

Національна академія медичних наук України
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

На правах рукопису

ШАДРІНА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:61 6.24 - 002.582 - 036.22- 036.8 (477). 001.5

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ
В ПІВДЕННОМУ І ПІВНІЧНОМУ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ, КЛІНІЧНІ
ФОРМИ ТА СТАДІЇ, РЕЗУЛЬТАТИ
ЛІКУВАННЯ

14.01.27 – пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Науковий керівник

Гаврисюк Володимир Костянтинович
доктор медичних наук, професор

Київ 2015

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ПРИНЦИПИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ (огляд літератури).....	13
1.1. Епідеміологічна характеристика саркоїдозу.....	13
1.2. Сучасні принципи діагностики саркоїдозу.....	23
1.3. Сучасні принципи лікування хворих на саркоїдоз органів дихання.....	35
1.4. Результати спостереження та лікування хворих на саркоїдоз органів дихання.....	43
1.5. Висновок.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
РОЗДІЛ 3. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ: ЧАСТОТА НОВИХ ВИПАДКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕОГРАФІЧНОЇ ШИРОТИ.....	57
3.1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання залежно від географічної широти	60
3.2. Узагальнення результатів дослідження	63
РОЗДІЛ 4. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ПІВДЕННОМУ І ПІВНІЧНОМУ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ В 2011 РОЦІ.....	65
4.1. Узагальнення результатів дослідження	70
РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРА ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ЗА ДАНИМИ	72

РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
5.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання.....	72
5.2. Результати лікування за даними ретроспективного дослідження..	76
5.3. Узагальнення результатів дослідження.....	80
РОЗДІЛ 6. СТАН БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ, ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ОСІБ, КЛІНІЧНО ВИЛІКУВАНИХ ВІД САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ІІІ СТАДІЇ	82
6.1. Клінічна характеристика.....	84
6.2. Морфологічна характеристика за даними МСКТ.....	98
6.3. Стан легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень та газового складу крові	106
6.4. Стан фізичної активності та якості життя	108
6.5. Показники якості життя	110
6.6. Узагальнення результатів досліджень.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	119
ВИСНОВКИ.....	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АР	– автономна республіка
АТ	– артеріальний тиск
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж
ГКС	– глюкокортикостероїди
ЕКГ	– електрокардіографія
ІЗЛ	– інтерстиціальні захворювання легень
ІЛФ	– ідіопатичний легеневий фіброз
КТВРЗ	– комп'ютерна томографія високої роздільної здатності
КТ ОГК	– комп'ютерна томографія органів грудної клітки
ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛН	– легенева недостатність
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ЦЗ	– цитостатичні засоби
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
DL	– дифузійна здатність легень
DLCO	– дифузійна здатність легень за окисом вуглецю
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
FVC	– форсована життєва ємність легень
Ht	– гематокрит
PaO ₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PaCO ₂	– парціальний тиск двоокису вуглецю в артеріальній крові
PCO ₂	– парціальний тиск двоокису вуглецю
PEF	– пікова об'ємна швидкість видиху

pH	– від'ємний десятичний логарифм концентрації іонів водню
RV	– залишковий об'єм
TLC	– загальна ємність легень
VC	– життєва ємність легень
МСКТ	– мультіспіральна комп'ютерна томографія

ВСТУП

Актуальність теми. Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легенів – ІЗЛ [20, 30, 48]. У Бельгії саркоїдоз становить 27 % усіх випадків ІЗЛ [139], у Греції – 34,1 % [96], в Італії – 33,7 % [157], у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – понад 50 % [159]. Із 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [68, 72]. Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [12].

Проведені дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, не встановили впливу куріння і забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз [79, 121]. Відзначено високий рівень захворюваності і більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великої Британії [62].

Безсумнівний вплив на захворюваність на саркоїдоз чинить кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним і холодним кліматом – найвищі [99]. Установлено, що захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0) [115]. Разом з тим численні відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз досі не мали статистичних доказів.

В Україні епідеміологічні дослідження стосовно саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлено рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих

залежно від форми і стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія саркоїдозу до сьогодні залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) разом із Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) була прийнята міжнародна угода з діагностики і лікування саркоїдозу [89], відповідно до якої необхідність призначення протизапальної терапії, вибір гормонального препарату та його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких показань для призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози ГКС і строки лікування наведено в досить широкому діапазоні.

В угоді відсутні відомості про частоту і причини незадовільних результатів протизапальної терапії хворих – рецидивів, випадків прогресування захворювання на фоні лікування, грубих залишкових змін у легенях.

Усе це становило передумови для виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами
Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, вивчити фактори ризику несприятливого перебігу захворювання та розробити нову технологію диференційованого лікування хворих», номер державної реєстрації 0113U000260, що виконувалася в Державній установі «Національний інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Мета дослідження: вивчити захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання у південному й північному регіонах України, провести ретроспективний аналіз частоти, характеру та основних причин незадовільних результатів лікування за 5-річний період.

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання в Автономній Республіці Крим та Житомирській області у 2011 році.

2. Дослідити структуру хворих, направлених в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського (НІФП), за статтю, віком, формами і стадіями захворювання на підставі вивчення матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.

3. Провести ретроспективний аналіз частоти, характеру та основних причин незадовільних результатів лікування за матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.

4. Вивчити стан бронхолегеневої системи, фізичну активність і якість життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання.

5. На основі комплексної оцінки результатів лікування розробити рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на саркоїдоз органів дихання.

Об'єкт дослідження: відомості районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів АР Крим та Житомирської області (2011 рік) про вперше виявлених хворих на саркоїдоз органів дихання і пацієнтів з активною формою захворювання, матеріали амбулаторних карт та історій хвороби хворих, направлених у НІФП.

Предмет дослідження: захворюваність на саркоїдоз органів дихання, поширеність саркоїдозу, структура хворих, ефективність лікування, причини незадовільних результатів терапії. Методи дослідження: епідеміологічні, статистичні, ретроспективний аналіз клінічних, рентгенологічних і функціональних даних, комплексне клініко- лабораторне обстеження.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше отримано статистичні докази впливу на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника – збільшення захворюваності в напрямку з півдня на північ. На основі застосування кореляційно-регресійного аналізу встановлено пряму залежність захворюваності на саркоїдоз у країнах Євроазійського регіону від середнього значення їх географічної широти ($r = 0,827$; $p = 6,295 \times 10^{-6}$; кордону 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923).

На підставі виявлення хворих на саркоїдоз органів дихання в АР Крим та Житомирській області вперше досліджено показники захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному й північному регіонах України, які відповідають рівню південноєвропейських країн.

За матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих за 5-річний період уперше в Україні проведено ретроспективне вивчення структури хворих за віком, статтю, стадіями захворювання з оцінкою частоти й характеру незадовільних результатів лікування.

Установлено, що найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, що обумовлено несвоєчасним призначенням глюкокортикостероїдів у зв'язку з помилковим діагнозом і хіміотерапією дисемінованого туберкульозу легень (у середньому в 40 % хворих), а також невідповідністю якості специфічної терапії сучасним стандартам (у середньому в 70 % хворих).

Одержано нові дані про стан осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, перебіг якого характеризувався прогресуванням на тлі терапії або відсутністю позитивної динаміки через 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях. Відзначено високу (80 %) частоту залишкових змін у легенях у вигляді пневмофіброзу, виявлено порушення легеневої вентиляції (40 % пацієнтів) зі зменшенням дифузійної здатності легень та розвитком артеріальної гіпоксемії, зниження рівня фізичної активності та якості життя.

Практичне значення отриманих результатів, упровадження їх у практику

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності й поширеності в південному і північному регіонах з великою часткою імовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дало підставу розрахувати щорічну кількість нових випадків саркоїдозу (700) та загальну кількість хворих з активним саркоїдозом (2500) у цілому по Україні, що має важливе значення для пульмонологічної служби країни. Одержані результати епідеміологічного дослідження включено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затвердженого наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

Розроблено рекомендації для поліпшення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, які включають удосконалення диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень і контроль проведення ГКС-терапії відповідно до стандартних вимог щодо дозування й тривалості курсу лікування, використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

Рекомендації включено до методичного посібника «Діагностика саркоїдозу органів дихання» (Київ, 2014). Результати роботи впроваджено в лікувальний процес відділення інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень НІФП, в пульмонологічних відділеннях Чернівецької, Житомирської і Хмельницької обласних лікарень.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом проаналізована наукова література з проблем саркоїдозу органів дихання. Автор брав безпосередню участь у формулюванні мети й завдання дослідження, в розробці всіх положень дисертаційної роботи. За безпосередньої участі автора був проведений аналіз амбулаторних карт та історій хвороби хворих на саркоїдоз органів дихання з АР Крим та Житомирської області. Автор проводив клінічний відбір хворих, виконував клініко-діагностичні дослідження. Дисертант особисто проводив статистичну обробку матеріалу, інтерпретацію даних та узагальнення результатів дослідження. Текстове та графічне оформлення результатів досліджень належить автору. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України». Персональний внесок дисертанта у сумісних наукових статтях полягає в збиранні матеріалу, здійсненні огляду літератури за темою, узагальненні даних та формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на V з'їзді фтизіатрів та пульмонологів України (Київ, 2013), XII з'їзді ВУЛТ (Київ, 2013), доповідались на міжнародній науково–практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (Одеса, 2014), науково–практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: лікувально- діагностичні технології сучасної терапії» (Харків, 2013), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (Харків, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», присвяченої 100-річчю від дня народження професора А.П.Пелешука (Київ, 2013).

Публікації

За матеріалами досліджень опубліковано 12 наукових праць, із них 5 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, опубліковано 7 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій, отримано патент України на корисну модель «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами».

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 148 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 рисунками, містить 21 таблицю.

Складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 167 джерел.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ПРИНЦИПИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологічна характеристика саркоїдозу

Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). У Бельгії саркоїдоз становить 27 % усіх випадків ІЗЛ [139], у Греції – 34,1 % [96], в Італії – 33,7 % [157], у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – понад 50 % [159] . Із 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [68, 72, 153].

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [3]. Саркоїдоз трапляється в усьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах з холодним літом, холодною та помірною зимою [3, 156]. У цілому поширеність саркоїдозу в усіх регіонах світу збільшується з півдня на північ [2, 115, 152].

Найбільш високий рівень захворюваності на саркоїдоз та його поширеність спостерігаються в країнах північної Європи. За даними N. Milman, O. Selroos [115], захворюваність на саркоїдоз у Данії та Норвегії становить 14–15 випадків на 100 000 населення, а у Швеції – 24 на 100 000.

У Фінляндії в 1984 році було зареєстровано 1378 хворих на саркоїдоз, поширеність становила 28,2 на 100 тис. населення, захворюваність – 11,4 на 100 тис. населення [129].

Захворюваність на саркоїдоз у НДР в 1976–1980 рр. становила 10,2 на 100 000 (39,3 % чоловіків і 60,7 % жінок), пік захворюваності – 20–30 років. Рівень захворюваності у 1971–1980 рр. дорівнював 52,3 на 100 000 населення. Смертність – 2,85 %, з них смерть як наслідок саркоїдозу – 0,25

%. У Західній Німеччині та Швейцарії для з'ясування клінічної картини легеневого саркоїдозу було проведено дослідження великої популяції хворих на саркоїдоз легень (715 нововиявлених хворих протягом 1982–1984 рр.). Серед них було 366 чоловіків і 249 жінок, середній вік яких становив 33 роки (14–76 років). У 35 % була I стадія хвороби, у 51 % – II стадія і в 14 % – III стадія. Позалегенові прояви саркоїдозу було виявлено в 16 % випадків. 66 % хворих мали клінічні симптоми, що не збігалося з даними зі Східної Німеччини – країни, де на той час проводилися масові рентгенологічні дослідження, і симптоми виявлялися в 18–35 % випадків, а до 74 % мали I стадію саркоїдозу. Автори зазначили, що клінічні прояви хвороби пов'язані з методами і термінами її виявлення [104]. Протягом 1995–1999 рр. німецькі пульмонологи оцінювали опитувальник, розісланий пульмонологам і в пульмонологічні відділення для того, щоб зареєструвати інтерстиціальні захворювання легень. Серед усіх 1142 хворих (579 чоловіків, 563 жінки, середній вік яких становив 51,1 року) саркоїдоз було діагностовано в 511, ідіопатичний легеневи фіброз – у 308, екзогенний алергічний альвеоліт – у 145. Середній вік хворих на саркоїдоз припав на 4-ту декаду життя [146].

За даними U. Deubelbeiss et al. [65], захворюваність на саркоїдоз у Швейцарії становила 7 випадків на 100 000 населення, причому більш високий рівень захворюваності спостерігався в районах із металоіндустрією та інтенсивним сільським господарством.

Поширеність саркоїдозу в Ірландії в 1996–2005 роках становила 28,1 на 100 000, причому в північно-західних районах вона була значно вищою – 44,0 на 100 000 [123].

Під час аналізу 362 випадків інтерстиціальних захворювань легень у 20 центрах респіраторної медицини Фландрії з січня 1992 по липень 1996 рр., проведеного в Льовені (Бельгія), було зазначено, що найбільш часто траплявся саркоїдоз (31 % усього та 22 %, виключаючи стадію I) [156].

Під час проведення досліджень, розпочатих в Італії 1998 року, у межах об'єднаного проекту головного Італійського наукового товариства

респіраторної медицини для створення італійського реєстру дифузних інфільтративних розладів легень, починаючи з травня 1998 по грудень 2000 року, було зареєстровано 1382 випадки з 54 центрів 15 регіонів Італії, із них 54,1 % – чоловіків (середній вік 50,5) і 45,8 % – жінок (середній вік 50,2). Найбільш часто реєстрували ІЛФ (37,6 %), саркоїдоз (29,6 %) і лангергансклітинний гістіоцитоз (6,6 %). У Сієні було проведено дослідження 187 випадків вперше виявленого саркоїдозу. Під час аналізу випадків, підтверджених біопсією (120/187), було встановлено, що 37 хворих – чоловіки, 99 % – білої раси. Їхній середній вік становив (46 ± 14) років, в основному між 30 та 50 роками (48,3 %) [141].

На підставі узагальнених по країні відомостей захворюваність на саркоїдоз в Іспанії на початку 90-х років XX століття становила 1,36 на 100 000 населення. Особливості саркоїдозу в Іспанії полягали у високій частоті синдрому Лефгрена (48 %) і низькому відсотку виявлення саркоїдозу під час рутинної рентгенографії (9 %). В усьому іншому саркоїдоз не мав відмінностей від проявів цього захворювання в інших країнах. У цілому перебіг саркоїдозу в Іспанії був доброякісним. У Каталонії з населенням понад 6 млн. чоловік було проведено ретроспективне дослідження нових випадків саркоїдозу, яке тривало з 1979 по 1989 рр. Захворюваність у 1979 році була 1,2 на 100 тисяч населення, а в 1988 – 1,5 на 100 тис. населення. Установлено, що ці цифри – одні з найнижчих у Європі. При цьому характерне переважання жінок (3:1) і висока частота синдрому Лефгрена (48 %), який частіше виявляли у весняний час. Найчастіше хвороба проходила спонтанно, але траплялися випадки хронічного та рецидивуючого перебігу [133]. Дослідження, що проводилися в Іспанії, показали найменшу поширеність хвороби в Мадриді – 0,04 на 100 000 населення, тоді як у Барселоні – 1,5, а в Католіні – 1,36 на 100 000. У 1990 році було ретроспективно оцінено 27 випадків, виявлених за трирічний період (1986–1988), причому 23 хворі жили в даному регіоні, середньорічна захворюваність становила 0,7 на 100 000 (вік 15–64).

За період з січня 2000 року до грудня 2001 року було зареєстровано 24 випадки, причому 21 хворий жив у згаданому районі. Серед хворих було 7 чоловіків і 14 жінок, середній вік склав 47,4 роки (27–64 років). Середньорічна захворюваність становила 3,7 на 100 тис. (вік від 15 до 64 років). Найбільша кількість випадків зареєстрована в осіб віком 45–60 років. В обох дослідженнях використані одні й тіж самі методи й установки. Було зроблено висновок про те, що середньорічна захворюваність вірогідно не змінювалася протягом 15 років, хоча сучасне дослідження виявляє більше випадків, ніж ретроспективне [73].

Перший опис випадку саркоїдозу в Туреччині було опубліковано у 1954 року. Пульмонологи з Анкари провели аналіз публікацій у журналах і матеріалах конгресів за період з 1954 по 2000 роки (46 років). В узагальнення було включено роботи, що описували 5 і більше випадків. На підставі 19 публікацій автори узагальнили 1327 випадків саркоїдозу. Серед хворих жінок було приблизно вдвічі більше, ніж чоловіків. Здебільшого на момент виявлення саркоїдозу у хворих була I або II стадія захворювання. Збільшення периферійних лімфатичних вузлів було відзначено в 119 хворих, ураження шкіри – у 22, нервової системи – у 12. Erythema nodosum було діагностовано в 137 хворих. Активність АПФ сироватки крові була підвищена в 52 %, туберкулінові проби були позитивними в 24 % пацієнтів. Автори узагальнення зазначили, що при верифікації діагнозу в ранніх роботах переважала біопсія того чи іншого органа, а в останніх – біопсія при бронхоскопії. У структурі інтерстиціальних захворювань легенів саркоїдоз становив 23 % [80].

У Греції саркоїдоз мав клінічну картину, подібну до інших країн Європи. Між регіонами Греції також відмінностей не було. Співвідношення між чоловіками і жінками становило 0,8. Середній вік на момент виявлення саркоїдозу становив 46 років. Гістологічно діагноз було підтверджено в 43,8 % випадків [134].

У США саркоїдоз частіше трапляється в афроамериканців, ніж у представників інших рас. Для саркоїдозу в афроамериканців характерні більш важкі позалегеневі ураження і більш яскраві шкірні прояви. За даними на кінець 1998 року, у різних штатах США поширеність саркоїдозу коливається від 5 до 10 на 100 000 населення. Тут він частіше відзначався в осіб з не білим кольором шкіри та в жінок. Ризик захворіти на саркоїдоз у жінок вищий, ніж у чоловіків, приблизно в 2 рази. Він рідко виникав у дітей і в літніх людей, пік захворюваності на саркоїдоз припадає на 20–40 років. У дослідження ACCESS було включено 736 хворих, яким саркоїдоз був діагностований протягом 5 місяців у 10 клінічних центрах США [38]. Використовуючи систему оцінки саркоїдозу ACCESS, учасники дослідження визначали залучення органів за групами хворих відповідно до статі, раси та віку (до 40 років або 40 років і старші). Популяція було гетерогенною за расовою ознакою (53 % білих і 44 % чорних), за статтю (64 % жінок і 36 % чоловіків), за віком (46 % до 40 років і 54 % – 40 років і старші). У жінок достовірно частіше були вражені очі й нервова система, частіше траплялася вузлувата еритема і серед хворих було більше пацієнток старших від 40 років, тоді як серед чоловіків частіше спостерігалася гіперкальціємія. У хворих з чорним кольором шкіри набагато частіше було вражено шкіру (виключаючи вузлувату еритему), очі, печінку, кістки, кістковий мозок і позагрудні лімфатичні вузли. У результаті описаних досліджень було зроблено висновок про те, що початкові прояви саркоїдозу залежать від статі, раси та віку [44].

Під час вивчення епідеміологічних показників щодо саркоїдозу в Білорусі в 1997–2001 рр. було встановлено, що частота випадків захворювань на легеневий саркоїдоз протягом 80–90 рр. швидко зростала і збільшилась більш ніж у 3 рази порівняно з 1975 роком (у тому числі й у зв'язку з поліпшенням діагностики). У 2001 році захворюваність стабілізувалася на рівні 3,5–4,3 на 100 000 населення (у містах 5,4, в селах – 1,9). Поширеність

саркоїдозу в Республіці Білорусь досягла 2002 року рівня 36,1 на 100 000 населення порівняно з 28,7 на 100 000 населення в 1997 р [2].

У Республіці Татарстан захворюваність на саркоїдоз у 2002 році становила 5,97 випадків на 100 000 населення, поширеність – 17,8 на 100 000 [3].

Захворюваність на саркоїдоз у Литві в 1970–1971 роки склала 2,4 на 100 000 населення, тоді як в 1978–1979 роки – 5,36 на 100 000 (зростання у 2,5 рази). При цьому 52,59 % хворих становили жінки, у 72,16 % випадках вік був від 21 до 40 років [74].

Перший діагноз саркоїдозу в Латвії було поставлено 1958 року, до 2000 року було виявлено 2810 випадків. Епідеміологію саркоїдозу в Латвії можна поділити на періоди залежно від кількості випадків на 100 000 населення: 1958–1965 рр. – у середньому 0,3; 1966–1971 рр. – 1,4; 1972–1976 рр. – 3,2; 1977–1986 рр. – 4,7; 1987–1992 рр. – 3,17; 1993–1999 рр. – 2,21 і в 2000 році – 2,51 [50].

У Південному Лондоні з 1969 по 1982 рр. було проведено ретроспективний аналіз 156 випадків саркоїдозу. 78 пацієнтів були білими, 59 – темношкірими іммігрантами з Африки та Західної Індії та 29 – іммігрантами з Азії (Індія і Пакистан). Захворюваність на саркоїдоз у 1977–1978 рр. була 19,8 на 100 000 серед чорношкірих, 16,8 – серед тих, які приїхали з Азії, і тільки 1,5 – серед білих [69].

1970 року в Данії було проведено звичайне скринінгове дослідження туберкульозу, яке спричинило зміни в уявленнях про клінічну картину саркоїдозу як малосимптомного, такого, що рідко виявляється, захворювання. Вибірка пацієнтів проводилась на підставі Датського національного реєстру хворих, налічувала 5536 хворих (2816 чоловіків) на саркоїдоз, медіана віку чоловіків – 38, жінок – 45 років. Співвідношення жінки / чоловіки було 1,06. Захворюваність (на 100 000 населення на рік) поступово знижувалася з 8,1 в 1980–84 рр. до 6,4 у 1990–1994 рр. Середня захворюваність протягом 1980–1994 років була 7,2. Захворюваність зростала

зі сходу на захід Данії. Пік захворюваності в чоловіків припадав на вік 30–34 роки (14,8). У жінок було два схожих піки – у віці 25–29 років (10,5) і 65–69 років (11,0) [150].

Японський саркоїдозний комітет за 10 років (1963–1972) зареєстрував близько 2000 випадків саркоїдозу серед японців. Частота випадків з роками збільшувалася разом зі зниженням інфекційної захворюваності на туберкульоз, зниженням з півночі на південь. У групах з великою поширеністю саркоїдозу і в сімейних групах було більше молодих людей. Японські дослідники з госпіталю префектури Осака узагальнили дані про саркоїдоз у Японії. На відміну від даних 1991 року, у 1994 році стало очевидним, що на саркоїдоз страждають не тільки молоді люди, а й особи зрілого віку. Було відзначено, що ураження серця та інші позалегеневі прояви саркоїдозу переважали серед осіб старших 40 років, тоді як ураження ЦНС траплялося в молодих, особливо з розвитком *diabetes insipidus*. Було встановлено, що позалегеневі ураження трапляються й при саркоїдозі I стадії, якщо хворого при цьому ретельно обстежують. У цілому в Японії захворюваність становила 1,3 на 100 000. Двобічне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів спостерігалось в 95,5 % випадків саркоїдозу. Крива розподілу нововиявлених випадків саркоїдозу мала два вікових піки і була вищою на півночі Японії [86].

Пульмонологи з Хайфи (Ізраїль) проаналізували 120 випадків саркоїдозу (72 жінки і 48 чоловіків) – 65 % євреїв і 35 % арабів, середній вік яких становив 49,7 років з гістологічно доведеним саркоїдозом, а також провели аналіз випадків саркоїдозу в мешканців північної частини Ізраїлю. Середня захворюваність на саркоїдоз у період з 1980–1996 рр. становила 0,8 на 100 000 населення. Торакальні та екстраторакальні прояви було знайдено в 90 % і 47 % пацієнтів, відповідно. Саркоїдоз у Північному Ізраїлі був досить рідкісним захворюванням, яке спостерігалось частіше в жінок старшого віку. Пацієнти цього регіону частіше мали ураження легень, що вимагає медикаментозного втручання, ніж в інших регіонах світу [165].

У китайській популяції саркоїдоз трапляється рідко, і в більшості випадків він проявляється безсимптомною медіастинальною лімфаденопатією. Пульмонологи з Тайваню вивчили особливості прояву саркоїдозу в Південному Тайвані. Ретроспективно було вивчено медичну документацію пацієнтів, у яких саркоїдоз було діагностовано з березня 1988 до лютого 2002 року. Усього було 12 випадків (3 чоловіки та 9 жінок), середній вік яких становив 44,5 років. Діагноз було підтверджено гістологічно, а клінічна та променева картина була, на думку фахівців, типовою. Робота підтвердила раніше відомий розподіл саркоїдозу – переважання жінок. У 8 хворих еритематозні папули або вузли були локалізовані переважно на обличчі, у 4 папули були обширними, були великі плями і пухлиноподібні утворення на кінцівках, тулубі й скальпі. У 7 випадках з 12 було виявлено ураження інших органів. Вища частота уражень шкіри в Тайвані є сприятливою для більш ранньої діагностики захворювання і більш швидкої гістологічної верифікації [163].

В Індії саркоїдоз трапляється в різних частинах країни, його частота подібна до тієї, яку спостерігаємо в західних країнах. Середній вік хворих становить 42,9 років. Було зазначено, що в Індії на саркоїдоз частіше хворіють чоловіки і частіше трапляється хронічний рецидивуючий тип перебігу хвороби, що призводить до фіброзу [147].

У Кореї саркоїдоз трапляється дуже рідко. У 1992 році перше загальнонаціональне опитування, проведене Корейською академією туберкульозу й респіраторних захворювань, виявило 113 випадків, доведених біопсією. Захворюваність зросла з 14 випадків в 1993 році (0,027 на 100 000) до 59 в 1998 (0,125 випадка на 100 000 населення). Переважали особи віком 30–39 років (33 %), жінки становили 64,6 %. Дослідники дійшли висновку про те, що саркоїдоз залишається дуже рідкісною хворобою в Кореї, хоча й зазначили невелике зростання захворюваності. Клінічні прояви саркоїдозу в Кореї подібні до таких, які спостерігаються в західних країнах [97].

У Саудівській Аравії саркоїдоз траплявся рідко. Опис 22 випадків саркоїдозу серед корінних мешканців свідчить про те, що для них характерні більш виражені зміни загального стану (52 %), більш часте ураження очей (35 %), більш часте виявлення захворювання в II-й стадії згідно з рентгенограмами (70 %). У 95 % випадків проба Манту була негативною. Середній вік хворих становив 45 років (від 20 до 60). Кінець хвороби був сприятливим у 76 % спостережень, хоча 52 % хворих потребували активного лікування [144].

З 1973 по 2001 роки в Тегерані (Іран) з 37 377 пацієнтів зі скаргами на захворювання дихальної системи було виділено 253 (0,67 %) пацієнти із саркоїдозом. Серед них було 112 (44,3 %) чоловіків і 141 жінка – (55,7 %), співвідношення жінки / чоловіки становило 1,26. Вік пацієнтів коливався від 9 до 75 років, у середньому – 40,8 (чоловіки 27,5; жінки 43,4); 68 % віком 40–50 років, 10 % – молодших за них, 21,7 % – старших. В основному це були міські жителі. Лікування кортикостероїдами знадобилося в 146 (57,7 %) випадках. Перебіг хвороби в цілому був сприятливим [40].

За даними аналізу всіх хворих, що надходили до госпіталю Мубарак Аль-Кабір, у Кувейті саркоїдоз зустрічався рідше, ніж ідіопатичний легеневий фіброз [37].

На відміну від результатів досліджень, проведених у Північній Америці та Європі, у країнах Африки не встановлено більш тяжкого перебігу саркоїдозу в чорношкірих (при оцінці клінічних проявів і природного перебігу саркоїдозу в 520 хворих з різних етнічних груп у Південній Африці). Серед обстежених було 352 (72 %) осіб змішаної раси, 108 (21 %) – чорних, 37 (7 %) – білих і 23 (4 %) – азіатів. Середній вік становив 36,6 років. Мультиорганний саркоїдоз мав місце в 37 % випадків. На думку авторів, гіпотеза про те, що серед чорних африканців трапляється більше гострих форм саркоїдозу, хибна [39]. Системний червоний вовчак та саркоїдоз – захворювання з аберрантною імунною відповіддю – невідомі в африканців у Західній Африці, однак поширені серед африканців з цього регіону, що

живуть у Великій Британії та США, набагато більше, ніж серед білих. Одна з гіпотез, що пояснює причини зазначеного явища, полягає в тому, що вирішальне значення в цьому феномені відіграє малярія, яка запобігає розвитку системних захворювань унаслідок впливу на функцію макрофагів.

Сезонні варіації моменту виникнення саркоїдозу відзначені в обох півкулях. Пік виникнення хвороби в Лондоні припадає на березень–травень, в Афінах – на березень–квітень, у північних містах Фінляндії – на січень–червень, у Барселоні – на квітень–червень, у Японії – на квітень–серпень, а в Новій Зеландії та в південній півкулі – на весняні місяці (серпень–грудень). Таким чином, з погляду сезонних кліматичних умов, найбільша поширеність саркоїдозу відзначена в умовах холодного літа, холодної чи помірної зими [3, 4].

Описи випадків сімейного саркоїдозу неодноразово публікувалися з 1920 року. Поширеність сімейного саркоїдозу становила 1,7 % у Великій Британії, 9,6 % – у Ірландії та до 14 % в інших країнах [52, 111, 122, 137, 142]. Незважаючи на те, що саркоїдоз у Фінляндії трапляється у 8 разів частіше, ніж у Хоккайдо, частота випадків сімейного саркоїдозу не розрізнялася: 3,6 % у Фінляндії і 4,3 % у Хоккайдо [130]. Найбільший ризик розвитку саркоїдозу було встановлено у братів і сестер, за якими йшли дядьки, далі бабусі й дідусі, потім батьки. У Татарстані випадки сімейного саркоїдозу становили 3 % [3].

Є кілька повідомлень, у яких відзначено високу захворюваність серед працівників охорони здоров'я, хоча пізніше такі роботи не траплялися. Для інтерпретації причинно-наслідкових зв'язків виявленої тенденції, слід взяти до уваги, що медпрацівники більш схильні до медичних обстежень. Так, серед 832 хворих на саркоїдоз у Республіці Татарстан медичні працівники склали 8,6 % [4].

