

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

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ
(методичний посібник)**

Київ — 2018

Заклад-розробник:

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

Укладачі:

Гаврисюк Володимир Костянтинович, член-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, (044) 270 35 59

Меренкова Євгенія Олександрівна, к. мед. наук, (044) 270 90 44

Дзюблик Ярослав Олександрович, д-р мед. наук, (044) 275 20 04

Гуменюк Галина Львівна, д-р мед. наук, (044) 270 35 61

Ячник Анатолій Іванович, д-р мед. наук, професор, (044) 275 70 85

Страфун Ольга Володимирівна, к. мед. наук, (044) 270 35 60

Беренда Олена Анатоліївна, к. мед. наук, (044) 270 90 44

Биченко Олеся Валентинівна, (044) 270 35 60

Лещенко Сергій Іванович, д-р мед. наук, (044) 275 70 85

Морська Наталія Дмитрівна, к. мед. наук, (044) 270 49 01

Пендальчук Наталія Володимирівна, к. мед. наук, (044) 270 90 44

Шадріна Ольга Володимирівна, к. мед. наук, (044) 270 35 60

Рецензенти:

Мельник Василь Павлович, завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, д-р. мед. наук, професор, (044) 5628714

Дзюблик Олександр Ярославович, завідувач відділенням технологій лікування НЗЛ державної установи «Національний інституту 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

ГКС	глюкокортикостероїди
ІЗА	інтерстиціальні захворювання легень
КТ	комп'ютерна томографія
МКХ	міжнародна класифікація хвороб
МП	метилпреднізолон
МТ	метотрексат
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
РГ	рентгенографія
ФНП-α	фактор некрозу пухлини-α
ЦНС	центральна нервова система
АлАТ	аланін-амінотрансфераза
АсАТ	аспартат-амінотрансфераза
АТS	Американське торакальне товариство
ЕRS	Європейське респіраторне товариство
ІФН	інтерферон
ІЛ	інтерлейкін
NO	монооксид азоту
TNF-α	тумор-некротичний фактор-альфа
WASOG	Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	8
1.1 Визначення, епідеміологія, патогенез та основні напрямки терапії.....	8
2 ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ	12
2.1 Загальні принципи ГКС-терапії.....	12
2.1.1 Біологічна дія ГКС.....	13
2.1.2 Дози системних	14
2.1.3 Системна терапія.....	15
2.1.4 Тактика зниження дози і відміни глюкокортикостероїдів	16
2.1.5 Моніторинг побічних дій ГКС-терапії.....	17
2.2 Глюкокортикостероїдна терапія хворих на саркоїдоз легень	18
2.2.1. Показання для призначення системних ГКС	18
2.2.2 Дози та режими ГКС-терапії.....	19
2.2.3 Протипоказання до призначення ГКС	20
2.2.4 Серйозні побічні ефекти ГКС.....	21

2.2.5 Резистентність до ГКС-	21
2.2.6 Можливості ГКС в лікуванні хворих на саркоїдоз легень	21
3 ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ	23
3.1 Імуносупресивна терапія хворих з ... протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС.....	27
3.2 Комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону у хворих з резистентністю до ГКС-терапії.....	28
4 АЛГОРИТМ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ.....	31
5 КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЧНА ДЕНСИТОМЕТРІЯ ЛЕГЕНЬ У АЛГОРИТМІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ	33
6 ПОЛОЖЕННЯ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ «САРКОЇДОЗ» ПО ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ	40
РЕЗЮМЕ	45
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	46

ВСТУП

У більшості країн світу, в тому числі і в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень. Саркоїдоз належить до достатньо розповсюджених захворювань — у Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих.

За останні роки значно підвищився рівень діагностики саркоїдозу легень, що пов'язано з вдосконаленням методу комп'ютерної томографії. Разом із тим не відмічається істотних досягнень в фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною в пульмонології.

В даний час найбільш гострою є проблема саркоїдозу, резистентного до традиційної глюкокортикостероїдної терапії, що обумовлює необхідність розробки і впровадження методів, заснованих на застосуванні препаратів другої лінії — імуносупресантів.

Слід зазначити, що в процесі терапії можуть спостерігатися різні варіанти перебігу захворювання, при цьому не існує критеріїв прогнозу регресії, стабілізації та про-

гресування саркоїдозу. У зв'язку з цим єдино правильним принципом ведення хворих є персоналізований підхід до терапії.

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

В даному посібнику представлений алгоритм персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань, переносимості та резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на лікування в кожному окремому випадку.

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

1 ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1 Визначення, епідеміологія, патогенез та основні напрямки терапії

Саркоїдоз — мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранульом. Зазвичай він вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється у двосторонній лімфаденопатії коренів легень, 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.

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 в 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 саркоїдозом найнижчі, а в країнах з помірним та холодним кліматом — найвищі. Захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення в рік, спостерігається в північноєвропейських країнах — Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0). Отримано статистичне під-

твердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах від їх географічної широти.

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

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

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

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

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «іmunними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів. На відміну від «неіmunних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «іmunних» гранульом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що в разі саркоїдозу ініціюючий агент має властивості антигенів, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами і надається в імуногенній формі Т-лімфоцитам. Недостатньо переварений антигенний подразник представляється макрофагом

лімфоциту-хелперу (CD4+) з наступним утворенням комплексу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІФН- γ), що стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів в епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини. У міру трансформації макрофагів підвищується утворення ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α , що стимулює появу в вогнищі запалення нових моноцитів.

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

У таблиці 1.1 представлений перелік препаратів, які використовуються в лікуванні хворих на саркоїдоз.

