

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГУМЕНЮК ГАЛИНА ЛЬВІВНА

УДК:616.24-002.582-036.22-07-085.001.5(477)

**САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В УКРАЇНІ:
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СТРУКТУРА, СЕМІОТИКА, АЛГОРИТМИ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор

Гаврисюк Володимир Костянтинівич,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
завідувач клініко-функціонального відділення

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Басанець Анжела Володимирівна,

Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України»,
завідувач відділу професійної патології

доктор медичних наук, професор

Конопкіна Людмила Іванівна,

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1

доктор медичних наук, професор

Свінцицький Анатолій Станіславович,

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист відбудеться «29» травня 2017 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «27» квітня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Саркоїдоз зустрічається у всіх країнах світу, серед представників усіх рас та етнічних груп, у чоловіків і жінок переважно молодого та середнього віку, але може спостерігатися у дітей та літніх людей (Фещенко Ю. І. та співавт., 2006; Гаврисюк В. К. та співавт., 2014; Judson M. A. et al., 2012; Vaughan R. P. et al., 2014; Sharma O. P. et al., 2014).

При саркоїдозі вражаються всі без винятку органи й системи, у зв'язку з чим проблема його діагностики і терапії має мультидисциплінарний характер. Однак враховуючи те, що ураження легень і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів зустрічається в 95 % випадків і має специфічні епідеміологічні та клінічні особливості, саркоїдоз органів дихання умовно розглядається як окрема форма захворювання, що має індивідуальні коди в Міжнародній класифікації хвороб (Judson M. A. et al., 2014).

У більшості країн світу саркоїдоз із ураженням паренхіми легень займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легенів (ІЗЛ) (Tinelli C. et al., 2005; Valeyre D. et al., 2010). Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення в рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. (Илькович М. М., Кокосов А. Н., 2005). З 70-х років минулого сторіччя спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих (Duncan M. E. et al., 2012; Erdal B. S. et al., 2012).

В Україні епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання до теперішнього часу не проводилися. У зв'язку з цим не встановлені рівні захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих залежно від форми й стадії захворювання, не встановлена частота екстрапульмональних уражень.

Відомості про віддалені результати лікування хворих на саркоїдоз, частоту і причини рецидивів, випадків прогресування на фоні лікування, грубих залишкових змін у легенях наведені у поодиноких літературних повідомленнях (Костина З. И. и соавт., 1995; Gottlieb J. E. et al., 1997), у зв'язку з чим захворювання іноді помилково називають доброякісним гранульоматозом. Разом з тим відомо, що у 5–10,0 % випадків саркоїдоз із ураженням паренхіми легень завершується поширеним пневмосклерозом з розвитком тяжкої респіраторної недостатності (Илькович М. М., Кокосов А. Н., 2005).

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) було прийнято міжнародну угоду з діагностики та лікування саркоїдозу. Положення «Statement on Sarcoidosis» передбачає обов'язкову верифікацію саркоїдозу органів дихання за допомогою біопсії легені. Положення було прийнято в 1999 році, коли можливості комп'ютерної томографії (КТ) були дуже обмежені. На даний час багатозрізова КТ за результатом морфологічної діагностики патологічних змін у легенях успішно конкурує з патогістологічними методами. У зв'язку з цим значно звужені показання до проведення біопсії легені і медіастинальних лімфовузлів при багатьох ІЗЛ.

У літературі описані КТ-патерни саркоїдозного ураження паренхіми легень (Тюрин И. Е. и соавт., 2010; Veltkamp M., Grutters J. C., 2014), разом з тим відсутні відомості про частоту класичних і атипичних ознак саркоїдозу при різних стадіях захворювання, не розроблений алгоритм променевої діагностики саркоїдозу.

Незважаючи на те, що гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу і є одним із показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії (Sharma O. P., 2014), дотепер немає достовірних даних щодо її діагностичного й прогностичного значення.

У літературі відсутні відомості про алгоритми діагностики саркоїдозу на різних етапах надання медичної допомоги, потребують подальшої розробки принципи диференційної діагностики саркоїдозу органів дихання, особливо за наявності атипичних проявів захворювання.

Згідно з Положенням із саркоїдозу, необхідність призначення протизапальної терапії, вибір препарату і його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких показань для призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози глюкокортикостероїдів (ГКС) і терміни лікування представлені в досить широкому діапазоні. Це значною мірою пов'язано з відсутністю об'єктивних критеріїв регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозного ураження легень. Можливості КТ легень у даний час досить точно оцінюють динаміку патологічного процесу, що є передумовою для розробки об'єктивних показань до диференційованого призначення й вибору оптимальних доз та режимів ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

У зв'язку з відсутністю методичних розробок, в Україні практично не застосовуються цитотоксичні засоби (метотрексат, азатиоприн) у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання, резистентних до ГКС, або за наявності протипоказань до ГКС-терапії.

Відсутність надійних критеріїв прогнозування ефективності терапії обумовлює актуальність розробки алгоритму лікування хворих на саркоїдоз органів дихання в залежності від характеру перебігу захворювання в процесі лікування і, насамперед, з урахуванням випадків резистентності до ГКС-терапії.

Усе вищевикладене обумовило необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

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» (№ державної реєстрації 0113U000260), що виконувалась в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Мета дослідження: вивчити захворюваність та поширеність, структуру і семіотику саркоїдозу органів дихання в Україні, розробити оптимальні алгоритми виявлення та лікування хворих.

Завдання дослідження:

1. Вивчити захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання в південному й північному регіонах України.

2. Дослідити структуру саркоїдозу органів дихання за статтю та віком хворих, клінічними варіантами перебігу і стадіями, оцінити характер і частоту незадовільних результатів лікування за даними ретроспективного дослідження.

3. Провести порівняльне обстеження осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання II і III стадії з різним перебігом і наслідками захворювання, визначити найбільш ймовірні причини несприятливого перебігу хвороби і незадовільних результатів терапії.

4. Вивчити клінічні прояви, КТ-семіотику, порушення легеневої вентиляції, дифузії, газового складу крові у хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень.

5. Вивчити частоту й ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень, визначити її значення в оцінці прогнозу перебігу захворювання.

6. З урахуванням результатів аналізу діагностичних помилок за даними ретроспективного дослідження, характеру та частоти атипових проявів саркоїдозу за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) розробити принципи диференційної діагностики саркоїдозу органів дихання.

7. На основі оцінки клінічної семіотики, можливостей рентгенографії та КТВРЗ, функціональних методів дослідження розробити алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

8. Вивчити частоту спонтанної регресії та прогресування саркоїдозу легень із безсимптомним дебютом, результати лікування хворих із клінічними проявами, розробити показання та оптимальні режими ГКС-терапії хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

9. Вивчити перспективи застосування метотрексату у хворих з резистентністю до ГКС-терапії або з наявністю протипоказань до її призначення.

10. Розробити алгоритм лікування хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

Об'єкт дослідження: саркоїдоз органів дихання.

Предмет дослідження: захворюваність та поширеність саркоїдозу, його структура, віддалені результати терапії, причини неуспішного лікування, клінічна та радіологічна семіотика, порушення функції газообміну, гіперкальціємія, шляхи підвищення ефективності діагностики, диференційної діагностики та терапії.

Методи дослідження: епідеміологічні, ретроспективний аналіз клінічних, рентгенологічних і функціональних даних; клінічні, рентгенографія та комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, комп'ютерна денситометрія паренхіми легень, бодіплетизмографія, вивчення дифузійної здатності легень, аналіз газового складу крові, визначення іонізованого кальцію в крові, математичні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше досліджено показники епідеміології та структури саркоїдозу органів дихання в Україні, вивчені віддалені результати лікування хворих.

Проведено аналіз причин неуспішного лікування, серед яких основне значення має помилковий діагноз дисемінованого туберкульозу легень у хворих на саркоїдоз III стадії, а також невідповідність якості специфічної терапії сучасним стандартам.

Уперше досліджена частота класичних (високоспецифічних) і атипичних КТ-проявів саркоїдозу з ураженням паренхіми легень. У результаті встановлено, що наявні класичні КТ-симптоми в різному поєднанні дають змогу упевнено встановити діагноз в середньому у 97 % хворих, в 3 % випадків верифікація діагнозу потребує проведення трансбронхіальної або хірургічної біопсії легені.