Підсумовуючи результати епідеміологічних досліджень, можна зробити висновок, що захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює в широких межах – від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000

населення на рік. Саркоїдоз трапляється в усьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах з холодним літом, холодною та помірною зимою. У цілому поширеність саркоїдозу в усіх регіонах світу збільшується з півдня на північ. Найбільш високий рівень захворюваності та поширеності саркоїдозу спостерігається в країнах північної Європи.

Проведено дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, у результаті не встановлено впливу куріння і забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз.

Відзначено високий рівень захворюваності та більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великої Британії, у зв'язку з чим дослідники дійшли висновку про расові особливості епідеміології саркоїдозу. Проте в країнах Африки не встановлено більш високої поширеності і ступеня тяжкості саркоїдозу серед чорношкірих жителів.

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

Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи віком до 25 та старші 75 років хворіють рідко. У чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30–35 років, у жінок реєструються два вікові піки – 35–40 років і приблизно 55 років.

Частота гострої форми саркоїдозу значно варіює в різних країнах – від 9 % у Польщі до 48 % в Іспанії.

За узагальненими статистичними даними, кількість пацієнтів з 0 стадією захворювання складає 5–10 % від загальної кількості хворих на саркоїдоз, пацієнтів з I стадією – 40–60 %, II стадією – 15–30 %, III стадією – 10–15 %, IV стадією – 5–10 %.

1.2. Сучасні принципи діагностики саркоїдозу

До останнього часу діагноз саркоїдоз ґрунтувався на таких критеріях:

1) сумісна клінічна та / або рентгенологічна картина; 2) гістологічне підтвердження наявності неказеозних гранул; та 3) виключення інших

причин медіастинальної лімфаденопатії і / або дисемінації в паренхімі легень [61, 89, 154].

Положення "Statement on Sarcoidosis" передбачає обов'язкову верифікацію саркоїдозу органів дихання за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії легені. Положення було ухвалено 1999 року, коли можливості комп'ютерної томографії були дуже обмежені. На сьогодні багатозрізова комп'ютерна томографія за своїми можливостями в морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях наближається до патогістологічних методів. У зв'язку з цим значно звужено й показання для проведення біопсії легень та медіастинальних лімфовузлів при інтерстиціальних захворюваннях легенів. Зокрема, в Положенні по веденню ідіопатичного фіброзу легень (2011) [41] застосування хірургічної біопсії легень не передбачається у більшості хворих.

Трансбронхіальна або хірургічна біопсія легені або медіастинальних лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання повинна проводитися в таких випадках [28].

1.Наявність вагомих підстав, за даними КТВРЗ на першому візиті, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів та ін.).

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

3.Екстрапульмональні ураження з локалізацією в шкірі і периферійних лімфатичних вузлах вимагають безумовного проведення біопсії [28].

Таким чином, на даний час для встановлення діагнозу саркоїдозу органів дихання необхідно, щоб клінічні та / або рентгенологічні прояви хвороби відповідали саркоїдозу, притому інші причини лімфаденопатії та легеневої дисемінації повинні бути виключені.

1.2.1. Клінічні прояви саркоїдозу

Органи дихання втягуються в патологічний процес у 95 % випадків [18, 19, 44, 60, 105]. Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання залежать від форми хвороби: гостра чи хронічна. При первинно-хронічній формі безсимптомний перебіг відзначається у 40–50 % хворих і виявляється випадково під час профілактичного флюорографічного обстеження [12]. Частота безсимптомних форм хвороби, що наводиться окремими авторами, коливається в широких межах. Ці відмінності залежать від того, наскільки широко в конкретному регіоні (країні) проводиться профілактичне рентгенологічне обстеження населення, скринінгові дослідження [5]. В іншій половині тих, які захворіли, початок хвороби може бути малопомітним і поступовим. Хворі відзначають слабкість, підвищену стомлюваність, пітливість. Може бути сухий кашель (рідко з дуже незначною кількістю слизової мокротини). У міру прогресування хвороби може виникнути задишка, що виявляється при помірному фізичному навантаженні. Іноді хворі відзначають деякий дискомфорт за грудиною [12, 13, 44, 105].

Виражена задишка відзначається у хворих, у яких стадії захворювання зайшли далеко (стадія формування «стільникової легені»). Кровохаркання для хворих на саркоїдоз нехарактерне. Підвищення температури тіла до субфебрильних показників відзначають 25 % хворих [19].

Для гострої форми саркоїдозу характерні, поряд з лімфаденопатією середостіння, підвищення температури тіла (у 23 % хворих), артралгії (75 %), вузлувата еритема (66 %), збільшення периферичних лімфатичних вузлів (58 %), болі у грудній клітці (50 %), сухий кашель (41 %), схуднення (25 %) [12].

Симптомокомплекс, що включає лімфаденопатію середостіння, підвищення температури тіла, вузловату еритему, артралгії та збільшення ШОЕ, отримав назву синдрому Лефгрена (Lofgren). Синдром Лефгрена трапляється переважно у жінок віком до 30 років [13].

Вузлувата еритема являє собою гіперергічну реакцію. Еритематозні вузлики, злегка підняті над шкірою, можуть виникати в будь-якій ділянці

тіла, хоча улюбленою локалізацією вузлуватої еритеми є гомілки, стегна, розгинальні поверхні передпліч [1, 9, 25]. Окремі вузлики можуть зливатися, утворюючи ділянки набряку шкіри. Шкірні елементи вузлуватої еритеми минають протягом 3–4 тижнів. Лімфаденопатія середостіння при синдромі Лефгрена, як правило, двобічна, лише в 1–3 % випадків – однобічна [25, 27].

При фізикальному обстеженні ціаноз визначається тільки в стадіях захворювання, які зайшли далеко. На шкірі можуть визначатися зміни за типом вузлуватої еритеми (при синдромі Лефгрена) або підшкірні ущільнення, збільшені периферичні лімфовузли (надключичні, задньошийні та ін.). У більшості хворих на саркоїдоз легень (65 %) аускультативна картина не відрізняється від норми. Рідше (20 %) може мати місце ослаблення везикулярного дихання. Крепітація для хворих на саркоїдоз нехарактерна. Вона може вислуховуватися на стадії формування «стільникової легені» [12, 13, 105].

1.2.2. Рентгенологічна семіотика саркоїдозу

На рентгенограмах органів грудної порожнини лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних праворуч [51, 89, 148]. Також може визначатися збільшення лімфатичних вузлів аортопульмональної групи. Одностороннє збільшення лімфатичних вузлів кореня легені виявляється менш ніж у 5 % випадків, що нерідко призводить до діагностичних помилок (лімфома, туберкульозний лімфаденіт) [12, 89]. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфатичних вузлів (за величиною, локалізацією, симетричністю) спостерігається приблизно в 10–18 % випадків [12]. Виявлення в лімфатичних вузлах ділянок звапнення у хворих на саркоїдоз не є ознакою туберкульозного ураження [26, 106].

Найбільш характерними рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові або вогнищеві тіні [119, 155]. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру,

множинні, добре сформовані вузли. Ділянки «матового скла» спостерігаються рідко. У термінальній стадії можуть відзначатися широкі септальні лінійні тіні зі зміною архітектури, ретракцією, ознаками «стільникової легені» [36].

На основі рентгенологічної семіотики було розроблено класифікацію саркоїдозу органів дихання, яка широко використовується в клінічній практиці (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

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

<i>Стадії</i>	<i>Характер змін</i>
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».

Комп'ютерна томографія на сьогодні є найбільш точним і високоспецифічним методом діагностики внутрішньогрудинного саркоїдозу [26, 84, 109]. Сучасні методичні прийоми та програми комп'ютерної томографії в більшості випадків дозволяють встановити діагноз саркоїдозу без застосування різних варіантів біопсії легенів [26, 124, 136].

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) дозволяє виявити не тільки вогнищеву дисемінацію в легенях, а й установити типову для саркоїдозу перилімфатичну локалізацію вогнищ, що є важливим критерієм у диференційній діагностиці з іншими дисемінованими процесами, такими як туберкульоз, бронхіоліт [26].

Особливості паренхіматозного ураження при саркоїдозі на КТ залежать від стадії хвороби й від того, чи є захворювання хронічним. Вузлики розміром від 2 мм до 1 см – найбільш поширена ознака ураження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом з або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні краї і як правило розташовані вздовж великих і малих бронховаскулярних пучків, меншою мірою субплеврально, у міжчасточкових перегородках, викликаючи нерівномірне «чоткоподібне» потовщення інтерстиціальних структур легенів [26, 85, 106].

Як і при рентгенівському дослідженні, найбільш виражені зміни при саркоїдозі визначаються на рівні коренів легень: у задніх та передніх сегментах верхніх часток, у середній частці та язичкових сегментах, а також у верхівкових сегментах нижніх часток [26, 106, 120]. При КТВРЗ з'являється можливість впевнено диференціювати саркоїдоз від інших легеневих дисемінацій, насамперед від гострого та підгострого дисемінованого туберкульозу та лімфогенного карциноматозу [26].

Менш поширеним проявом активного саркоїдозу при КТВРЗ є синдром «матового скла» різної довжини та локалізації [119]. Ці зміни рідко можна спостерігати під час традиційного рентгенівського дослідження через недостатню роздільну здатність методу. Однак ці зміни мають велике клінічне та прогностичне значення [124, 136].

Морфологічним субстратом симптому «матового скла» є безліч таких дрібних вогнищ, що їх неможливо розпізнати під час КТВРЗ як самостійні утворення, або, у більш рідкісних випадках, спостерігається справжнє «матове скло» як вияв дифузного потовщення міжальвеолярних перегородок унаслідок альвеоліту. На томограмах визначаються ділянки підвищення щільності легеневої тканини за типом «матового скла» різної форми, розмірів і навіть локалізації, хоча в типових випадках розташування змінених ділянок не відрізняється від вогнищевої дисемінації. Такі зміни необхідно диференціювати з лімфогенним дисемінованим туберкульозом,

гіперсенситивним пневмонітом та десквамативною інтерстиціальною пневмонією [26].

Певні діагностичні труднощі можуть виникнути при великовогнищевих змінах у легенях, які трапляються приблизно у 10–13 % хворих на саркоїдоз [10]. Великі вогнища розмірами 8–12 мм мають, як правило, чіткі контури і розташовуються уздовж листків міжчасткової і костальної плеври. Такі зміни необхідно диференціювати з гематогенними метастазами [26].

Ще однією формою ураження легень при саркоїдозі є великі ділянки консолідації, або «альвеолярний саркоїд» [119]. Морфологічною основою таких змін є дрібні вогнища, які зливаються, альвеоліт, зони набряку і клітинної інфільтрації. Альвеолярні інфільтрати зазвичай розташовуються в кортикальних відділах легень, на фоні ущільненої паренхіми виразно простежуються повітряні просвіти бронхів [26].

Інтерстиціальний варіант є найбільш рідкісним і нетиповим проявом саркоїдозу органів дихання. Інтерстиціальні зміни характеризуються дрібносітчастою, ситоподібною деформацією легеневого малюнка зумовленою інфільтрацією внутрішньочасточкових інтерстиціальних структур легені, КТ-картина при інтерстиціальному варіанті аналогічна зображенню неспецифічної інтерстиціальної пневмонії. Провідним КТ-симптомом є дифузні лінійні і ретикулярні ущільнення, що перекривають вогнищеву дисемінацію й зони «матового скла», які формуються. Під час дослідження біоптатів легеневої тканини у цих хворих виявляються конгломерати гранульом, розташованих по ходу лімфатичних колекторів, лімфоцитарний альвеоліт, саркоїдний васкуліт і обструктивний бронхіоліт [10, 26].

Четверта стадія саркоїдозу органів дихання характеризується фіброзною трансформацією легеневої тканини різного ступеня з формуванням паренхиматозно-інтерстиціального фіброзу або плевропневмоцирозу. У більшості випадків у легеневій тканині формуються великі ділянки пневмосклерозу у вигляді зон ущільнення легеневої тканини з

видимими в них розширеними й деформованими повітряними просвітами бронхів [26, 36].

1.2.3. Можливості бронхоскопії в діагностиці саркоїдозу

Згідно з уніфікованим протоколом ведення саркоїдозу [28], показаннями для проведення бронхоскопії у хворих на саркоїдоз є:

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

2. На другому візиті (через 3 міс) – прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у 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 із прилеглими ділянками розширених судин) ;

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

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

- Провести трансбронхіальну біопсію паренхіми легені з гістологічним дослідженням тканини;

- За відсутності протипоказань і наявності відповідної кваліфікації бронхолога провести трансбронхіальну біопсію лімфовузлів [61, 102, 158, 167].

1.2.3. Значення біопсії та гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдозу органів дихання

Гістологічне підтвердження діагнозу може бути необов'язковим у безсимптомних хворих, що мають симетричну лімфаденопатію коренів легень. У пацієнтів із класичним синдромом Лефгрена біопсію також не слід проводити. У проведенні біопсії вузлуватої еритеми немає необхідності, оскільки її гістопатологія демонструє неспецифічне запалення і васкуліт, а не гранульоми [26, 28, 32].

Екстрапульмональні ураження з локалізацією в шкірі та периферичних лімфатичних вузлах вимагають безумовного проведення біопсії [12].

Трансбронхіальна або хірургічна біопсія легені або медіастинальних лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання повинна проводитися в таких випадках:

1) наявність вагомих підстав, за даними КТВРЗ на першому візиті, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, ознак здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів та ін.);

2) прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у легенях після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами [28, 113, 167].

При гістологічному дослідженні біоптатів характерною патологічною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, неказеїфікована епітеліоїдноклітинна гранульома. Епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих мононуклеарних (однойдерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця і тільця Шаумана. Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4 + лімфоцитів, тоді як CD8 + лімфоцити представлені в периферійній зоні. Саркоїдна гранульома може зазнавати фібротичних змін,

які зазвичай починаються з периферії і просуваються до центру, завершуючись повним фіброзом і / або гіалінізацією [28, 32, 131].

Локалізація та розподіл. Лімфатичні вузли (особливо внутрішньогрудні), легені, печінка, селезінка є типовими місцями локалізації саркоїдних гранульом, які мають подібну природу в будь-якому з цих органів. У легенях приблизно 75 % гранульом тісно прилягають до сполучної тканини навколо бронхіол або субплеврально чи в перилобулярних просторах (лімфангітичний розподіл). Залучення судин спостерігається більш ніж у половини хворих при відкритій біопсії легень чи аутопсії [32, 131].

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

Морфологічний діагноз саркоїдозу легенів ґрунтується на трьох головних ознаках: наявності добре сформованої гранульоми й обідка з лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому її краю; перилімфатичний інтерстиціальний розподіл гранульом (саме це робить трансбронхіальну біопсію чутливим діагностичним методом) і виключення інших причин утворення гранульом [131].

1.2.4. Порушення ФЗД і газообміну при саркоїдозі

Порушення ФЗД у хворих на саркоїдоз органів дихання залежать від стадії захворювання [12]. У хворих з I стадією саркоїдозу показники ФЗД зазвичай не виходять за межі норми [114]. Більш ніж у половини хворих на саркоїдоз у II–III стадії виявляються порушення прохідності дихальних шляхів легкого й помірного ступеня вираженості [12, 91, 103]. Бронхіальна обструкція зумовлена ураженням в основному дистальних відділів бронхіального дерева [16, 103, 107, 166].

Рестриктивні зміни відзначаються приблизно у 20 % хворих. Умови легеневого газообміну погіршуються незалежно від типу вентиляційних порушень – DLCO знижується в середньому в 36 % хворих [12].

У IV стадії захворювання практично в усіх хворих спостерігаються зміни легеневої механіки або за рестриктивним, або за змішаним типом, поєднувані зі значним або різким зниженням DLCO, розвитком гіпоксемії і гіперкапнії [12].

1.2.5. Біомаркери активності саркоїдозу

• Збільшення вмісту кальцію в крові та сечі

– унаслідок підвищення рівня сироваткового 1,25-дегідроксिवітаміну D3 - кальцитріолу – біологічно активної форми вітаміну D3, який надлишково продукується макрофагами в гранульомах; унаслідок підвищеної експресії мРНК гена 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase з пригніченням секреції гормону парашитовидних залоз, зниженням ниркової реабсорбції кальцію, підвищенням кишкової абсорбції кальцію, а також резорбції кості остеокластами [53, 58, 81, 82].

• Збільшення активності ангіотензин–перетворювального ферменту (АПФ) у крові

АПФ - глікопротеїд, який є одним з ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції та вазодилатації і реалізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (вазоконстриктор), з іншого боку – інактивує брадикінін – один зі 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 і активність хвороби (загальна кількість гранульом), наявність загострення, позалегеневих проявів захворювання.

Використовується для діагностики та прогнозу перебігу захворювання. Чутливість тесту при саркоїдозі – 77 % (41–100 %), специфічність – 93 % (83–99 %) [5, 83, 88].

- Збільшення співвідношення CD4 + / CD8 + клітин $\geq 3,5$ (у здорових – 2: 1) в бронхоальвеолярному змиві (чутливість – 53 %, специфічність – 94 %, а при більш високому коефіцієнті досягає 100 %) [5, 28].

1.2.6. Перелік захворювань, що вимагають диференційної діагностики саркоїдозу

Одним з основних принципів діагностики саркоїдозу органів дихання є виключення інших причин медіастинальної лімфаденопатії і / або дисемінації в паренхімі легень, тобто диференційна діагностика з іншими захворюваннями, що включають симптомокомплекс лімфаденопатії та дисемінованого процесу в паренхімі легень. У таблицях 1.2 і 1.3 представлено диференційно-діагностичні ряди саркоїдозу та лімфаденопатій, дисемінації іншого походження [35].

Таблиця 1.2

Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу та лімфаденопатій іншого походження

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Туберкульоз • Атиповий мікобактеріоз • Лімфогранульоматоз • Неходжкінські лімфоми • Лімфоїдна лейкемія • Токсоплазмоз • Гранульоматозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі) • Хвороба котячих подряпин • Саркоїдна реакція регіонарних лімфовузлів при карциномі • GLUS-синдром (granulomatous lesions of unknown significance) – гранульоматозні ушкодження нез'ясованої природи |
|--|

Таблиця 1.3

Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу та дисемінацій іншого походження

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

1.3. Сучасні принципи лікування хворих на саркоїдоз органів дихання

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми [3, 33, 47, 90, 95, 117, 126, 164].

Загальновизнаними абсолютними показаннями для призначення системного лікування можна вважати такі:

- Прогресування легеневого саркоїдозу: наростання клінічних симптомів, збільшення ураження паренхіми легень при рентгенологічному обстеженні, зниження життєвої ємності та дифузійної здатності легень;
- Ураження серця (порушення ритму чи провідності);
- Неврологічні розлади;
- Ураження очей (увеїт, сухий кератокон'юнктивіт та ін.);
- Постійна гіперкальціємія [3, 30, 33, 46, 48, 49, 57, 117, 78, 100, 145].

Основні засоби лікування хворих на саркоїдоз органів дихання поділяються на дві групи – препарати першої лінії та препарати другої лінії (табл. 1.4) [5, 28, 33, 47].

Таблиця 1.4

Основні препарати для лікування хворих на саркоїдоз

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії
Глюкокортикостероїди <i>Системні</i> Метилпреднізолон Преднізолон <i>Інгаляційні</i> Будесонід Флутиказону пропіонат <i>Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри</i> Триамцинолону ацетонід Протималярійні засоби Гідроксихлорохін Модулятори цитокінів Пентоксифілін	Цитотоксичні засоби Метотрексат Азатіоприн Лефлуномід Модулятори цитокінів Інфліксимаб

Глюкокортикостероїди (ГКС)

Показання для призначення системних ГКС

ГКС не показані в таких випадках [28]:

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

Хворому призначається візит через 3 міс, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 міс. При відсутності

динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпах регресії призначається гідроксихлорохін або пентоксифілін.

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

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

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

ГКС-терапія призначається:

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

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

– При III стадії захворювання, оскільки в цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються порівняно 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.

Дози та режими глюкокортикоїдної терапії [28]

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

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку на преднізолон протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 0,25 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводять оцінку 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.

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

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

При саркоїдозі з ураженням серця, ЦНС та очей ГК застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг ваги тіла на добу в перерахунку на преднізолон). Початкова доза метилпреднізолону становить 0,8 мг/кг щоденно протягом 4-х тижнів, потім дозу поступово знижують до 0,4 мг/кг – до кінця 3-го місяця, до 0,2 мг/кг – до кінця 6-го місяця та до 0,1 мг/кг (підтримувальна 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 з циркадними ритмами синтезу ендогенного кортизолу.

Лікування системними ГК слід поєднувати із прийомом препаратів калію.

Показання для призначення та дози інгалаційних глюкокортикостероїдів [28, 33, 45, 112].

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

Застосовується будесонід у високих дозах (від 800 до 1600 мкг двічі на добу залежно від ступеня ефекту), або флутиказону пропіонат (500–1000 мкг двічі на добу).

Гідроксихлорохін

Гідроксихлорохін призначають:

– як монотерапію хворим, які мають протипоказання до застосування ГКС, при відсутності ефекту через 3 місяці лікування призначають препарати другої лінії;

– у комбінації з ГКС при недостатньому ефекті від ГКС-терапії.

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

Пентоксифілін

Пентоксифілін призначають у комбінації з ГКС при недостатньому ефекті від ГКС-терапії [28].

Основою фармакодинаміки препарату є його здатність пригнічувати як спонтанну, так і індуковану продукцію TNF- α . Разом з тим ця здатність пентоксифіліну проявляється при його використанні у високих дозах. Застосовується в максимальній добовій дозі 1200 мг інфузійно або per os [28, 33, 48].

Цитотоксичні засоби (ЦЗ)

ЦЗ належать до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГКС, при наявності протипоказань або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії [28, 33, 47, 125, 160].

Метотрексат

Нижче представлено опубліковані в 2013 році рекомендації експертів WASOG щодо застосування метотрексату (MTX) у хворих на саркоїдоз [63].

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

2. Рекомендована початкова доза перорального MTX складає 5–15 мг щотижня.

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

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

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

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

7. У разі MTX-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, у тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза MTX потрапляє протягом 12 годин. У разі стійкої нетерпимості слід

розглянути можливість парентерального введення або заміни його на альтернативний імуносупресант.

8. Необхідно вжити всіх запобіжних заходів у випадку підтвердженого збільшення активності АЛТ/АСТ. Якщо немає інших причин, ці заходи повинні призвести або до зниження дози МТХ, або до відміни; біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ, або додавання фолієвої кислоти; розглянути альтернативний імуносупресивний препарат після нормалізації рівня ферментів.

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

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

Азатіоприн

Азатіоприн призначається в дозі 2–3 мг/кг маси тіла на добу. Максимальна доза – 150 мг на добу. Лікування починають з 50 мг на добу, збільшуючи дозу на 25 мг кожні 10 днів під контролем кількості тромбоцитів і лейкоцитів у периферичній крові [28, 89].

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

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

Азатіоприн характеризується і гепатотоксичною дією. У зв'язку з цим пацієнтам, які приймають азатіоприн, необхідно щомісячно проводити визначення рівня трансаміназ. Лікування необхідно призупинити або зменшити дозу у випадках, коли вміст аланінамінотрансферази більше ніж у 3 рази перевищує нормальний рівень [89].

Лефлуномід

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

Препарат також характеризується мієлотоксичною та гепатотоксичною дією, у зв'язку з чим терапія лефлуномідом потребує систематичного контролю за рівнем лейкоцитів і тромбоцитів у крові та моніторингу рівня трансаміназ [143].

Інфліксимаб

Інфліксимабу властивий високий афінітет до фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), який є цитокіном із широким спектром біологічної дії, а також посередником запальної відповіді і бере активну участь у процесах патогенезу саркоїдозу. Інфліксимаб швидко зв'язується і утворює стабільне з'єднання з TNF- α , при цьому відбувається зниження його функціональної активності [87, 94, 140].

Інфліксимаб застосовують у випадках неефективного лікування ГКС і ЦС [64, 149].

Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більше 2 мл/хв. протягом не менше 2 годин. Разова доза – 3–5 мг/кг. Потім препарат вводять у тій самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримувальна фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання [28].

1.4. Результати спостереження та лікування хворих на саркоїдоз органів дихання

Саркоїдоз може мати такі варіанти перебігу [33]:

- Спонтанна регресія;
- Регресія на тлі лікування;
- Стабілізація стану (спонтанна чи після терапії);
- Прогресування;
- Хвилеподібний перебіг;
- Рецидив.

Частота спонтанних регресій залежить від стадії захворювання: у хворих на саркоїдоз I стадії спонтанні регресії відзначаються в 55–90 % випадків, II стадії – у 40–70 %, III стадії – у 10–20 % [90]. Гостра форма саркоїдозу (синдром Лефгрена) у 90 % хворих успішно минає протягом 6–12 місяців [12].

Рецидиви, за даними різних авторів, спостерігаються у 15–68 % хворих із хронічною формою захворювання [33]. Настільки значна відмінність показників пов'язана з багатьма чинниками: формою та стадією процесу, режимом та методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями та ін.. Не останню роль відіграє тривалість спостереження – чим довше триває спостереження, тим частіше вдається зареєструвати рецидив [5].

Триває дискусія про взаємозв'язок частоти рецидивів з проведенням ГКС-терапії. У 1986 році С. J. Johns et al. [93], спостерігаючи за 181 пацієнтом, з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС трапляються в 75 % випадків, причому у кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

При спостереженні протягом 4 років за 337 хворими на саркоїдоз було виявлено виражені відмінності в частоті рецидивів між лікованими (74 %) і нелікованими (8 %) пацієнтами, що дало підставу припустити, що ГКС-терапія сприяє розвитку рецидивів [76]. Однак самі автори в цьому судженні

були обережними і зауважили, що, можливо, ГКС були призначені спочатку більш тяжким, схильним до рецидивів, хворим.

Прогресування захворювання з формуванням дифузного пневмосклерозу і «стільникової легені» (IV стадія) відзначається у 5–8 % хворих на саркоїдоз [12].

Частим результатом саркоїдозу II–III стадії є формування обмеженого фіброзу в легенях. За даними вивчення стану хворих на саркоїдоз через 10 років після встановлення діагнозу [6], тільки в 47 % випадків зміни в легенях не визначалися. Важливим фактором, що сприяє розвитку залишкових змін в паренхімі легенів є помилковий діагноз туберкульозу і тривала хіміотерапія протитуберкульозними препаратами [5, 33].

1.5. Висновок

Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легенів.

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення.

Проведено дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, у результаті не встановлено впливу куріння й забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз. Відзначено високий рівень захворюваності та більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великої Британії.

Безсумнівний вплив на захворюваність на саркоїдоз чинить кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним та холодним кліматом – найвищі. Установлено, що захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії, Фінляндії, Норвегії та Швеції. Разом з

тим численні відомості літератури про вплив географічного фактора на рівень захворюваності на саркоїдоз досі не мають статистичних доказів.

В Україні епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлено рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих залежно від форми та стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія саркоїдозу досі залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) разом із Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) була прийнята міжнародна угода з діагностики і лікуванню саркоїдозу, відповідно до якої необхідність призначення протизапальної терапії, вибір гормонального препарату та його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких настанов для призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози ГКС і терміни лікування наведено в досить широкому діапазоні.

В угоді відсутні відомості про частоту і причини незадовільних результатів протизапальної терапії хворих – рецидивів, випадків прогресування захворювання на фоні лікування, грубих залишкових змін у легенях.

Усе це склало передумови виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону(за даними літератури) від їхньої географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу. Враховуючи те, що розподіл досліджуваних випадкових величин відрізнявся від нормального, для аналізу кореляційної залежності використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена [15]. З метою визначення виду математичної функції в причинно-наслідковій залежності між досліджуваними змінними, засобами MS Excel було проведено регресійний аналіз.

Порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання проведено в південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними кількості звертань та результатами профілактичного рентгенологічного дослідження у 2011 році.

Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної, фтизіатричної служб лікувально-профілактичних закладів міського, районного, обласного та державного рівнів. Оскільки в Україні протягом декількох десятиків років склалася практика, згідно з якою вперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування до НІФП імені Ф. Г. Яновського, отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки Інституту. Вивчалися показники захворюваності та поширеності, розподіл хворих залежно від статі, віку та стадії захворювання.

Проведено ретроспективне вивчення структури хворих на саркоїдоз органів дихання, залежно від статі, віку, форми та стадії захворювання, частоти екстрапульмональних уражень на основі аналізу матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих, які були направлені для

обстеження та лікування до НІФП імені Ф. Г. Яновського в період з 2008 по 2012 роки. Проведено аналіз якості лікування хворих на основі вивчення частоти незадовільних результатів, до яких належали: рецидивуючий перебіг саркоїдозу з переходом у IV стадію, рецидиви (активація процесу через 1 рік та більше після закінчення лікування), відсутність позитивного ефекту через 6 місяців спостереження та лікування, прогресування на тлі терапії, залишкові зміни в легенях у вигляді обмеженого інтерстиціального фіброзу.

З метою вивчення найбільш імовірних причин незадовільних результатів лікування та оцінки стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя, в умовах відділення інтерстиціальних захворювань легень НІФП були обстежені 25 пацієнтів, що перенесли саркоїдоз органів дихання III стадії, перебіг якого мав рецидивуючий характер з переходом у IV стадію захворювання або характеризувався прогресуванням на тлі терапії, відсутністю позитивної динаміки через 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях.

Серед обстежених було 13 чоловіків і 12 жінок віком від 30 до 65 років (середній вік – $(48,7 \pm 2,3)$ року).

Період від початку захворювання до надходження пацієнта до клініки становив від 3 до 25 років, у середньому – $(9,0 \pm 1,1)$ року. Розподіл хворих залежно від давності початку захворювання представлено в таблиці 2.1.

Більш детально характеристику хворих і принципи їх групування викладено у відповідному розділі.

Рентгенографію органів грудної порожнини проводили з використанням рентгенапарата "Bucky Diagnost" (Philips).

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих залежно від початку захворювання до моменту
надходження до клініки**

	Час від початку захворювання до надходження до клініки				
	від 3 до 5 років	від 5 до 10 років	від 10 до 15 років	від 15 до 20 років	від 20 до 25 років
Кількість хворих	4 (16 %)	12 (48 %)	5 (20 %)	2 (8 %)	2 (8 %)

Усіх хворих обстежено методом багатозрізової комп'ютерної томографії на КТ-сканері Aquilion TSX-101A (Toshiba).

Стан ФЗД оцінювали шляхом аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодиплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі MasterScreen («Viasys Healthcare GmbH») з відповідними модулями.

За кривою потік-об'єм форсованого видиху розраховували наступні показники: життєву ємність легень (VC, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV₁, % до належн.), показник FEV₁/FVC (%).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодиплетизмографії проводилося з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ITGV, % до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), показника RV % TLC, резервного об'єму видиху (ERV, % до належн.), загального бронхіального опору (R tot, % до належн.).