Таблиця 1.1
Препарати для лікування пацієнтів із саркоїдозом

<i>Препарати першої лінії</i>	<i>Препарати другої лінії</i>	<i>Препарати третьої лінії</i>
<p>Глюкокортикостероїди (ГКС) <i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон <i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутиказон <i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Триамцинолону ацетонід</p> <p>Протималярійні засоби Гідроксихлорохін</p> <p>Похідні метилксантину Пентоксифілін</p>	<p>Імуносупресанти</p> <p>Метотрексат Лефлуномід Азатиоприн</p>	<p>Препарати антицітокінової терапії Інфліксімаб Адалімумаб</p>

Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикостероїди (ГКС), основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях. Однак у пацієнтів трьох категорій проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої — пацієнти з серйозними побічними ефектами ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої — хворі з резистентністю до ГКС-терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти — азатиоприн, лефлуномід, метотрексат.

2 ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ

2.1 Загальні принципи ГКС-терапії

Історія застосування глюкокортикостероїдів налічує трохи більше півстоліття, хоча «антиревматична субстанція Х» була відома ще з 20-х років ХХ століття. Детальне вивчення клінічної значущості гормонів кори надниркових залоз, яке почали Edward Calvin Kendall і Tadeus Reichstein, було продовжено тільки після того, як Philip Hench в кінці 40-х років звернув увагу на поліпшення перебігу ревматоїдного артриту при жовтяниці і вагітності. У 1950 році всі троє стали лауреатами Нобелівської премії за «... відкриття щодо гормонів кори надниркових залоз, їх структури і біологічних ефектів».

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

На сучасному етапі використовуються переважно синтетичні молекули, які мають виражену протизапальну і імуносупресивну дію при слабкій мінералокортикоїдній активності. Залежно від періоду напіввиведення розрізняють препарати короткої (гідрокортизон), середньої (преднізолон, метилпред-

нізолон, триамцинолон) і тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон) (табл. 1.2). Біологічний період напіввиведення відображає тривалість впливу на тканини-мішені і приблизно корелює з протизапальною активністю.

Таблиця 1.2
Загальна характеристика ГКС

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

2.1.1 Біологічна дія ГКС

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

Геномний механізм дії реалізується шляхом зв'язування ГКС з цитоплазматичним рецептором і проникнення цього комплексу в ядро клітини. Активованій комплекс «ГКС-рецептор» з'єднується з ДНК і стимулює утворення інформаційної РНК. В результаті трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки. Одним із найважливіших є ліпокортин, який пригнічує фермент

фосфоліпазу A2 і тим самим пригнічує синтез простагландинів і лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. В даний час в якості найважливішого ініціатора запальної реакції розглядають також монооксид азоту (NO). ГКС зменшують продукцію оксиду азоту шляхом пригнічення активності ферменту NO-синтетази. Для прояву повного геномного ефекту ГКС необхідно не менше 30 хвилин, причому ефект спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі.

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

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

терапевтичного ефекту належить саме негеномним ефектам.

2.1.2 Дози системних ГКС

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

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

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

2.1.3 Системна терапія ГКС

Зазвичай препарати ГКС призначають щодня, в дозі, відповідній активності патологічного процесу. Надалі доза поступово знижується до повної відміни препарату або переходу на підтримуючу дозу. При необхідності системного прийому кортикостероїдів перевага віддається пероральному. Існуючі в ін'єкційних формах ГКС при внутрішньом'язовому і, особливо, внутрішньовенному введенні швидко метаболізуються в організмі, у зв'язку з

чим їх дія короткочасна і в більшості випадків недостатня для проведення тривалого лікування. Для отримання еквівалентного, який можна порівняти з пероральним прийомом, лікувального ефекту, при парентеральному довелось вводити дози в 2-4 рази більші і використовувати часті ін'єкції.

Для індукції ремісії і контролю патологічного процесу нерідко призначають високі дози кортикостероїдів, так звана терапія придушення. У типових випадках для цих цілей вибирають дозу ГКС з розрахунку 1 мг преднізолону на кілограм маси тіла на добу всередину. Цю дозу препарату поділяють на 2 прийоми - 2/3 добової дози вранці та 1/3 в день до полудня, відповідно до циркадних ритмів синтезу ендогенного кортизолу. У ряді випадків, при високій активності запального процесу, дворазового прийому недостатньо і добову дозу ділять на 3 прийоми (2/3 вранці, 1/6 в день і 1/6 ввечері).

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

Для проведення тривалого лікування ГКС оптимальним препаратом є метилпреднізолон. Він має найкращу переносимість, в меншій мірі викликає атрофію шкіри і м'язів, рекомендований у пацієнтів з надмірною масою тіла, артеріальною гіпертензією і психічними порушеннями. Наявність метильної групи в молекулі забезпечує безпеку щодо гастроінтестинальних ускладнень. Препарати групи триамцинолону і дексаметазону бажано застосовувати лише короткочасно при загостренні процесу або при непереносимості преднізолону і метилпреднізолону. Введення молекули фтору

в синтетичні ГКС (дексаметазон, бетаметазон) значно підвищило їх протизапальний ефект, але погіршило профіль безпеки. Дeksаметазон і бетаметазон значно пригнічують функцію кори надниркових залоз, в більшій мірі сприяють збільшенню маси тіла, розвитку остеопорозу, артеріальної гіпертензії, пептичних виразок, ускладнень з боку шкіри. Триамцинолон не має переваг перед метилпреднізолоном і преднізолоном, але достовірно частіше викликає аміотрофію, кушингоїд і психічні порушення.

