологічне підтвердження діагнозу може бути необов'язковим у безсимптомних хворих, які мають симетричну лімфаденопатію коренів легень. У пацієнтів з класичним синдромом Лефгрена біопсію також не треба проводити. В проведенні біопсії вузлуватої еритеми немає необхідності, оскільки її гістопатологія демонструє неспецифічне запалення й васкуліт, а не гранульоми.

Екстрапульмональні враження з локалізацією на шкірі й периферичних лімфатичних вузлах потребують безумовного проведення біопсії.

Трансбронхіальна або хірургічна біопсія легені або медіастінальних лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання має проводитись в наступних випадках:

- а) наявність вагомих підстав, за даними КТВРЗ на першому візиті, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастінальних лімфатичних вузлів, ознак здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів та ін.);
- б) прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін в легенях після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

2.3.3.4 Гістологічна верифікація діагнозу саркоїдозу

Саркоїдна гранульома

Морфологія й компоненти. Характерною патологічною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, неказеїфкована епітеліоїдноклітинна гранульома. Епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих моноклеарних (однойдерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця й тільця Шаумана. Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+

лімфоцити представлені в периферичній зоні. Саркоїдна гранульома може зазнавати фібротичних змін, які зазвичай починаються з периферії й просуваються до центру, й завершуються повним фіброзом і/або гіалінізацією.

Локалізація й розподіл. Лімфатичні вузли (особливо внутрішньогрудні), легені, печінка, селезінка є типовими місцями локалізації саркоїдних гранулом, які мають подібну природу в будь-якому з цих органів. В легенях приблизно 75 % гранулем тісно прилягають або знаходяться всередині сполучної тканини навколо бронхіол, чи субплеврально або в перилобулярних просторах (лімфангітичний розподіл). Залучення судин спостерігається більш, ніж у половини хворих при відкритій біопсії легень або автопсії.

Зміни гранулом в часі. Саркоїдні гранульоми чи розсмоктуються, чи зазнають фібротичних змін. Кінцева стадія саркоїдозу супроводжується фіброзом паренхіми й «стільниковою легенею». Фактори, які впливають на розвиток фіброзу, поки недостатньо зрозумілі.

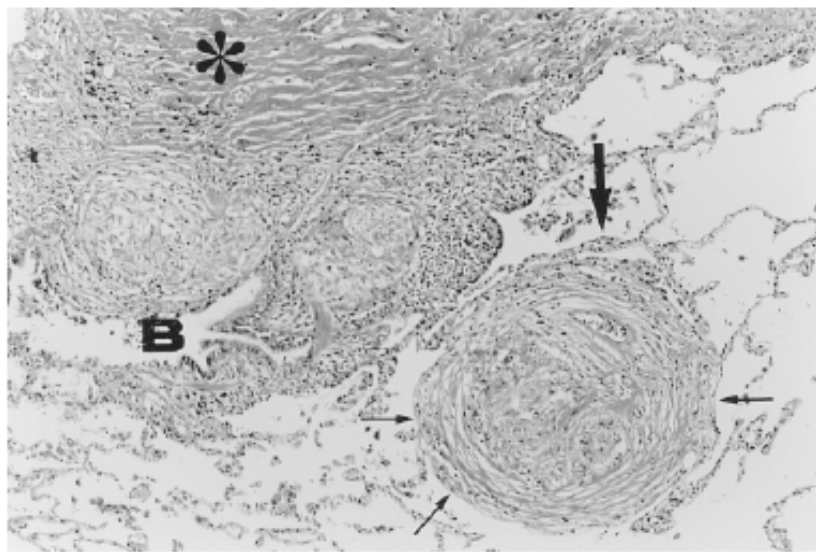


Рисунок 2.5 – Легеневий саркоїдоз зазвичай проявляється безнекротичною епітеліоїдно-клітинною грануломою переважно в інтерстиції, наприклад в субепітеліальному шарі бронхіоли (В), в перибронхіюлярній сполучній тканині й в альвеолярному інтерстиції. Саркоїдна гранульома має тенденцію до формування перигранулематозних фібротичних змін (тонка стрілка), й іноді, заміщується гіаліноїдними змінами (зірочка) при хронічній стадії. Альвеолярні перегородки поза грануломою по суті нормальні, за винятком розташованих перигранулематозно, в яких виявляють інтерстиціальну, переважно лімфоцитарну інфільтрацію (товста стрілка). (Хірургічна біопсія легені; гематоксилін-еозин; збільшення x 25)