Як ілюстрація на рис. 2.1 представлений протокол бодиплетизмографії.

Дифузійна здатність легень оцінювалася за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.), альвеолярного об'єму (VA, % до належн.), трансфер-коефіцієнта (КСО – співвідношення DLCO до VA, % до належн.).

На рис. 2.2. представлений протокол дослідження дифузійної здатності легень.

Національний
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського АМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

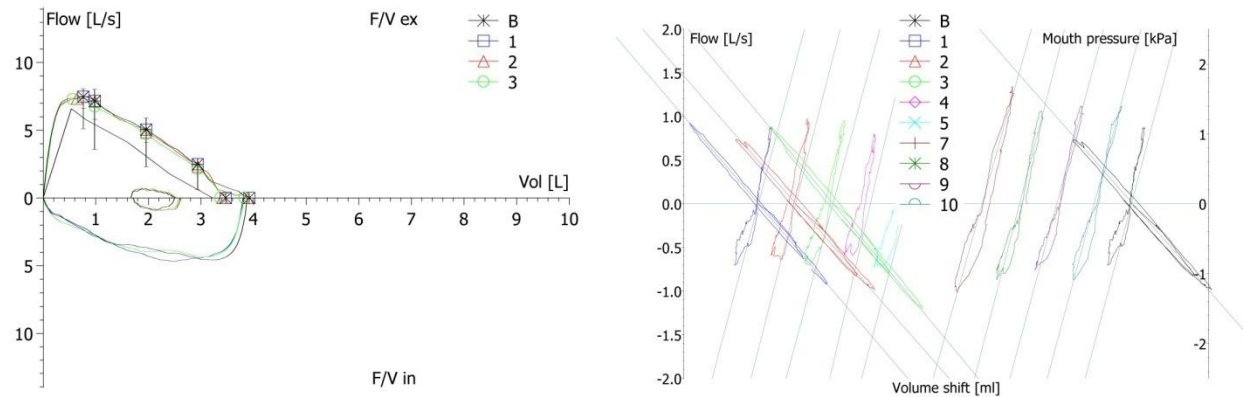
Bodyplethysmography

Прізвище:
Ім'я:

ШОВ031265

Дата народження: 03.12.1965
Стать: жінка

Вік: 46 років
Вага: 55,0 kg
Зріст: 163,0 cm



		Pred	Best	%(Best/Pred)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
Date		12.03.12							
Time		10:25:00							
SG eff	[1/(kPa*s)]	1.04	1.11	106.7	1.11	1.15	1.10	1.29	1.12
ITGV	[L]	2.69	3.24	120.4	3.27	3.24	3.17		
RV	[L]	1.64	1.86	113.6	1.89	1.86	1.95		
TLC	[L]	4.97	5.78	116.2	5.80	5.74	5.78		
RV % TLC	[%]	33.58	32.23	96.0	32.56	32.43	33.82		
VC	[L]	3.28	3.91	119.2	3.91	3.88	3.82		
ERV	[L]	1.06	1.38	131.0	1.38	1.38	1.22		
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.28	94.2	0.25	0.27	0.27	0.29	0.28
SG tot	[1/(kPa*s)]	1.04	0.96	92.5	1.10	1.01	1.02	0.95	0.96
IC	[L]	2.23	2.53	113.6	2.54	2.49	2.60		
VC MAX	[L]	3.28	3.91	119.2	3.91	3.88	3.82		
FVC	[L]	3.21	3.91	121.8	3.91	3.88	3.82		
FEV 1	[L]	2.76	3.47	125.6	3.47	3.40	3.36		
MEF 75	[L/s]	5.77	7.14	123.6	7.14	7.09	6.71		
MEF 50	[L/s]	4.08	5.03	123.2	5.03	4.82	4.69		
MEF 25	[L/s]	1.75	2.49	142.4	2.49	2.29	2.12		
PEF	[L/s]	6.57	7.45	113.5	7.45	7.30	7.27		
MMEF 75/25	[L/s]	3.50	4.46	127.7	4.46	4.34	4.14		
FIV1	[L]		3.28		3.28	3.28	2.96		
MIF	[L/s]		0.57		0.51	0.58	0.56		
FEV 1 % FVC	[%]		88.67		88.67	87.78	88.01		

Рис. 2.1. Протокол дослідження кривої потік-об'єм форсованого видиху та бодиплетизмографії.

Національний
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського АМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

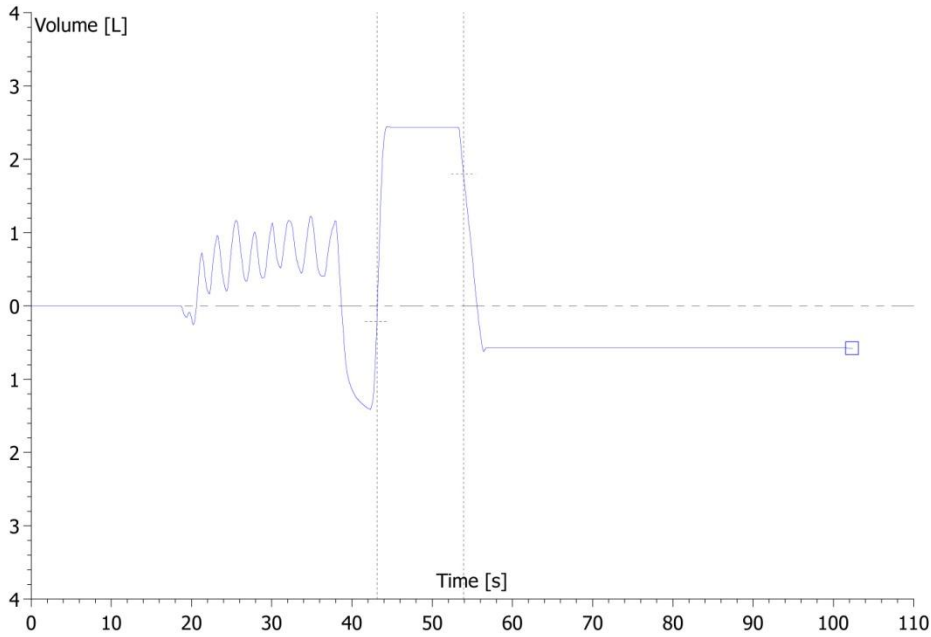
Diffusion Single-Breath

Прізвище:
Ім'я:

ШОВ031265

Дата народження: 03.12.1965
Стать: жінка

Вік: 43 Років
Вага: 55,0 kg
Зріст: 163,0 cm



	Pred	Act1	%Act1/Pred	Act2	%Act2/Pred	%Act2/1
Date	12.03.12					
DLCOSB	8.34	8.28	99.3			
Hb		13.50				
DLCOc	8.34	8.25	99.0			
VA	4.82	5.20	107.9			
KCOc	1.68	1.59	94.6			
RV-SB	1.69	1.46	86.5			
RV%TLC	34.60	27.43	79.3			
TLC-SB	4.97	5.32	107.0			
VIN	3.21	3.86	120.2			
TA		10.80				
FI He		9.33				
FA He		6.39				
FI CO		0.263				
FA CO		0.086				

Рис. 2.2. Протокол дослідження дифузійної функції легень.

Показники газового складу капілярної крові оцінювалися мікрометодом за допомогою аналізатора «ABL5» фірми «Radiometer». Аналізували такі показники: рН, напругу вуглекислого газу (PaCO_2 , мм рт. ст.) та напругу кисню (PaO_2 , мм рт. ст.).

Стан фізичної активності хворих досліджували з використанням тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWT). 6MWT проводили відповідно до стандартного протоколу [43]. Пацієнти були проінструктовані про мету тесту, їм пропонувалося ходити вимірним коридором у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань протягом 6 хв. Пацієнтам дозволяли зупинятися та відпочивати під час тесту, проте вони мали відновлювати ходьбу, коли вважатимуть це за можливе. Під час ходьби дозволялося підбадьорювати пацієнтів фразами: «Усе йде добре», «Продовжуйте в тому ж темпі». Перед початком і в кінці тесту оцінювали задишку за шкалою Borg, ЧСС, ЧД та SaO_2 . Пацієнти мали припинити ходьбу при виникненні таких симптомів: дуже важка задишка, біль у грудній клітці, запаморочення, біль у ногах, а також при зниженні SaO_2 до 80–86 %.

Дистанцію, пройдену протягом 6 хв (6MWD), вимірювали в метрах та порівнювали з належним показником 6MWD (i).

6MWD (i) обчислюється за нижченаведеними формулами, які враховують вік у роках, масу тіла в кг, зріст у см, індекс маси тіла (BMI – відношення маси тіла у кг до квадрату зросту в м).

Для чоловіків $6\text{MWD (i)} = 7,57 \times \text{зріст} - 5,02 \times \text{вік} - 1,76 \times \text{маса} - 309$
чи $6\text{MWD (i)} = 1140 - 5,61 \times \text{BMI} - 6,94 \times \text{вік}$.

Для жінок $6\text{MWD (i)} = 2,11 \times \text{зріст} - 2,29 \times \text{маса} - 5,78 \times \text{вік} + 667$ чи
 $6\text{MWD (i)} = 1017 - 6,24 \times \text{BMI} - 5,83 \times \text{вік}$.

Нижня межа норми = $6\text{MWD (i)} - 139$ м.

Усім хворим проводилось вимірювання задишки за шкалою MRC (Medical Research Council). Вона дає змогу визначити, якою мірою задишка обмежує активність пацієнта.

0 – задишка тільки при енергійному (напруженому) фізичному навантаженні;

1 – задишка при швидкій ходьбі по рівній місцевості або при підйомі на невелике підвищення;

2 – через задишку пацієнт ходить по рівній місцевості повільніше, ніж люди такого самого віку, або змушений зупинятись при ходьбі по рівній місцевості у своєму звичному темпі;

3 – пацієнт зупиняється через задишку кожні 100 м або після декількох хвилин ходьби по рівній місцевості;

4 – пацієнт через задишку не виходить із дому або задихається при одяганні та роздяганні.

Проводилось також вивчення показників якості життя (ЯЖ) за загальним опитувальником SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [161], що складається з 36 запитань, які називають пунктами. З них формують 8 шкал (або показників) якості життя: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Кожний пункт використовується в обробці балів тільки по одній із шкал. Другий пункт не використовується в обробці ні по одній із шкал, а дає змогу визначити “перехідну точку здоров'я” (self reported health transition – перехідний момент здоров'я, оцінений самостійно). У даній версії – порівняння свого здоров'я з тим станом, який був рік тому. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами (умовними одиницями), де 100 презентує повне здоров'я. Кількісно оцінюються такі показники (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Визначення концепцій ЯЖ при використанні опитувальника SF-36

Питання	Шкала	Загальний показник
3а	Фізична активність (ФА) (Physical Functioning – PF),	Фізичний компонент здоров'я (фізичний статус – ФС)
3б		
3в		
3г		
3д		
3е		
3ж		
3з		
3и		
3к		
4а	Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ) (Role–Physical Functioning – RP)	
4б		
4в		
4г		
7	Біль (Б) (Bodily pain – BP)	
8		
1	Загальне здоров'я (ЗЗ) (General Health – GH)	
11а		
11б		
11в		
11г		
9а	Життєздатність (ЖЗ) (Vitality – VT)	
9д		
9ж		
9и		
6	Соціальна активність (СА) (Social Functioning – SF),	
10		
5а	Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ) (Role–Emotional – RE)	
5б		
5в		
9б	Психічне здоров'я (ПЗ) (Mental Health – MH),	
9в		
9г		
9е		
9з		

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), відображає ступінь, у якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по східцях, перенесення тягарів). Шкала оцінює можливість виконання фізичних навантажень, здатність до самообслуговування, прогулянок і виконання будь-якої роботи. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role–Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Шкала показує здатність до виконання типової для віку, соціального становища роботи. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily pain – BP) та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза ним. Шкала оцінює виникнення і тривалість больового синдрому незалежно від локалізації. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я в теперішній момент і перспектив лікування. Чим нижчі бали за цією шкалою, тим нижча оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність, або шкала життєздатності (Vitality – VT), має на меті перевірити, чи відчуває пацієнт себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про виснаженість пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF) визначається ступенем того, наскільки фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного і емоційного стану.

7. Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional – RE) показує якою мірою емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (при цьому враховують великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, зумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH), характеризує наявність у настрої пацієнта депресії, тривоги, відчуття щастя, душевного спокою. Це передає загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя.

Різні шкали об'єднують від 2 до 10 пунктів. Кожний пункт використовується тільки однією визначеною шкалою.

Шкали групуються в два показники:

- фізичний компонент здоров'я (PHS);
- психологічний компонент здоров'я (MHS).

Фізичний компонент здоров'я складається з таких шкал: фізичне функціонування; рольове функціонування; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я.

Психологічний компонент здоров'я включає такі шкали: психічне здоров'я; рольове функціонування, зумовлене емоціональним станом; життєва активність. У відповідності зі стандартною процедурою обробки значення кожної шкали виражається в нормованих балах і коливається в діапазоні від 0 до 100 балів, де 0 – це найгірша, а 100 – найкраща якість життя.

Опитувальники заповнювали методом інтерв'ю з використанням версії Ware J. E. et al. [161].

Для порівняння використано перші вітчизняні результати вивчення ЯЖ із застосуванням SF-36 у 52 здорових осіб [29].

Результати досліджень оброблено методами параметричної та непараметричної статистики із використанням математичних та статистичних функцій програми Microsoft® Excel® 2007, а також додатків до неї (№ ліцензії 17016297).

Для загальної характеристики числових рядів застосовувались методи варіаційної статистики. Для оцінки достовірності відмінностей серій, які виражались у числовій шкалі і відповідали нормальному закону розподілення або були близькі до нього, використовували t-критерій Ст'юдента. Для рядів, що не відповідали нормальному закону, а також для величин, виражених у дискретній шкалі, застосовували його непараметричний аналог – W-критерій Уїлкоксона. Відповідність закону нормального розподілу варіант перевіряли за допомогою методу, що базується на правилі «трьох сигм» [15].

Обробка даних опитувальника SF-36 проведена у відповідності до інструкцій компанії Евіденс-Клініко-фармакологічні дослідження [11]. Оскільки показники ЯЖ виражались у номінальній шкалі, при їх порівнянні в обстежених групах застосовували критерій Уїлкоксона [15].

Для аналізу кореляційних зв'язків використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. З метою визначення виду математичної функції в причинно-наслідковій залежності між досліджуваними змінними, застосовували регресійний аналіз. Для отримання наочного зображення виявленої залежності шляхом накладення отриманих даних на тривимірну карту, застосовано надбудову Microsoft GeoFlow для Excel.

РОЗДІЛ 3

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ:

ЧАСТОТА НОВИХ ВИПАДКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕОГРАФІЧНОЇ ШИРОТИ

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік (таблиця 3.1), поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [3, 4].

Проведено дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, у результаті не встановлено впливу куріння і забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз [79, 121].

Відзначено високий рівень захворюваності і більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великої Британії [44, 62, 69]. За відомостями Cozier Y.C. et al. [62], рівень захворюваності на саркоїдоз у когорті 59000 чорношкірих жінок США становив 71 на 100 000. При цьому в більшості хворих спостерігалися екстрапульмональні прояви хвороби.

Таблиця 3.1

Захворюваність на саркоїдоз у світі

№ п/п	Країна	Захворюваність (кількість нових випадків за рік на 100 000 населення)	Джерело інформації
1	2	3	4
1.	Австралія	5,3	Gillman A. et al., 2007 [75]
2.	Велика Британія	5,0	Gribbin J. et al., 2006 [77]
3.	Угорщина	4,6	Djuric B., 1985 [66]
4.	Греція	1,58	Karakatsani A. et al., 2009 [96]

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
5.	Данія	10,1	Byg K.E. et al., 2003 [55]
6.	Ізраїль	0,8	Yigla M. et al., 2002 [165]
7.	Іспанія	1,36	Mana J. et al., 1992 [108]
8.	Латвія	2,51	Bratkovskis M. et al., 2002 [50]
9.	Литва	5,36	Gaidamoniene D. et al., 2002 [74]
10.	Македонія	0,4	Djuric B., 1985 [66]
11.	Чехія	4.4	Kolek V., 1994 [98]
12.	Норвегія	15,0	Milman N. et al., 1990 [115]
13.	Польща	1,26	Djuric B., 1985 [66]
14.	Республіка Татарстан (Росія)	5,97	Визель А.А., 2009 [4]
15.	Республіка Білорусь	3,95	Бородина Г.Л., 2003 [2]
16.	Сербія і Чорногорія	1,9	Pesut D., 2005 [127]
17.	Сінгапур	0,56	Anantham d. et al., 2007 [42]
18.	Туреччина	4	Musellim B. et al., 2009 [121]
19.	Фінляндія	11,4	Pietinalho A. et al., 1995 [129]
20.	Тайвань	0,4	Perng R. P., 1997 [128]
21.	Швейцарія	7	Deubelbeiss U. et al., 2010 [65]
22.	Швеція	24,0	Milman N. et al., 1990 [115]
23.	Південна Корея	0,125	Kim D.S., 2001 [97]
24.	Японія	1,0	Morimoto T. et al., 2008 [118]

У Лондоні захворюваність на саркоїдоз становила 19,8 на 100 000 серед чорношкірих жителів, 16,8 – серед тих, які приїхали з Азії і тільки 1,5 – серед білих [69].

З огляду на ці дані було зроблено висновок про расові особливості епідеміології саркоїдозу [44]. Проте в країнах Африки не встановлено більш

високої поширеності та ступеня тяжкості саркоїдозу серед чорношкірих жителів [39].

Описано випадки сімейного саркоїдозу, частота якого становить 1,7 % у Великобританії, 9,6 % в Ірландії, 3,6 % у Фінляндії, 3,0 % у Татарстані [4].

Безсумнівний вплив на захворюваність на саркоїдоз має кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним і холодним кліматом – найвищі [12]. З таблиці 3.1 видно, що захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0). Можливо, більш високий рівень захворюваності на саркоїдоз у країнах з холодним кліматом пов'язаний з більш частими респіраторно-вірусними інфекціями у цих країнах [99].

Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи віком до 25 і старші за 75 років хворіють рідко [77]. У чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30–35 років, у жінок реєструються два вікові піки – 35–40 років і приблизно 55 років [101, 118].

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

Частота гострої форми саркоїдозу значно варіює в різних країнах: якщо в Польщі синдром Лефгрена серед усіх випадків саркоїдозу становить 9 %, то в Югославії – 24 %, а в Іспанії – 48 % [66, 108].

За узагальненими статистичними даними, число пацієнтів з 0 стадією захворювання становить 5–10 % від загального числа хворих на саркоїдоз, пацієнтів з I стадією – 40–60 %, II стадією – 15–30 %, III стадією – 10–15 %, IV стадією – 5–10 % [89].

3.1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання залежно від географічної широти

Численні відомості літератури про вплив географічного фактора на рівень захворюваності на саркоїдоз дотепер не мають статистичних доказів. У зв'язку з цим нами проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону від їх географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу.

На рис. 3.1 представлено графічне зображення величин захворюваності у різних країнах, ранжованих за збільшенням середнього значення географічної широти цих країн.

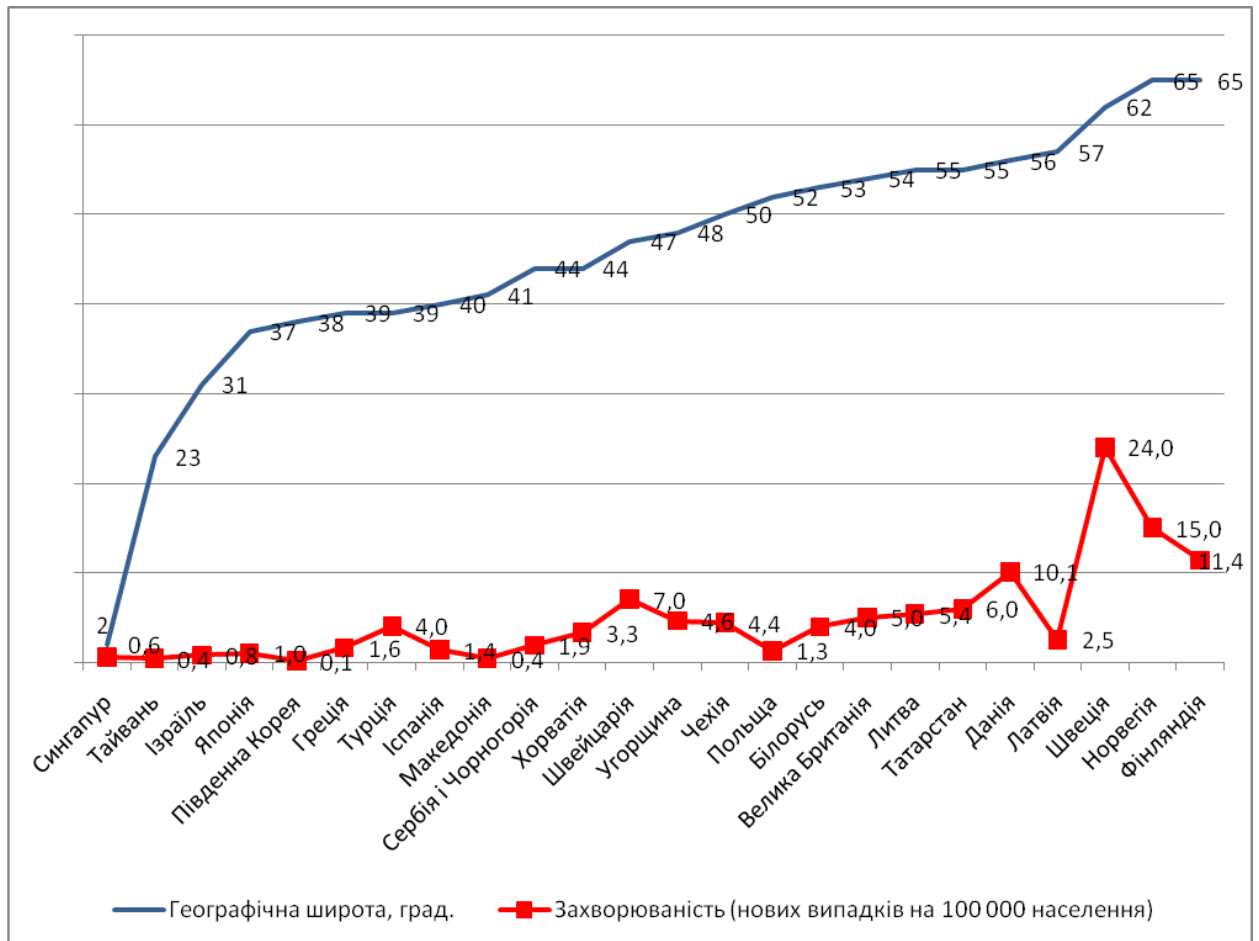


Рис. 3.1. Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах, ранжованих за збільшенням географічної широти .

Характер представлених кривих дає змогу припустити наявність зв'язку між захворюваністю і географічною широтою, що є передумовою для статистичного вивчення цього зв'язку.

Враховуючи те, що розподіли досліджуваних випадкових величин були відмінні від нормального, для аналізу кореляційної залежності використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена [15], який зазвичай застосовують за наявності порівняно невеликої кількості спостережень.

Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена обчислюється за формулою:

$$r = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

де $\sum d^2$ – сума квадратів різниць рангів кожної пари порівнюваних значень досліджуваних ознак, а n – кількість парних спостережень.

Унаслідок розрахунків було отримано значення $r = 0,827$ (коефіцієнт статистично значущий: $p = 6,295 \times 10^{-6}$; границі 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923). З урахуванням границь 95 % довірчого інтервалу, можна говорити про наявність принаймні помірної тісноти зв'язку (за шкалою Чеддока).

З метою визначення виду математичної функції у причинно-наслідкової залежності між досліджуваними змінними, засобами MS Excel було проведено регресійний аналіз.

Як видно на рис. 3.2, на відрізку від 2 до 65 градусів широти залежність досить добре описується поліномом 4-го порядку (коефіцієнт достовірності апроксимації $R^2 = 0,6615$). Рівняння регресії:

$$y = 4 \cdot 10^{-6} x^4 - 0,0004 x^3 + 0,0119 x^2 - 0,142 x + 0,7637$$

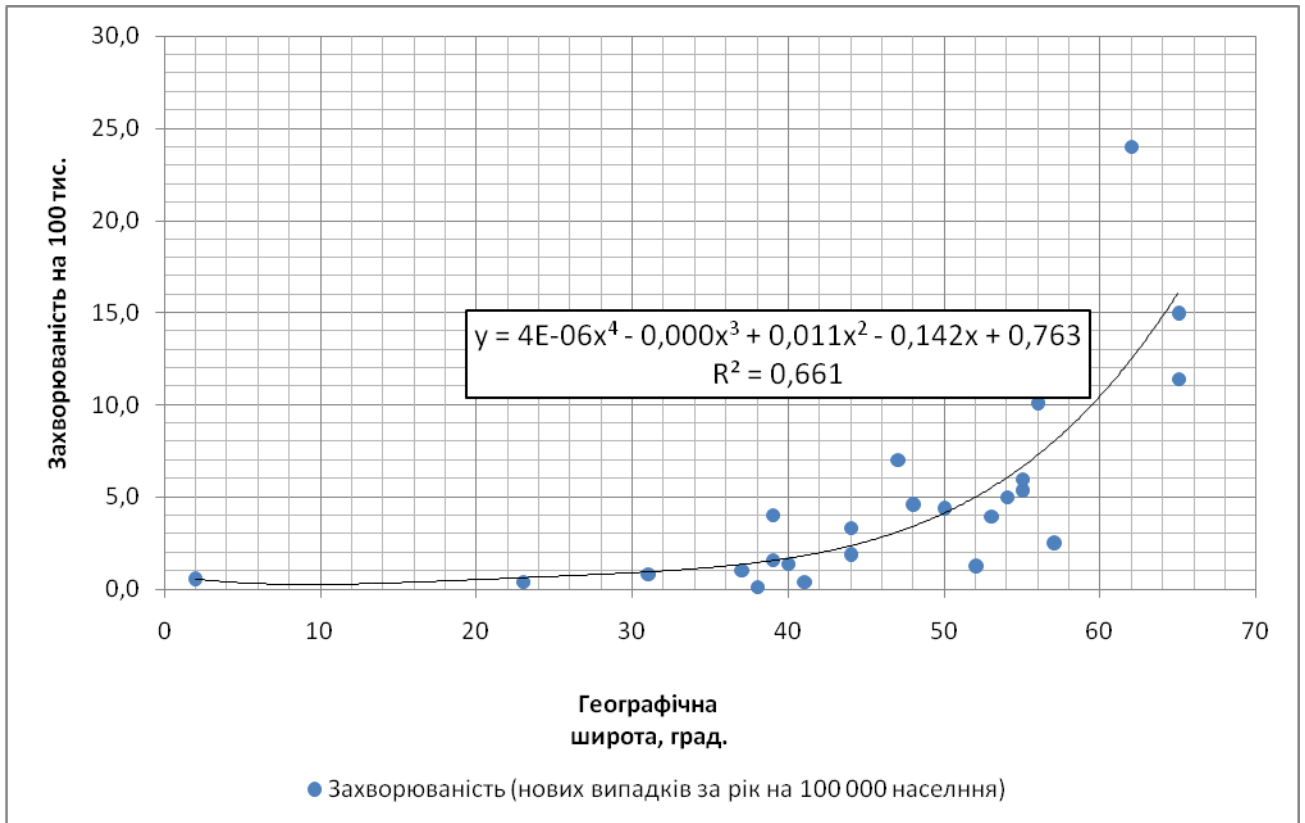


Рис. 3.2. Графік регресійної залежності

Використання новітньої надбудови Microsoft GeoFlow для програми Excel дозволило отримати наочне зображення виявленої залежності шляхом накладення одержаних даних на тривимірну карту Землі.



Рис. 3.3. Накладення діаграми захворюваності на саркоїдоз на тривимірну карту Землі (Європейський регіон)

3.2. Узагальнення результатів дослідження

Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). Із 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих.

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення.

Проведені раніше дослідження не дали змоги встановити залежність рівня захворюваності на саркоїдоз від екологічних факторів, умов виробничої

діяльності, куріння, характеру супутніх захворювань. Водночас відзначено вплив на показники епідеміології саркоїдозу географічного фактора – поширеність захворювання збільшується в напрямку з півдня на північ. Однак відомості літератури про вплив географічного фактора на рівень захворюваності на саркоїдоз до сьогодні не мали статистичних доказів.

У даній роботі проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону від середнього значення їх географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу. У результаті було отримано значення коефіцієнта кореляції $r = 0,827$ (коефіцієнт статистично значущий: $p = 6,295 \times 10^{-6}$; границі 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923). З урахуванням границь 95 % довірчого інтервалу, можна говорити про наявність принаймні помірної тісноти зв'язку між рівнем захворюваності на саркоїдоз у тій чи іншій країні і її географічною широтою.

РОЗДІЛ 4

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ПІВДЕННОМУ Й ПІВНІЧНОМУ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ В 2011 РОЦІ

В Україні до сьогодні не проводилося епідеміологічних досліджень із саркоїдозу.

З огляду на отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти, нами було проведено порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному (АР Крим) і північному (Житомирська область) регіонах України за даними звертань і результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році.

Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної, фтизіатричної служби лікувально-профілактичних установ районного, міського, обласного та республіканського рівня. Оскільки в Україні впродовж кількох десятиків років склалася практика, згідно з якою вперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування до Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки Інституту.

В АР Крим число нових випадків становило 21 (14 жінок і 7 чоловіків, середній вік – 50,3 року). Показник захворюваності – 1,08 на 100 000 дорослого населення. І стадію захворювання діагностовано у 9 пацієнтів (42,8 %), II стадію – у 10 (47,6 %), III стадію – у 2 (9,5 %). Загальна кількість хворих з активним саркоїдозом у 2011 році – 89 (53 жінки і 36 чоловіків, середній вік – 50,6 року). Показник поширеності – 4,59 на 100 000. Розподіл хворих залежно від стадій захворювання представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Розподіл хворих з активним саркоїдозом залежно від стадії
захворювання**

Регіон	I стадія		II стадія		III стадія		IV стадія		Усього	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
АР Крим	14	15,7	46	51,7	17	19,1	12	13,5	89	100
Житомирська обл.	12	27,2	35	43,2	17	21,0	7	8,6	81	100

Рис. 4.1 і 4.2 демонструють розподіл хворих з активним саркоїдозом органів дихання в окремих вікових групах.