2.1.4 Тактика зниження дози і відміни глюкокортикостероїдів

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

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

- Режим зниження дози і скасування ГКС залежить від тривалості прийому і від вихідної дози препарату. При курсі від декількох тижнів до декількох місяців допустимо зниження дози на 2,5 мг кожні 3–5 днів. При більш тривалому застосуванні необхідно знижувати дозу більш повільно – на 2,5 мг кожні 10–14 днів. Чим вище вихідна доза ГКС, тим швидше можуть бути темпи зниження. При досягненні середньої дози ГКС, темп зниження сповільнюється. Особливу обережність слід дотримуватися при зниженні добової дози менше 10 мг.

- Короткочасна ГКС-терапія (до 10 діб) може не викликати значного пригнічення кори надниркових залоз, в зв'язку з цим можлива швидка відміна гормонального препарату.

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

2.1.5 Моніторинг побічних дій ГКС-терапії

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

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

2.2 Глюкокортикостероїдна терапія хворих на саркоїдоз легень

2.2.1. Показання для призначення системних ГКС

ГКС 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.

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

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

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

ГКС-терапія призначається:

➤ При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами — ураженнями серця, ЦНС, очей.

➤ При II стадії саркоїдозу з клінічними проявами (кашель, задишка, біль у грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання.

➤ При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легенів.

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

2.2.2 Дози та режими ГКС-терапії

В лікуванні саркоїдозу без ураження серця, ЦНС та очей ГКС застосовуються в середніх дозах (зазвичай 0,5 мг/кг маси тіла на добу в 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 глюкокортикостероїдів є метилпреднізолон (МП), що має значно меншу, порівняно з преднізолоном, мінералокортикоїдну активність. Початкова доза МП становить 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця

3-го місяця — 0,2 мг/кг, до кінця 6-го місяця — 0,1 мг/кг.

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

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

ГКС-терапію комбінують з призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальциемії — препаратів кальцію.

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічного вилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними КТ органів грудної порожнини. Разом із тим встановлення факту клінічного вилікування не є приводом для припинення лікування, оскільки відсутність ознак легеневої дисемінації означає тільки зникнення конгломератів гранульом, ідентифікованих оком радіолога. При цьому дрібні скупчення і поодинокі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам.

Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія МП в дозі 0,1 мг/кг/добу повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай на 3-му візиті (через 6 міс лікування), загальна тривалість ГКС-терапії повинна становити не менше одного року.

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

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

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

2.2.3 Протипоказання до призначення ГКС

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

2.2.4 Серйозні побічні ефекти ГКС

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

2.2.5 Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну.

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

2.2.6 Можливості ГКС в лікуванні хворих на саркоїдоз легень

На рисунку 2.1 представлено розподіл хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень в залежності від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

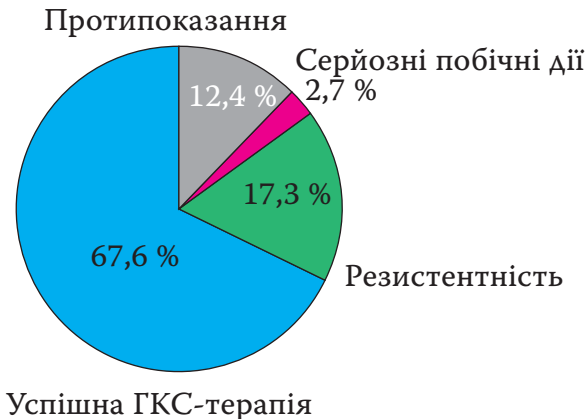


Рис. 2.1 Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень (n = 185).

В середньому у кожного восьмого хворого на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії (12,4 %) потрібно призначення альтернативної імуносупресивної терапії в якості стартової в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування ГКС. В ході ГКС-терапії потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, а також внаслідок резистентності до ГКС-терапії в середньому до 32,4 %. Тобто кожному третьому пацієнту на різних етапах лікування необхідно призначення імуносупресантів.

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

3 ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ

Імуносупресивна терапія — це лікування, спрямоване на зменшення небажаних імунних реакцій організму, в результаті якого на певний термін досягається зворотне пригнічення імунної відповіді.

Відомі сьогодні імуносупресивні препарати характеризуються різною активністю: м'який імуносупресивний ефект здійснюють нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарин, препарати золота, пеніциліни, похідні 4-амінохіноліну та ін., в зв'язку з чим їх називають «малими» імуносупресантами. Помірний імуносупресивний ефект надають глюкокортикостероїди в середніх дозах. Найбільш потужними імуносупресивними властивостями володіють цитотоксичні препарати, що застосовуються як протипухлинні, зокрема, антиметаболіти та алкілюючі з'єднання, які називають «великими» імуносупресантами.

В лікуванні хворих на саркоїдоз застосовують такі цитотоксичні препарати: азатіоприн, лефлуномід та метотрексат.

Показаннями для призначення імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз є протипоказання, серйозні побічні ефекти і випадки резистентності до ГКС-терапії.

Азатіоприн

Азатіоприн є структурним аналогом (антиметаболітом) пуринових речовин (аденіну, гіпоксантину і гуаніну), що входять до складу нуклеїнових кислот. Він блокує

їх сульфгідрильні групи і порушує біосинтез нуклеотидів, в результаті пригнічує проліферацію клітин, що беруть участь в імунній відповіді.

Імуносупресивна дія включає гіпоплазію лімфоїдної тканини, зниження кількості Т-лімфоцитів, порушення синтезу імуноглобулінів, появу в крові атипових фагоцитів, що в кінцевому результаті призводить до пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій гіперчутливості. Передбачається, що протизапальна дія обумовлена пригніченням медіаторів, що в нормі виділяються гранулоцитами.