На відміну від існуючих уявлень про роль гіперкальціємії в прогнозі перебігу захворювання, у роботі встановлено, що частота й ступінь гіперкальціємії не залежить від щільності дисемінації, характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні. Отримані результати дають підставу рекомендувати виключення гіперкальціємії з переліку показань до проведення ГКС-терапії при черговому перегляді Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

У дисертації доведена помилковість вичікувальної тактики ведення хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним дебютом у розрахунку на спонтанну регресію. Висока (25 %) частота прогресування саркоїдозу легень при відсутності протизапального лікування свідчить про необхідність невідкладного призначення ГКС-терапії на першому візиті незалежно від наявності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Уперше вивчено можливості комп'ютерної денситометрії паренхіми легень у підвищенні точності визначення таких варіантів перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування, на основі денситометрії розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих.

Практичне значення отриманих результатів. З метою підвищення якості діагностики саркоїдозу органів дихання рекомендується використання діагностичного алгоритму, заснованого на врахуванні клінічних симптомів, функціональних, лабораторних показників і високоспецифічних радіологічних ознак. Алгоритм розроблений для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги та включений в Уніфікований клінічний протокол «Саркоїдоз».

Розроблено критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії і лімфаденопатій при лімфопроліферативних захворюваннях і туберкульозному бронхоаденіті, клінічні та рентгенологічні критерії диференційної діагностики саркоїдозу III стадії і дисемінованого туберкульозу легень. З метою впровадження їх у практику опубліковано методичний посібник «Діагностика саркоїдозу органів дихання» (м. Київ, 2014).

У дисертаційній роботі апробована і рекомендована для впровадження в практику уніфікована схема ГКС-терапії з використанням метилпреднізолону.

Для об'єктивної оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз розроблений спосіб, заснований на аналізі результатів денситометрії паренхіми легень як додаткового методу оцінки даних КТ (патент України на корисну модель «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії системними кортикостероїдами»).

У лікуванні хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень рекомендується застосування алгоритму лікування, розробленого з урахуванням показань і режимів терапії препаратами першої та другої лінії, заснованого на

об'єктивній оцінці динаміки перебігу захворювання з використанням методу комп'ютерної денситометрії паренхіми.

У 2014 році опубліковані розроблені за участю автора Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Саркоїдоз» і Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київської міської клінічної лікарні № 3, Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Комунальної установи «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», у навчально-методичну роботу кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України, кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

За результатами дисертаційної роботи виданий методичний посібник «Діагностика саркоїдозу органів дихання» (м. Київ, 2014), опубліковані 2 монографії «Саркоїдоз органів дихання» (г. Київ, 2015) та «Очерки клинической пульмонологии» (г. Киев, 2016), інформаційний лист «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень» (м. Київ, 2015), видані 2 медико-біологічні нововведення, які рекомендовані до впровадження, «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами» (м. Київ, 2015) та «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень» (м. Київ, 2015). Результати дослідження ввійшли до Наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі». Отримано патент України на корисну модель «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії системними кортикостероїдами».

Особистий внесок здобувача. Планування дослідження та обговорення отриманих результатів проводилося разом з науковим консультантом.

Дисертація є самостійною роботою автора. На підставі даних аналізу світової медичної літератури дисертантом розкрита актуальність проблеми саркоїдозу органів дихання, визначено напрям наукових досліджень, розроблено методологію виконання дисертаційної роботи. Автором разом з співробітниками клініко-функціонального відділення НІФП НАМНУ проведено збір та аналіз матеріалів для вивчення епідеміології саркоїдозу у двох регіонах України. Здобувачем особисто проводився відбір тематичних хворих та архівних матеріалів, обстеження пацієнтів, призначення і контроль лікування, реєстрація даних обстеження та їх подальша обробка. Самостійно створені бази наукових даних для проведення статистичного аналізу. Здобувач підготувала наукові публікації, доповідала результати досліджень на наукових конференціях, брала безпосередню участь у розробці Адаптованої

клінічної настанови, заснованої на доказах «Саркоїдоз» і Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (м. Одеса, 2014), науково-практичній конференції «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 2014), IV науково-практичній конференції «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (м. Харків, 2015), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015), IX Конгресі Євро-Азіатського респіраторного товариства, VII Конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опублікована 31 наукова праця: 2 монографії, 23 статті у виданнях, атестованих МОН України, та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних (8 статей – одноосібних), 6 – тези доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 297 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 51 рисунком, містить 36 таблиць.

Складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», десяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 275 джерел (53 кирилицею та 222 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження проводились у клініко-функціональному відділенні Державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (НІФП НАМНУ).

Проведено вивчення за даними літератури залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону від їхньої географічної широти з використанням кореляційно-регресійного аналізу. Враховуючи те, що розподіл досліджуваних випадкових величин відрізнявся від нормального, для аналізу кореляційної залежності використовували непараметричний коефіцієнт рангової

кореляції Спірмена. З метою визначення виду математичної функції в причинно-наслідковій залежності між досліджуваними змінними був проведений регресійний аналіз.

Враховуючи отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти, проведено порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними кількості звернень 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 десятків років склалася практика, згідно з якою уперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування до НІФП НАМНУ, отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки інституту.

Проведено ретроспективне вивчення залежності структури саркоїдозу органів дихання від статі, віку, форми та стадії захворювання, частоти екстрапульмональних уражень на основі аналізу матеріалів медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих, які були направлені для обстеження та лікування до НІФП НАМНУ за період з 2008 по 2012 р. Проведений аналіз якості лікування хворих на основі вивчення частоти незадовільних результатів, до яких відносили рецидивуючий перебіг саркоїдозу з переходом у IV стадію, рецидиви (активація процесу через 1 рік та більше після закінчення лікування), відсутність позитивного ефекту через 6 міс. спостереження та лікування, прогресування на фоні терапії, залишкові зміни в легенях у вигляді обмеженого інтерстиціального фіброзу.

Обстежено 50 осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання з незадовільними результатами лікування (рецидивуючий характер перебігу з переходом у IV стадію захворювання, прогресування на тлі терапії, відсутність позитивної динаміки через 6 міс. спостереження та лікування, рецидиви, формування фіброзу в легенях). Пацієнти були розподілені на дві групи.

Першу групу склали 25 пацієнтів, які перенесли саркоїдоз III стадії – 13 чоловіків і 12 жінок віком від 30 до 65 років (середній вік – $(48,7 \pm 2,3)$ років). Період часу від початку захворювання до госпіталізації пацієнта становив від 3 до 25 років, в середньому – $(9,0 \pm 1,1)$ року).

Другу групу (групу порівняння) склали 25 пацієнтів, що перенесли саркоїдоз II стадії з незадовільними результатами лікування. З них чоловіків було 14, жінок – 11; вік – від 22 до 63 років (середній вік – $(46,3 \pm 2,6)$ років). Період часу від початку захворювання до моменту встановлення діагнозу становив від 2 до 18 років, у середньому – $(6,6 \pm 1,3)$ року.

З метою вивчення клінічної та рентгенологічної семіотики саркоїдозу з ураженням паренхіми легень, ролі функціональних та лабораторних методів у діагностиці захворювання, ефективності глюкокортикостероїдної і перспектив імуносупресивної терапії, у клініці інституту обстежено 194 хворих. З них жінок було 103 (53,1 %), чоловіків – 91 (46,9 %); вік пацієнтів становив від 20 до 68 років

($38,2 \pm 0,7$ року). II стадія захворювання була діагностована в 176 (90,7 %) хворих, III стадія – у 18 (9,3 %).

Разом із загальноклінічним обстеженням застосовували додаткові методи інструментальної та лабораторної діагностики.

Рентгенографію органів грудної порожнини проводили з використанням рентгенапарату «Bucky Diagnost» фірми «Philips» (Нідерланди).

Усі хворі обстежені методом комп'ютерної томографії на КТ-сканері «Aquilion TSX-101A» фірми «Toshiba» (Японія). Оцінку результатів КТ проводили з використанням критеріїв, описаних M. Veltkamp, J. C. Grutters (2014).

Атипові зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і паренхіми легень при КТ у переважній більшості випадків поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами, у зв'язку з чим не було особливих труднощів для діагностики. Однак в 4 випадках атипові КТ-симптоми були єдиними проявами захворювання, що зумовило необхідність застосування відеоторакоскопічної біопсії.

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми «K-Pacs» 2008 (Німеччина) шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих при первинному обстеженні та після проведеної терапії.