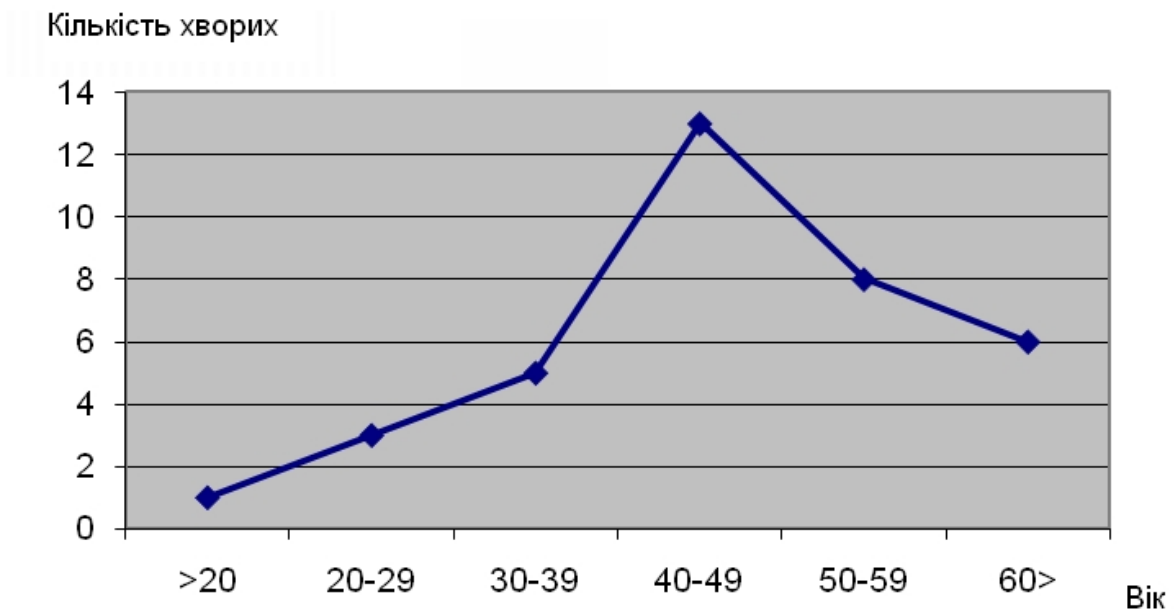


Рис. 4.1. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед чоловіків (АР Крим).

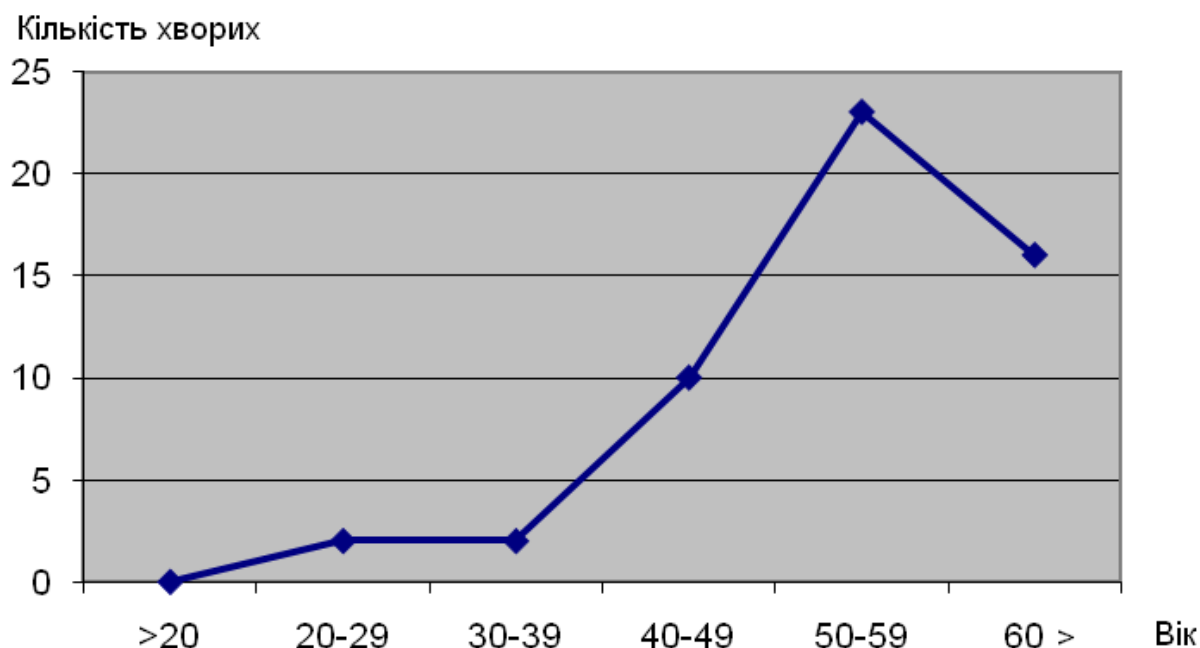


Рис. 4.2. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед жінок (АР Крим).

Серед чоловіків найбільша кількість хворих була у віці від 40 до 49 років, у жінок пік захворюваності спостерігався в середньому на 10 років пізніше.

У Житомирській області саркоїдоз органів дихання вперше виявлений у 2011 році у 27 хворих (17 жінок і 10 чоловіків, середній вік – 36,4 року). Показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим у 2,4 рази. Загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становила 81 (43 жінки і 38 чоловіків, середній вік – 40,2 року). Розподіл хворих залежно від стадій захворювання представлено в таблиці 4.1. Показник поширеності (7,86 на 100 000) був вищий, ніж в АР Крим, у 1,7 рази.

Значні відмінності рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу в північних і південних регіонах однієї країни відзначені в Ірландії та Данії – країнах, які значно поступаються Україні за розмірами. Так, на північному заході Ірландії поширеність саркоїдозу становить 44,9 на 100 000 населення,

у центральних – 32,1 на 100 000, у південних – 28,1 на 100 000 [123]. Приблизно аналогічні відмінності відзначені й у Данії [55].

У Житомирській області максимальний рівень захворюваності серед чоловіків спостерігався у віковій групі 30–39 років (рис. 4.3).

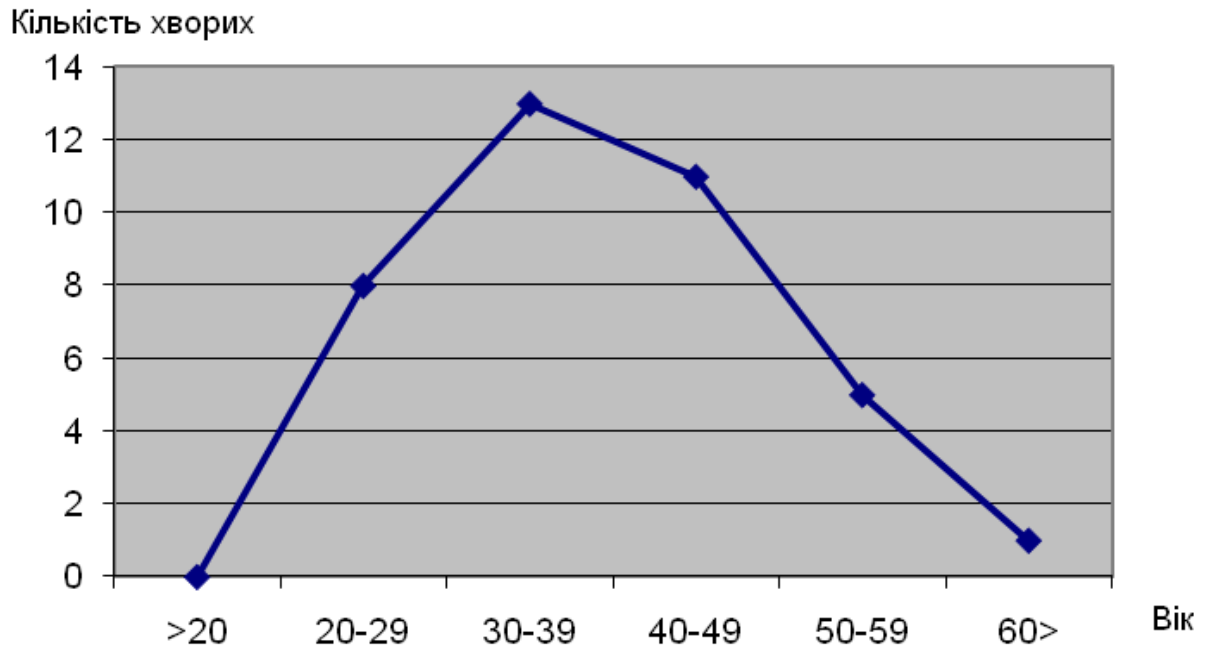


Рис. 4.3. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед чоловіків (Житомирська обл.)

У жінок зазначалося два вікових піки захворюваності (рис. 4.4), описаних у зарубіжній літературі [Gaidamoniene, 2002; Gribbin, 2006].

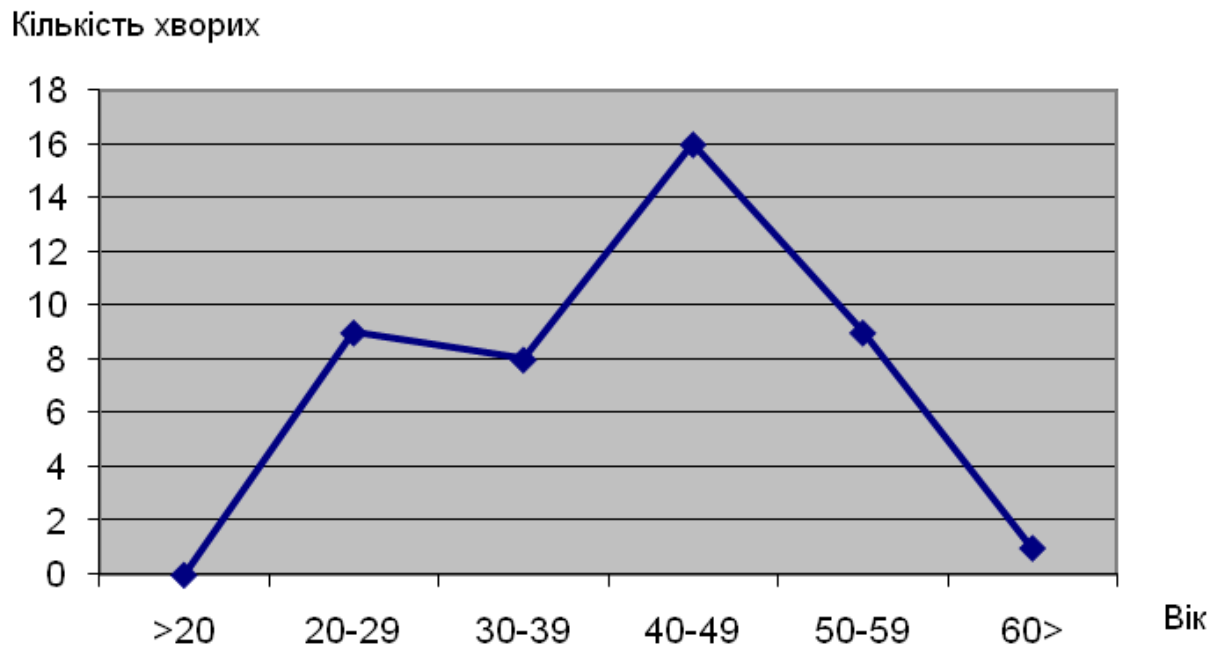


Рис. 4.4. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед жінок (Житомирська обл.)

Перший пік спостерігався у віці від 20 до 29 років, другий – у віці від 40 до 49 років, при цьому другий пік був виражений в значно більшому ступені.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним їх визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності й поширеності в південному й північному регіонах з великою часткою ймовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дає нам підставу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить у 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. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить близько 38 млн осіб, то можна припустити, що щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить близько 2500.

Необхідно зазначити, що остання цифра відбиває поширеність тільки зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, що звернулися за

медичною допомогою або виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним одужанням залишаються поза увагою лікарів.

Про справжню поширеність саркоїдозу можна робити висновки за фактом, описаним у літературі [66]. Захворюваність на саркоїдоз у Польщі 1984 року становила 1,26 на 100 000 населення, а в сусідній НДР – 12,0 на 100 000. На відміну від Польщі, у НДР було майже стовідсоткове охоплення населення профілактичною флюорографією, у зв'язку з чим практично всі випадки безсимптомного перебігу саркоїдозу було зареєстровано.

4.1. Узагальнення результатів дослідження

Проведено порівняльне вивчення захворюваності і розповсюдженості саркоїдозу органів дихання в південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними звертань та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році.

В АР Крим показник захворюваності становив 1,08 на 100 000 дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на 100 000. В Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази. Поширеність (7,86 на 100 000) була вищою, ніж в АР Крим, в 1,7 рази.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному й північному регіонах із більшою ймовірністю можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що в цілому по 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. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить приблизно 38 млн осіб, то можна зробити висновок, що щороку в Україні реєструється

приблизно 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих із активним саркоїдозом становить приблизно 2500. Остання цифра відбиває поширеність лише зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися за медичною допомогою або були виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним виліковуванням залишаються поза зором лікарів.

РОЗДІЛ 5

СТРУКТУРА ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих, направлених для обстеження та лікування до Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України в період з 2008 по 2012 роки.

5.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання

Серед обстежених було 772 чоловіків (43,5 %) та 1004 жінок (56,5 %). Переважання жінок серед хворих на саркоїдоз органів дихання узгоджується з результатами більшості епідеміологічних досліджень [2, 3, 50, 55, 75].

Вікову структуру хворих представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання за віком

Вік (років)	Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%
18–20	8	1,1	8	0,8
20–29	262	33,9	123	12,3
30–39	276	35,8	199	19,8
40–49	133	17,2	294	29,3
50–59	72	9,3	293	29,2
60 і старші	21	2,7	87	8,6

Як бачимо з таблиці, серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігалась у віковому діапазоні від 20 до 39 років, у жінок – у

старшому віці: від 40 до 59 років (рисунок 5.1), що також узгоджується з даними літератури [3, 55, 75].

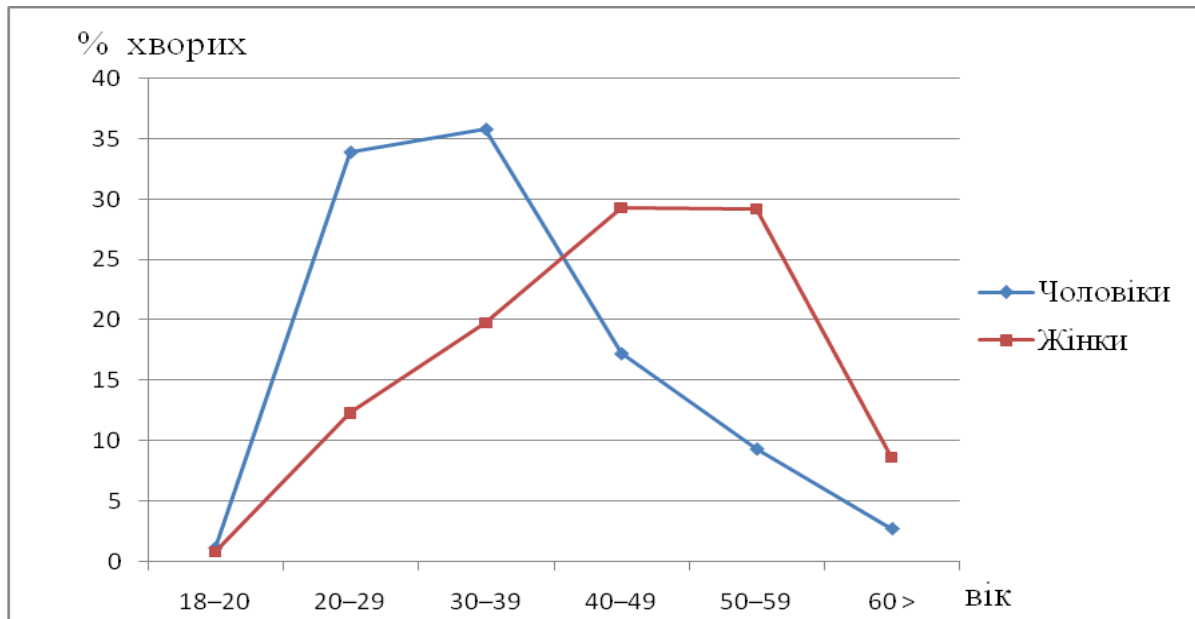


Рис. 5.1. Вікові піки захворюваності на саркоїдоз серед чоловіків та жінок

Досліджено також частота саркоїдозу в структурі хворих дитячого та підліткового віку за цей самий п'ятирічний період. Серед дітей, направлених до НІФП імені Ф. Г. Яновського в період з 2008 по 2012 роки не зареєстровано жодного випадку саркоїдозу. Виявлено 9 випадків захворювання серед підлітків віком від 15 до 17 років, що від загальної кількості хворих (1785) склало 0,5 %. Встановлений факт у край низького рівня захворюваності на саркоїдоз підлітків та молоді віком від 18 до 20 років, на наш погляд, має важливе значення в диференційній діагностиці медіастинальних лімфаденопатій, основу якої мають складати методи діагностики лімфопроліферативних захворювань.

Відзначено також досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років та старших, особливо чоловіків. Це має важливе значення в диференційній діагностиці саркоїдозу III, IV стадії та ідіопатичного легеневого фіброзу, який спостерігається переважно в цій віковій групі.

Гостра форма саркоїдозу органів дихання (синдром Лефгрена) спостерігалась в 147 пацієнтів (8,3 %), хронічна – у 1629 (91,7 %). Розподіл хворих на хронічну форму саркоїдозу органів дихання за стадіями наведено в таблиці 5.2 та на рисунку 5.2.

Таблиця 5.2

Розподіл хворих на саркоїдоз за стадіями

Стадії саркоїдозу	Кількість хворих	
	абс.	%
I	678	41,6
II	712	43,7
III	161	9,9
IV	78	4,8
Усього	1629	100,0



Рис. 5.2. Розподіл хворих на саркоїдоз за стадіями

Як бачимо, майже в 60 % хворих спостерігалось ураження паренхіми легень (II–IV стадії), яке є основою розвитку порушення функції газообміну.

Серед хворих на хронічну форму саркоїдозу органів дихання (1629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень спостерігались у 98 осіб (5,5 %), з них у 6 пацієнтів, окрім легень, спостерігалось ураження двох, а в 3 хворих – трьох органів та систем. Усього зареєстровано 110 випадків позалегеневих уражень різних органів та систем (таблиця 5.3, рисунок 5.3).

Таблиця 5.3

Частота клінічних проявів екстрапульмональних уражень

Назва ураженого органу/системи	Частота клінічних проявів	
	абс.	%
Периферичні лімфовузли	40	36,4
Шкіра	34	30,9
Очі	11	10,0
Центральна нервова система	7	6,4
Селезінка	6	5,5
Печінка	2	1,8
Кишківник	2	1,8
Кістки	1	0,9
Щитоподібна залоза	1	0,9
Усього	110	100,0

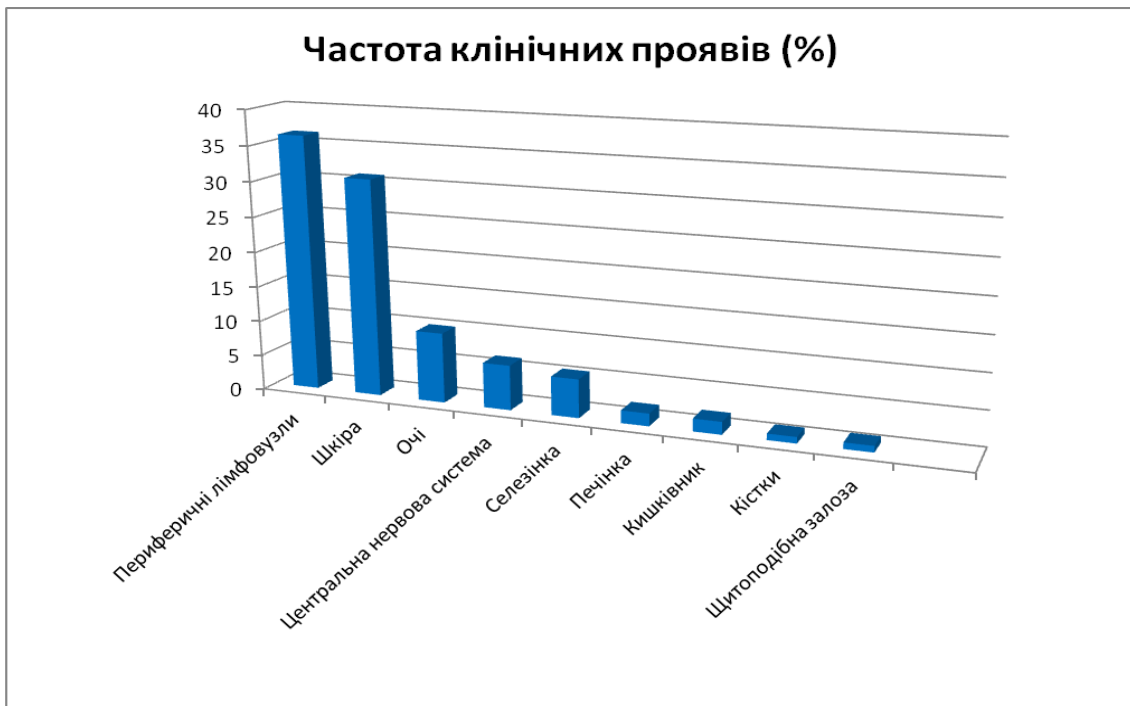


Рис. 5.3. Частота клінічних проявів екстрапульмональних уражень

Частіше спостерігались ураження периферичних лімфатичних вузлів, шкіри та очей, що узгоджується з даними літератури [4, 12].

5.2. Результати лікування за даними ретроспективного дослідження

Нижче перелічено основні принципи лікування хворих у період з 2008 по 2012 роки.

1. Гостра форма саркоїдозу (синдром Лефгрена) та двобічна прикоренева лімфаденопатія (І стадія) не потребують ГКС-терапії. У більшості випадків достатньо симптоматичної терапії нестероїдними протизапальними засобами.

2. Пацієнтам з II стадією за наявності клінічних ознак (кашель, задишка, біль в грудній клітці) призначаються ГКС. Хворі без клінічних симптомів потребують тільки спостереження. Якщо протягом 3–6 місяців спостереження зміни на рентгенограмі зберігаються або прогресують, призначається ГКС- терапія.

3. ГКС призначаються хворим з III–IV стадією захворювання.

У більшості випадків початкова доза преднізолону складала 20–40 мг на добу протягом 1–3 місяців. Якщо досягався позитивний ефект, проводилося зниження дози до підтримувальної (5–15 мг на добу) протягом 6–9 місяців до повної відміни препарату. ГКС-терапію, як правило, комбінували з прийомом протималарійних засобів (делагіль, плаквеніл).

У роботі проведено аналіз частоти незадовільних результатів лікування, до яких належали:

- 1) рецидивуючий перебіг з переходом в IV стадію;
- 2) прогресування на тлі терапії;
- 3) відсутність позитивної динаміки через 6 місяців спостереження та лікування;
- 4) рецидиви;
- 5) завершення саркоїдозу у вигляді обмеженого інтерстиціального фіброзу легень.

Рецидивуючий перебіг з переходом у IV стадію відзначався в 78 випадках (4,8 %). Частота інших незадовільних результатів лікування залежно від форми або стадії захворювання представлена в таблиці 5.4.

Як бачимо з таблиці, у хворих з гострою формою захворювання та з саркоїдозом I стадії незадовільні результати лікування спостерігалися в поодиноких випадках – від 0,2 до 1,4 %.

Прогресування на тлі проведеного лікування спостерігалось в цілому по групі в 44 хворих (2,5 %), переважно в групах з II стадією (4,5 %) та з III стадією (4,4 %) (рисунок 5.4).

Таблиця 5.4

**Незадовільні результати лікування залежно від форми та стадії
саркоїдозу**

Результат лікування	Синдром Лефгрена n = 147		I стадія n = 678		II стадія n = 712		III стадія n = 161		Усього n = 1776	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Прогресування на тлі терапії	1	0,7	4	0,6	32	4,5	7	4,4	44	2,5
Відсутність позитивної динаміки через 6 місяців	1	0,7	1	0,2	10	1,4	8	5,0	20	1,1
Рецидиви	2	1,4	9	1,3	19	2,7	9	5,6	39	2,2
Інтерстиціальний фіброз легень	2	1,4	–	–	108	15,2	49	30,4	159	9,0

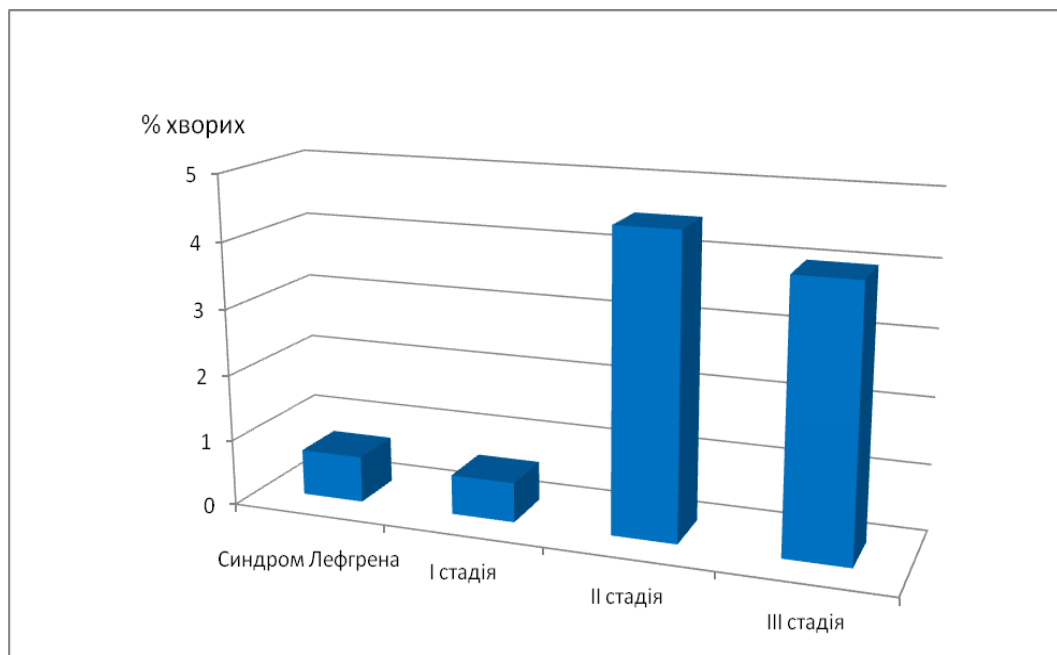


Рис. 5.4. Частота випадків прогресування саркоїдозу на тлі терапії

Найчастіше відсутність позитивної динаміки через 6 місяців лікування та рецидиви спостерігались у хворих з III стадією захворювання – 5,0 % та 5,6 % відповідно (рисунки 5.5 і 5.6).

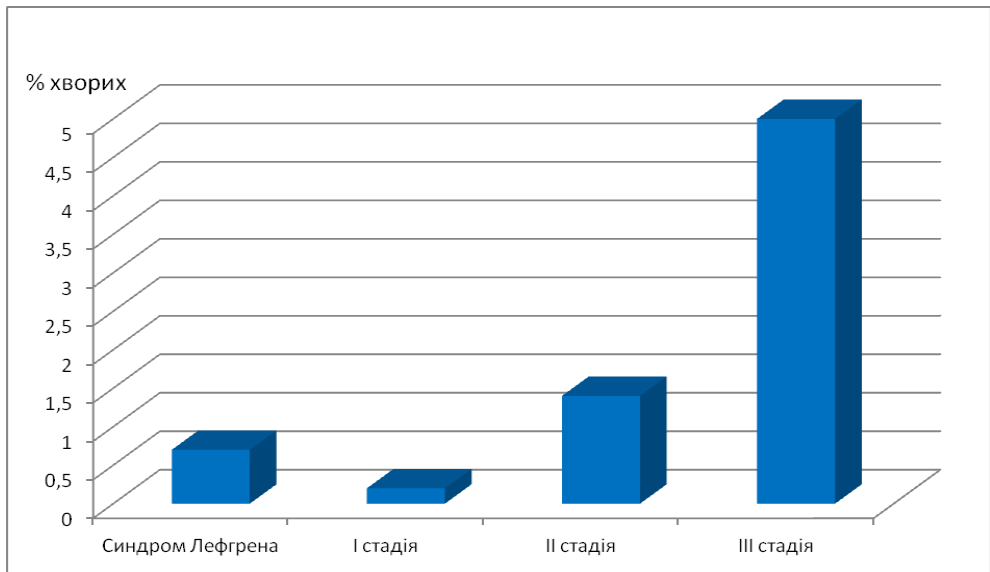


Рис. 5.5. Відсутність позитивної динаміки через 6 місяців лікування

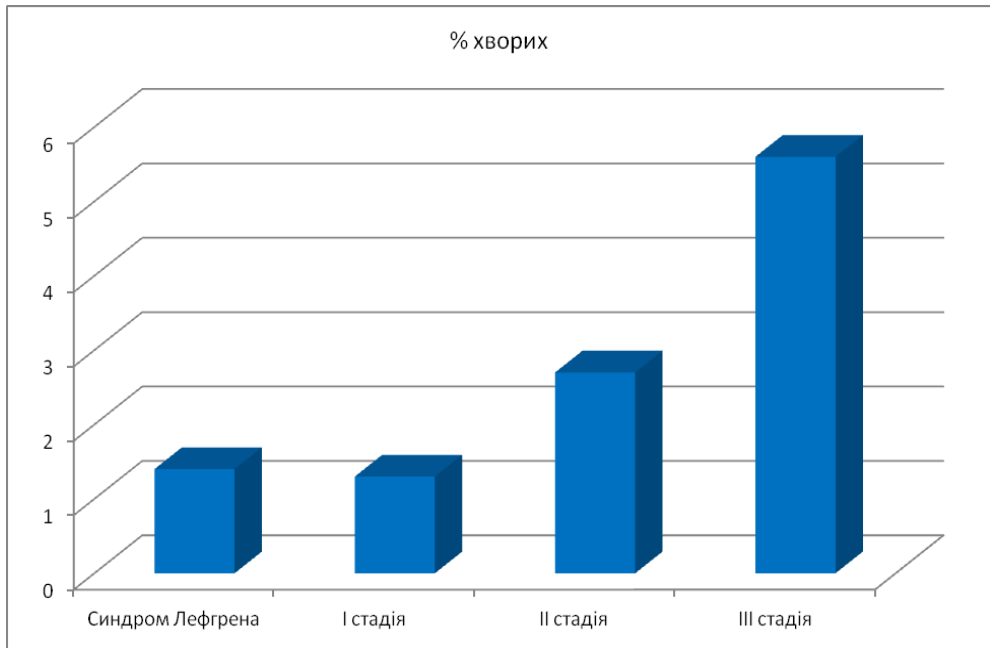


Рис. 5.6. Частота рецидивів

Частота випадків інтерстиціального фіброзу легень після лікування у хворих на саркоїдоз III стадії, складала 30,4 % (рисунок 5.7) Тобто майже в кожного третього хворого на саркоїдоз III стадії формується інтерстиціальний фіброз легень.