При саркоїдозі азатіоприн призначають в дозі 50 мг/добу, поступово підвищуючи її до лікувальної (2 мг / кг маси тіла).

Побічні реакції виникають в середньому у 19 % пацієнтів, що приймають азатіоприн. Найбільш частими є побічні реакції з боку системи кровотворення: мієлодепресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), мегалобластний еритропоез і макроцитоз.

При лікуванні азатіоприном можливі також: нудота, зниження апетиту, діарея, біль у животі, порушення функції печінки (гіпербілірубінемія, підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази), холестатичний гепатит, ерозивно-виразкові ураження порожнини рота і губ; артралгії, алопеція, запаморочення, алергія, опортуністичні інфекції та панкреатит, підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень, особливо лімфоми.

При призначенні азатіоприну необхідно проводити загальний аналіз крові і тестування функції печінки кожні 2 тижні протягом першого місяця, потім кожні 4 тижні протягом лікування.

Лефлуномід

Лефлуномід — імуносупресивний засіб ізоксазолового ряду. Він блокує синтез піримідину шляхом зворотного

блоку ферменту дигідрооротатдегідрогенази, за рахунок чого виявляє антипроліферативну дію на активовані лімфоцити, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, а також при шкірних проявах псоріазу, який є аутоімунним Т-клітинно-опосередованим захворюванням.

Абсорбція не залежить від прийому їжі і становить 82–95 %. Період досягнення стабільної концентрації препарату в плазмі крові становить приблизно 2 місяці при щоденному прийомі.

При саркоїдозі лефлуномід застосовують в дозі 20 мг на добу.

Найбільш поширеним побічним ефектом лефлуноміду є гепатотоксичність, яка зазвичай проявляється протягом 6 місяців після початку терапії. При підвищенні рівня АлАТ у 2–3 рази вище верхньої межі норми слід розглядати можливість зниження дози з 20 мг до 10 мг і щотижня здійснювати моніторинг. Якщо підвищення рівня АлАТ більше ніж у 2 рази вище верхньої межі норми триває або якщо відбувається підвищення рівня АлАТ більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми, то прийом лефлуноміду слід припинити.

Як і інші імуносупресанти, лефлуномід може підвищувати чутливість хворих до різного роду інфекцій, включаючи опортуністичні. Таким чином, може зрости ризик розвитку, зокрема, риніту, бронхіту і пневмонії.

Існує кілька побічних ефектів, які, мабуть, пов'язані з дозою і зазвичай зникають з її зменшенням. Ці побічні ефекти включають висипання, нудоту, гіпертонію, алопецію і діарею.

Перед початком лікування лефлуномідом рекомендується проводити розгорнутий аналіз крові, визначати рівень АсАТ, АлАТ і креатинін крові. Після початку ліку-

вання ці лабораторні тести слід повторювати кожні 4–6 тижнів протягом перших 6 місяців, і якщо вони стабільні, далі можуть проводитися кожні 6–12 тижнів.

Метотрексат

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

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

При саркоїдозі легень оптимальна тижнева доза метотрексату становить 7,5–15 мг. Не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. Якщо після 8 тижнів лікування максимальною дозою ефекту немає, метотрексат слід відмінити. У разі досягнення терапевтичного ефекту продовжують лікування в мінімальних ефективних дозах.

Найбільш поширені побічні ефекти метотрексату — лейкопенія і тромбоцитопенія, а також пошкодження слизової оболонки рота (виразковий стоматит), нудота і інші шлунково-кишкові розлади. Ці побічні реакції зазвичай зворотні і зникають приблизно через 2 тижні після знижен-

ня дози метотрексату або збільшення інтервалу між прийомами та/або застосування фолінату кальцію. До інших частото виникаючих побічних реакцій відносяться нездужання, підвищена стомлюваність, напади холоду та жару, запаморочення і зниження імунітету.

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

Помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ зустрічається у 30 % хворих, які приймають метотрексат. Вони можуть нормалізуватися без припинення лікування. Для зменшення гепатотоксичної дії рекомендується знизити дозу препарату. Метотрексат протипоказаний при рівні білірубіну > 85 мкмоль/л. Під час лікування кожні 6–8 тижнів слід вимірювати активність трансаміназ.

Серйозна цитопенія у хворих, які отримують низькі дози метотрексату, буває рідко. Цитотоксичний ефект на кістковий мозок більш виражений у хворих з супутньою нирковою недостатністю, анемією, у пацієнтів, що приймають нестероїдні протизапальні засоби, при низькому рівні фолатів в крові, неадекватному резерві кісткового мозку.

Аналіз крові з лейкоцитарною формулою і підрахунком тромбоцитів слід проводити протягом перших 2-х тижнів від початку лікування метотрексатом, кожні 4–8 тижнів протягом перших 6 місяців терапії і, як мінімум, кожні 2–3 місяці при продовженні лікування.

Метотрексат викликає побічні реакції найчастіше при високих і часто повторюваних дозах. Додавання фолієвої кислоти (5 мг/добу) запобігає розвитку багатьох побічних ефектів пов'язаних з метотрексатом, зокрема, таких як стоматит, діарея і нудота.

3.1 Імуносупресивна терапія хворих з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС

Результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату у хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними ефектами ГКС показали, що використання азатіоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг/добу кожні 2 тижні до досягнення максимальної) є малоефективним. Лефлуномід (20 мг/добу), в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний — частота регресії саркоїдозу через 3 міс терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (74 %).