З метою об'єктивізації оцінки даних використовували метод комп'ютерної денситометрії легенів. Щільність тканин визначали в одиницях (HU) за шкалою, запропонованою Г. Хаунсфілдом. Шкала дає змогу зіставляти коефіцієнти поглинання рентгенівського випромінювання тканин з поглинаючою здатністю води, коефіцієнт якої прийнятий за «0». Нижня межа шкали відповідає ослабленню рентгенівських променів при проходженні їх у повітрі (-1000 HU), верхня – ослабленню в кістках ($+1000$ HU). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії прагне до -1000 HU.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень на спірометричній системі «MasterScreen» («Viasys Healthcare GmbH», Німеччина) з відповідними модулями.

За кривою потік-об'єм форсованого видиху розраховували наступні показники: життєву ємність легень (VC, % від належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % від належн.), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1 , % від належн.), показник FEV_1/FVC (%), середню об'ємну швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC ($MMEF_{25-75}$, % від належн.), пікову об'ємну швидкість (PEF, % від належн.) і швидкість видиху на рівні 25 % FVC (MEF_{25} , % від належн.), 50 % FVC (MEF_{50} , % від належн.), 75 % FVC (MEF_{75} , % від належн.).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % від належн.) за даними бодіплетизмографії проводили з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ITGV, % від належн.), залишкового об'єму легень (RV, % від належн.), показника RV/TLC, резервного об'єму видиху (ERV, % від належн.), загального бронхіального опору (R_{tot} , % від належн.).

Дифузійну здатність легень оцінювали за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % від належн.), альвеолярного

об'єму вентиляції (VA, % від належн.), трансфер-коефіцієнта (КСО – співвідношення DLCO до VA, % від належн.).

На 1-му візиті та в процесі спостереження/лікування у всіх хворих вимірювали рівень іонізованого кальцію в крові (ммоль/л) за допомогою аналізатора електролітів «AVL 9180» фірми «Roche» (Швейцарія).

Показники газового складу капілярної крові оцінювалися мікрометодом за допомогою аналізатора «ABL5» фірми «Radiometer» (Данія). Аналізували наступні показники: рН, напругу вуглекислого газу (PaCO₂, мм рт. ст.) та напругу кисню (PaO₂, мм рт. ст.).

Фізичну активність хворих досліджували з використанням тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWT). 6MWT проводили відповідно до стандартного протоколу (ATS, 2002). Усім хворим проводилось вимірювання задишки за шкалою mMRC (Modified British Medical Research Council). Проводили також вивчення показників якості життя за загальним опитувальником SF-36 (Short-Form Health Survey).

Результати досліджень оброблено методами параметричної та непараметричної статистики з використанням математичних та статистичних функцій програми Microsoft® Excel® 2007 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596).

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

Порівняльне вивчення захворюваності й розповсюдженості саркоїдозу органів дихання у південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернень та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 2011 році, показало, що в АР Крим показник захворюваності становив 1,08 на 100 тис. дорослого населення, показник розповсюдженості – 4,59 на 100 тис. дорослого населення. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 тис.) перевищував аналогічний в АР Крим у 2,4 рази; розповсюдженість (7,86 на 100 тис.) була вищою, ніж в АР Крим у 1,7 рази.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним з визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та розповсюдженості у південному та північному регіонах можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що в цілому в Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить від 1,1 до 2,6 на 100 тис. дорослого населення, а розповсюдженість – від 4,6 до 7,9 на 100 тис., що відповідає рівням показників у південноєвропейських країнах. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить близько 38 млн. осіб, то можна зробити висновок, що щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить близько 2,5 тис. Остання цифра віддзеркалює розповсюдженість лише зареєстрованих випадків саркоїдозу (це пацієнти, які

звернулися по медичну допомогу або були виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження). Випадки безсимптомного перебігу хвороби залишаються поза увагою лікарів.

Проведений аналіз матеріалів медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих, які були направлені на обстеження та лікування до НІФП НАМНУ за період з 2008 по 2012 р. показав, що серед обстежених переважали жінки (56,5 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігалась у віці від 20 до 39 років, у жінок у більш старшому віці (від 40 до 59 років).

Установлений факт вкрай 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 повинні становити методи діагностики лімфопроліферативних захворювань. Відзначений також досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років і старше, особливо серед чоловіків.

У 58,4 % хворих спостерігались ураження паренхіми легень (II–IV стадії), які є основою розвитку порушень функції газообміну.

Серед хворих із хронічною формою саркоїдозу органів дихання (1 629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень відмічались у 98 осіб (5,5 %).

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

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

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що найчастіше незадовільні результати лікування спостерігались у групі хворих на саркоїдоз III стадії, що у 2 рази вище, ніж у хворих на саркоїдоз II стадії. Враховуючи, що в обох групах хворих захворювання характеризувалося залученням до патологічного процесу паренхіми легень, зазначене розходження у частоті незадовільних результатів лікування зумовило необхідність проведення подальших досліджень.

При порівняльному аналізі якості лікування хворих на саркоїдоз III і II стадії встановлено, що частота випадків невідповідності проведеної терапії сучасним вимогам була однаковою в обох групах хворих. Разом з тим, у групі осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, частота та ступінь тяжкості респіраторних симптомів була виражена значно більше, ніж у пацієнтів 2-ї групи. Найбільш ймовірно це обумовлено несвоєчасним початком ГКС-терапії у 40 % хворих на саркоїдоз III стадії через установлення помилкового діагнозу туберкульозу й тривалого періоду антимікобактеріальної терапії.

Результати аналізу КТВРЗ у осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, свідчили про наявність ознак пневмофіброзу у 80 % обстежених пацієнтів.

У 9 хворих (36 %) був виявлений множинний вогнищевий фіброз легень на тлі обмеженого інтерстиціального фіброзу, у 6 пацієнтів (24 %) – обмежений інтерстиціальний фіброз і в 5 (20 %) – поширений інтерстиціальний фіброз. У осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, КТ-ознаки пневмофіброзу спостерігались в 2 рази рідше – у 9 пацієнтів (36 %). У 16 пацієнтів (64 %) були відсутні будь-які патологічні зміни у легенях.

Показники бодіплетизмографії та 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 у більшості пацієнтів спостерігались обструктивні розлади легеневої вентиляції, що, найбільш ймовірно, є наслідком гранульоматозного ураження бронхів. У хворих з порушеннями легеневої вентиляції спостерігалось зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

У осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 3 рази рідше – у 3 пацієнтів (12 %). Розлади легеневої вентиляції мали помірний характер, у 2 випадках – рестриктивний, в 1 – змішаний.

За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, проведеного у осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії, середня відстань становила ($76,8 \pm 3,7$) % від належної, що вказує на зниження рівня фізичної активності. У пацієнтів з порушеннями функції зовнішнього дихання спостерігалось значне зменшення показників якості життя за SF-36, що відображають фізичні можливості пацієнтів.

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що для покращання результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, профілактики розвитку фіброзу у легенях, порушень легеневої вентиляції і дифузії, підвищення рівня фізичної активності та якості життя необхідно, насамперед, удосконалення диференційної діагностики дисемінованого ураження легень з метою виключення помилкових діагнозів туберкульозу. Не менш важливим є своєчасне призначення хворим на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень ГКС-терапії у відповідності до стандартних вимог щодо дозування й тривалості курсу лікування, а також використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

Проведено вивчення клінічної семіотики саркоїдозу з ураженням паренхіми легень (II і III стадії) у 146 хворих – 69 (47,3 %) чоловіків і 77 (52,7 %) жінок віком від 20 до 67 років ($39,8 \pm 0,9$). II стадія захворювання була діагностована в 134 (91,8 %) хворих, III стадія – у 12 (8,2 %).

Клінічні прояви захворювання на тлі рентгенологічних змін спостерігалися у 113 хворих (77,4 %), у 33 випадках (22,6 %) діагноз був установлений лише на підставі даних рентгенологічного обстеження. Синдром Лефгрена спостерігався у 8 пацієнтів (5,5 %).

Найчастішим клінічним симптомом була загальна слабкість у поєднанні з підвищеною стомлюваністю. Друге місце за частотою посіли респіраторні симптоми – кашель (переважно сухий), і задишка. Підвищення температури тіла, переважно до субфебрильних цифр, спостерігалось у кожного шостого хворого

(у 17,8 %). При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися.

Екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 45 (30,8 %) хворих. При цьому найчастіше спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія і вузлувата еритема.