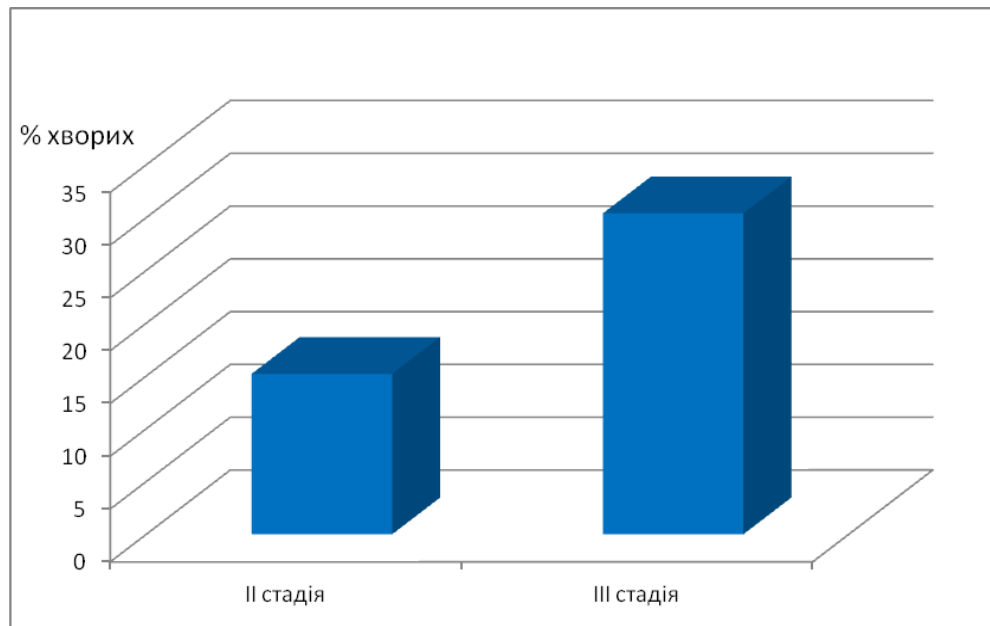


Рис. 5.7. Частота ознак інтерстиціального фіброзу легень

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії, що, з найбільшою вірогідністю, обумовлено недостатніми режимами протизапальної терапії.

Результати проведеного ретроспективного дослідження зумовлюють необхідність поглибити вивчення ступеня залишкових змін у легенях, стану легеневої вентиляції та дифузії в осіб, що вилікувані від саркоїдозу легень, залежно від режимів протизапальної терапії, що складає зміст наступного етапу роботи.

5.3. Узагальнення результатів дослідження

Проведено аналіз амбулаторних карт та історій хвороб 1776 хворих, направлених на обстеження та лікування до НІФП імені Ф.Г. Яновського за період з 2008 по 2012 роки.

Серед обстежених переважали жінки (56,5 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігалась у віці від 20 до 39 років, у жінок – у старшому віці – від 40 до 59 років.

Установлений факт надзвичайно низького рівня захворюваності на саркоїдоз підлітків та молоді віком від 18 до 20 років, що має важливе значення в диференційній діагностиці медіастинальних лімфаденопатій, основу якої мають становити методи діагностики лімфопроліферативних захворювань. Відзначений також досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років і старших, особливо в чоловіків. Це має важливе значення в диференційній діагностиці саркоїдозу III, IV стадій та ідіопатичного легеневого фіброзу, який спостерігається переважно в цій віковій групі.

Майже у 60 % хворих спостерігалось ураження паренхіми легень (II–IV стадії), яке є основою розвитку порушень функції газообміну.

Серед хворих на хронічну форму саркоїдозу органів дихання (1629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень відзначались у 98 осіб (5,5 %).

У хворих з гострою формою захворювання та саркоїдозом I стадії незадовільні результати лікування спостерігалися в окремих випадках – від 0,2 до 0,4 %. Прогресування на фоні лікування, що проводилося, спостерігалось в цілому по групі у 44 хворих (2,5 %), переважно в групах з II стадією (4,5 %) та III стадією (4,4 %).

Найбільш часто відсутність позитивної динаміки через 6 місяців лікування та рецидиви спостерігались у хворих з III стадією захворювання – 5,0 % та 5,6 % відповідно. Частота випадків інтерстиціального фіброзу в легенях після лікування у хворих з III стадією становила 30,4 %. Тобто в кожного третього хворого на саркоїдоз III стадії формується інтерстиціальний фіброз легень.

Підсумовуючи отримані дані, можна вважати, що найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії, що, з найбільшою ймовірністю, обумовлено недостатньо інтенсивними режимами протизапальної терапії.

РОЗДІЛ 6

СТАН БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ, ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ОСІБ, КЛІНІЧНО ВИЛІКУВАНИХ ВІД САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ІІІ СТАДІЇ

Оцінка результатів лікування за даними ретроспективного вивчення матеріалів амбулаторних карт 1776 хворих на саркоїдоз органів дихання за п'ятирічний період показала, що найбільша частота незадовільних результатів лікування (прогресування, відсутність позитивної динаміки через 6 міс лікування, рецидиви, формування інтерстиціального фіброзу в легенях після лікування) спостерігається в групі хворих на саркоїдоз ІІІ стадії.

З метою вивчення найбільш імовірних причин незадовільних результатів лікування та оцінки стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя, в умовах відділення інтерстиціальних захворювань легенів НІФП було обстежено 25 пацієнтів, які перенесли саркоїдоз органів дихання ІІІ стадії, перебіг якого мав рецидивуючий характер з переходом до ІV стадії захворювання або характеризувався прогресуванням на тлі терапії, відсутністю позитивної динаміки через 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях.

Серед обстежених було 13 чоловіків і 12 жінок віком від 30 до 65 років (середній вік – $(48,7 \pm 2,3)$ року).

Час від початку захворювання до надходження пацієнта до клініки становив від 3 до 25 років, у середньому – $(9,0 \pm 1,1)$ року. Розподіл хворих залежно від давності початку захворювання представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.2 демонструє характер і частоту незадовільних результатів лікування.

Таблиця 6.1

**Розподіл хворих залежно від часу від початку захворювання до
надходження до клініки**

	Час від початку захворювання до надходження до клініки				
	Від 3 до 5 років	Від 5 до 10 років	Від 10 до 15 років	Від 15 до 20 років	Від 20 до 25 років
Кількість хворих	4 (16 %)	12 (48 %)	5 (20 %)	2 (8 %)	2 (8 %)

Таблиця 6.2

Характер та частота незадовільних результатів лікування

Результат лікування	Кількість хворих	
	Абс.	%
Рецидивуючий перебіг з переходом у IV стадію	1	4
Прогресування на фоні терапії	5	20
Відсутність позитивної динаміки за 6 міс спостереження й лікування	3	12
Рецидиви	6	24
Інтерстиціальний фіброз легень (за даними рентгенографії з амбулаторних карт)	15	60

Як бачимо з таблиці, найчастіше у хворих відзначали формування інтерстиціального фіброзу в легенях, рецидиви і прогресування захворювання на тлі лікування.

6.1. Клінічна характеристика

Найчастішим суб'єктивним симптомом була задишка – 17 (68 %) хворих. Задишка під час виконання звичного фізичного навантаження (легенева недостатність I ступеня) спостерігалась в 14 (56 %) хворих, при незначному навантаженні (легенева недостатність II ступеня) – у 3 (12 %) хворих.

Характер суб'єктивного сприйняття задишки визначали за шкалою mMRC. Результати наведено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Суб'єктивна оцінка ступеня задишки за шкалою mMRC

Бали шкали	Кількість хворих	
	абс.	%
0	8	32,0
1	14	56,0
2	2	8,0
3	1	4,0
Усього	25	100,0

Другим за частотою симптомом був кашель, переважно сухий або з виділенням дуже незначної кількості слизової мокроти (10 хворих – 40 %). 8 пацієнтів (32 %) відзначали загальну слабкість і підвищену стомлюваність. В однієї пацієнтки (4 %) спостерігалися набряки на гомілкях і стопах, що посилювалися у вечірній час.

5 обстежених (20 %) скарг не пред'являли.

У більшості пацієнтів (14 – 56 %) початок захворювання був безсимптомним – патологічні зміни в легенях було виявлено при рентгенологічному обстеженні на профоглядах.

У 5 випадках (20 %) відзначався гострий початок – підвищення температури тіла, кашель, задишка; у 2 пацієнтів спостерігалася вузлувата

еритема, у 1 – артралгії, у 1 – збільшення периферичних лімфатичних вузлів.

У 6 пацієнтів (24 %) початок саркоїдозу характеризувався наявністю незначно виражених респіраторних симптомів (кашель, задишка).

Аналіз своєчасності встановлення діагнозу саркоїдозу виявив несподівано високий відсоток помилкового діагнозу туберкульозу легень – у 10 випадках (40 %) синдром дисемінації в легенях було помилково розцінено як прояв дисемінованого туберкульозу легень, у зв'язку з чим хворим була призначена хіміотерапія протитуберкульозними засобами. При цьому 1 пацієнт отримував хіміотерапію протягом 3 міс, 1 – протягом 4 міс, 1 – протягом 5 міс, 2 – протягом півроку, 2 – 7 міс, 1 – 1 року, 1 – 2 років і 1 – протягом 3 років (!). Після закінчення зазначених термінів безуспішного лікування замість помилкового діагнозу туберкульозу діагностовано саркоїдоз органів дихання III стадії.

Таким чином, лікування саркоїдозу у 10 хворих було розпочато із запізненням від 3 міс до 3 років, що, з найбільшою ймовірністю, стало однією з основних причин незадовільних результатів лікування.

Повертаючись до результатів ретроспективного дослідження, наведених у розділі 5, необхідно відзначити, що в групі хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії незадовільні результати лікування спостерігалися в середньому в 2 рази рідше, ніж у групі хворих на саркоїдоз III стадії. З найбільшою вірогідністю, це можна пояснити значно меншою частотою помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень, оскільки наявність двобічної прикореневої лімфаденопатії у хворих на саркоїдоз II стадії є вагомим диференційно-діагностичним критерієм діагнозу саркоїдоз.

Нижче наведено опис випадку, який демонструє результати лікування саркоїдозу після дворічного періоду хіміотерапії стосовно помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень.

Хворий В., (історія хвороби № 1676), 48 років, поступив до відділення інтерстиціальних захворювань легень зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні (ходьбі по рівній місцевості), кашель з

виділенням дуже незначної кількості слизового мокротиння.

2006 року під час рентгенологічного обстеження в пацієнта було виявлено патологічні зміни в легенях за відсутності суб'єктивних проявів захворювання. Було встановлено діагноз дисемінованого туберкульозу легень, з приводу якого протягом двох років хворий приймав протитуберкульозні засоби. У 2008 році у зв'язку з відсутністю ефекту від терапії хворому було проведено відкриту біопсію легені і при гістологічному дослідженні встановлено діагноз саркоїдоз.

Призначено лікування преднізолоном у початковій дозі 30 мг на добу з подальшим повільним зниженням до повного скасування. Загальна тривалість ГКС-терапії становила 12 міс. У результаті лікування отримана позитивна динаміка в перебігу хвороби – розсмоктування гранульоматозної дисемінації, разом з тим у легенях зазначалося формування щільних вогнищ фіброзу.

У 2011 році стан хворого погіршився – посилилася задишка, став турбувати сухий кашель. При комп'ютерній томографії було встановлено утворення нових вузликових утворень у паренхімі легень, що вказувало на рецидив саркоїдозу. Пацієнту знову призначається преднізолон у дозі 15 мг на добу, який хворий приймає протягом 1,5 років у режимі повільного зниження дози до 5 мг на добу.

Протягом останнього року лікування не приймає.

Під час об'єктивного обстеження стан задовільний. ЧД – 20 за 1 хв. Перкуторний тон над усіма відділами легеневої. Під час аускультатії дихання жорстке, праворуч у підлопатковій ділянці крепітуючі хрипи.

ЧСС – 84 за 1 хв, АТ – 130/80 мм рт. ст. Тони серця приглушені, над легеневою артерією вислуховується легкий акцент II тону.

Периферичні лімфатичні вузли і шкірні покриви без змін.

Результати клінічного та біохімічного аналізів крові без особливостей.

Дослідження електролітного складу крові виявило наявність гіперкальціємії – вміст Ca^{++} в крові становив 1,41 ммоль / л (верхня межа

норми – 1,32 ммоль / л).

Під час рентгенографії органів грудної порожнини (рисунок 6.1) і комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (рисунок 6.2) було виявлено множинні щільні вогнища фіброзу в легенях, розташовані переважно у верхніх і середніх відділах легень. Крім того, відзначалися обмежені ділянки інтерстиціального фіброзу легенів, що мають ретикулярний патерн.

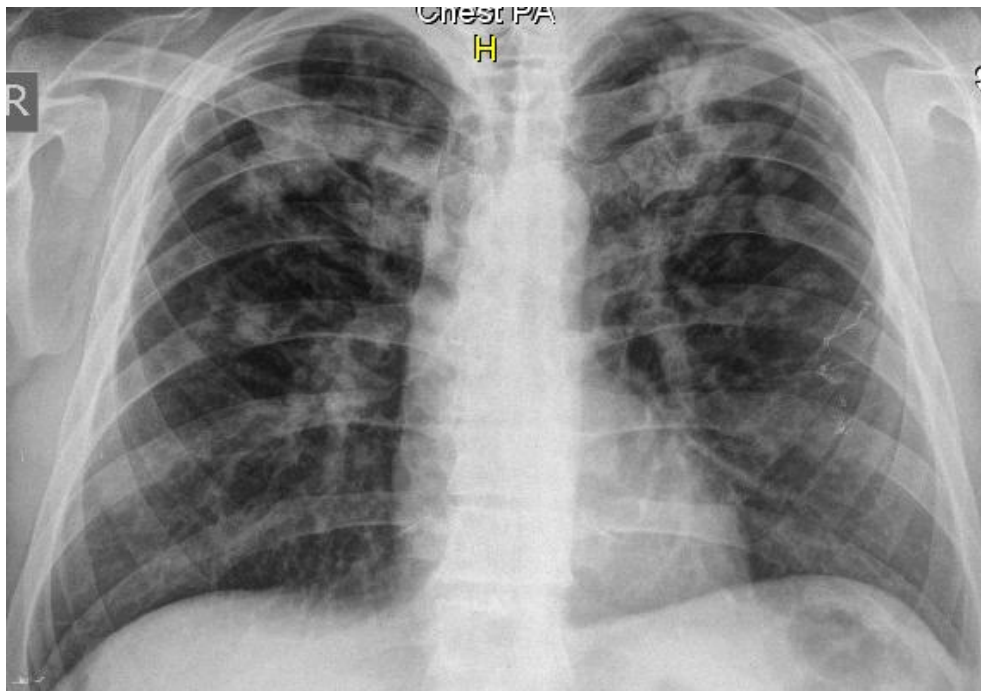


Рис. 6.1. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворого В.



Рис. 6.2.

МСКТ органів грудної порожнини хворого В.

Вивчення функції зовнішнього дихання включало дослідження структури загальної ємності легень методом бодиплетізмографії, показників бронхіальної прохідності методом реєстрації петлі потік-об'єм форсованого видиху та стану дифузійної здатності легень методом одиночного вдиху. Протоколи досліджень демонструють малюнки 6.3 і 6.4.

Результати свідчать про наявність синдрому гіперінфляції легень (збільшення RV і RV / TLC), порушень бронхіальної прохідності (зменшення FEV1 за відсутності виражених рестриктивних порушень – зниження VC було незначним).

Основним порушенням функції газообміну було суттєве зменшення дифузійної здатності легень – DLCO = 45 % від належного.

Проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою показало істотне зниження фізичної активності пацієнта – MWD = 394 м (62,8 % від належної).

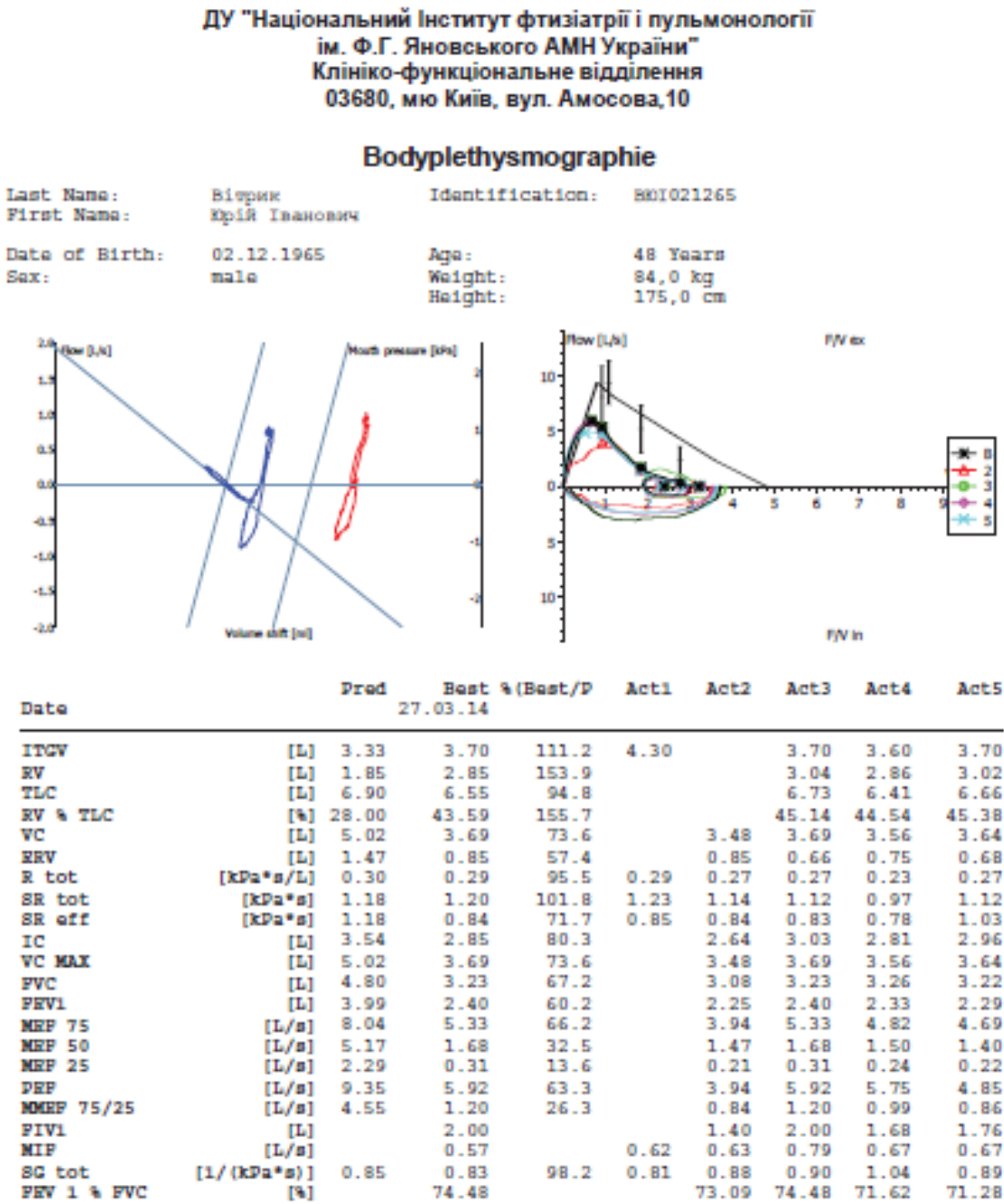


Рис. 6.3. Результати бодиплетизмографії хворого В.

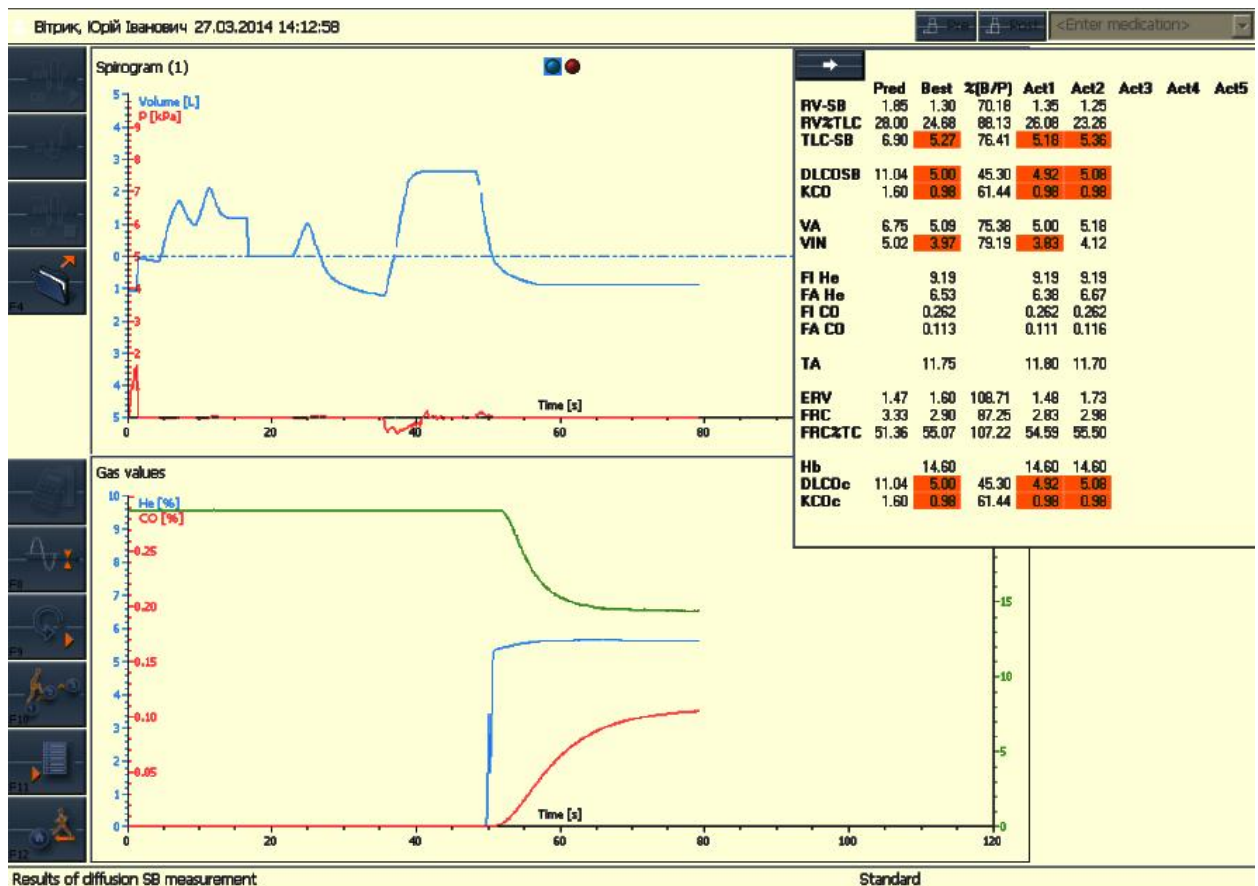


Рис. 6.4. Результати дослідження дифузійної здатності легень хворого В.

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що стан бронхолегеневої системи в пацієнта В. характеризувався грубими морфологічними змінами у вигляді множинних щільних вогнищ фіброзу та обмежених ділянок інтерстиціального фіброзу. Поряд з цим відзначалися порушення функції зовнішнього дихання у вигляді синдрому гіперінфляції, розладів бронхіальної прохідності і значного зменшення дифузійної здатності легень. Результати 6-хвилинного тесту з ходьбою свідчили про істотне зниження фізичної активності пацієнта.

Поряд з грубими морфологічними змінами у легенях, порушеннями легеневої вентиляції і дифузії, до незадовільних результатів лікування слід також віднести рецидив саркоїдозу в 2011 році.

Аналіз можливих причин незадовільних результатів терапії дозволяє з найбільшою вірогідністю припустити, що головним фактором у розвитку грубих морфо-функціональних змін у легенях є тривале лікування хворого з приводу помилково встановленого діагнозу дисемінованого туберкульозу легень, у зв'язку з чим специфічна ГКС-терапія саркоїдозу була розпочата із запізненням на два роки.

Пізня діагностика саркоїдозу і як наслідок – несвоєчасність початку терапії, безперечно, є важливим чинником, який значною мірою визначає результати лікування. Не менш важливе значення має і якість проведеної терапії.

Нами проведено аналіз якості лікування хворих на предмет відповідності сучасним стандартам.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затвердженого наказом МЗ України № 634 від 08.09.2014 р., III стадія захворювання є безумовним показанням для призначення ГКС-терапії, оскільки в цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються порівняно 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.

Рекомендована 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 становила 0,25 мг/кг. Після 3 місяців від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. Якщо динаміка клінічних та рентгенологічних

даних є позитивною, дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

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

Гідроксихлорохін призначають:

1) як монотерапію хворим, які мають протипоказання до застосування ГКС, за відсутності ефекту через 3 місяці лікування призначають препарати другої лінії;

2) в комбінації з ГКС за недостатнього ефекту від ГКС-терапії.

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

Імунодепресанти / імуномодулятори (метотрексат, азатіоприн, лефлуномід) належать до препаратів другої лінії й призначаються у випадках резистентності до ГКС, за наявності протипоказань або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії.

Аналіз якості терапії саркоїдоза в обстежених пацієнтів показав, що лише у 8 випадках (32 %) лікування хворих відповідало викладеним вище принципам.

4 пацієнти (16 %) не одержували ніякого лікування, з них 2 (8 %) відмовились від прийому препаратів.

У 7 випадках (28 %) ГКС були призначені в недостатній дозі, у 2 випадках (8 %) у стартовому лікуванні застосовували тільки делагіл без наявності протипоказань для використання ГКС.

У 4 хворих (16 %) з прогресуючим перебігом та наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначались. Слід відмітити, що тільки в одному випадку за показаннями застосовувався метотрексат.

Як ілюстрацію нижче наведено опис випадку, який демонструє результати лікування саркоїдозу з недотриманням рекомендацій щодо доз і термінів ГКС-терапії.

Хвора М., (історія хвороби № 1627), 58 років, поступила до відділення інтерстиціальних захворювань легень зі скаргами на задишку під час виконання звичного фізичного навантаження, періодично утруднене дихання, сухий кашель.

У 2008 році під час рентгенологічному обстеження у хворої було виявлено синдром легеневої дисемінації, при цьому респіраторних симптомів у пацієнтки не було.

Хворій було встановлено діагноз саркоїдозу органів дихання III стадії, у зв'язку з чим призначено ГКС-терапію – преднізолон у стартовій дозі 20 мг протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози до повної відміни до кінця 4-го місяця. Унаслідок лікування була досягнута позитивна динаміка рентгенологічних даних.

За 6 міс хвора відзначила появу задишки, утрудненого дихання, під час комп'ютерної томографії виявлено прогресування процесу в легенях. Однак хвора від пропозиції поновити ГКС-терапію категорично відмовилася, брала бронхолітичні, відхаркувальні препарати. Суб'єктивно захворювання мало хвилеподібний характер з періодами поліпшення й погіршення. На диспансерне обстеження хвора не приїжджала, госпіталізована на запрошення в рамках виконання даної НДР.

Під час об'єктивного обстеження стан хворої задовільний, шкіра й видимі слизові звичайного забарвлення, ціанозу немає. ЧД – 22 за 1 хв. Перкуторний тон над усіма відділами легеневий. Під час аускультатії вислуховуються розсіяні сухі хрипи.

ЧСС – 80 за 1 хв, АТ – 150/90 мм рт. ст. Тони серця приглушені.

Печінка не збільшена, периферичних набряків немає.

Результати клінічного та біохімічного аналізів крові без особливостей; зміст Са ++ у крові – 1,32 ммоль / л.

Під час рентгенографії органів грудної порожнини (рисунок 6.5) і МСКТ (рисунок 6.6) визначалися множинні, щільні, неправильної форми вогнища пневмофіброзу в поєднанні з ділянками інтерстиціального фіброзу легенів.

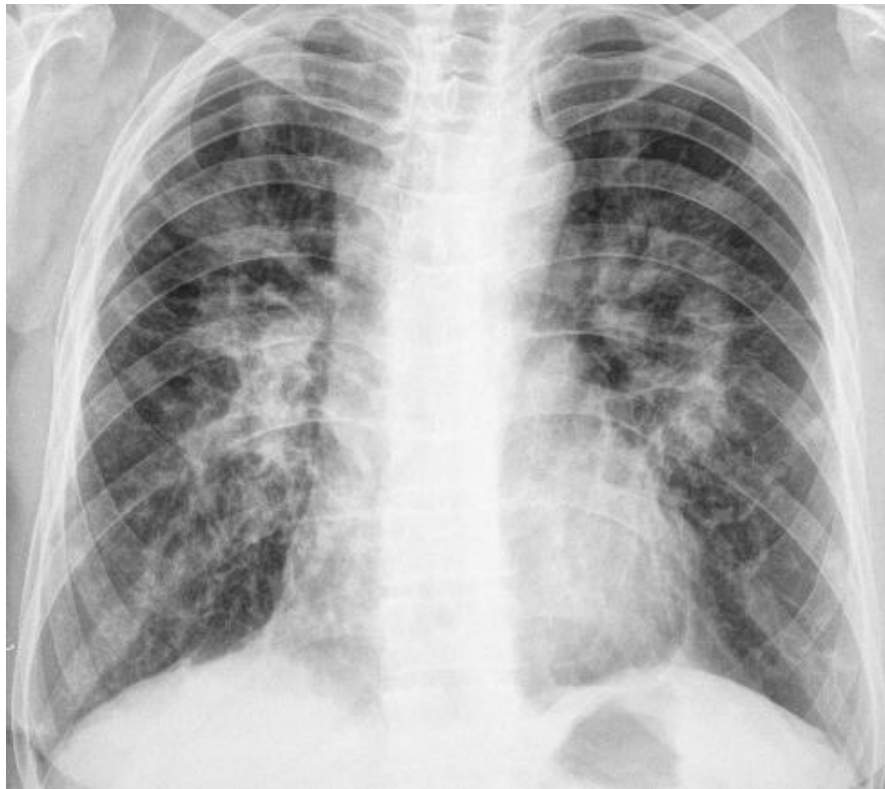


Рис. 6.5. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворої М.