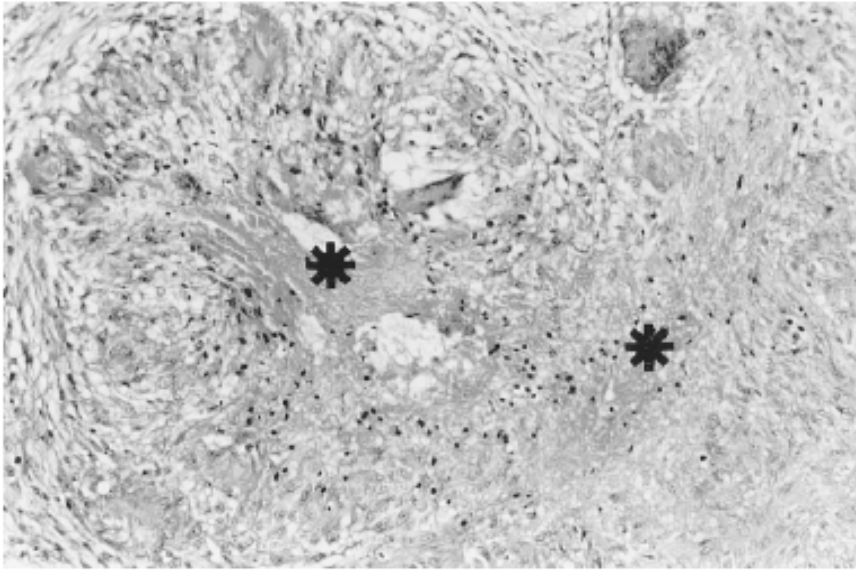


Рисунок 2.6 – Невелика кількість саркоїдних гранульом можуть зазнавати коагулюючого некрозу в центральній частині гранульоми (Хірургічна біопсія легені; гематоксилін-еозин; збільшення x 50)

Діагностика саркоїдозу легень

Морфологічний діагноз саркоїдозу легень базується на трьох головних ознаках: присутності добре сформованої гранульоми й обідка з лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому до неї краю; перилімфатичний інтерстиційний розподіл гранульом (саме це робить трансbronхіальну біопсію чутливим діагностичним методом) й виключення інших причин утворення гранульом.

2.3.3.5 Біомаркери активності саркоїдозу:

а) збільшення вмісту кальцію в крові й сечі.

Внаслідок підвищення рівня сироваткового 1,25-дегідроксивітаміну D₃ – кальцитріола – біологічно активної форми вітаміну D₃, який надлишково продукується макрофагами в гранульомах; внаслідок підвищеної експресії мРНК гена 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase з пригніченням секреції гормону парашитоподібних залоз, зниженням ниркової реабсорбції кальцію, підвищенням кишкової абсорбції кальцію, а також резорбції кістки остеобластами;

б) збільшення активності ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) в крові.

АПФ – глікопротеїд, який є одним з ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції й вазодилатації й реалізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстриктор), з іншої сторони – інактивує брадикінін – один із стимуляторів виділення