Таким чином, можна зробити висновок, що клінічна діагностика саркоїдозу органів дихання становить труднощі, оскільки патогномонічних клінічних симптомів захворювання не існує. Виняток становить вузлувата еритема у 11 (7,5 %) пацієнтів. Серед причин вузлуватої еритеми на даний час саркоїдоз посідає перше місце.

На відміну від клінічних проявів КТ-семіотика включає високоспецифічні симптоми, до яких відносяться: двобічна прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ), типова медіастинальна лімфаденопатія – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкаринальних і аорто-пульмональних; ретикуло-вузликовий патерн, перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міжчасткових перегородках) (рис. 1), ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах.



Рис. 1. КТ хворої Ф., 38 років: саркоїдоз II стадії – ретикуло-вузликовий патерн, перилімфатичний розподіл вузликів у міжчасткових перегородках субплеврально

У табл. 1 представлені дані про частоту класичних і атипичних КТ-ознак у обстежених нами хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Як видно з таблиці, з числа класичних ознак найчастіше спостерігалися двобічна прикоренева лімфаденопатія (91,1 %) і ретикуло-вузликовий патерн змін (90,4 %). Загалом наявні класичні ознаки у різному поєднанні давали змогу встановити діагноз у 97,2 % хворих.

Частота атипичних ознак коливалася від 0,7 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,5 % («cluster»-симптом).

Характер і частота КТ-ознак саркоїдозу у хворих з ураженням паренхіми легень (n = 146)

Характер змін	Частота	
	абс.	%
Класичні зміни		
Двобічна прикоренева лімфаденопатія	133	91,1
Типова медіастинальна лімфаденопатія	91	62,3
Ретикуло-вузликівий патерн	132	90,4
Перилімфатичний розподіл вузликів	98	67,1
Ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах	113	73,4
Атипові зміни		
Однобічна прикоренева лімфаденопатія	1	0,7
Ураження передніх і задніх медіастинальних і паракардіальних вузлів	13	8,9
Ретикулярний патерн	7	4,8
Ізольовані порожнини	4	2,7
Ділянки «матового скла» без мікрочуликів	6	4,1
Потовщення плеври	7	4,8
Легеневі вузли	27	18,5
Консолідації	22	15,1
«Galaxy»-симптом	22	15,1
«Cluster»-симптом	52	36,5

Необхідно відзначити, що атипові ознаки у більшості випадків поєднувалися з класичними змінами і тільки у 4 (2,7%) пацієнтів нетипові КТ-симптоми були єдиним проявом захворювання і потребували верифікації діагнозу за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії легень.

Таким чином, КТ органів грудної порожнини є надійним методом у діагностиці саркоїдозу органів дихання.

Помірні порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 30 пацієнтів (20,5%), з них у 17 (11,6%) відзначався переважно обструктивний тип вентиляційних розладів, у 13 (8,9%) – переважно рестриктивний.

У хворих з порушеннями легеневої вентиляції спостерігалось зменшення дифузійної здатності легень, у групі пацієнтів з рестриктивними розладами зниження DLCO було статистично достовірним.

Таким чином, порушення функції зовнішнього дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень спостерігаються рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними та в зв'язку з цим не мають значення для діагностики саркоїдозу. Показники легеневої вентиляції й дифузії, з нашої точки зору, можуть бути використані як додатковий критерій оцінки ефективності лікування хворих.

Гіпоксемія як прояв тяжкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу, у хворих на саркоїдоз II і III стадії незначне зниження напруги кисню в крові може спостерігатися у пацієнтів з порушеннями легеневої вентиляції і дифузії.

З метою вивчення частоти гіперкальціємії при саркоїдозі з ураженням паренхіми легень нами обстежено 153 хворих на вперше виявленій саркоїдоз органів дихання II і III стадії. Установлено, що гіперкальціємія відзначалась у 57 (37,3 %) хворих, при цьому в абсолютної більшості пацієнтів спостерігалось підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня.

Хворі із саркоїдною дисемінацією високої щільності в легенях достовірно не відрізнялись від пацієнтів із дисемінацією низької і помірної щільності за частотою гіперкальціємії, при цьому рівень кальцію в крові у хворих з більш вираженим саркоїдозним ураженням паренхіми незначно перевищував аналогічний показник у пацієнтів з дисемінацією низької та помірної щільності.

Через 3 міс. проведення ГКС-терапії у більшості хворих (81 %) спостерігалась регресія захворювання, у 15 % – стабілізація та лише в 4 % випадків – прогресування. У групі хворих, які не приймали ГКС, прогресування саркоїдозу відзначалось у кожного третього пацієнта. Частота й ступінь гіперкальціємії не залежали від характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні.

Отримані результати дають підставу рекомендувати виключення дослідження рівня гіперкальціємії з переліку показань для проведення ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання при черговому перегляді Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

З урахуванням результатів аналізу діагностичних помилок за даними ретроспективного дослідження, характеру й частоти атипичних проявів саркоїдозу за даними КТ нами були розроблені принципи диференційної діагностики саркоїдозу органів дихання.

Розроблені ключові критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії і лімфаденопатій іншого походження (включені до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз», Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р.).

Встановлення діагнозу саркоїдозу I стадії (ізольована ДПЛ) і II стадії (ДПЛ із ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів, оскільки симптомокомплекс симетричної ДПЛ є високоспецифічним для саркоїдозу.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігалась у групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у 40 % хворих, направлених для консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково був встановлений діагноз дисемінованого туберкульозу легень, і призначена на тривалий час антимикобактеріальна терапія.

У диференційній діагностиці дисемінованого туберкульозу легень і саркоїдозу III стадії необхідно враховувати ключові клінічні та рентгенологічні критерії – гострий і підгострий початок туберкульозу з вираженим синдромом інтоксикації і, як правило, малосимптомний перебіг саркоїдозу; переважно вузликовий патерн дисемінації при саркоїдозі з розташуванням найчастіше у передніх і зовнішніх сегментах легень і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно в задніх сегментах при туберкульозі; позитивна або різко позитивна реакція на туберкулін у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (у 80,0–90,0 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Певні труднощі у диференційній діагностиці саркоїдозу виникають за наявності атипових проявів захворювання – в 2,7 % випадків атипові КТ-симптоми є єдиними проявами захворювання, що обумовлює необхідність застосування методів трансбронхіальної або хірургічної біопсії.

Нами розроблений алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання для лікарів закладів різного рівня – дільничних терапевтів та сімейних лікарів центрів первинної медичної допомоги (поліклініки, амбулаторії), лікарів пульмонологічних відділень (палат) багатoproфільних лікарень, пульмонологічних кабінетів поліклінік, пульмонологів спеціалізованих відділень обласних лікарень.

Визначені діагностичні задачі закладів різного рівня.

Перший рівень – первинна медична допомога надається дільничними терапевтами та сімейними лікарями в центрах первинної медичної допомоги (поліклініки, амбулаторії). Діагностична задача – формування підозри на саркоїдоз із подальшим направленням хворого в установи другого й третього рівня.

Другий рівень – спеціалізована медична допомога надається: а) в стаціонарних умовах – пульмонологічне відділення (палата) багатoproфільних лікарень; б) в амбулаторних умовах – пульмонологічний кабінет поліклінік. Діагностична задача – встановлення попереднього діагнозу саркоїдозу з направленням хворого в установи третього рівня для верифікації діагнозу і подальшого лікування.

Третій рівень – високоспеціалізована медична допомога у пульмонологічних відділеннях обласних клінічних лікарень. Головним (референс) центром високоспеціалізованої допомоги є НІФП НАМНУ, м. Київ. Діагностична задача – верифікація діагнозу саркоїдозу органів дихання з вибором тактики лікування. У головному центрі медична допомога надається хворим, у яких діагноз саркоїдозу не верифікований у зв'язку з атиповою семіотикою та/або нестачею високотехнологічних методів діагностики.

Складено перелік необхідних дій лікаря в залежності від діагностичної задачі.

Алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання включений до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз».

Проведено вивчення частоти спонтанної регресії й прогресування саркоїдозу з безсимптомним дебютом і результатів лікування хворих із клінічними проявами у 64 хворих.

Обстежено 32 хворих із вперше виявленим саркоїдозом органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД – 1-а група. 2-у групу склали 32 хворих з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання II стадії, які мають показання до проведення ГКС-терапії (респіраторні симптоми, в 6 випадках – у поєднанні з порушеннями легеневої вентиляції). Всім пацієнтам після встановлення діагнозу був призначений метилпреднізолон у добовій дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози до 0,2 мг/кг до кінця 3-го місяця.