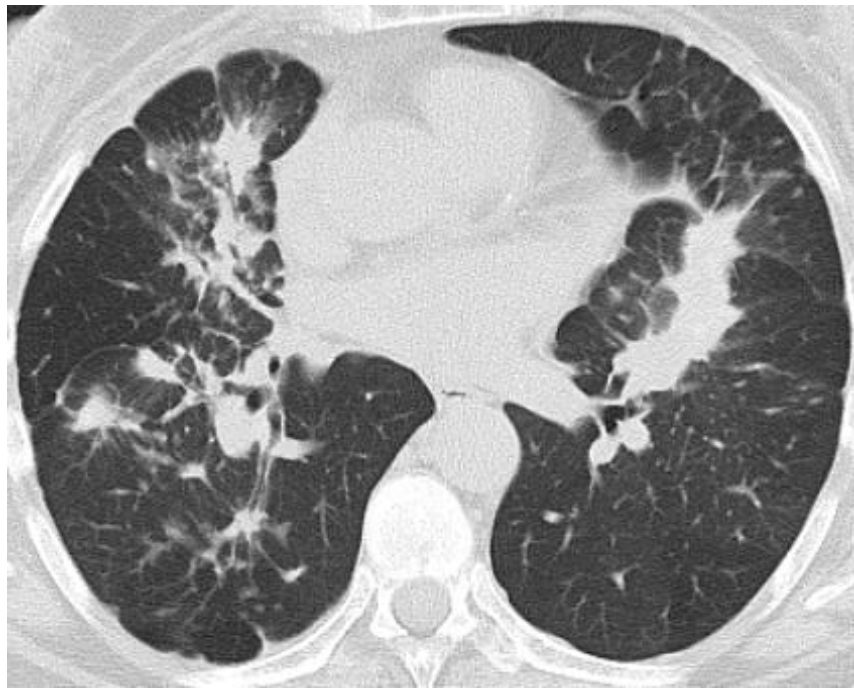


Рис. 6.6. МСКТ органів грудної порожнини хворої М.

Протоколи бодиплетизмографії, петлі потік-об'єм форсованого видиху, дослідження дифузійної здатності легень демонструють малюнки 6.7 і 6.8.

Результати свідчать про наявність синдрому гіперінфляції легень (збільшення RV і RV / TLC), різко виражених порушень бронхіальної прохідності (FEV1 – 38,2 % від належн., FEV1 / FVC – 55,5 %) при незначно виражених рестриктивних порушеннях (VC – 76, 1 % від належн.).

Відзначено також зменшення дифузійної здатності легень – DLCO = 70,5 % від належного.

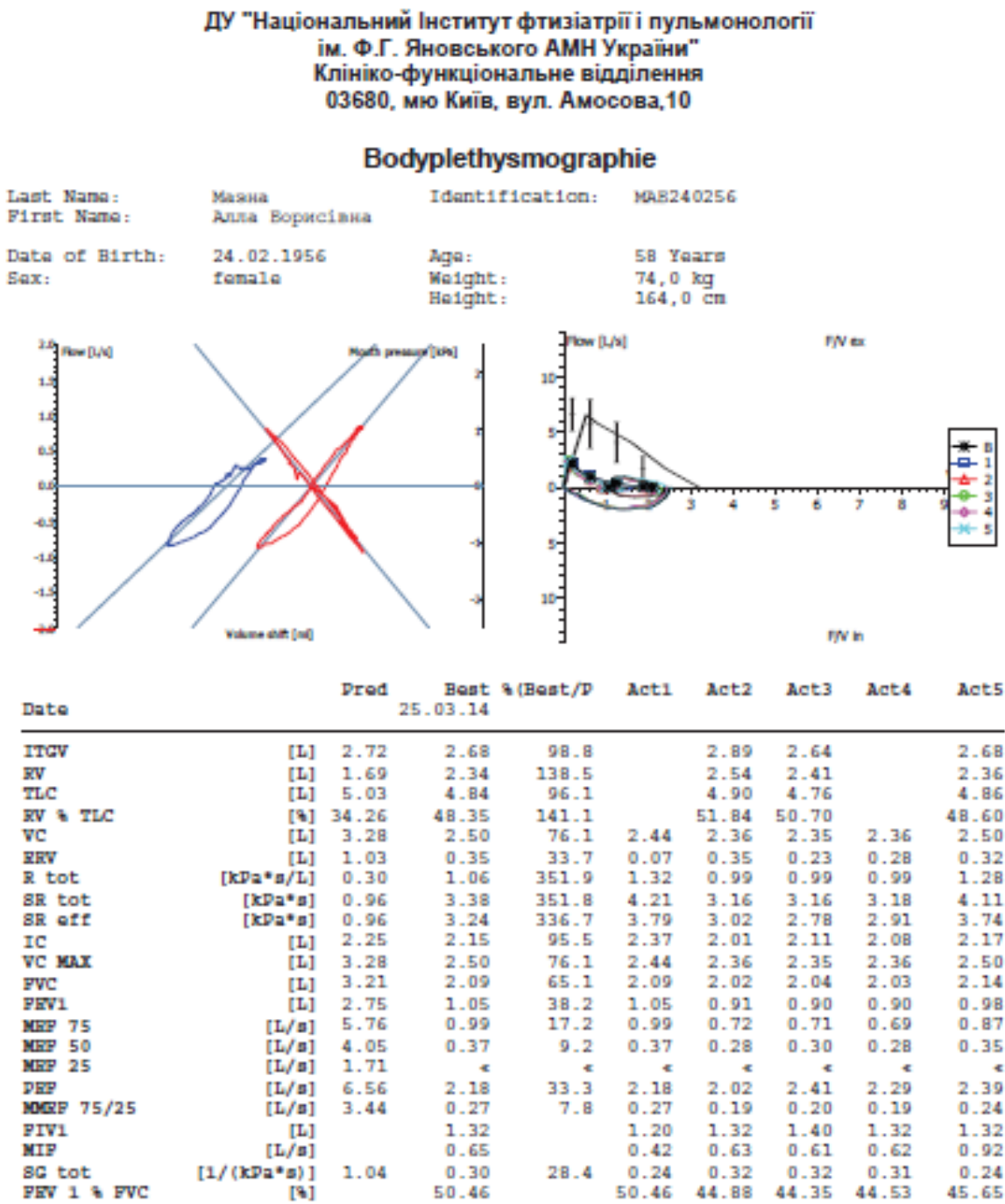


Рис. 6.7. Результати бодиплетизмографії хворої М.

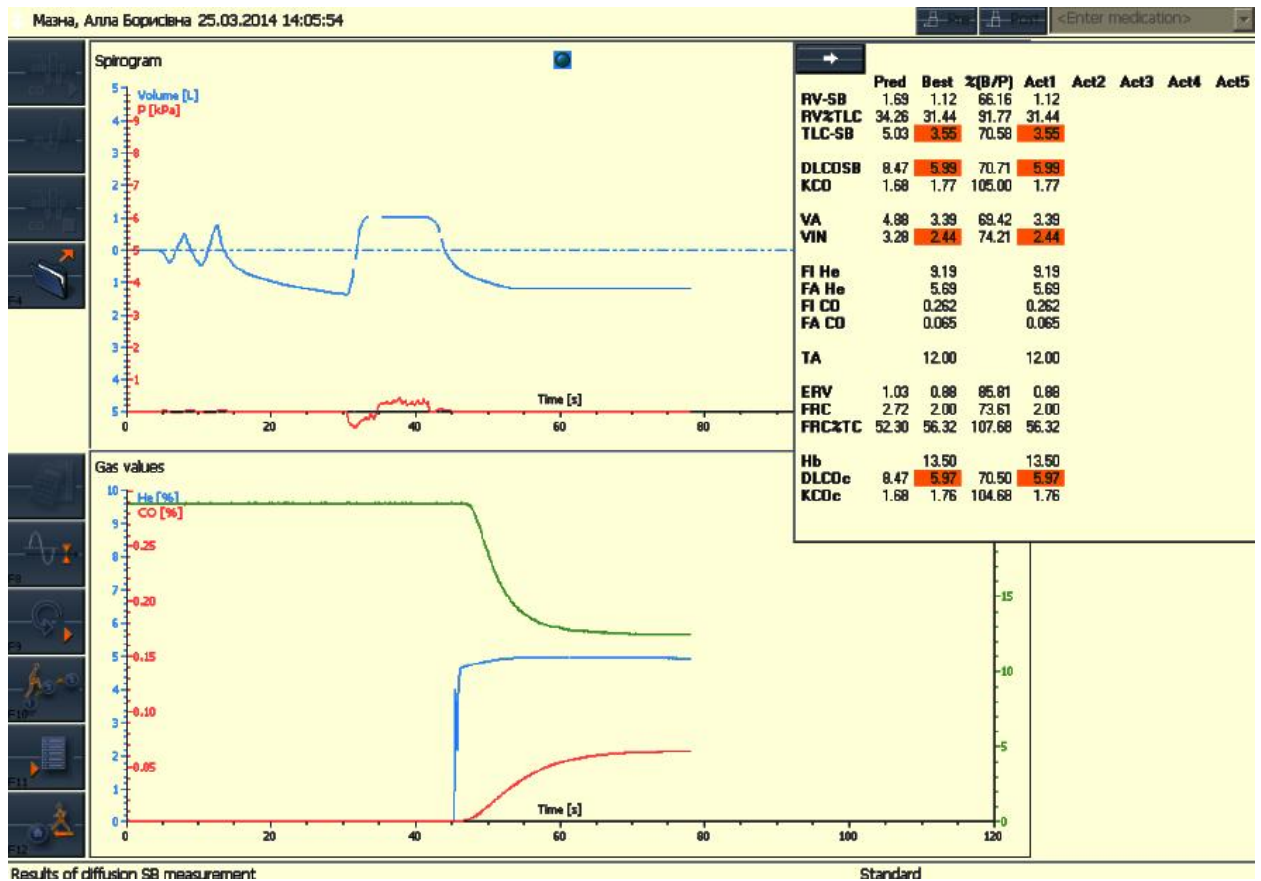


Рис. 6.8. Результати дослідження дифузійної здатності легень хворої М.

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що у хворої М. мають місце грубі залишкові зміни в легенях у вигляді множинних щільних, неправильної форми вогнищ фіброзу та обмежених ділянок інтерстиціального фіброзу. Поряд з цим відзначалися порушення функції зовнішнього дихання у вигляді синдрому гіперінфляції, різко виражених порушень бронхіальної прохідності та зменшення дифузійної здатності легень.

Найбільш вірогідною причиною незадовільних результатів лікування є недостатній обсяг і тривалість ГКС-терапії, а також відсутність медикаментозного лікування в період загострень захворювання.

6.2. Морфологічна характеристика за даними МСКТ

На підставі даних багатозрізової комп'ютерної томографії нами було проведено вивчення частоти, характеру і ступеня вираженості залишкових змін у легенях у вигляді пневмофіброзу.

Фіброзні зміни в легенях після перенесеного саркоїдозу з ураженням паренхіми характеризуються поліморфізмом [10, 26, 36]. Розрізняють вогнищевий та інтерстиціальний фіброз легенів [26].

Дрібновогнищевий фіброз характеризується наявністю щільних ($> +60$ HU) округлих тіней діаметром до 1 см (вузликовий патерн, рисунок 6.9) або невеликих щільних тіней неправильної форми розмірами до 1 см [31].



Рис. 6.9.МСКТ хворого В., історія хвороби № 1676. Множинні вузликові утворення (стрілка) з ознаками звапнення.

Переважаання на комп'ютерних томограмах більш великих утворень у вигляді легеневих вузлів або щільних тіней неправильної форми (рисунок 6.10) характеризує великовогнищевий фіброз легенів.

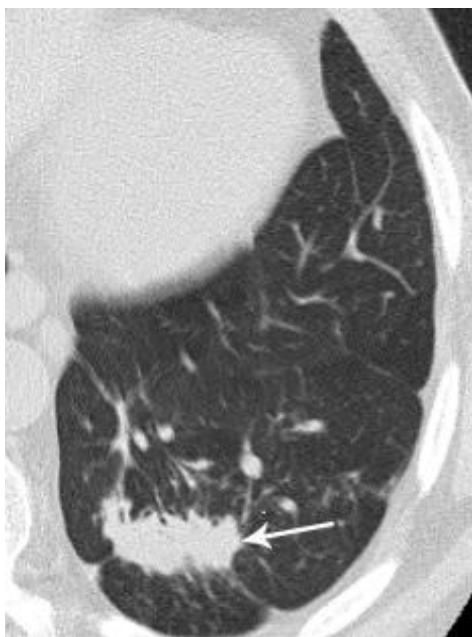


Рис. 6.10. МСКТ хворого П., історія хвороби № 765. Щільна вогнищева тінь (стрілка) у нижній частці лівої легені.

Інтерстиціальний фіброз легенів характеризується ретикулярним патерном і лінійними тінями [31], може бути обмеженим (рисунок 6.11) або поширеним (рисунок 6.12).

Результати аналізу МСКТ в обстежених хворих показали таке.

У 5 пацієнтів (20 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях. У 4 з них спостерігалися рецидиви саркоїдозу, в 1 – відсутність позитивної динаміки після 6 міс терапії. У всіх випадках діагноз саркоїдозу було встановлено своєчасно, тобто ці пацієнти не належали до групи хворих з помилковим початковим діагнозом дисемінованого туберкульозу легенів і не мали тривалої протитуберкульозної хіміотерапії, у зв'язку з чим лікування саркоїдозу було призначено вчасно.



Рис. 6.11. МСКТ хворого О., історія хвороби № 2390. Ділянки обмеженого інтерстиціального фіброзу легень (стрілки).



Рис. 6.12. МСКТ хворого Т., історія хвороби № 1511. Поширений інтерстиціальний фіброз переважно у верхніх і середніх відділах легень.

Відсутність у них залишкових змін у вигляді фіброзу легенів, на наш погляд, є непрямым свідченням того, що несвоєчасність призначення специфічної терапії саркоїдозу у зв'язку з помилковим діагнозом туберкульозу і тривалим періодом лікування протитуберкульозними

засобами (40 % хворих) є однією з основних причин формування фіброзу легенів у хворих на саркоїдоз III стадії.

У 3 пацієнтів проведена ГКС-терапія відповідала сучасним вимогам, в 1 хворого доза ГКС і тривалість лікування були недостатніми; в одному випадку замість ГКС було призначено хлорохін.

Нижче наведено опис випадку дифузного фіброзу легень, який за клінічною та рентгенологічною семіотикою відповідав IV стадії саркоїдозу.

Хвора І. (історія хвороби № 530), 49 років, поступила до відділення інтерстиціальних захворювань легень зі скаргами на задишку під час незначного фізичного навантаження, кашель із виділенням незначної кількості слизової мокроты, набряки на ногах, що посилюються у вечірній час.

Захворіла гостро в 2002 році, коли з'явився сухий кашель, підвищення температури до субфебрильної, загальна слабкість. Під час рентгенологічного обстеження було виявлено зміни в легенях, після чого хвора була направлена до НІФП. Їй було встановлено діагноз саркоїдозу органів дихання III стадії і призначена ГКС-терапія – преднізолон у добовій дозі 25 мг протягом одного місяця з подальшим зниженням дози до підтримувальної (5 мг). Загальна тривалість лікування преднізолоном становила 1 рік. Унаслідок було досягнуто клінічне вилікування зі зникненням ознак легеневої дисемінації.

У 2005 році знову з'явився кашель, приєдналася задишка під час виконання звичного фізичного навантаження, рентгенологічно встановлено наявність дисемінованого процесу в легенях. Діагностовано рецидив саркоїдозу, з приводу чого знову було призначено ГКС-терапію преднізолоном у стартовій дозі 25 мг у комбінації з далагілом по 0,25 2 рази на добу. Унаслідок цього ознаки дисемінації зменшилися, і перебіг захворювання набув хвилеподібного характеру – періоди поліпшення чергувалися з періодами загострень. Увесь цей час хвора майже постійно приймала ГКС-препарати (преднізолон, тріамцинолон, метилпреднізолон).

Водночас задишка поступово прогресувала, стали з'являтися набряки на ногах, у 2011 році хворій установлено діагноз артеріальної гіпертензії та синдрому Іценко-Кушинга.

Під час об'єктивного обстеження стан хворої середньої важкості – спостерігається задишка під час розмови, ознаки дифузного цианозу. Обличчя місяцеподібної форми, на бічних поверхнях тулуба і стегон відзначаються стрії.

ЧД – 24 за 1 хв. Аускультативно дихання в легенях жорстке, у підлопаткових областях вислуховуються крепітуючі хрипи.

ЧСС – 92 за 1 хв, АТ – 170/90 мм рт. ст. Тони серця приглушені, над легеневою артерією вислуховується акцент II тону.

Нижня межа печінки на 2 см нижча реберної дуги. На гомілкях і стопах незначно виражені набряки.

Загальний аналіз крові має ознаки компенсаторного еритроцитозу: еритроцити – $6,19 \times 10^{12}$ / л, гемоглобін – 183 г / л, гематокрит – 55,8 %.

Результати аналізу сечі і біохімічного аналізу крові без особливостей.

Під час дослідження електролітного складу крові виявлено наявність гіперкальціємії – вміст Ca^{++} у крові становив 1,43 ммоль / л (верхня межа норми – 1,32 ммоль / л).

ЕКГ: r-pulmonale, S-тип ЕКГ-кривої.

Під час рентгенографії органів грудної порожнини (рисунок 6.13) і МСКТ (рисунок 6.14) визначалися ознаки дифузного пневмосклерозу, зниження прозорості паренхіми легень за типом «матового скла».

Зміни в легенях за типом «матового скла», що відображають потовщення міжальвеолярних перегородок, характерні для ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, гіперсенситивних пневмонітів та інших захворювань, основу яких становить альвеоліт [Інтерстиціальні захворювання легень]. Морфологічним субстратом симптому «матового скла» під час саркоїдозу легень є безліч найдрібніших вогнищ,

нерозрізняваних під час комп'ютерної томографії як самостійні утворення, або інтерстиціальний фіброз альвеолярних перегородок [26].

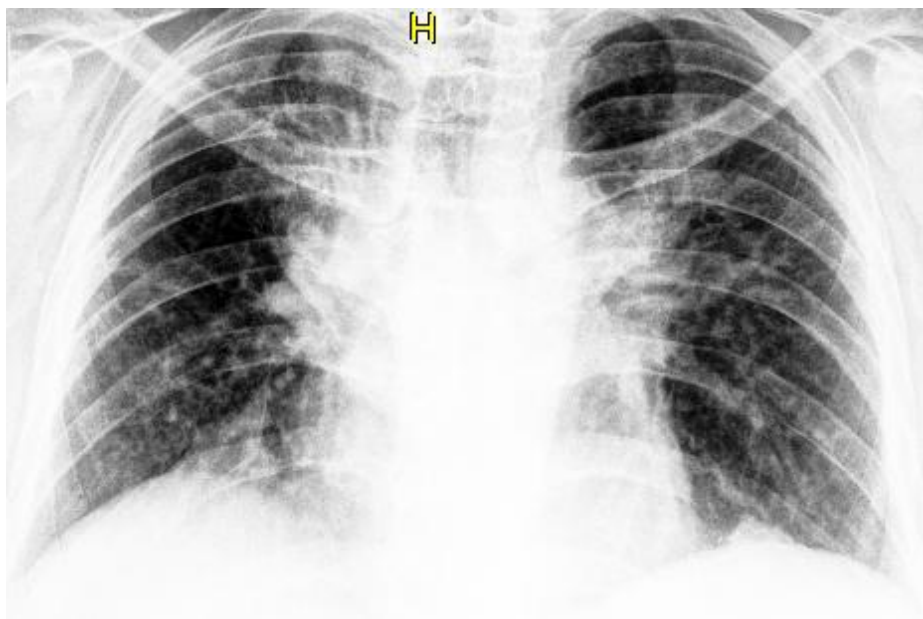


Рис. 6.13. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворої І.



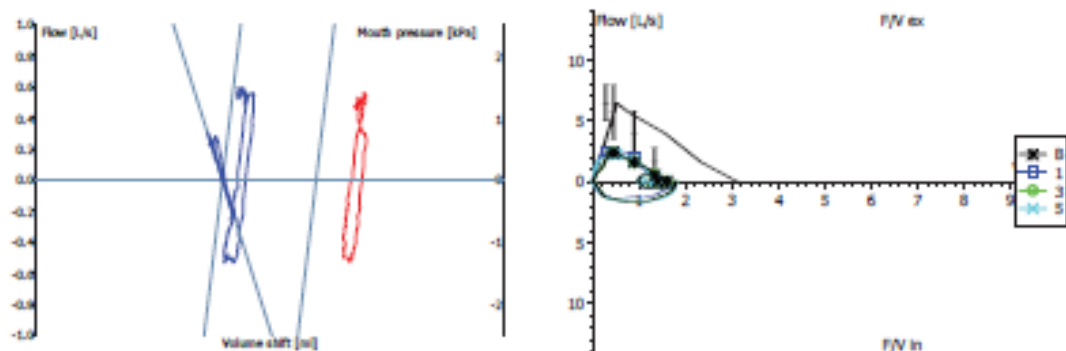
Рис. 6.14. МСКТ органів грудної порожнини хворої І.

Протоколи бодиплетизмографії, петлі потік-об'єм форсованого видиху, дослідження дифузійної здатності легень демонструють рисунки 6.15 і 6.16.

ДУ "Національний Інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10

Bodyplethysmographie

Last Name: Івашенко Identification: 100180864
First Name: Оксана Олексіївна
Date of Birth: 18.08.1964 Age: 49 Years
Sex: female Weight: 80,0 kg
Height: 164,0 cm



Date		Pred	Best % (Best/P	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5
			29.01.14					
ITGV	[L]	2.72	1.42	52.1	1.04	1.53		1.42
RV	[L]	1.75	1.12	63.9	0.74	1.54		1.26
TLC	[L]	5.03	2.89	57.5	2.42	3.31		3.04
RV % TLC	[%]	35.62	38.68	108.6	30.63	46.54		41.55
VC	[L]	3.19	1.77	55.7	1.68	1.77		1.77
ERV	[L]	0.97	0.30	30.8	0.30	<		0.16
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.48	159.6	0.53	0.51	0.45	0.62
SR tot	[kPa*s]	0.96	0.80	83.0	0.89	0.84	0.75	1.03
SR off	[kPa*s]	0.96	0.39	40.5	0.39	0.41	0.40	0.54
IC	[L]	2.22	1.48	66.6	1.38	1.78		1.62
VC MAX	[L]	3.19	1.77	55.7	1.68	1.77		1.77
PVC	[L]	3.10	1.59	51.4	1.50	1.59		1.55
PRV1	[L]	2.65	1.39	52.6	1.33	1.39		1.35
MRF 75	[L/s]	5.66	2.37	41.9	2.38	2.37		2.27
MRF 50	[L/s]	3.95	1.59	40.2	1.85	1.59		1.70
MRF 25	[L/s]	1.61	0.52	32.6	0.21	0.52		0.29
PEP	[L/s]	6.44	2.38	36.9	2.45	2.38		2.27
MMRF 75/25	[L/s]	3.30	1.38	41.7	1.06	1.38		1.19
PIV1	[L]		1.12	0.92		1.12		1.28
MIP	[L/s]		0.41	0.47	0.38	0.36	0.37	0.35
SG tot	[1/(kPa*s)]	1.04	1.25	120.4	1.12	1.19	1.33	0.97
PRV 1 % FVC	[%]		87.54	88.28		87.54		87.03

Рис. 6.15. Результати бодиплетизмографії хворої І.

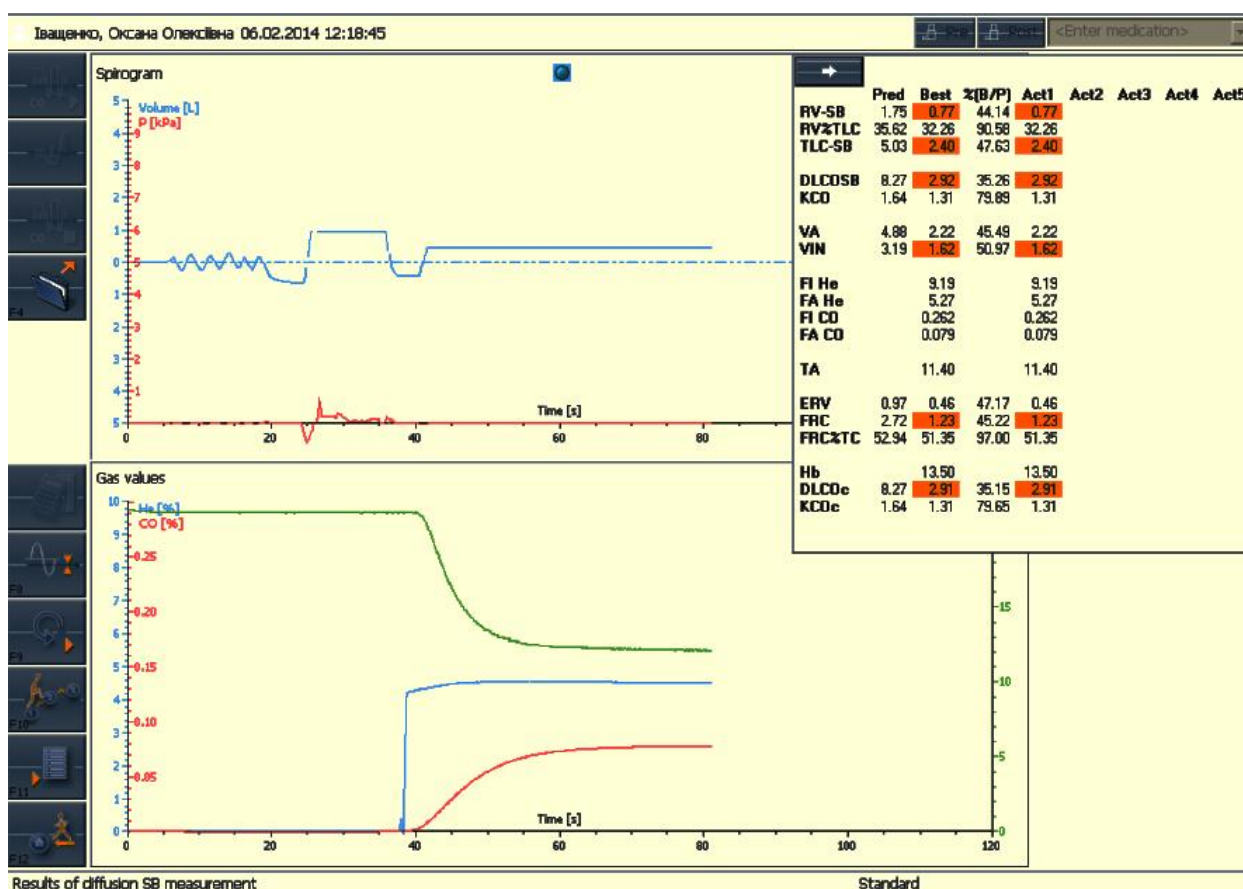


Рис. 6.16. Результати дослідження дифузійної здатності легень хворої І.

Результати свідчать про наявність різко виражених рестриктивних порушень легеневої вентиляції (TLC – 57 % від належн., RV – 64 %, VC – 55 %) і тяжких розладів дифузійної здатності легень (DLCO – 35 % від належн.).

Аналіз газового складу крові вказував на гіпоксемію, ступінь якої (PaO_2 – 64 мм рт. ст.) відповідав показанням для оксигенотерапії.

Підсумовуючи дані анамнезу захворювання, можна зробити висновок, що діагноз саркоїдозу органів дихання було встановлено своєчасно, лікування пацієнтки відповідало сучасним вимогам – ГКС-терапія проводилася в достатніх дозах, тривалість курсу лікування становила 1 рік. Однак за 2 роки після закінчення терапії настав рецидив саркоїдозу, перебіг хвороби набув спочатку хвилеподібного, а потім безперервно-

прогресуючого характеру на фоні лікування ГКС. Це можна розцінювати як випадок резистентності до ГКС, що вимагає призначення препаратів другої лінії (метотрексат, азатіоприн), чого не було зроблено. Застосування імунодепресантів у даному випадку можна розглядати як потенційну можливість зупинити або сповільнити прогресування хвороби і уникнути тяжких побічних ефектів ГКС-терапії.

6.3. Стан легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень та газового складу крові

Показники вентиляційної функції, дифузійної здатності легень та напруги кисню і вуглекислого газу в капілярній крові представлено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Показники легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень та газового складу крові

Показник	$M \pm m, n = 25$
TLC (% від належн.)	$98,4 \pm 3,9$
RV (% від належн.)	$104,1 \pm 6,1$
RV/TLC (% від належн.)	$101,6 \pm 5,1$
VC (% від належн.)	$98,0 \pm 4,6$
FEV ₁ (% від належн.)	$83,3 \pm 4,8$
FVC (% від належн.)	$93,1 \pm 4,5$
FEV ₁ /FVC (%)	$75,1 \pm 2,9$
DLCO (% від належн.)	$75,1 \pm 3,3$
PaO ₂ (мм рт. ст.)	$73,5 \pm 1,8$
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	$37,5 \pm 1,6$

Як бачимо з таблиці, середньостатистичні показники легеневої вентиляції і дифузії, газового складу крові не виходили за межі норми. Водночас потрібно зазначити, що аналіз середньостатистичних показників у хворих з різними типами порушень вентиляції легень не дозволяє дати об'єктивну оцінку стану легеневої вентиляції, оскільки зміни низки показників при рестриктивних і обструктивних порушеннях мають протилежну спрямованість. Так, при рестриктивних розладах легеневої вентиляції спостерігається зменшення загальної ємності і залишкового об'єму легень, а у хворих з порушеннями бронхіальної прохідності TLC і RV, як правило, зростають. Зменшення показника FEV_1 / FVC є головним критерієм діагностики обструктивних розладів, однак під час рестриктивних порушень цей показник у більшості випадків перевищує нормальний рівень.

У зв'язку з вищезазначеним, нами було проведено аналіз показників легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень та газового складу крові в кожному окремому випадку. У результаті встановлено, що в 10 з 25 пацієнтів (40 %) виявлено порушення вентиляційної функції легень. У 3 хворих відзначалися рестриктивні розлади, з них в 1 випадку – різко виражені (VC – 28 % від належн., TLC – 34 %, RV – 50 %). У 6 пацієнтів виявлено порушення бронхіальної прохідності ($FEV_1 / FVC < 70$ %): легкого ступеня ($FEV_1 > 80$ %) – у 2, помірного ($50 \leq FEV_1 < 80$ %) – у 3, важкого ($30 \leq FEV_1 < 50$ %) – в 1. В одному випадку спостерігався змішаний тип порушень – зниження FEV_1 / FVC у поєднанні зі зменшенням VC .