Метотрексат відрізняється і більш сприятливим профілем безпеки — на відміну від азатіоприну і лефлуноміду, в групі хворих, які приймали метотрексат, серйозних побічних ефектів не спостерігалось.

Отримані результати дають підстави вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень з протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Грунтуючись на прийнятному профілі безпеки, метотрексат може призначатися для довготривалого застосування. Після досягнення фази клінічного вилікування терапія метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень повинна тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай через 6 міс лікування, загальна тривалість терапії метотрексатом повинна становити не менше одного року.

У разі метотрексат-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 препарату потрапляє протягом 12 годин. В разі стійкої непереносимості слід розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

3.2 Комбіноване застосування метотрексату і метилпреднізолону у хворих з резистентністю до ГКС-терапії

У пацієнтів з саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність пошуку можливостей комбінованого застосування метотрексату та інших препаратів першої лінії.

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

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

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

Результати показали досить високу ефективність комбінованого лікування — у 67 % пацієнтів було досягнуто клінічневилікування з нормалізацією КТ-даних. Разом з тим у 33 % хворих ефекту від проведеного лікування не спостерігалось, тобто у цих пацієнтів, поряд з відносною резистентністю до ГКС-терапії, відзначалася й резистентність до метотрексату, що є показанням для проведення антицитокінової терапії інфліксимабом.

Інфліксимаб

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

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

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

Фармакологічні препарати на основі моноклональних

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

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

Інфліксімаб застосовують у випадках неефективного лікування ГКС і цитотоксичними засобами.

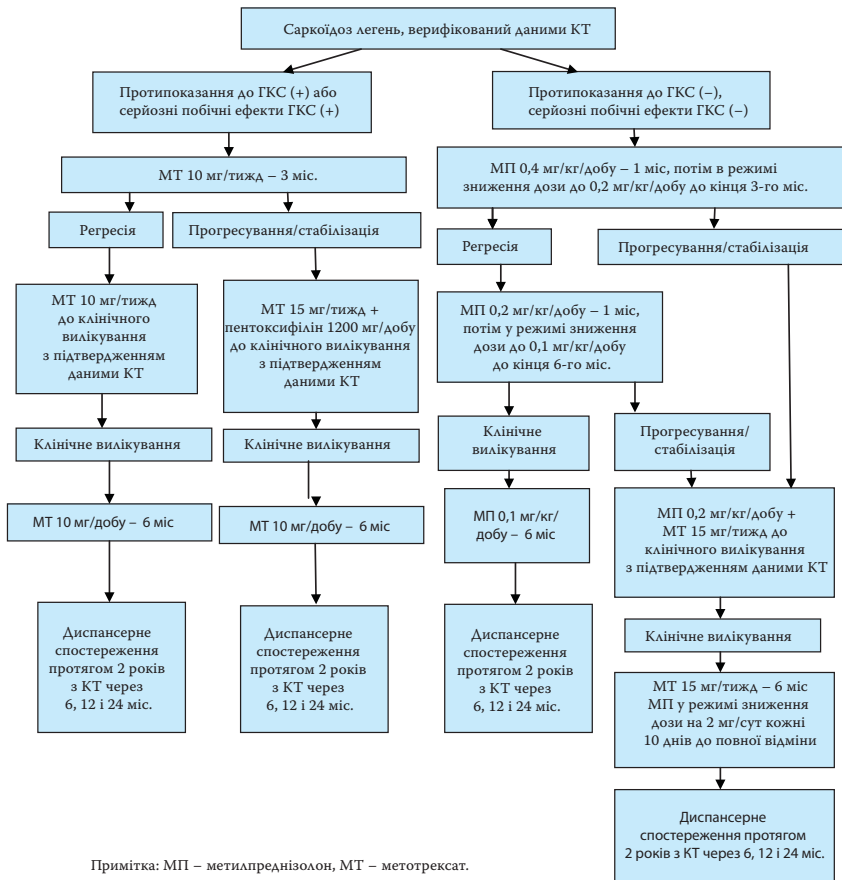
Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв впродовж не менше 2 годин. Разова доза — 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування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

У зв'язку з ризиком реактивації латентних інфекцій перед призначенням терапії інфліксімабом необхідно виключити не тільки туберкульоз, але і іншу інфекційну патологію, в тому числі грибову і вірусну (перш за все герпес).

4 АЛГОРИТМ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ

На основі досвіду застосування глюкокортикостероїдів та імуносупресивних препаратів розроблений представлений нижче алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії. Застосування даного алгоритму терапії дозволяє досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень.

Алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень



5 КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЧНА ДЕНСИТОМЕТРІЯ ЛЕГЕНЬ У АЛГОРИТМІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ

В оцінці стану регресії, стабілізації та прогресування перебігу захворювання клінічні і функціональні критерії є досить ненадійними, оскільки саркоїдоз зазвичай протікає малосимптомно, в більшості випадків без істотних порушень легеневої вентиляції і дифузії. У зв'язку з цим першорядне значення в оцінці перебігу захворювання має комп'ютерна томографія (КТ) органів дихання. При цьому важливу роль відіграє методика аналізу комп'ютерних томограм.

Точна оцінка динаміки процесу в ході лікування вимагає одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. При цьому об'єктом порівняльного аналізу повинні бути ідентичні зрізи. На жаль, радіолог часто проводить аналіз в послідовному режимі – спочатку переглядає вихідне зображення на диску, а потім зображення, отримане після проведеного лікування. Все це, безсумнівно, ускладнює достовірну оцінку динаміки процесу.