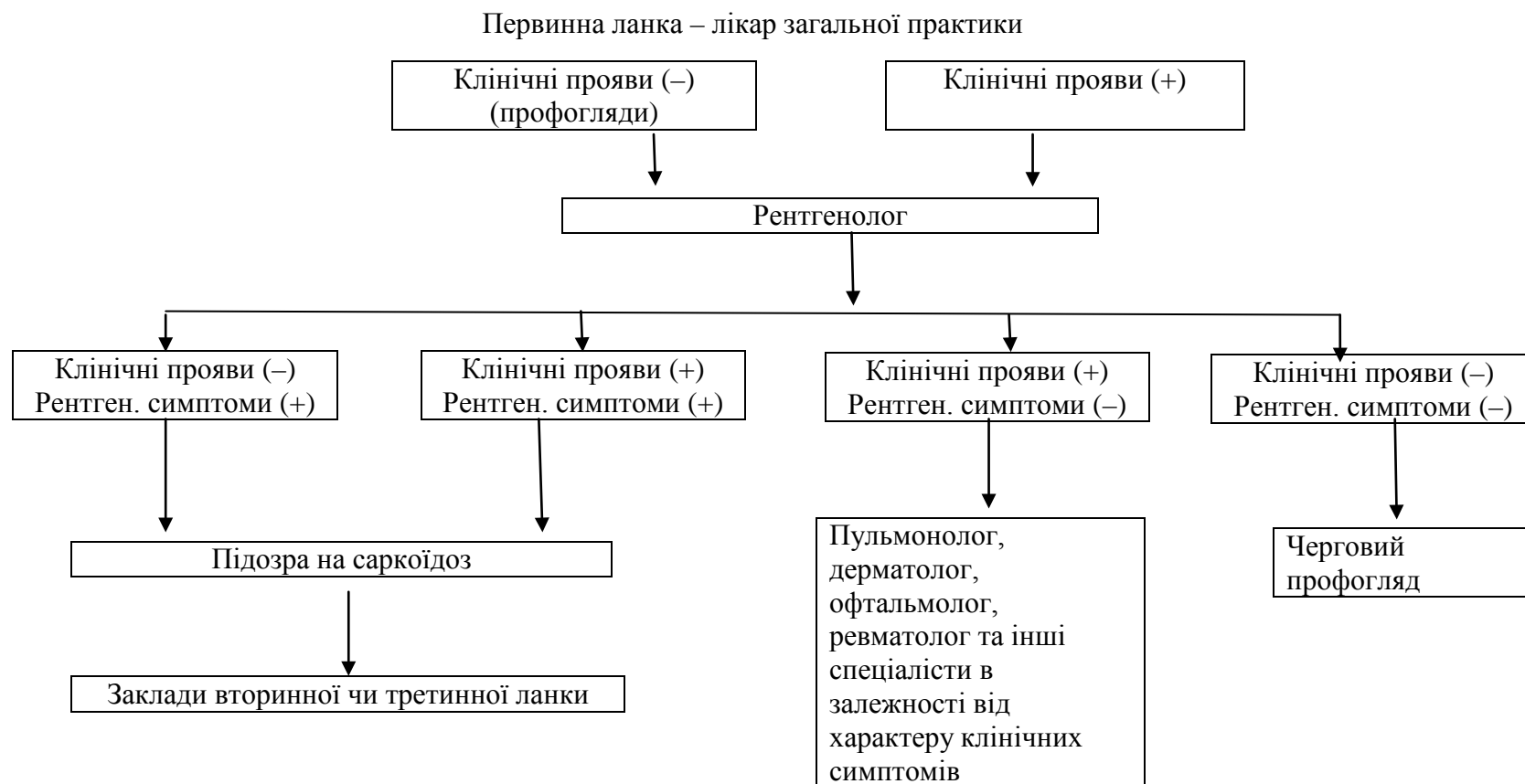
ендотелієм NO (ендотеліального фактора релаксації). У хворих на саркоїдоз надлишково продукується в гранульомах епітеліоїдними й гігантськими клітинами макрофагальної лінії.