У таблиці 6.5 представлено результати порівняльного аналізу результуючих показників $DLCO$ і PaO_2 у хворих з нормальним станом легеневої вентиляції (1 група) та пацієнтів з порушеннями вентиляційної функції легень (2 група).

Як бачимо з таблиці, у хворих із порушеннями вентиляційної функції легень спостерігалось вірогідне зменшення дифузійної здатності легень та зниження напруги кисню в капілярній крові.

Таблиця 6.5

Показники дифузійної здатності легень та напруги кисню в капілярній крові в осіб з нормальним станом легеневої вентиляції і пацієнтів з порушеннями вентиляційної функції легень ($M \pm m$)

Показник	1 група (n = 15)	2 група (n = 10)	p
DLCO (% від належн.)	84,2 $\pm$ 2,2	62,1 $\pm$ 4,2	< 0,001
PaO ₂ (мм рт. ст.)	76,1 $\pm$ 2,2	68,0 $\pm$ 1,9	< 0,05

Таким чином, показники бодиплетизмографії і кривої потік-об'єм форсованого видиху свідчили про наявність порушень вентиляційної функції легень у 40 % осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії. Причому в більшості пацієнтів спостерігаються обструктивні розлади легеневої вентиляції, що, з найбільшою вірогідністю, є наслідком гранульоматозного ураження бронхів. За даними М. Abehsera і співавт. [36], деформація бронхів внаслідок фіброзу їхньої стінки є найчастішим КТ-патерном у хворих, що перехворіли на саркоїдоз.

У хворих із порушеннями легеневої вентиляції спостерігається зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

6.4. Стан фізичної активності та якості життя

Щоб оцінити стан фізичної активності хворих, відповідно до стандартного протоколу [43], проводили тест із 6-хвилинною ходьбою (6MWT).

Дистанцію, пройдену протягом 6 хв (6MWD), вимірювали в метрах і порівнювали з належним показником. Аналіз показників проводили в загальній групі хворих (n = 25), у пацієнтів з нормальними показниками ФЗД (n = 15) та хворих з порушеннями ФЗД (n = 10). Результати подано в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Стан фізичної активності за даними 6MWT

Показник	Хворі з нормальними показниками ФЗД (n = 15)	Хворі з порушеннями ФЗД (n = 10)	t	У цілому по групі (n = 25)
6MWD (м)	477,5 ± 16,3	417,4 ± 39,7	1,40	454,0 ± 18,9
6MWD (в % до належн.)	79,6 ± 4,2	72,6 ± 6,8	0,88	76,8 ± 3,7

Як бачимо з таблиці, в обстежених хворих спостерігалось зменшення показника 6MWD ($76,8 \pm 3,7$ %), що свідчило про зниження рівня фізичної активності. Зменшення 6MWD було виражено більшою мірою у хворих із порушеннями вентиляційної функції легень, разом з тим відмінність 6MWD від аналогічного показника в групі хворих з нормальними показниками ФЗД була статистично не достовірною.

6MWT використовується як один із критеріїв оцінки фізичної активності хворих із серцевою недостатністю у функціональній класифікації Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA [7, 14] (таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Функціональні класи хворих із серцевою недостатністю за даними 6MWT

Функціональний клас	6MWD (м)
0	> 551
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	< 150

Для наочності було проведено порівняння результатів 6MWT в обстежених хворих із критеріями зазначеної класифікації, в результаті можна зробити висновок, що пацієнти без порушень функції зовнішнього дихання за рівнем фізичної активності в цілому відповідали хворим із серцевою недостатністю I функціонального класу, а у хворих із порушеннями легеневої вентиляції зниження рівня фізичної активності відповідало аналогічному рівню у хворих із серцевою недостатністю II функціонального класу.

6.5. Показники якості життя

Вивчення показників якості життя проводилося за загальним опитувальником SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [161], що складається з 36 запитань, які називають пунктами. З них формують 8 шкал (або показників) якості життя:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), відображає ступінь, у якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення тягарів). Шкала оцінює можливість виконання фізичних навантажень, здатність до самообслуговування, прогулянок і виконання певної роботи. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role–Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (робота, виконання повсякденних обов'язків). Шкала показує здатність до виконання типової для віку, соціального становища роботи. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily pain – BP) і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза ним. Шкала оцінює виникнення і тривалість больового синдрому незалежно від

локалізації. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я і перспектив лікування на теперішній момент. Чим нижчі бали за цією шкалою, тим нижча оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність, або шкала життєздатності (Vitality – VT), відображає те, як почувається людина – повною сил і енергії чи, навпаки, знесиленою). Низькі бали свідчать про виснаженість пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF) визначається ступенем, у якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного й емоційного стану.

7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role Emotional – RE) показує, якою мірою емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, зумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH) характеризує наявність у настрої депресії, тривоги, відчуття щастя, душевного спокою, визначає загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя.

Різні шкали об'єднують від 2 до 10 пунктів. Кожний пункт використовується тільки однією визначеною шкалою:

Шкали групуються у два показники:

- фізичний компонент здоров'я (PHS);
- психологічний компонент здоров'я (MHS).

Фізичний компонент здоров'я складається з таких шкал: фізичне функціонування; рольове функціонування; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я.

Психологічний компонент здоров'я включає такі шкали: психічне здоров'я; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; життєва активність. Відповідно до стандартної процедури обробки, значення кожної шкали виражається в нормованих балах і коливається в діапазоні від 0 до 100 балів, де 0 – це найгірша, а 100 – найкраща якість життя.

Опитувальники заповнювали методом інтерв'ю з використанням версії Ware J. E. et al. [11, 161]. Статистичну обробку даних опитувальника SF-36 проведено відповідно до інструкцій компанії Евіденс-Клініко-фармакологічні дослідження [11].

Для порівняння використано перші вітчизняні результати вивчення ЯЖ із застосуванням SF-36 у 52 здорових осіб [29].

Результати подано в таблиці 6.8.

Як бачимо з таблиці, у хворих спостерігалось достовірне зниження показника PF, яке свідчить про зменшення здатності пацієнта до виконання повсякденних навантажень, Також відзначалася тенденція до зменшення показника RP, який відбиває ступінь обмеження професійної діяльності у зв'язку з розладами фізичного стану пацієнта.

Про низьку оцінку хворими загального стану здоров'я, фізичної активності в побуті й у сфері професійної діяльності свідчило значне ($p < 0,001$) зменшення інтегрального показника PHS (фізичний компонент здоров'я).

Водночас такі показники, як соціальна активність, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, стан психічного здоров'я, зберігалися на досить високому рівні.

Таблиця 6.8

**Показники якості життя в осіб,
клінічно вилікуваних від саркоїдозу ($M \pm m$, у.о.)**

Статистичні показники	Групи обстежених		W
	Здорові особи (n=52)	Пацієнти (n=25)	
1. Фізична активність (PF)	84,8 ± 5,0	64,4 ± 4,5	3,03*
2. Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	65,9 ± 6,6	47,0 ± 8,6	1,70
3. Біль (BP)	69,2 ± 6,4	68,0 ± 5,7	0,14
4. Життєздатність (VT)	53,8 ± 6,9	52,6 ± 4,5	0,15
5. Соціальна активність (SF)	69,0 ± 6,4	73,0 ± 5,6	0,47
6. Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE)	60,9 ± 6,8	56,0 ± 8,7	0,44
7. Психічне здоров'я (MH)	59,4 ± 6,8	62,2 ± 4,5	0,34
8. Загальне здоров'я (GH)	58,6 ± 6,9	53,7 ± 4,8	0,58
Узагальнювальні показники			
1. Фізичний компонент здоров'я (PHS)	73,3 ± 6,1	42,3 ± 1,9	4,85*
2. Психологічний компонент здоров'я (MHS)	63,1 ± 6,7	46,7 ± 3,7	1,94

Примітка: * — різниця між показниками достовірна.

Таблиця 6.9 демонструє показники якості життя хворих залежно від стану легеневої вентиляції та дифузії. До 1-ї групи (n = 15) було включено осіб з нормальними показниками ФЗД, пацієнти з порушеннями вентиляційної функції й дифузійної здатності легень становили 2-у групу (n = 10).

Таблиця 6.9

**Показники якості життя в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу,
залежно від стану ФЗД ($M \pm m$, у.о.)**

Статистичні показники	Групи обстежених			W
	Контроль-на (n=52)	1-а група (n=15)	2-а група (n=10)	
1. Фізична активність (PF)	84,8 ± 5,0	73,0 ± 4,9	51,5 ± 6,8	W ₁₋₂ =1,68 W ₁₋₃ =5,95* W ₂₋₃ =2,57*
2. Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	65,9 ± 6,6	55,0 ± 11,2	35,0 ± 12,0	W ₁₋₂ =0,84 W ₁₋₃ =2,26* W ₂₋₃ =1,22
3. Біль (BP)	69,2 ± 6,4	74,0 ± 6,3	59,0 ± 10,5	W ₁₋₂ =0,53 W ₁₋₃ =0,83 W ₂₋₃ =1,22
4. Життєздатність (VT)	53,8 ± 6,9	62,6 ± 5,4	37,5 ± 5,8	W ₁₋₂ =1,00 W ₁₋₃ =1,81 W ₂₋₃ =3,17*
5. Соціальна активність (SF)	69,0 ± 6,4	79,1 ± 6,0	63,7 ± 8,0	W ₁₋₂ =1,15 W ₁₋₃ =0,52 W ₂₋₃ =1,54
6. Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE)	60,9 ± 6,8	60,0 ± 11,3	50,0 ± 15,1	W ₁₋₂ =0,07 W ₁₋₃ =0,66 W ₂₋₃ =0,53
7. Психічне здоров'я (MH)	59,4 ± 6,8	68,2 ± 4,2	51,2 ± 5,3	W ₁₋₂ =1,10 W ₁₋₃ =0,95 W ₂₋₃ =2,51*
8. Загальне здоров'я (GH)	58,6 ± 6,9	61,5 ± 5,6	42,0 ± 5,0	W ₁₋₂ =0,33 W ₁₋₃ =1,95 W ₂₋₃ =2,60*
Узагальнювальні показники				
1. Фізичний компонент здоров'я (PHS)	73,3 ± 6,1	45,7 ± 2,3	37,3 ± 2,6	W ₁₋₂ =4,23* W ₁₋₃ =5,42* W ₂₋₃ =2,42*
2. Психологічний компонент здоров'я (MHS)	63,1 ± 6,7	47,3 ± 4,2	40,9 ± 4,2	W ₁₋₂ =1,98 W ₁₋₃ =2,81* W ₂₋₃ =1,35

Примітка: * — різниця між показниками достовірна.

З таблиці бачимо, що 1-я група обстежених за всіма основними показниками достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Виняток становив інтегральний показник – фізичний компонент здоров'я, який був достовірно знижений.

У хворих із порушеннями ФЗД спостерігалось значне зниження показників, що відбивають обмеження фізичних можливостей пацієнтів, причому показники соціальної активності, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, зберігалися на досить високому рівні.

Порівняння показників в обох групах пацієнтів встановило, що у хворих з порушеннями ФЗД показники фізичної активності (PF), життєвої активності (VT), загального стану здоров'я (GH), а також інтегральний показник фізичного компонента здоров'я (PHS) були достовірно нижчі, ніж у 1-й групі хворих. Разом з тим у хворих 2-ї групи спостерігалось достовірне зниження й показника психічного здоров'я (MH).

Отримані результати дають змогу зробити висновок, що порушення якості життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, з найбільшою вірогідністю, обумовлені розладами вентиляційної функції та дифузійної здатності легень.

6.6. Узагальнення результатів дослідження

З метою вивчення найбільш вірогідних причин незадовільних результатів лікування та оцінки стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя, було обстежено 25 пацієнтів, які хворіли на саркоїдоз органів дихання III стадії, перебіг якого мав рецидивуючий характер з переходом у IV стадію захворювання або характеризувався прогресуванням на тлі терапії, відсутністю позитивної динаміки за 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу легень.

Під час аналізу своєчасності встановлення діагнозу саркоїдозу було виявлено несподівано високий відсоток помилкового діагнозу туберкульозу легень – у 10 випадках (40 %) синдром дисемінації було помилково розцінено як прояв дисемінованого туберкульозу легень, у зв'язку з чим хворим було призначено хіміотерапію протитуберкульозними засобами терміном від 3 міс до 3 років. Після закінчення зазначених термінів безуспішного лікування, замість помилкового діагнозу туберкульозу, діагностовано саркоїдоз органів дихання III стадії.

Таким чином, лікування саркоїдозу у 10 хворих було розпочато із запізненням від 3 міс до 3 років, що з найбільшою вірогідністю стало однією з основних причин незадовільних результатів лікування.

За даними ретроспективного дослідження (розділ 5), у групі хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії незадовільні результати лікування спостерігалися в середньому в 2 рази рідше, ніж у групі хворих на саркоїдоз III стадії. З найбільшою вірогідністю, це можна пояснити значно меншою частотою помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень, оскільки наявність двобічної прикореневої лімфаденопатії у хворих на саркоїдоз II стадії є вагомим диференційно-діагностичним критерієм діагнозу саркоїдозу.

Важливим фактором, що значною мірою визначає результати лікування, є якість проведеної терапії, у зв'язку з чим було проведено аналіз якості лікування хворих на предмет відповідності сучасним стандартам.

Аналіз показав, що тільки у 8 випадках (32 %) лікування хворих відповідало сучасним вимогам. 16 % хворих не отримували ніякого лікування, у 28 % випадків ГКС були призначені в недостатній дозі, у 16 % з прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначалися.

На підставі даних багатозрізової комп'ютерної томографії було проведено вивчення частоти, характеру і ступеня вираженості залишкових змін у легенях у вигляді пневмофіброзу.

У 5 пацієнтів (20 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях. У 4 з них спостерігалися рецидиви саркоїдозу, у 1 – відсутність позитивної динаміки після 6 міс терапії. У всіх випадках діагноз саркоїдозу було встановлено своєчасно, тобто ці пацієнти не належали до групи хворих із помилковим початковим діагнозом дисемінованого туберкульозу легень і не мали тривалої протитуберкульозної хіміотерапії, у зв'язку з чим лікування саркоїдозу було призначено своєчасно. Відсутність у них залишкових змін у вигляді фіброзу легень, на наш погляд, є непрямым свідченням того, що несвоєчасність призначення специфічної терапії саркоїдозу у зв'язку з помилковим діагнозом туберкульозу і тривалим періодом лікування протитуберкульозними засобами (40 % хворих) є однією з основних причин формування фіброзу легень у хворих на саркоїдоз III стадії.

У 9 хворих (36 %) під час МСКТ було виявлено вогнищевий фіброз легень на фоні обмеженого інтерстиціального фіброзу, у 6 пацієнтів (24 %) – обмежений інтерстиціальний фіброз і в 5 (20 %) – поширений інтерстиціальний фіброз.

Показники бодиплетизмографії і кривої потік-об'єм форсованого видиху свідчили про наявність порушень вентиляційної функції легень у 40 % осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії. При цьому в більшості пацієнтів спостерігаються обструктивні розлади легеневої вентиляції, що, з найбільшою вірогідністю, є наслідком гранульоматозного ураження бронхів.

У хворих із порушеннями легеневої вентиляції спостерігається зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

З метою оцінки стану фізичної активності хворих проводили тест з 6-хвилинною ходьбою. У результаті встановлено зменшення дистанції ($76,8 \pm 3,7$ % від належної), що свідчило про зниження рівня фізичної активності. Зменшення 6MWD було виражено більшою мірою у хворих із порушеннями вентиляційної функції легень.

Вивчення показників якості життя проводилось за загальним опитувальником SF-36.

Пацієнти з нормальними показниками легеневої вентиляції та дифузії за всіма основними показниками достовірно не відрізнялися від контрольної групи. Виняток становив інтегральний показник – фізичний компонент здоров'я, який був достовірно знижений.

У хворих із порушеннями ФЗД спостерігалось значне зниження показників, що відображають обмеження фізичних можливостей пацієнтів. При цьому показники соціальної активності, рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, зберігалися на досить високому рівні.

Таким чином, порушення фізичної активності та якості життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, з найбільшою вірогідністю, обумовлені розладами вентиляційної функції та дифузійної здатності легень.

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що для поліпшення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, профілактики розвитку фіброзу легень, порушень легеневої вентиляції та дифузії, зниження рівня фізичної активності та якості життя, потрібно, перш за все, більш широке впровадження сучасних технологій діагностики та диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Не менш важливим є своєчасне призначення ГКС-терапії згідно зі стандартними вимогами до дозування та тривалості курсу лікування, а також використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу посідає перше місце у структурі інтерстиціальних захворювань легень – ІЗЛ [20, 30, 48]. У Бельгії саркоїдоз становить 27 % усіх випадків ІЗЛ [139], у Греції – 34,1 % [96], в Італії – 33,7 % [157], у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – понад 50 % [159]. Із 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих [68, 72].

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [12].

Проведено дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, у результаті не встановлено впливу куріння й забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз [79, 121]. Відзначено високий рівень захворюваності та більш тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великої Британії [62].

Безперечний вплив на захворюваність на саркоїдоз має кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним та холодним кліматом – найвищі [99]. Установлено, що захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0) [115]. Водночас численні відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз до сьогодні не мали статистичних доказів.

В Україні епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлено рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих

залежно від форми і стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія саркоїдозу досі залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

В 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) разом із Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) була прийнята міжнародна угода з діагностики й лікування саркоїдозу [89], відповідно до якої необхідність призначення протизапальної терапії, вибір гормонального препарату та його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких настанов для призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози ГКС і строки лікування наведені в досить широкому діапазоні.

В угоді немає відомостей про частоту й причини незадовільних результатів протизапальної терапії хворих – рецидивів, випадків прогресування захворювання на фоні лікування, грубих залишкових змін у легенях.

У зв'язку з вищезазначеним, метою дослідження було вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному й північному регіонах України, проведення ретроспективного аналізу частоти, характеру та основних причин незадовільних результатів лікування за 5-річний період.

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання в Автономній Республіці Крим та Житомирській області .
2. Дослідити структуру хворих, направлених до Національного інституту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського (НІФП), за статтю,

віком, формами і стадіями захворювання на підставі вивчення матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.

3. Провести ретроспективний аналіз частоти, характеру та основних причин незадовільних результатів лікування за матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.

4. Вивчити стан бронхолегеневої системи, фізичну активність і якість життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання.

5. На основі комплексної оцінки результатів лікування розробити рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на саркоїдоз органів дихання.

Численні відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз досі не мають статистичних доказів. У зв'язку з цим нами проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону від їх географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу.

У результаті було отримано значення коефіцієнта кореляції $r = 0,827$ (коефіцієнт статистично значущий: $p = 6,295 \times 10^{-6}$; границі 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923). Із урахуванням границь 95 % довірчого інтервалу, можна говорити про наявність принаймні помірної тісноти зв'язку між рівнем захворюваності на саркоїдоз у тій чи іншій країні та її географічною широтою.

В Україні до сьогодні не проводилося епідеміологічних досліджень щодо саркоїдозу.

Враховуючи отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти, нами було проведено порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання в південному (АР Крим) і північному (Житомирська область) регіонах України за даними звертань та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році.

Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної, фтизіатричної служби лікувально-

профілактичних установ районного, міського, обласного та республіканського рівня. Оскільки у Україні впродовж кількох десятиків років склалася практика, згідно з якою вперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування до Національного інституту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки Інституту.

В АР Крим у 2011 році показник захворюваності становив 1,08 на 100 000 дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на 100 000. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази. Поширеність (7,86 на 100 000) була вищою, ніж в АР Крим, в 1,7 рази.

У зв'язку із тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному та північному регіонах із значною вірогідністю можна вважати крайніми для областей України. Це дає основу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить у 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. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить приблизно 38 млн осіб, то можна зробити висновок, що щорічно в Україні реєструється приблизно 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих із активним саркоїдозом становить приблизно 2500. Останнє число відбиває поширеність лише зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися за медичною допомогою або були виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним виліковуванням залишаються поза зором лікарів.

Проведено аналіз амбулаторних карт та історій хвороб 1776 хворих, направлених на обстеження та лікування до НІФП імені Ф.Г. Яновського за

період з 2008 по 2012 роки.

Серед обстежених переважали жінки (56,5 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігалася у віці від 20 до 39 років, у жінок у старшому віці – від 40 до 59 років.

Установлений факт надзвичайно низького рівня захворюваності на саркоїдоз підлітків та молоді віком від 18 до 20 років, що має важливе значення в диференційній діагностиці медіастинальних лімфаденопатій, основу якої мають становити методи діагностики лімфопроліферативних захворювань. Відзначений також досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років і старших, особливо серед чоловіків. Це має важливе значення в диференційній діагностиці саркоїдозу III, IV стадій та ідіопатичного легеневого фіброзу, який спостерігається переважно в цій віковій групі.

Майже у 60 % хворих спостерігалось ураження паренхіми легень (II–IV стадії), які є основою розвитку порушень функції газообміну.

Серед хворих хронічною формою саркоїдозу органів дихання (1629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень відзначались у 98 осіб (5,5 %).

У хворих з гострою формою захворювання та саркоїдозом I стадії незадовільні результати лікування спостерігались в окремих випадках – від 0,2 до 0,4 %. Прогресування на фоні лікування, що проводилося, спостерігалось в цілому по групі у 44 хворих (2,5 %), переважно в групах з II стадією (4,5 %) та III стадією (4,4 %).

Найчастіше відсутність позитивної динаміки за 6 місяців лікування та рецидиви спостерігались у хворих з III стадією захворювання – 5,0 % та 5,6 % відповідно. Частота випадків інтерстиціального фіброзу в легенях після лікування у хворих з III стадією склала 30,4 %. Тобто в кожного третього хворого на саркоїдоз III стадії формується інтерстиціальний фіброз легень.

Підсумовуючи отримані дані, можна вважати, що найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії.

З метою вивчення найбільш вірогідних причин незадовільних результатів лікування та оцінки стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя, було обстежено 25 пацієнтів, які перенесли саркоїдоз органів дихання III стадії, перебіг якого мав рецидивуючий характер з переходом у IV стадію захворювання або характеризувався прогресуванням на фоні терапії, відсутністю позитивної динаміки через 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях.

Під час аналізу своєчасності встановлення діагнозу саркоїдозу було виявлено несподівано високий відсоток помилкового діагнозу туберкульозу легень – у 10 випадках (40 %) синдром дисемінації в легенях було помилково розцінено як прояв дисемінованого туберкульозу легень, у зв'язку з чим хворим було призначено хіміотерапію протитуберкульозними засобами терміном від 3 міс до 3 років. Після закінчення зазначених термінів безуспішного лікування замість помилкового діагнозу туберкульозу діагностовано саркоїдоз органів дихання III стадії.

Таким чином, лікування саркоїдозу в 10 хворих було розпочато із запізненням від 3 міс до 3 років, що, з найбільшою вірогідністю, стало однією з основних причин незадовільних результатів лікування.

За даними ретроспективного дослідження (розділ 5), у групі хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії незадовільні результати лікування спостерігалися в середньому в 2 рази рідше, ніж у групі хворих на саркоїдоз III стадії. З найбільшою вірогідністю, це можна пояснити значно меншою частотою помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень, оскільки наявність двобічної прикореневої лімфаденопатії у хворих на саркоїдоз II стадії є вагомим диференційно-діагностичним критерієм діагнозу саркоїдозу.

Важливим фактором, який значною мірою впливає на результати лікування, є якість проведеної терапії, у зв'язку з чим було проведено аналіз якості лікування хворих на предмет відповідності сучасним стандартам.

Аналіз показав, що тільки у 8 випадках (32 %) лікування хворих відповідало сучасним вимогам. 16 % хворих не отримували ніякого лікування, у 28 % випадків ГКС були призначені в недостатній дозі, у 16 % з прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначалися.

На підставі даних багатозрізової комп'ютерної томографії було проведено вивчення частоти, характеру і ступеня вираженості залишкових змін у легенях у вигляді пневмофіброзу.

У 5 пацієнтів (20 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях. У 4 із них спостерігалися рецидиви саркоїдозу, в 1 – відсутність позитивної динаміки після 6 міс терапії. У всіх випадках діагноз саркоїдозу було встановлено своєчасно, тобто ці пацієнти не належали до групи хворих з помилковим початковим діагнозом дисемінованого туберкульозу легенів і не мали тривалої протитуберкульозної хіміотерапії, у зв'язку з чим лікування саркоїдозу було призначено своєчасно. Відсутність у них залишкових змін у вигляді фіброзу легенів, на наш погляд, є непрямым свідченням того, що несвоєчасність призначення специфічної терапії саркоїдозу у зв'язку з помилковим діагнозом туберкульозу і тривалим періодом лікування протитуберкульозними засобами (40 % хворих) є однією з основних причин формування фіброзу легенів у хворих на саркоїдоз III стадії.

У 9 хворих (36 %) під час МСКТ було виявлено вогнищевий фіброз легенів на фоні обмеженого інтерстиціального фіброзу, у 6 пацієнтів (24 %) – обмежений інтерстиціальний фіброз і в 5 (20 %) – поширений інтерстиціальний фіброз.

Показники бодиплетизмографії і кривої потік-об'єм форсованого видиху свідчили про наявність порушень вентиляційної функції легень у 40 % осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії. При цьому, в більшості пацієнтів спостерігаються обструктивні розлади легеневої вентиляції, що, з найбільшою вірогідністю, є наслідком гранульоматозного ураження бронхів.

У хворих із порушеннями легеневої вентиляції спостерігається зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

З метою оцінки стану фізичної активності хворих проводили тест з 6-хвилинною ходьбою. У результаті встановлено зменшення дистанції ($76,8 \pm 3,7$ % від належної), що свідчило про зниження рівня фізичної активності. Зменшення 6MWD було виражено більшою мірою у хворих з порушеннями вентиляційної функції легень.

Вивчення показників якості життя проводилось за загальним опитувальником SF-36.

Пацієнти з нормальними показниками легеневої вентиляції і дифузії за всіма основними показниками достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Виняток становив інтегральний показник – фізичний компонент здоров'я, який був достовірно знижений.

У хворих із порушеннями ФЗД спостерігалось значне зниження показників, які відбивають обмеження фізичних можливостей пацієнтів, причому показники соціальної активності, рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, зберігалися на досить високому рівні.

Таким чином, порушення фізичної активності та якості життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, з найбільшою вірогідністю, обумовлені розладами вентиляційної функції і дифузійної здатності легень.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що для підвищення якості лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, профілактики розвитку фіброзу в легенях, порушень легеневої вентиляції і дифузії, зниження рівня фізичної активності та якості життя, необхідне насамперед більш широке впровадження сучасних технологій діагностики та диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Не менш важливим є своєчасне призначення ГКС-терапії, яка відповідала б стандартним вимогам до

дозування й тривалості курсу лікування, а також використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мети дисертаційної роботи досягнуто, а саме: вивчено захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання в Автономній Республіці Крим та Житомирській області; досліджено структуру хворих, направлених до Національного інституту фтизіатрії й пульмонології ім. Ф. Г. Яновського за статтю, віком, формами і стадіями захворювання на підставі вивчення матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період; проведено ретроспективний аналіз частоти, характеру та основних причин незадовільних результатів лікування за матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період; проведено вивчення стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання; на основі комплексної оцінки результатів лікування розроблено рекомендації щодо оптимізації ведення хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено теоретичні передумови і нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання щодо вивчення захворюваності й поширеності саркоїдозу органів дихання у двох регіонах України, ретроспективної оцінки частоти й основних причин незадовільних результатів лікування з метою оптимізації ведення хворих. Методологічно робота ґрунтується на виявленні хворих на саркоїдоз у двох регіонах України, ретроспективному оцінюванні якості лікування хворих за матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.

1. Одержано статистичні докази впливу на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника – збільшення захворюваності в напрямку з півдня на північ. На основі застосування кореляційно-регресійного аналізу встановлено пряму залежність захворюваності на саркоїдоз у країнах Євразійського регіону від середнього значення їх географічної широти ($r = 0,827$; $p = 6,295 \times 10^{-6}$; границі 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923).

2. В АР Крим (південний регіон) показник захворюваності у 2011 році становив 1,08 на 100 000 дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на 100 000. У Житомирській області (північний регіон) показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази. Поширеність (7,86 на 100 000) була вищою, ніж в АР Крим, в 1,7 рази. Захворюваність на саркоїдоз і поширеність саркоїдозу у досліджуваних регіонах відповідають рівню південноєвропейських країн.

3. За даними аналізу амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих, за 5-річний період відзначено, що на саркоїдоз частіше хворіють жінки (56,5 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігається у віковому діапазоні від 20 до 39 років, у жінок – у старшому віці – від 40 до 59 років. Надзвичайно низький рівень захворюваності спостерігається в підлітків і молодих людей віком до 20 років, а також в осіб старших за 60 років. Майже у 60 % хворих спостерігаються ураження

паренхіми легень (II–IV стадії), серед пацієнтів з хронічною формою саркоїдозу екстрапульмональні ураження відзначаються в середньому в 5,5 % хворих.

4. Найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається у хворих на саркоїдоз III стадії: відсутність позитивної динаміки через 6 місяців лікування – у 5,0 % хворих, рецидиви – у 5,6 %, випадки інтерстиціального фіброзу в легенях після лікування – у 30,4 %.

5. У результаті аналізу можливих причин незадовільних результатів лікування в обстежених у клініці 25 осіб, вилікуваних від саркоїдозу III стадії, встановлено, що в 40 % випадків специфічна терапія призначалася з запізненням від 3 місяців до 3 років після хіміотерапії з приводу помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень. У 68 % пацієнтів якість проведеної терапії не відповідала сучасним стандартам: 16 % хворих не отримували ніякого лікування, у 28 % випадків ГКС були призначені в недостатній дозі, у 2 випадках (8 %) у стартовому лікуванні застосовували тільки хлорохін без наявності протипоказань для використання ГКС, у 16 % хворих з прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначалися.

6. За даними багатозрізової комп'ютерної томографії, у 20 пацієнтів (80 %) виявлено залишкові зміни в легенях у вигляді пневмофіброзу: вогнищевий фіброз – у 9 (36 %), обмежений інтерстиціальний – у 6 (24 %), поширений інтерстиціальний – у 5 (20 %).

7. У 10 пацієнтів (40 %) спостерігались переважно обструктивні порушення легеневої вентиляції, зменшення дифузійної здатності легень ($DLCO - (63,1 \pm 4,2) \%$) з розвитком артеріальної гіпоксемії ($PaO_2 - (68,0 \pm 1,9) \text{ мм рт. ст.}$).

8. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, середня 6MWD склала $(76,8 \pm 3,7) \%$ від належної, що вказує на зниження рівня фізичної активності. В осіб із порушеннями функції зовнішнього дихання

спостерігалось значне зменшення показників якості життя за SF-36, що відбивають фізичні можливості пацієнтів.

9. Для поліпшення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, профілактики розвитку фіброзу в легенях, порушень легеневої вентиляції та дифузії, зниження рівня фізичної активності та якості життя потрібне вдосконалення диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Не менш важливим є своєчасне призначення ГКС-терапії відповідно до стандартних вимог до дозування й тривалості курсу лікування, а також використання препаратів другої лінії у разі резистентності до ГКС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, що зумовлено несвоєчасним призначенням глюкокортикостероїдів у зв'язку з помилковим діагнозом та хіміотерапією дисемінованого туберкульозу легень (в середньому у 40 % хворих), а також невідповідністю якості специфічної терапії сучасним стандартам (у середньому в 70 % хворих). З метою поліпшення якості лікування хворих рекомендовано:

1. У диференційній діагностиці дисемінованого туберкульозу легень та саркоїдозу III стадії враховувати ключові клінічні та рентгенологічні критерії – гострий і підгострий початок туберкульозу з вираженим синдромом інтоксикації та, як правило, малосимптомний перебіг саркоїдозу; переважно вузликовий патерн дисемінації при саркоїдозі з розподілом найчастіше в передніх і зовнішніх сегментах легень і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно в задніх сегментах при туберкульозі; позитивну чи різко позитивну реакцію до туберкуліну у хворих на туберкульоз і зазвичай негативну або слабо позитивну туберкулінову реакцію при саркоїдозі;

2. У лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії рекомендується застосування схеми, розробленої за участю автора та включеної до Уніфікованого протоколу «Саркоїдоз», у відповідності з якою пацієнту призначається метілпреднізолон в дозі 0,4 мг/кг маси тіла упродовж 4 тижнів (для пацієнта масою 60 кг доза препарату становитиме 24 мг на добу). Потім дозу знижують упродовж 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона становила 0,2 мг/кг. За 3 місяці від початку лікування при позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, упродовж наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борисов, С. Е. Лечение саркоидоза [Текст] / С. Е. Борисов, Е. А. Купавцева // Сборник научных трудов, посвящённый 80-летию института. – Москва: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, 1998. – С. 62–68.
2. Бородин, Г. Л. Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь [Текст] / Г. Л. Бородин // Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – Москва : Издательство БИНОМ, 2003. – С. 340.
3. Визель, А. А. Саркоидоз [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология: Национальное руководство под ред. А. Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР–Media, 2009. – С. 681–695.
4. Визель, А. А. Саркоидоз: обзор работ последних лет [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 83–89.
5. Визель, А. А. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза [Текст] / А. А. Визель, И. Н. Сафин, А. Г. Скрипина // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера, 2010. С.88–97.
6. Визель, И. Ю. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике из ведения (мультицентровый анализ) [Текст] / И. Ю. Визель, Е. И. Шмелев, О. П. Баранова и др. // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 29–33.
7. Воронков, Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов в таблицах и схемах [Текст] / Л. Г. Воронков // К.: ТОВ «Инфо–Ф», 2002. – 136 с.
8. Гаврисюк, В. К. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк // Медична газета «Здоров'я України»: тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія». – 2010. – № 2 (червень). – С. 29–31.
9. Дмитриева, Л. И. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики [Текст] / Л. И. Дмитриева,

И. Э. Степанян // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 4. – С. 33–39.

10. Дмитриева, Л. И. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания [Текст] / Л. И. Дмитриева, А. Т. Сигаев, Р. Г. Романов // Пробл. туб. – 2001. – № 2. – С. 56–61.

11. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Электронный ресурс] / Компания Эвиденс. Режим доступа: <http://www.therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>

12. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.

13. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство [Текст] / Под ред. Н.А. Мухина. – Москва: Литтерра, 2007. – 432 с.

14. Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності [Текст] / К., 2006. – 20 с.

15. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2001. – 408 с.

16. Нефедов, В. Б. Значение бронхоспазма в развитии бронхиальной обструкции при заболеваниях лёгких [Текст] / В. Б. Нефедов, Е. А. Шергина, Л. А. Попова, Т. П. Соколова // Пробл. туб. – 2001. – № 2. – С. 37–40.

17. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А. А. Новик, Т. И. Ионова – Санкт-Петербург: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 315 с.

18. Облогина, Л. И. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, течение [Текст] / Л. И. Облогина, Р. А. Назарычева, Н. Н. Быкова // Пульмонология, 2000. – Приложение. – 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. – Реф. № 445. – С. 122.

19. Озерова, Л. В. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение [Текст] / Л. В. Озерова // Пробл. туб. – 1995. – № 4. – С. 51–54.

20. Поддубный А.Ф., Ерохина Л.Н. Клинико–рентгенологические проявления внутригрудных форм саркоидоза [Текст] / А. Ф. Поддубный, Л. Н. Ерохина // Пробл. туб. – 1982. – № 4. – С. 70–72.
21. Самцов, А. В. Саркоидоз [Текст] / А. В. Самцов, М. М. Илькович, Н. С. Потекаев. – Санкт–Петербург: «Невский диалект», 2001. – 158 с.
22. Саркоїдоз. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (проект) [Електронний ресурс] / Мультидисциплінарна робоча група. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html
23. Саркоидоз: Монографія [Текст] / под ред. А. А. Визеля. Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии А. Г. Чучалин. – Москва: Атмосфера, 2010. – 416 с.
24. Сенкевич, Н. Ю. Четыре вопроса о качестве жизни [Текст] / Н. Ю. Сенкевич, Ф. М. Ханова, К. В. Сафрігін // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – № 4. – С. 26–28.
25. Теряева, М. В. Клинико–рентгено–эндоскопические сопоставления при синдроме Лефгрена у больных внутригрудным саркоидозом [Текст] / М. В. Теряева, Э. И. Альтман // Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких. Под ред. В. Н.Адамовича – Москва, 1988. – С. 19–27.
26. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика саркоидоза [Текст] / И. Е. Тюрин, И. А. Соколина, А. А. Визель // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера, 2010. С.98–120.
27. Тюхтин, Н. С. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом [Текст] / Н. С. Тюхтин, М. Ф. Ушакова, Н. А. Стогова, Л. Н. Гришаева // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2002. – № 10. – С. 14–18.
28. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
29. Фещенко, Ю. І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя в Україні. Досвід застосування у хворих на бронхіальну

астму [Текст] / Ю. І. Фещенко, Ю. М. Мостовой, Ю. В. Бабійчук // Укр. пульмонол. журн. – 2002. – № 3. – С. 9–11.

30. Фещенко, Ю. І. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. М. Процик, Ю. О. Чередник // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 3 – С. 5–10.

31. Хофер, М. Рентгенологическое исследование грудной клетки. Практическое руководство [Текст] / М. Хофер. – Москва: Мед. лит, 2008. – 224 с.

32. Черняев, А. Л. Патологическая анатомия саркоидоза [Текст] / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова, И. П. Соловьева // Саркоидоз: монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера, 2010. – С. 66–79.

33. Чучалин, А. Г. Лечение саркоидоза [Текст] / А. Г. Чучалин, А. А. Визель, С. Е. Борисов и др. // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера, 2010. – С. 349–359.

34. Шмелев, Е. И. Саркоидоз [Текст] / Е. И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 2. – С. 3–10.

35. Шмелев, Е. И. Дифференциальная диагностика саркоидоза [Текст] / Е. И. Шмелев // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера, 2010. С. 312–321.

36. Abehsera, M. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function [Text] / M. Abehsera, D. Valeyre, P. Grenier et al. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2000 – Vol. 174(6). – P. 1751–1757.

37. Abul, A. Clinical patterns of diffuse parenchymal lung disease in Kuwait: a prospective study [Text] / A. Abul, B. O. Onadeko, M. E. Khadadah et al. // Med. Princ. Pract. – 2004. – Vol. 13, № 2. – P. 78–83.

38. ACCESS Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) [Текст] / ACCESS Research Group // J. Clin. Epidemiol. – 1999. – Vol. 52. – P. 1173–1186.

39. Ainslie, G. M. The clinical spectrum and natural history of pulmonary sarcoidosis in Southern Africa [Text] / G. M. Ainslie, E. D. Bateman // Abstract

book of 7th WASOG Congress in Stockholm, June 16–19 2002. – Abstr. № 20.

40. Amoli, K. Sarcoidosis in Iran, A Study of 253 cases [Text] / K. Amoli // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 21.

41. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 788–824.

42. Anantham, D. Sarcoidosis in Singapore: epidemiology, clinical presentation and ethnic differences [Text] / D. Anantham, S. J. Ong, K. L. Chuah et al. // Respiriology. – 2007. – Vol. 12 (3). – P. 355–360.

43. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.

44. Baughman, R. P. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, A. S. Teirstein, M. A. Judson et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164 (10). – P. 1885–1889.

45. Baughman, R. P. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. C. Iannuzzi, E. E. Lower et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2002. – Vol. 19. – P. 198–204.

46. Baughman, R. P. Therapy for sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, E. E. Lower // European Respiratory Monograph. – ERS Journal Ltd, 2005. – P. 301–315.

47. Baughman, R. P. Treatment of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, U. Costabel, R. M. du Bois // Clin. Chest. Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 533–548.

48. Baughman, R. P. A concise review of pulmonary sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, D. A. Culver, M. A. Judson // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183(5). – P. 573–581.

49. Beegle, S. H. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review [Text] / S. H. Beegle, K. Barba, R. Gobunsuy, M. A. Judson // Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Vol. 7. – P. 325–338.

50. Bratkovskis, M. Epidemiology of Sarcoidosis and Tuberculosis in

Latvia, common parallels [Text] / M. Bratkovskis, I. Barzdina, M. Melgaile // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 19.

51. Brauner, M. W. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility [Text] / M. W. Brauner, S. Lenoir, P. Grenier et al. // Radiology. – 1992. – Vol. 182. – P. 349–354.

52. Brennan, N. J. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population [Text] / N. J. Brennan, P. Crean, J. P. Long et al. // Thorax. – 1984. – Vol. 39, № 1. – P. 14–18.

53. Burke, R. R. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage [Text] / R. R. Burke, B. A. Rybicki, D. S. Rao // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 31(4). – P. 474–484.

54. Burns, A. M. Etanercept–induced cutaneous and pulmonary sarcoid–like granulomas resolving with adalimumab [Text] / A. M. Burns, P. J. Green, S. Pasternak // J. Cutan. Pathol. – 2012. – Vol. 39(2). – P. 289–293.

55. Byg, K. E. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry–based incidence study comprising 5536 patients [Text] / K. E. Byg, N. Milman, S. Hansen et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2003. – Vol. 20 (1). – P. 46–52.

56. Carter, R. 6–minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patient With COPD [Text] / R. Carter, D. B. Holiday, C. Nwasuruba // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 1408–1415.

57. Coker, R. K. Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis [Text] / R. K. Coker // Drugs. – 2007. – Vol. 67. – P. 1139–1147.

58. Conron, M. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications [Text] / M. Conron, C. Young, H. L. Beynon // Rheumatology (Oxford). – 2000. – Vol. 39. – № 7. – P. 707–713.

59. Costabel, U. Sensitivity and specificity of BAL finding in sarcoidosis [Text] / U. Costabel, A. W. Zaiss, J. Guzman // Scand. J. Respir. Dis. – 1992. –

Vol. 9. – P. 211–214.

60. Costabel, U. Sarcoidosis: clinical update [Text] / U. Costabel // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18, Suppl. 32. – P. 56s–68s.

61. Costabel, U. Diagnostic approach to sarcoidosis [Text] / U. Costabel, J. Guzman, M. Drent // European Respiratory Monograph. – ERS Journal Ltd, 2005. – P. 259–264.

62. Cozier, Y. C. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study et. al. // Y. C. Cozier, J. S. Berman, J. R. Palmer et. al. // Chest. – 2011. – Vol. 139. – P. 144–150.

63. Cremers, J.P. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide [Text] / J. P. Cremers, M. Drent, A. Bast et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2013. – Vol. 19. – P. 545–561).

64. Denys, B. G. Steroid-resistant sarcoidosis: Is antagonism of TNF-alpha the answer? [Text] / B. G. Denys, Y. Bogaerts, K. L. Coenegrachts et al. // Clin. Sci Lond. – 2007. – Vol. 112. – P. 281–289.

65. Deubelbeiss, U. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors [Text] / U. Deubelbeiss, A. Gemperli, C. Schindler et al. // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35 (5). – P. 1088–1097.

66. Djuric, B. Sarcoidosis in Eastern Europe [Text] / B. Djuric // Sarcoidosis. – 1985. – Vol. 2 (1). – P. 35–37.

67. Drent, M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach [Text] / M. Drent // Eur. J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 217–220.

68. Duncan, M. E. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England [Text] / M. E. Duncan, M. J. Goldacre // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16 (1). – P. 38–42.

69. Edmondstone, W. M. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London [Text] / W. M. Edmondstone, A. G. Wilson // Brit. J. Dis. Chest. – 1985. – Vol. 79 (1). – P. 27–36.

70. English, S. The effect of long term low dose azithromycin on symptoms and lung function in pulmonary sarcoidosis [Text] / S. English, B. Choo-Kang, F. Menzies et al. // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32 (Suppl. 52). – Ref. 3174.

71. Enright, P. L. The six-minute walk test [Text] / P. L. Enright // *Respir. Care.* – 2003. – Vol. 48, № 8. – P. 783–785.

72. Erdal, B. S. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population [Text] / B. S. Erdal, B. D. Clymer, V. O. Yildiz et. al. // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106 (6). – P. 893–899.

73. Fite, E. Registry of sarcoidosis in an area from Catalonia (Spain): 2000–2001 [Text] / E. Fite, J. M. Alsina, J. Oriol et al. // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002.* – Abstr. № 28.

74. Gaidamoniene, D. Permanent of sarcoidosis supervision in Lithuania [Text] / D. Gaidamoniene, R. Krikstopaityte, E. Davidaviciene et al. // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002.* – Abstr. N 26.

75. Gillman, A. Sarcoidosis in Australia [Text] / A. Gillman, C. Streinfort // *Intern. Med.* – 2007. – Vol. 37 (6). – P. 356–359.

76. Gottlieb, J. E. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy [Text] / J. E. Gottlieb, H. L. Israel, R. M. Steiner et al. // *Chest.* – 1997. – Vol. 111(3). – P. 623–631.

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

78. Grutters, J. C. Corticosteroid treatment in sarcoidosis [Text] / J. C. Grutters, J. M. van den Bosch // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28(3). – P. 627–636.

79. Gupta, D. Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India [Text] / D. Gupta, A. D. Singh, R. Agarwal et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2010. – Vol. 27 (1). – P. 19–26.

80. Gurkan, O.U. Sarcoidosis in Turkey: 1954–2000 [Text] / O. U. Gurkan, G. Celik, O. Kumbasar, A. Kaya, D. Alper // *Ann. Saudi Med.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 36–39.

81. Hamada, K. Bone mineral density and vitamin D in patients with sarcoidosis [Text] / K. Hamada, S. Nagai, T. Tsutsumi, T. Izumi // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol.16. – № 2. – P. 219–223.

82. Hamada, K. Serum concentrations of ionized calcium reflect renal function in patients with sarcoidosis [Text] / K. Hamada, S. Nagai, M. Shigematsu et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2002. – Vol. 19. – P. 71–77.

83. Hariparsad, D. Serum angiotensin–converting enzyme estimation and the Kveim–Siltzbach test in sarcoidosis [Text] / D. Hariparsad, M. A. Omar, A. I. Bhigjee, N. L. Pillay // *S. Afr. Med. J.* – 1982. – Vol. 61. – P. 620–621.

84. Hennebicque, A. S. CT findings in severe thoracic sarcoidosis [Text] / A. S. Hennebicque, H. Nunes, P. Y. Brillet et al. // *Eur. Radiol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 23–30.

85. Herraiez Ortega, I. The “sarcoid cluster sign”: a new sign in high resolution chest CT (in Spanish) [Text] / I. Herraiez Ortega [et al.] // *Radiologia.* – 2009. – Vol. 51 (5). – P. 495–499.

86. Hosoda, Y. Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. A review of a series of studies in a Japanese work population (1941–1996) and the general population (1959–1984) [Text] / Y. Hosoda, S. Sasagawa, T. Yamaguchi // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2004. – Vol. 21, № 2. – P. 85–93.

87. Hostettler, K. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow–up study [Text] / K. Hostettler, F. Baty, U. Studler et al. // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32 (Suppl. 52). – Ref. 3175.

88. Hubner, M. Value of s–ACE in the follow up of patients with sarcoidosis [Text] / M. Hubner, P. Errhal, W. Pohl, F. Kummer // *Eur. Resp. J.* – 2002. – Vol. 20. – Suppl. 38. – Ref. P2754. – P. 434s.

89. Hunninghake, G. W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis [Text] / G. W. Hunninghake et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16. – P. 149–173.

90. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in

collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [Text] / A. U. Wells [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – v.1–v.58.

91. Ionita, D. Airflow limitation in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis [Text] / D. Ionita, N. Bisca, R. Nemes et al. // *Europ. Resp. J.* – 2002. – Vol. 20. – Suppl. 38. – P. 299s.

92. Jindal, S. K. Practical issues and challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis [Text] / *Drug*. – 2007. – Vol. 67. – P. 17–26.

93. Johns, C. J. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications [Text] / C. J. Johns, S. A. Schonfeld, P. P. Scott et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1986. – Vol. 465. – P. 702–712.

94. Judson M. A. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial [Text] / M. A. Judson, R. P. Baughman, U. Costabel et al. // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1189–1196.

95. Judson, M. A. The treatment of pulmonary sarcoidosis [Text] / M. A. Judson // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106(10). – P. 1351–1361.

96. Karakatsani, A. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece [Text] / A. Karakatsani, D. Papakosta, A. Rapti et. al. // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103 (8). – P. 1122–1129.

97. Kim, D. S. Sarcoidosis in Korea: report of the Second Nationwide Survey [Text] / D. S. Kim // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2001. – Vol. 18 (2). – P. 176–180.

98. Kolek, V. Epidemiological study on sarcoidosis in Moravia and Silesia [Text] / V. Kolek // *Sarcoidosis*. – 1994. – Vol. 11 (2). – P. 110–112.

99. Kurata, A. Hygiene hypothesis: why south/north geographical differences in prevalence of asthma and sarcoidosis [Text] / A. Kurata // *Med. Hypotheses*. – 2012. – Vol. 79 (3). – P. 363–364.

100. Lazar, C. A. Treatment of sarcoidosis [Text] / C. A. Lazar, D. A.

Culver // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 501–518.

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

102. Lin, Y. H. Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph and diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis [Text] / Y. H. Lin, P. L. Haslam, M. Turner–Warwick // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2004. – Vol. 21. – P. 147–151.

103. Llopis, F. Small airways disease in sarcoidosis [Text] / F. Llopis, J. Mana, A. Mayol, P. Romero // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 66.

104. Loddenkemper, R. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis –results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group [Text] / R. Loddenkemper, A. Kloppenborg, N. Schoenfeld et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1998. – Vol. 15, № 2. – P. 178–182.

105. Lynch, J. P. Pulmonary sarcoidosis [Text] / J. P. Lynch, E. A. Kazerooni, S. E. Gay // *Clin. Chest Med.* – 1997. – Vol. 18. – P. 755–785.

106. Lynch 3rd, J. P. Computed tomographic scanning in sarcoidosis [Text] / J. P. Lynch 3rd // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 24. – P. 393–418.

107. Magkanas, E. Pulmonary sarcoidosis: Correlation of expiratory high–resolution CT findings with inspiratory patterns and pulmonary function tests [Text] / E. Magkanas, A. Voloudaki, D. Bouros et al. // *Acta. Radiol.* – 2001. – Vol. 42, № 5. – P. 494–501.

108. Mana, J. Sarcoidosis in Spain [Text] / J. Mana, F. Badrinas, J. Morera et al. // *Sarcoidosis.* – 1992. – Vol. 9 (2). – P. 118–122.

109. Mana, J. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis [Text] / J. Mana, A. S. Teirstein, D. S. Mendelson et al. // *Thorax.* – 1995. – Vol. 50. – P. 1264–1266.

110. Marin, J. M. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation,

breathlessness, and exercise performance during the 6-minute walk test in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. M. Marin, S. J. Carriso, M. Gascon // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1395–1399.

111. McGrath, D. S. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK [Text] / D. S. McGrath, Z. Daniil, P. Foley et al. // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, № 9. – P. 751–754.

112. McGrath, D. Efficacy, safety and tolerability of 3M HFA-134a beclomethasone dipropionate in pulmonary sarcoidosis [Text] / D. McGrath, A. U. Wells, S. R. Desai et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. A495

113. Menestrina, F. Transbronchial biopsy in sarcoidosis: the role immunohistochemical analysis for granuloma detection [Text] / F. Menestrina, M. Lestrani, A. Mombello et al. // *Sarcoidosis.* – 1992. – Vol. 9. – P. 95–100.

114. Mihailovic-Vucinic V. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis [Text] / V. Mihailovic-Vucinic, V. Zugic, J. Videnovic-Ivanov // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 436–441.

115. Milman, N. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture [Text] / N. Milman, O. Selroos // *Sarcoidosis.* – 1990. – Vol. 7 (1). – P. 50–57.

116. Moffat M. An exploration of coping strategies and quality of life in sarcoidosis patients [Text] / M. Moffat, J. Cleland, X. Qi, O. Dempsey // *Europ. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32 (Suppl. 52). – Ref. P3449.

117. Möller, D. R. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view [Text] / D. R. Möller // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 253. – P. 31–40.

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

119. Muller, N. L. Ground-glass attenuation, nodules, alveolitis, and sarcoid granulomas [Text] / N. L. Muller, R. R. Miller // *Radiology.* – 1993. – Vol. 189. – P. 31–32.

120. Murdoch, J. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination [Text] / J. Murdoch, N. L. Muller // *Am. J. Roentgenol.* – 1992. – Vol. 159. – P. 473–477.
121. Musellim, B. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis [Text] / B. Musellim, O. O. Kumbasar, G. Ongen et. al. // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103 (6). – P. 907–912.
122. Nassif, X. Familial sarcoidosis. Apropos of 22 families [Text] / X. Nassif, D. Valeyre, A. Loiseau, J. P. Battesti // *Ann. Med. Interne. (Paris).* – 1985. – Vol. 136, № 8. – P. 611–614.
123. Nicholson, T. T. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996–2005 [Text] / T. T. Nicholson, B. J. Plant, M. T. Henry et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2010. – Vol. 27 (2). – P. 111–120.
124. Nishimura, K. CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis [Text] / K. Nishimura, H. Itoh, M. Kitaichi et al. // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 1995. – Vol. 16. – P. 361–370.
125. Paramothayan, S Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review [Text] / S. Paramothayan, P. W. Jones // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1301–1307.
126. Paramothayan, S. Treatments for pulmonary sarcoidosis [Text] / S. Paramothayan, T. Lasserson // *Respiratory Medicine.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1–9.
127. Pesut, D. The role of central registry in control and research of sarcoidosis in Serbia and Montenegro [Text] / D. Pesut // *Med. Pregl.* – 2005. – Vol. 58, Suppl. 1. – P. 7–10.
128. Perng, R. P. Sarcoidosis among Chinese in Taiwan [Text] / R. P. Perng, J. H. Chen, W. C. Hsieh // *J. Formos. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 96 (9). – P. 697–699.
129. Pietinalho, A. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study [Text] / A. Pietinalho, Y. Hiraga, Y. Hosoda et al. // *Sarcoidosis.* – 1995. – Vol. 12 (1). – P. 61–67.

130. Pietinalho, A., Ohmichi M., Hirasawa M. et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan – a comparative study [Text] / A. Pietinalho, M. Ohmichi, M. Hirasawa et al. // *Respir. Med.* – 1999. – Vol. 93, № 6. – P. 408–412.
131. Poletti, V. Pathology [Text] / V. Poletti, G. Gasoni, M. Chilosi // *Sarcoidosis. Eur. Respir. Monograph.* – 2005. – Vol. 32. – P. 82–91.
132. Poulain, M. 6 – Minute Walk Testing Is More Sensitive Than Maximal Incremental Cycle Testing for Detecting Oxygen Desaturation in Patients With COPD [Text] / M. Poulain, F. Durand, B. Palomba // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 1401–1407.
133. Pujol Olivares, X. Sarcoidosis and hypopituitarism [Text] / X. Pujol Olivares [et al.] // *Aten. Primaria.* – 2003. – Vol. 32, № 2. – P.122–123.
134. Rapti, A. The profile of sarcoidosis in Greece. A multicenter study [Text] / A. Rapti, E. Katsouda, D. Papakosta et al. // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002.* – Abstr. № 27.
135. Reich, J. M. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy [Text] / J. M. Reich // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 32–39.
136. Remy-Jardin, M. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment [Text] / M. Remy-Jardin, F. Giraud, J. Remy et al. // *Radiology.* – 1994. – Vol. 191. – P. 675–680.
137. Renner, R. R. Sarcoidosis in husband and wife [Text] / R. R. Renner, M. Lahiri, A. J. Bragoli // *N. Y. State. J. Med.* – 1977. – Vol. 77, № 1. – P. 118–119.
138. Riera, S. H. Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life [Text] / S. H. Riera, M. T. Rubio, O. F. Ruiz // *Chest.* – 2001. – Vol. 120, № 3. – P. 748–756.
139. Roelandt, M. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD,

VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding [Text] / M. Roelandt, M. Demedts, W. Callebaut // *Acta Clin. Belg.* – 1995. – Vol. 50 (5). – P. 260–268.

140. Rossman, M. D. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis [Text] / M. D. Rossman, L. S. Newman, R. P. Baughman et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2006. – Vol. 23. – P. 201–208.

141. Rottoli, P. Retrospective study of sarcoidosis at onset [Text] / P. Rottoli, A. Fossi, P. M. Olia et al. // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 29.

142. Rybicki, B. A. Familial risk ratio of sarcoidosis in African–American sibs and parents [Text] / B. A. Rybicki, K. L. Kirkey, M. Major et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153, № 2. – P.188–193.

143. Sahoo, D. H. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis [Text] / D. H. Sahoo, D. Bandyopadhyay, M. Xu et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38(5). – P. 1145–1150.

144. Samman, Y. Sarcoidosis in the western region of Saudi Arabia [Text] / Y. Samman, M. Ibrahim, S. Wali // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 215–218.

145. Schutt, A. C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study [Text] / A. C. Schutt, W. M. Bullington, M. A. Judson // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104(5). – P. 717–723.

146. Schweisfurth, H. How are interstitial lung diseases diagnosed in Germany? [Text] / H. Schweisfurth, C. Kieslich, N. Satake et al. // *Pneumologie.* – 2003. – Vol. 57, № 7. – P. 373–382.

147. Shah, A. Sarcoidosis: A review of 77 Indian patients [Text] / A. Shah, R. Bhagat, A. K. Agarwal et al. // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 23.

148. Sider, L. Hilar and mediastinal adenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography [Text] / L. Sider, E. S. Jr. Horton // *J. Thorac Imaging.* –

1990. – Vol. 5. – P. 77–80.

149. Sodhi, M. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis [Text] / M. Sodhi, K. Pearson, E. S. White, D. A. Culver // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103(2). – P. 268–273.

150. Sorensen, P.G. The clinical spectrum of sarcoidosis in Herning [Text] / P. G. Sorensen, J. Mortensen, P. Tauris // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002.* – Abstr. № 22.

151. Statement on sarcoidosis [Text] / Joint Statement of the ATS/ERS/WASOG // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999 – Vol. 160. – P. 736–755.

152. Strausz, J. A Sarcoidosis epidemiologioli helyzette Megiarszogen [Text] / J. A. Strausz, E. Zaray // *Pneumonol. Lung.* – 1987. – Vol. 70, № 12. – P. 531–537.

153. Swigris, J. J. Sarcoidosis–related mortality in the United States from 1988 to 2007 [Text] / J. J. Swigris, A. L. Olson, T. J. Huie et. al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183 (11). – P. 1524–1530.

154. Tanoue, L. T. Systemic Sarcoidosis [Text] / L. T. Tanoue, J. A. Elias // *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Seventh edition.* Edited by J. D. Crapo et al., 2004. – P. 539–562.

155. Tazi, A. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph [Text] / A. Tazi, T. Desfemmes–Baleyte, P. Soler // *Thorax.* – 1994. – Vol. 49. – P. 793–797.

156. Thomeer, M. Epidemiology of sarcoidosis [Text] / M. Thomeer, M. Demedts, W. Wuyts // *European Respiratory Monograph.* – ERS Journal Ltd, 2005. – P. 13–22.

157. Tinelli, C. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four–year report [Text] / C. Tinelli, A. De Silvestri, L. Richeldi et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2005. – Vol. 22. Suppl. 1. – P. s4–s8.

158. Trisolini, R. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis [Text] / R. Trisolini [et al.] // *Sarcoidosis*

Vasc. Diffuse Lung Dis. –2004. – Vol. 21. – P. 151–157.

159. Valeyre, D. Epidemiology of interstitial lung diseases [Text] / D. Valeyre, O. Freynet, G. Dion et al. // Presse Med. – 2010. – Vol. 39 (1). – P. 53–59.

160. Vucinic, V. M. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review [Text] / V. M. Vucinic // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 470–476.

161. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual [Text] / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass. – 1994.

162. Wells, A. U. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards [Text] / A. U. Wells, N. Hirani et al. // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. v1–v58.

163. Wu, J.J. Sarcoidosis [Text] / J. J. Wu, K. R. Schiff // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 70, № 2. – P. 312–322.

164. Yazaki, Y. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone [Text] / Y. Yazaki, M. Isobe, M. Hiroe et al. // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 1006–1010.

165. Yigla, M. Sarcoidosis in northern Israel; clinical characteristics of 120 patients [Text] / M. Yigla, N. Badarna–Abu–Ria, N. Tov et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2002. – Vol. 19 (3). – P. 220–226.

166. Zugic, V. The effect of prednisone treatment on lung function test parameters in patients with chronic sarcoidosis [Text] / V. Zugic, V. Vucinic, J. Ivanov // Eur. Resp. J. – 2002. – Vol. 20. – Suppl. 38. — Ref. P2748. – P. 433s.

167. Zwisghenberger, J. B. Mediastinal transthoracic needle and core biopsy: Should it replace medianoscopy? [Text] / J. B. Zwisghenberger [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1165–1170.