Однією з повноцінних робочих станцій, що дозволяють легко і зручно виводити на екран монітора персональ-

ного комп'ютера два дослідження одного хворого в динаміці лікування з підбором абсолютно ідентичних зрізів для аналізу, є програма К-Рас. Крім того, К-Рас автоматично створює базу даних, в якій містяться комп'ютерні томограми, отримані на всіх попередніх візитах пацієнта.

На рисунку 5.1 представлені два ідентичних аксіальних зрізу, отриманих при багатозрізовій КТ хворий саркоїдозом II стадії, зліва – в момент встановлення діагнозу, праворуч – після тримісячного лікування метилпреднізолоном.

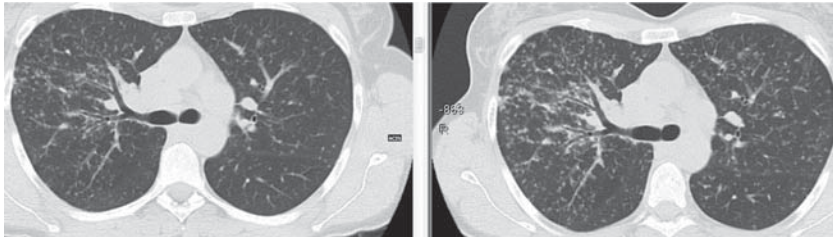


Рис. 5.1 КТ хворої на саркоїдоз II стадії: зліва – до лікування, праворуч – після тримісячної терапії метилпреднізолоном.

Прогресування процесу у вигляді збільшення дрібно-вузликової дисемінації очевидно, проте рентгенолог обласного центру, який направив пацієнтку в Інститут, розцінив дані КТ як відсутність позитивної динаміки. Відсутність ознак регресії після трьох місяців лікування метилпреднізолоном – це показання для посилення ГКС-терапії гідроксихлорохіном або пентоксифіліном, а прогресування слід розцінювати як резистентність до ГКС, що вимагає невідкладного призначення цитотоксичних препаратів. З огляду на очевидність ознак прогресування, можна впевнено припустити, що причина помилкового висновку була пов'язана не з рівнем компетенції фахівця, а з недосконалістю методики аналізу.

Помилкові результати аналізу ефективності терапії, як в бік перебільшення, так і в бік недооцінки позитивної дії препарату, безсумнівно, роблять негативний вплив на перебіг захворювання. У першому випадку пацієнт продовжує приймати неефективний препарат, нерідко в боротьбі з його побічними діями, а разом з тим хвороба продовжує прогресувати. У другому випадку ефективний препарат відмінюють і призначають альтернативне і, як правило, менш ефективний засіб.

Достовірність оцінки динаміки патологічних змін в процесі лікування значно підвищується з використанням методів кількісного аналізу радіологічних симптомів.

При захворюваннях, що викликають грубі морфологічні зміни в легенях (пневмонія, туберкульоз), методи їх кількісної оцінки, напевно, і не потрібні, оскільки динаміка патологічних змін в процесі лікування і так очевидна. При інтерстиціальних захворюваннях легень, особливо з короткими термінами виживання хворих, навіть мінімальні зміни симптомів в процесі лікування мають важливе значення для визначення подальшої тактики терапії. Достовірна оцінка динаміки симптомів дозволяє прийняти правильне рішення про продовження або припинення агресивної терапії ГКС і цитотоксичними засобами, пов'язаною з високим ризиком розвитку побічних явищ, але в той же час зберігає у частини хворих єдину можливість продовження життя.

Програма K-Ras має функцію визначення щільності паренхіми легких, а також різних структур і утворень, представлених в уже згаданому зрізі.

Методика визначення щільності паренхіми гранично проста: необхідно вибрати відповідну опцію в меню на нижній панелі, виділити досліджувану ділянку і поруч з ним миттєво з'являться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) - середня щільність у виділеній ділянці, діапазон від мінімальної до максимальної величини і стандартне відхилення. Таке просте дію, що займає кілька секунд, солідно

іменується в літературі методом комп'ютерної томографічної денситиметрії легких, який був успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легенів, різних варіантах емфіземи, округлих утвореннях легенів.

Щільність тканин визначається у відносних одиницях (НУ) за шкалою, запропонованої Г. Хаунсфілда. Шкала дозволяє зіставляти коефіцієнти поглинання рентгенівського випромінювання тканин з поглинанням води, коефіцієнт якої прийнятий за «0». Нижня межа шкали відповідає ослабленню рентгенівських променів при проходженні їх в повітрі (-1000 НУ), верхня - ослаблення в кістках (+1000 НУ). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситиметрії прагне до -1000 НУ.

Слід врахувати, що щільність паренхіми залежить від регіонарних відмінностей рівнів вентиляції, описаних J. West (1998). У верхніх ділянках легких рівень вентиляції завжди вищий, ніж у нижніх. При горизонтальному положенні хворого на спині верхні ділянки - це передні сегменти, а нижні - задні сегменти. Рисунок 5.2 демонструє зазначені регіонарні відмінності щільності паренхіми.

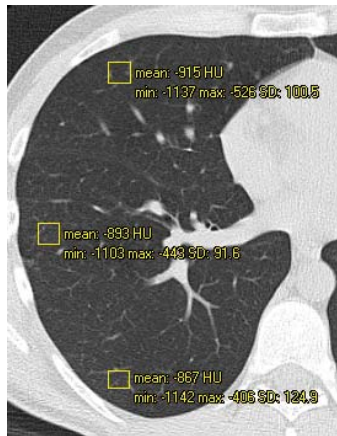


Рис. 5.2 Регіонарні відмінності щільності паренхіми: -867 НУ — в задніх сегментах, -893 НУ – в середній зоні, -915 НУ — в передніх сегментах.