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

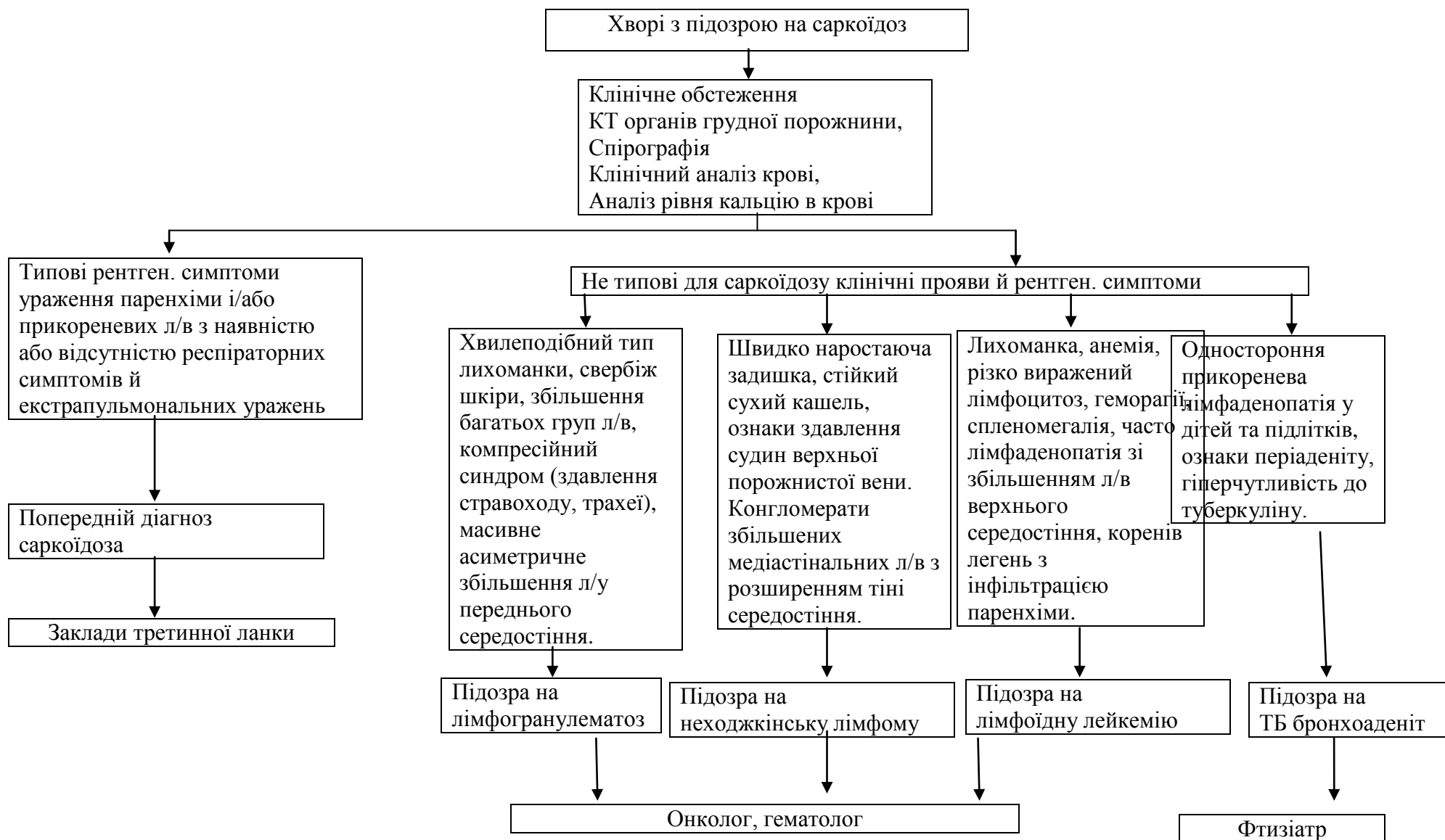
Використовується для діагностики й прогнозу перебігу захворювання. Чутливість тесту при саркоїдозі – 77 % (41–100 %), специфічність – 93 % (83–99 %).

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

3 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ (СХЕМА)



Вторинна ланка – пульмонологічне відділення (палата) багатoproфільних лікарень, кабінет пульмонолога поліклінік



Третинна ланка – пульмонологічне відділення обласних клінічних лікарень, головний (референс) центр – Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України



РЕЗЮМЕ

Методичний посібник присвячений актуальній проблемі пульмонології – діагностиці саркоїдозу органів дихання. В посібнику представлений алгоритм діагностики саркоїдозу, призначений для медичних закладів різного рівня. Автори алгоритму – члени мультидисциплінарної робочої групи, сформованої у відповідності з наказом МОЗ України № 303 от 15.04.2013 для розробки Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Протокол розроблений на основі Адаптованої, заснованої на доказах, клінічної настанови «Саркоїдоз», прототипом якої був консенсусний документ Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) “Statement on Sarcoidosis (1999)”. Алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання є фрагментом протоколу з більш докладним описом етапів надання медичної допомоги. Впровадження алгоритму в практику буде сприяти підвищенню якості діагностики саркоїдозу органів дихання та своєчасному призначенню засобів специфічної терапії.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Визель, А. А. Саркоидоз [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология: Национальное руководство под ред. А. Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Media, 2009. – С. 681–695.
2. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году [Текст] / В. К. Гаврисюк [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3(80). – С. 41–45.
3. Илькович, М. М. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
4. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 736–755.
5. 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] // Thorax. – 2008. – P. 1–58.
6. Sarcoidosis. European Respiratory Monograph [Text] / Ed. By M. Drent, U. Costabel. 2005. – 32.