Динаміку перебігу саркоїдозу через 3 міс. спостереження / лікування демонструють дані табл. 2.

Варіанти перебігу саркоїдозу через 3 міс. спостереження / лікування

Варіанти перебігу саркоїдозу	1 група (спостереження) (n = 32)		2 група (лікування) (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%
Регресія	14	43,8	28	87,5
Стабілізація	10	31,2	4	12,5
Прогресування	8	25,0	–	–

Як видно з табл. 2, КТ-ознаки регресії захворювання в 1-й групі досліджуваних спостерігалися тільки у 14 (43,8 %) пацієнтів. У 10 випадках (31,2 %) помітних змін у динаміці процесу не було, а у 8 хворих (25,0 %) відзначалося прогресування саркоїдозу. При цьому ознаки саркоїдозу були суттєвими (рис. 2).

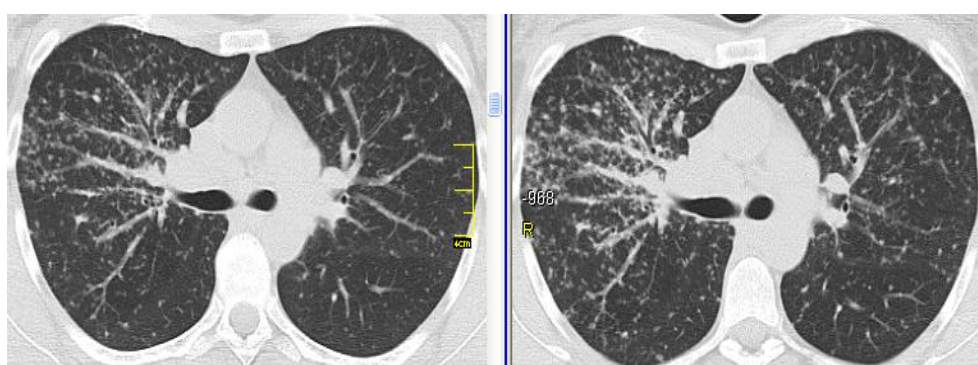


Рис. 2. КТ хворої О. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. спостереження): прогресування саркоїдозу – збільшення вузликової дисемінації в обох легенях

У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, фаза регресії була досягнута в абсолютній більшості пацієнтів – 28 (87,5 %). У 4 пацієнтів (12,5 %) відзначалася стабілізація процесу, у жодному випадку не було виявлено прогресування саркоїдозу. Рис. 3 ілюструє позитивну динаміку КТ-даних.

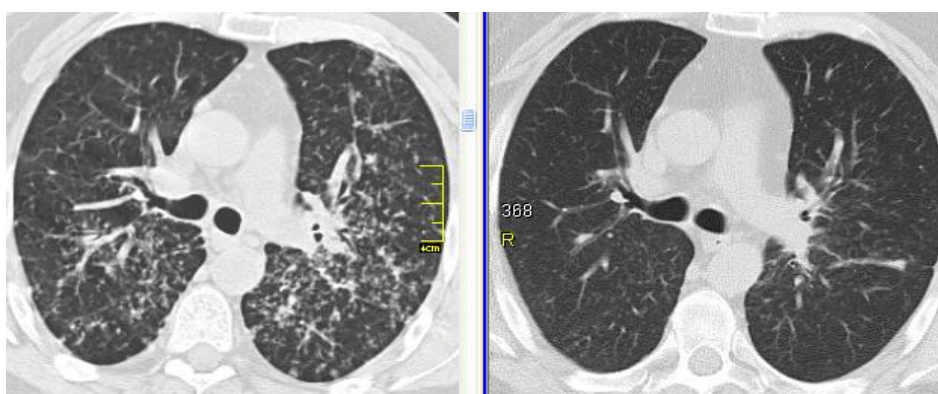


Рис. 3. КТ хворого С. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. ГКС-терапії): фаза регресії саркоїдозу – майже повне зникнення вузликової дисемінації в легенях

З метою підвищення об'єктивності оцінки змін у паренхімі легень використовували комп'ютерну томографічну денситометрію.

Із серії зображень, отриманих на 1-му візиті хворого (V1) і розташованих у лівій частині екрана, підбирали зріз із максимальним ураженням паренхіми (у прикореневій зоні правої легені). Потім у правій половині екрану із серії зображень, отриманих на 2-му візиті (V2) підбирали ідентичний зріз. Після цього виділяли ідентичні за локалізацією та розмірами ділянки паренхіми з максимальним ураженням у вигляді вузликів, вузлів або ділянок консолідації, і визначали їх щільність в одиницях Хаунсфілда (HU).

З використанням цього самого зрізу подібним чином проводили порівняльний аналіз щільності паренхіми іншої легені. У разі відсутності ознак ураження виділяли ідентичну ділянку візуально інтактною паренхіми, допускаючи наявність дрібних скупчень гранульом, що не ідентифіковані візуально (стадія 0 саркоїдозу).

У табл. 3 представлені результати денситометрії паренхіми легень.

Таблиця 3

Динаміка показника щільності паренхіми легень у процесі спостереження / лікування хворих (M ± m)

Показник	1 Група здорових (n = 18)	1 група (n = 32)		2 група (n = 32)		p
		2 V1	3 V2	4 V1	5 V2	
Коефіцієнт поглинання, HU – права легеня	-903,8 ± 5,6	-797,7 ± 11,4	-810,6 ± 15,1	-777,5 ± 17,7	-863,8 ± 9,1	p _{1-3,4,5} < 0,001 p ₄₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001
Δ показника			+(-12,8 ± 15,1) t = 0,84		+(-86,3 ± 16,2) t = 5,32*	p ₃₋₅ < 0,001
Коефіцієнт поглинання, HU – ліва легеня	-901,3 ± 5,6	-820,4 ± 11,4	-839,3 ± 12,6	-792,8 ± 14,8	-861,3 ± 11,2	p _{1-3,4,5} < 0,001 p ₄₋₅ < 0,001
Δ показника			+(-19,1 ± 12,0) t = 1,59		+(-61,8 ± 13,2) t = 4,68*	p ₃₋₅ < 0,05

Примітка. * – динаміка показника (Δ) у процесі лікування статистично достовірна (p < 0,05).

Контрольну групу склали особи, обстежені у період з 2009 по 2015 р. методом КТВРЗ з підозрою на різні патологічні процеси у легенях і визнані здоровими.

З таблиці видно, що в обох групах хворих на 1-му візиті (V1) була достовірно підвищена щільність паренхіми легень. У 1-й групі через 3 міс. спостереження відзначалася тенденція до зменшення щільності паренхіми, однак відмінності показників не були достовірними. У 2-й групі через 3 міс. спостерігалось достовірне зменшення щільності паренхіми, що є об'єктивним підтвердженням результатів

візуальної оцінки динаміки процесу та свідчить про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

Значне число випадків прогресування саркоїдозу легенів за відсутності протизапального лікування, з нашої точки зору, свідчить про необхідність невідкладного призначення ГКС-терапії на 1-му візиті незалежно від наявності або (чи) відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Актуальним завданням ведення хворих на саркоїдоз є вдосконалення режимів ГКС-терапії. У Положенні «Statement on Sarcoidosis» (1999) початкова доза преднізолону становить 20–40 мг на добу. Слід зазначити, що величина 20 мг відповідає категорії середніх доз, а 40 мг відносять до розряду високих, застосування яких пов'язане з частим розвитком побічних явищ. Крім того, у Положенні відсутня рекомендація співвідносити дозу препарату з масою тіла хворого, що у сучасних посібниках і положеннях є обов'язковою умовою. Оцінку відповіді на ГКС-терапію пропонується проводити через 1–3 місяці після початку лікування. Такий широкий діапазон термінів, безсумнівно, знижує об'єктивність оцінки ефективності ГКС-терапії.

На основі дослідження доведено, що необхідна уніфікована схема ГКС-терапії хворих на саркоїдоз, заснована на застосуванні середніх доз препаратів у розрахунку на 1 кг маси тіла хворого з подальшою оцінкою ефективності в більш конкретні терміни.

Нами розроблена та апробована схема застосування метилпреднізолону, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату становитиме 24 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів таким чином, щоб до кінця 3-го місяця вона становила 0,2 мг/кг. Через 3 міс. після початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних ознак дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 міс. доза залишається незмінною.