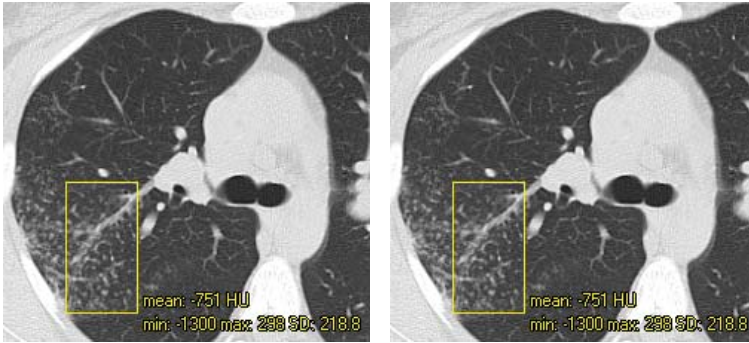


Рис. 5.3 КТ хворої саркоїдозом II стадії: зліва — до лікування, праворуч — після тримісячної терапії метилпреднізолоном. Зменшення прикореневої лімфаденопатії і вузликів дисемінації в легенях; щільність паренхіми в виділеній ділянці до лікування — (-751) НУ, після лікування — (-814) НУ.

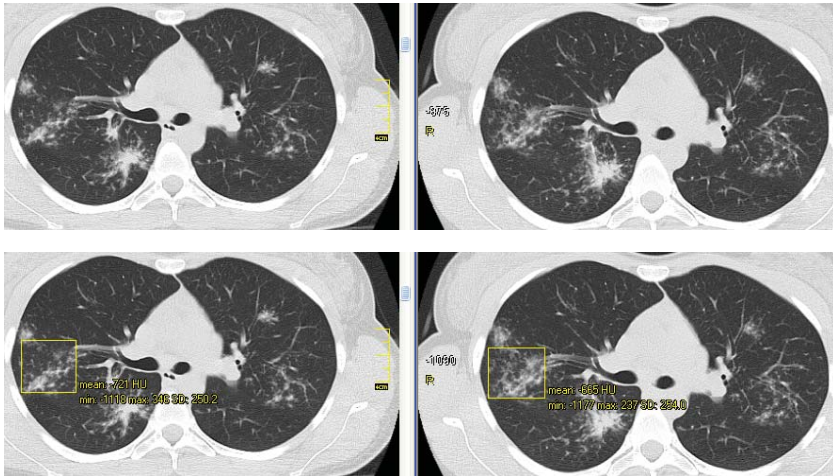


Рис. 5.4 КТ хворої на саркоїдоз II стадії: зліва — до лікування, праворуч — після ГКС-терапії протягом 3 міс. Верхня частина рисунку — нечіткі ознаки прогресування процесу в правій легені; нижня частина — збільшення щільності паренхіми в виділеній ділянці з -721 НУ до -665 НУ підтверджує негативну динаміку процесу.

На рисунку 5.3 представлена динаміка результатів КТ в процесі ГКС-терапії пацієнтки з саркоїдозом II стадії — значне зменшення прикореневої лімфаденопатії і легеневої дисемінації, зменшення щільності паренхіми в виділеній ділянці.

В даному випадку денситометрію можна було не проводити, оскільки динаміка процесу має явний характер. На рисунку 5.4 зміни КТ-даних в процесі лікування не настільки очевидні.

Після лікування визначаються незначно виражені ознаки негативної динаміки у вигляді збільшення площі дисемінації і ділянки консолідації в правій легені, що підтверджується даними денситометрії.

І, нарешті, не слід забувати про існування стадії 0 саркоїдозу органів дихання, коли патологічні зміни в легенях присутні, але при РГ не визначаються. Саркоїдоз 0 стадії виявляється, як правило, випадково при проведенні біопсії легені. Більш того, ці зміни можуть не визначатися і при проведенні КТ, оскільки різноманітні прояви саркоїдозу на КТ (дрібновузликоса дисемінація, множинні осередки різних розмірів, ділянки консолідації, нерівномірне потовщення інтерстиціальних структур) є відображенням скупчення гранульом в конгломерати різної величини. Якщо розміри цих скупчень менше 0,5 мм, вони візуально не визначаються.

Про це необхідно пам'ятати, коли ми отримуємо від рентгенолога висновок про повне завершення процесу. Дуже часто такий висновок є приводом для помилкового рішення лікаря про припинення ГКС-терапії. Помилково, тому що передчасна відміна ГКС є однією з причин рецидивів. Незалежно від термінів нормалізації даних КТ, лікування хворих на саркоїдоз легень з використанням низьких доз ГКС має тривати не менше 1 року.

На рисунку 5.5 представлені ідентичні зрізи КТ хворої на саркоїдоз II стадії через 6 і 12 міс ГКС-терапії.

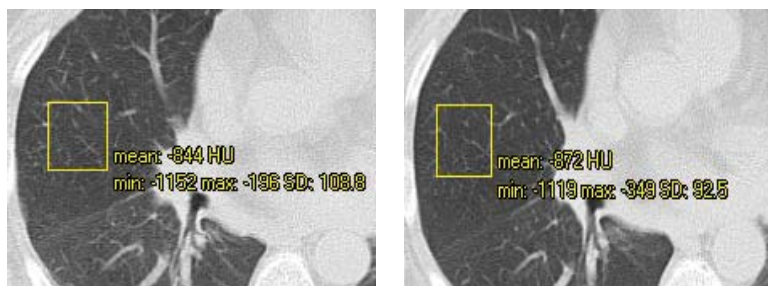


Рис. 5.5 КТ хворої на саркоїдоз II стадії через 6 міс (ліворуч) і 12 міс (праворуч) ГКС-терапії. Істотно зменшилася щільність паренхіми (з -844 HU до -872 HU).