Зазначена схема терапії метилпреднізолоном включена до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз» (Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р.).

Системні ГКС дотепер залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу. Однак, у двох категорій пацієнтів, проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них належать хворі з резистентністю до ГКС, до другої – пацієнти з наявністю протипоказань до лікування ГКС або з серйозними побічними діями ГКС-терапії.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких посідають імуносупресанти – метотрексат, азатиоприн та лефлуномід. Разом з тим роботи з вивчення ефективності імуносупресантів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання нечисленні, проведено лише одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на нечисленній групі хворих – 24 особи (2000).

Для визначення ефективності імуносупресантів нами були обстежені 20 пацієнтів із саркоїдозом органів дихання, з них 13 жінок і 7 чоловіків віком від 26 до 57 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-у групу (12 осіб) склали хворі з наявністю протипоказань до призначення ГКС, а також пацієнти, у яких

розвинулися виражені побічні ефекти ГКС-терапії; 2-у групу (8 осіб) – хворі з резистентністю до ГКС-терапії.

Усім пацієнтам був призначений метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Для зниження ймовірності побічних ефектів застосовували фолієву кислоту по 5 мг на тиждень.

Через 3 міс. терапії метотрексатом у половини (6) хворих 1-ї групи спостерігалися ознаки регресії патологічного процесу в легенях. Через 6 міс. терапії регресія захворювання відзначалася в більшості пацієнтів (10). У 2 досліджуваних ознак поліпшення не спостерігалось. Цим пацієнтам надалі до лікування метотрексатом був доданий препарат першої лінії – пентоксифілін. Прогресування на фоні лікування метотрексатом у даної групи хворих не відзначалося.

У 2-й групі хворих з резистентністю до ГКС-терапії у 1 пацієнта спостерігалась регресія саркоїдозу, позитивна динаміка зберігалась і на 3-му візиті (6 міс.). У 7 хворих змін у перебігу патологічного процесу в легенях не спостерігалось. Після 6 міс. терапії у 6 з 7 пацієнтів зі стабільним перебігом ознак поліпшення не було, а у 1 пацієнта виявлено прогресування процесу на тлі лікування метотрексатом.

Таким чином, результати проведеного обмеженого наглядового дослідження свідчать про те, що у хворих на саркоїдоз органів дихання, резистентний до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків неефективна, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого лікування метотрексатом з іншими препаратами першої лінії.

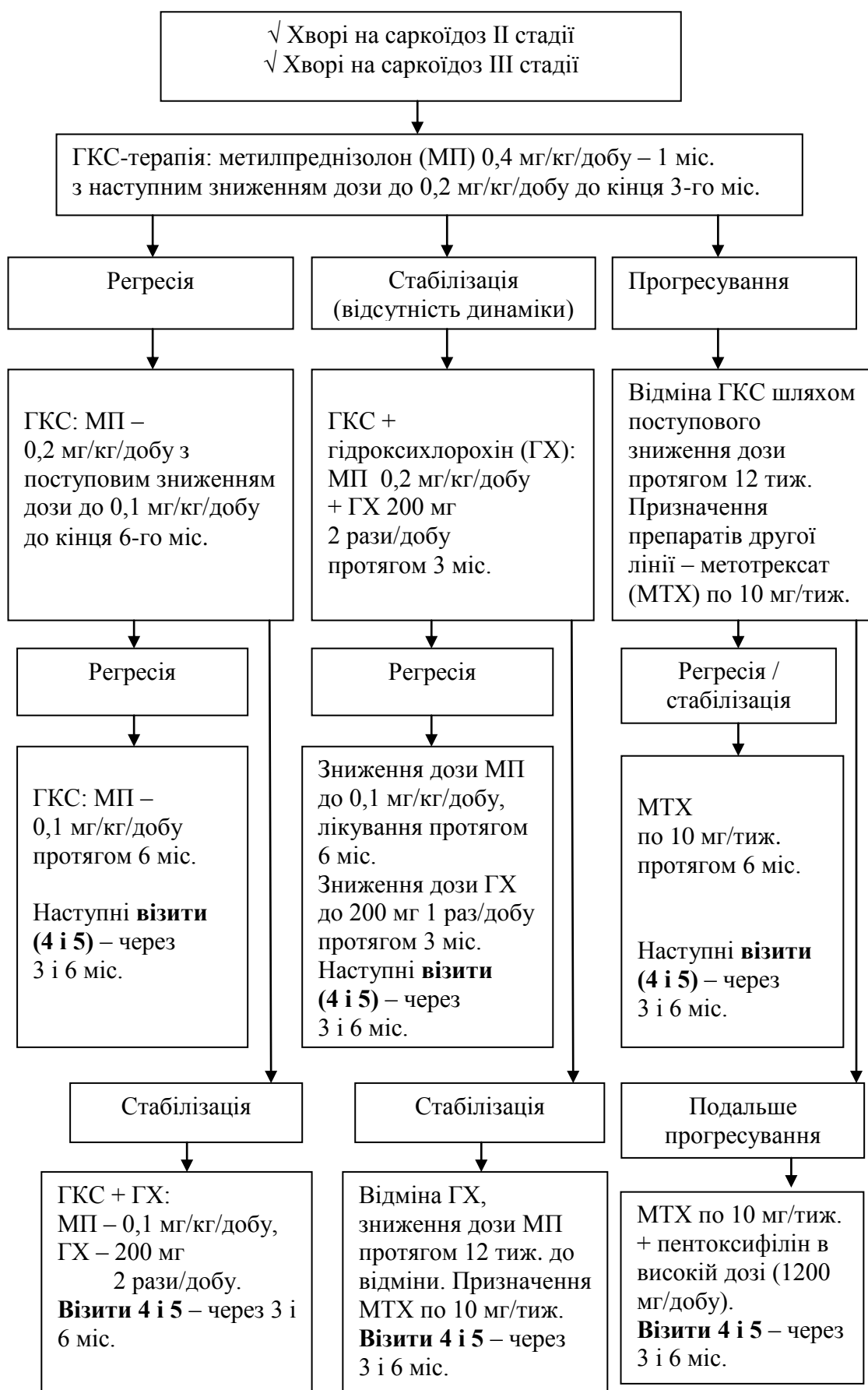
Однією з найбільш важливих проблем ведення хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень є недостатня ефективність лікування і висока частота незадовільних результатів терапії, до яких відносяться: прогресування на фоні терапії, відсутність позитивної динаміки через 6 міс. лікування, рецидиви, наслідок захворювання у вигляді фіброзу легень.

У 2014 році опублікований Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р.), розроблений за нашою участю. У протоколі містяться принципово нові підходи до лікування хворих. Представлений нижче алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень розроблений на підставі положень протоколу. Разом з тим, з урахуванням результатів досліджень, викладених у роботі, в алгоритм включені розширені показання до застосування ГКС-терапії, що буде оформлено у вигляді пропозиції до чергового перегляду протоколу.

Представлений алгоритм може бути використаний для лікування більшої частини хворих на саркоїдоз II і III стадії. Разом з тим, у деяких пацієнтів можуть трапитися небажані зміни під час перебігу захворювання – стабілізація або прогресування на тлі сприятливої динаміки, зафіксованої на 2-му візиті після ГКС-терапії протягом 3 місяців. У цих випадках не слід вдаватися до підвищення дози ГКС, оскільки це в більшості випадків є малоефективним і пов'язане з ризиком розвитку побічних явищ. При стабілізації процесу після періоду регресії необхідно посилити терапію препаратами інших груп (гідроксихлорохін або пентоксифілін). Прогресування на тлі ГКС-терапії слід розцінювати як резистентність до ГКС, що є показанням для призначення препаратів другої лінії (метотрексат або азатіопрін).

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

Візит 1

Візит 2
(3 міс.)Візит 3
(6 міс.)

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі узагальнено теоретичні передумови і представлено нове рішення актуальної проблеми пульмонології щодо розробки науково обґрунтованих алгоритмів виявлення і лікування хворих на саркоїдоз органів дихання. Методологічно робота ґрунтується на вивченні захворюваності і поширеності, структури та семіотики саркоїдозу органів дихання в Україні, аналізі діагностичних помилок за даними ретроспективного дослідження, оцінці можливостей клінічних, радіологічних, функціональних і лабораторних методів у діагностиці захворювання, результатів глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії хворих.