Слід зазначити, що вже через 6 міс патологічних змін на КТ не визначалося, однак хвора продовжувала приймати метилпреднізолон в дозі 6 мг/добу ще протягом півроку. За цей період суттєво зменшилася щільність паренхіми легень, що, з найбільшою ймовірністю, пов'язане з регресією гранульоматозного процесу, що не виявляється на КТ.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу легень є неповне вилікування.

З метою підвищення об'єктивності оцінки повноти клінічного вилікування рекомендується проводити порівняльний аналіз щільності паренхіми в період до і після лікування за наступною методикою.

У серії зображень, отриманих на першому візиті хворого і розташованих в лівій частині екрана, підбирають зріз з максимальним ураженням паренхіми (як правило, в прикореневій зоні правої легені). Потім в правій половині екрану в серії зображень, отриманих на візиті після проведеної терапії, підбирають ідентичний зріз. Після цього виділяють ідентичні по локалізації ділянки паренхіми розмірами 5 × 5 см з максимальним ураженням у вигляді вузликів дисемінації і визначають їх щільність (D) в одиницях Хаунсфілда (HU).

Щільність паренхіми прикореневої зони правої легені в нормі знаходиться в діапазоні від -950 HU до -860 HU . Стан клінічного вилікування можна вважати повним, якщо показник D відновився принаймні до нижньої межі норми (-860 HU).

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що денситометрія паренхіми легень є додатковим об'єктивним методом оцінки даних комп'ютерної томографії, що дозволяє більш точно визначити такі варіанти перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування, що має важливе значення для правильного вибору тактики подальшого лікування хворих. Крім того, денситометрія дозволяє об'єктивно оцінити стан клінічного вилікування хворих.

6 ПОЛОЖЕННЯ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ «САРКОЇДОЗ» ПО ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.1 Особливості процесу надання медичної допомоги

6.1.1 Первинний медичний нагляд за пацієнтами із саркоїдозом

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

Перелік послуг

- підозра на саркоїдоз, своєчасне скерування пацієнта 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 у про-

цесі лікування глюкокортикоїдами, цитостатичними та іншими засобами;

- своєчасне скерування пацієнта у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.

6.1.2 Вторинна медична допомога пацієнтам із саркоїдозом

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 багатопрофільних 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 пацієнта у заклади, що надають третинну медичну допомогу, для підтвердження діагнозу і подальшого лікування.

6.1.3 Третинна медична допомога пацієнтам із саркоїдозом

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

Головним центром третинної високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із саркоїдозом в Україні є Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Регіональним центром є Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр (м. Львів, вул. Зелена, 477).

Перелік послуг

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

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

6.1.4 Тактика дій 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	<p>Підозра на саркоїдоз формується :</p> <p>1) у випадках виявлення при профілактичному рентгенологічному обстеженні ураження паренхіми легенів і/або прикореневої лімфаденопатії за умов відсутності суб'єктивних проявів;</p> <p>2) на підставі скарг пацієнтів на підвищення температури тіла, артралгії, ураження шкіри на гомілкках, 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).</p>	<p><u>Відносно пацієнтів з рентгенологічними симптомами:</u></p> <p>- Скерування у заклади, що надають вторинну і третинну медичну допомогу.</p> <p><u>Відносно пацієнтів з клінічними проявами:</u></p> <p>- Опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів та ознак екстрапульмональних уражень.</p> <p>- Направлення на рентгенографію легені. За 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.</p>

<p>3. Лікування</p>	<p>Лікування призначається у закладах, що надають третинну медичну допомогу.</p>	<p>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 (ГК) і цитотоксичними засобами (ЦЗ) (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). 3. Своєчасне скерування пацієнта у заклади, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ.</p>
<p>4. Диспансерне спостереження</p>	<p>Диспансерне спостереження осіб, вилікуваних від саркоїдозу, здійснюється у закладах третинної медичної допомоги.</p>	<p>Своєчасне скерування до закладу третинної медичної допомоги на диспансеризацію.</p>

РЕЗЮМЕ

Методичний посібник присвячений актуальній проблемі підвищення ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень. В даному посібнику представлений алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень, заснований на врахуванні протипоказань, переносимості та резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на лікування в кожному окремому випадку.

Алгоритм створений з урахуванням положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) и третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Саркоїдоз», що розроблені з участю авторів посібника, консенсусного документу Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) «Statement on Sarcoidosis (1999)», а також на підставі багаторічного досвіду авторів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 736–755.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
4. 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. Vol. 63. v.1–v.58.
5. Саркоїдоз органів дихання : монографія / ред. В. К. Гаврисюк. Київ, 2015. 192 с.
6. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician / Ed. M. A. Judson. Humana Press, brand of Springer, 2014. 222 p.
7. Линник Н. И., Мусиенко Н. Н. Многосрезовая компьютерная томография в фтизиопульмонологии: стандартизация исследования и программное обеспечение // *Укр. пульмонол. журнал.* 2012. № 3. С. 65–69.

ДЛЯ НОТАТОК

ДЛЯ НОТАТОК

Формат 64×90/16. Папір крейдований.
Гарн. «Warnock Pro». Друк Офсетний.
Ум. друк. арк. 6,0. Накл. 1000 прим.

Зам.12/16.
Видруковано ТОВ «Велес».
Б. Хмельницького, 15, м. Київ, Україна, 01680.
Свід К1 № 94 від. 18.12.2006 р.