1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в Україні становить у середньому від 1,1 до 2,6 на 100 тис. дорослого населення, а розповсюдженість – від 4,6 до 7,9 на 100 тис., що відповідає рівню південноєвропейських країн. Щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить близько 2,5 тис.

2. Серед хворих на саркоїдоз переважають жінки (56,5 %) віком від 40 до 59 років, вікова медіана чоловіків знаходиться в інтервалі від 20 до 39 років. Саркоїдоз у підлітків і молодих людей віком до 20 років, а також у осіб старше 60 років зустрічається рідко. I стадія саркоїдозу спостерігається в середньому у 40 % хворих, II стадія – у 45 %, III стадія – у 10 %, IV стадія – у 5 %. Клінічні прояви екстрапульмональних уражень визначаються у 5,5 % хворих.

3. У хворих на саркоїдоз III стадії спостерігається найбільша частота незадовільних результатів лікування: відсутність позитивної динаміки після 6 міс. лікування – у 5,0 % хворих, рецидиви – у 5,6 %, фіброз у легенях після лікування – у 30,4 %.

4. В осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, у порівнянні з особами, вилікованими від саркоїдозу II стадії, в 2 рази частіше визначаються залишкові зміни в легенях у вигляді пневмофіброзу, який у більшості пацієнтів має поширений характер. У 40 % осіб, клінічно вилікованих від саркоїдозу органів дихання III стадії, спостерігаються порушення вентиляційної функції і дифузійної здатності легень з ознаками гіпоксемії, що у 3 рази частіше, ніж у пацієнтів, які перенесли саркоїдоз II стадії.

5. У пацієнтів, які перенесли саркоїдоз III стадії, виявлена висока (40 %) частота помилкового діагнозу туберкульозу легень із запізненням початку специфічної терапії від 3 місяців до 3 років, що, з найбільшою ймовірністю, стало однією з основних причин незадовільних результатів лікування. Поряд з цим імовірною причиною несприятливого перебігу саркоїдозу з ураженням паренхіми легень є недостатній рівень якості проведеного лікування: тільки у 34 % хворих терапія відповідає сучасним вимогам, 20 % хворих із респіраторними симптомами не отримували лікування, у 14 % випадків ГКС призначені в недостатній дозі, у 12 % – не витримувалися терміни ГКС-терапії, у 16 % хворих із прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначалися.

6. При саркоїдозі з ураженням паренхіми легень клінічні симптоми спостерігаються в середньому у 77 % хворих, порушення функції зовнішнього дихання – у 21 %, при цьому клінічні прояви, за винятком вузлуватої еритеми, характер функціональних порушень не є специфічними і не мають суттєвого значення для діагностики саркоїдозу.

7. На відміну від клінічних проявів, КТ-семіотика включає високоспецифічні симптоми, які спостерігаються з досить високою частотою – від 67 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія), що дає змогу вважати комп'ютерну томографію високої роздільної здатності вельми надійним методом діагностики саркоїдозу органів дихання.

8. Підвищення рівня кальцію в крові виявляється в середньому у 37 % хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, при цьому в абсолютній більшості пацієнтів спостерігається легкий ступінь гіперкальціємії. Частота і ступінь гіперкальціємії не залежить від щільності дисемінації, характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні. Отримані результати дають підставу рекомендувати виключення гіперкальціємії з переліку показань до проведення ГКС-терапії при черговому перегляді Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

9. Найбільша частота діагностичних помилок (40 %) спостерігається при диференційній діагностиці саркоїдозу III стадії і дисемінованого туберкульозу легень. Ключовими критеріями диференційної діагностики є: гострий та підгострий початок туберкульозу з вираженим синдромом інтоксикації і, як правило, малосимптомний перебіг саркоїдозу; переважно вузликовий патерн дисемінації при саркоїдозі з розташуванням найчастіше в передніх і зовнішніх сегментах легень, і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно у задніх сегментах при туберкульозі; позитивна реакція на туберкулін у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (у 80–90 % хворих) при саркоїдозі.

10. Труднощі в диференційній діагностиці виникають за наявності атипичних КТ-проявів і відсутності високоспецифічних КТ-симптомів, що спостерігається у 3 % хворих і потребує проведення хірургічної біопсії легені.

11. На основі результатів вивчення клінічної семіотики, можливостей радіологічних та функціональних методів дослідження розроблений алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги. Алгоритм включений до клінічного протоколу «Саркоїдоз» (Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р.).

12. У хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним початком захворювання через 3 міс. спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія відзначається в середньому тільки у 44 % пацієнтів, у 31 % випадків змін в динаміці процесу не спостерігається, а у 25 % хворих відзначається прогресування саркоїдозу. У хворих з клінічними проявами та/або порушеннями легеневої вентиляції і дифузії після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія захворювання досягається у більшості пацієнтів – у середньому у 87 %, стабілізація процесу – у 13 % хворих, при цьому не спостерігається випадків прогресування. Значна частота прогресування саркоїдозу легенів за відсутності протизапального лікування свідчить про необхідність невідкладного призначення ГКС-терапії на першому візиті

незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

13. У хворих з наявністю протипоказань до лікування ГКС або із серйозними побічними діями ГКС-терапії лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень, як правило, дає змогу досягти регресії патологічного процесу в легенях. У хворих на саркоїдоз, що резистентний до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків неефективна, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого лікування метотрексатом з іншими препаратами першої лінії.

14. Денситометрія паренхіми легень є додатковим об'єктивним методом оцінки даних комп'ютерної томографії, дає змогу більш точно визначити такі варіанти перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування, що відіграє важливу роль для правильного вибору тактики та оцінки ефективності лікування хворих.

15. На основі об'єктивних КТ-критеріїв оцінки варіантів перебігу саркоїдозу (регресія, стабілізація, прогресування) з використанням методу денситометрії паренхіми легень, урахуванням показань і режимів терапії препаратами першої та другої лінії розроблений алгоритм лікування хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення якості діагностики саркоїдозу органів дихання рекомендується використання діагностичного алгоритму, заснованого на врахуванні клінічних симптомів, функціональних, лабораторних показників і високоспецифічних радіологічних ознак. Алгоритм розроблений для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги та включений до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

2. У диференційній діагностиці дисемінованого туберкульозу легень та саркоїдозу III стадії необхідно враховувати ключові клінічні та радіологічні критерії – гострий і підгострий початок туберкульозу з вираженим синдромом інтоксикації та, як правило, малосимптомний перебіг саркоїдозу; переважно вузликовий патерн дисемінації при саркоїдозі з розташуванням найчастіше в передніх і зовнішніх сегментах легень та 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.

3. Для об'єктивної оцінки варіантів перебігу саркоїдозу (регресія, стабілізація, прогресування), що має важливе значення для правильного вибору тактики й оцінки ефективності лікування, доцільне використання денситометрії паренхіми легень як додаткового методу аналізу даних комп'ютерної томографії.

4. Глюкокортикостероїдну терапію хворих на саркоїдоз рекомендується проводити з використанням метилпреднізолону за наступною схемою: метилпреднізолон призначається у 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 залишають незмінною. Схема включена до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

5. У лікуванні хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень рекомендується застосування алгоритму лікування, який розроблений з урахуванням показань і режимів терапії препаратами першої та другої лінії та заснований на об'єктивній оцінці динаміки перебігу захворювання з використанням методу денситометрії паренхіми легень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Саркоїдоз органів дихання [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, А. І. Ячник, С. І. Лещенко, Я. А. Дзюблик, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Шадріна, Н. С. Шкурєнко ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Київ, 2015. – 192 с. *Здобувач приймала участь у написанні всіх розділів.*

2. Очерки клинической пульмонологии [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, Г. Л. Гуменюк, Я. А. Дзюблик, А. І. Ячник, С. І. Лещенко, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, Н. В. Пендальчук, О. В. Шадріна ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Київ, 2016. – 336 с. *Здобувачем проведено написання окремих розділів (розділ 2 «Саркоїдоз органів дихання», розділ 3 «Случай семейного саркоїдоза», розділ 4 «Атипичные проявления саркоїдоза органів дихання», розділ 5 «Общие принципы глюкокортикостероидной терапии», розділ 6 «Показания к применению глюкокортикостероидной терапии»).*

3. Гуменюк, Г. Л. Структура больных саркоїдозом органів дихання и результаты лечения по данным ретроспективного исследования [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 1 (65). – С. 38–42.

4. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадріна, Е. А. Беренда, А. І. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Укр. терапевт. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100. *Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, обробку матеріалів і написання окремих розділів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

5. Алгоритм диагностики саркоїдоза органів дихання [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, Л. М. Процик, Е. М. Рекалова // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 2 (84). – С. 63–68. *Здобувачем проведена обробка матеріалів і написання статті.* Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

6. Линник, Н. И. Возможности компьютерной томографии в диагностике туберкулеза и саркоїдоза [Текст] / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк // Туберкулез,

легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2 (17). – С. 88–93. *Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведена обробка матеріалів і написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

7. Гуменюк, Г. Л. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному та північному регіонах України [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Мед. перспективи. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 159–161. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних базах даних: РІНЦ, ВІНИТИ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

8. Случай семейного саркоидоза органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3 (85). – С. 45–48. *Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, обробку матеріалів і написання окремих розділів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

9. Гуменюк, Г. Л. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23., кн. 3. – С. 459–464.

10. Гуменюк, Г. Л. Методы визуализации саркоидоза органов дыхания [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 86–97. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

11. Результаты лечения больных саркоидозом органов дыхания (по материалам обследования клинически излеченных) [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Е. А. Беренда, Я. А. Дзюблик, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Страфун, О. В. Шадрина, Н. С. Шкуренко, Л. Ф. Ломтева // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 4 (86). – С. 9–15. *Дисертантом здійснено обстеження хворих, обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

12. Гуменюк, Г. Л. Сравнительный анализ результатов лечения больных саркоидозом органов дыхания II и III стадии [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Укр. терапевт. журн. – 2015. – № 1. – С. 55–62. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

13. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, О. В. Быченко // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 1 (87). – С. 27–31. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

14. Гуменюк, Г. Л. Метод комп'ютерної томографічної денситометрії легень в алгоритмі лікування хворих на саркоїдоз [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Журнал НАМН України. – 2015. – № 1 (21). – С. 103–107.

15. Гуменюк, Г. Л. Саркоидоз с поражением паренхимы легких: клинические проявления, состояние легочной вентиляции и диффузии, показания к назначению глюкокортикостероидов [Текст] / Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім.

П. Л. Шупика. – К., 2015. – Вип. 24, кн. 2. – С. 448–454. Збірник включено до міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

16. Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 2 (88). – С. 46–51. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

17. Гуменюк, Г. Л. Клинические проявления, КТ-семиотика, нарушения легочной вентиляции и диффузии у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 3 (89). – С. 13–19. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

18. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 4 (90). – С. 5–8. *Дисертантом здійснено підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

19. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. терапевт. журн. – 2016. – № 1. – С. 91–96. *Здобувачем зроблений огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

20. Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 1 (91). – С. 10–13. *Здобувачем зроблений огляд літератури, проведено обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

21. Гуменюк, Г. Л. Результаты застосування метотрексату у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання [Текст] / Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2016. – Вип. 26. – С. 426–431. *Здобувачем здійснено відбір та обстеження хворих, проведена обробка матеріалів і написання статті.* Збірник включено до міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

22. Гуменюк, Г. Л. Перспективы применения метотрексата в лечении больных саркоидозом органов дыхания [Текст] / Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 2 (92). – С. 14–18. *Здобувачем здійснено відбір та обстеження хворих, проведена обробка матеріалів і написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

23. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Быченко, Я. А. Дзюблик, С. И. Лещенко, А. И. Ячник,

Е. А. Беренда, Н. Д. Морская, О. В. Страфун, О. В. Шадрин // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 3 (93). – С. 21–23. *Здобувачем зроблений огляд літератури, проведена обробка матеріалів і написання статті.* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

24. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Быченко, Я. А. Дзюблик, С. И. Лещенко, А. И. Ячник, Е. А. Беренда, Н. Д. Морская, О. В. Страфун, О. В. Шадрин // Укр. терапевт. журн. – 2016. – № 4. – С. 24–32. *Здобувачем проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті.* Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

25. Hypercalcemia in pulmonary sarcoidosis is not associated with grade of severity, clinical course and effectiveness of treatment [Text] / V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, E. J. Merenkova, Ya. A. Dziublyk, O. V. Bychenko // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 4. – С. 24–27. *Здобувачем проведено аналіз та обробку матеріалу за темою, оформлення роботи.* Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar.

26. Гуменюк, Г. Л. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины [Текст] / Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрин // Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства», 21–22 берез. 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 22–25.

27. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрин, Е. А. Беренда, А. И. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів», 6 листоп. 2014. – Харків, 2014. – С. 69.

28. Гуменюк, Г. Л. Клинические проявления саркоидоза с поражением паренхимы легких [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття», 23–24 квіт. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 77.

29. Гаврисюк, В. К. Показания для назначения системных глюкокортикостероидов у лікуванні саркоїдозу [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Є. О. Меренкова // Матеріали VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», 9–10 листоп. 2015 р. – Вінниця, 2015. – С. 94–97.

30. Гуменюк, Г. Л. Саркоїдоз з ураженням паренхіми легень: клінічні прояви, стан легеневої вентиляції і дифузії, покази до призначення глюкокортикостероїдів [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», 5 листоп. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 60.

31. Гуменюк, Г. Л. Перспективы применения метотрексата при саркоидозе органов дыхания [Текст] / Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова // Матеріали ІХ

Конгресса Евро-Азиатского респираторного общества, VII Конгресса пульмонологов Центральной Азии, 25–26 мая 2016 г. – Ташкент, Узбекистан, 2016. – С. 262–263.

АНОТАЦІЯ

Гуменюк Г. Л. Саркоїдоз органів дихання в Україні: епідеміологія, структура, семіотика, алгоритми діагностики та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

У дисертаційній роботі проведено епідеміологічне дослідження, за його даними захворюваність на саркоїдоз органів дихання в Україні становить у середньому від 1,1 до 2,6 на 100 тис. дорослого населення, а розповсюдженість – від 4,6 до 7,9 на 100 тис., що відповідає рівню південноєвропейських країн.

Проведено ретроспективне вивчення структури саркоїдозу органів дихання за статтю та віком хворих, клінічними варіантами і стадіями, оцінка характеру і частоти незадовільних результатів лікування на основі аналізу матеріалів медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих.

Проведено обстеження 50 осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання II і III стадії з різним перебігом і наслідками захворювання, визначено найбільш ймовірні причини несприятливого перебігу хвороби і незадовільних результатів терапії.

З метою вивчення клінічної та рентгенологічної семіотики саркоїдозу з ураженням паренхіми легень, ролі функціональних та лабораторних методів у діагностиці захворювання, ефективності глюкокортикостероїдної й перспектив імуносупресивної терапії, у клініці інституту обстежено 194 хворих.

На основі оцінки клінічної семіотики, можливостей рентгенографії та комп'ютерної томографії, функціональних методів дослідження розроблено алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

Досліджено частоту спонтанної регресії і прогресування саркоїдозу легень із безсимптомним дебютом, результати лікування хворих із клінічними проявами, розроблено показання та оптимальні режими глюкокортикостероїдної терапії хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Проведено вивчення перспектив застосування метотрексату у хворих з резистентністю до ГКС-терапії або з наявністю протипоказань до її призначення.

З урахуванням показань і режимів терапії препаратами першої та другої лінії розроблено алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень, заснований на об'єктивній оцінці динаміки перебігу захворювання з використанням методу денситометрії паренхіми легень.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, епідеміологія, структура, семіотика, діагностика, лікування, алгоритм.

ABSTRACT

Gumeniuk G. L. Pulmonary sarcoidosis in Ukraine: epidemiology, structure, semiotics, algorithms for diagnosis and treatment. – Manuscript.

Doctoral thesis for habilitation degree in medicine in specialty 01.14.27 – pulmonology. – SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis deals with the conducted epidemiological study, by the results of which incidence of pulmonary sarcoidosis in Ukraine is averagely estimated at from 1.1 to 2.6 per 100 thousand of adult population and the prevalence – from 4.6 to 7.9 per 100 thousand of adult population, which coincides with the level in Southern Europe.

A retrospective study of structure of the patients with pulmonary sarcoidosis was conducted by sex and age of the patients, clinical variants and stages. Evaluation of nature and frequency of unsatisfactory treatment outcomes was performed on the base of analysis of materials of 1 776 outpatient and inpatient medical records.

50 persons cured of stage II and III pulmonary sarcoidosis with different course and consequences of the disease were examined. The most probable causes of the unfavorable disease course and unsatisfactory treatment outcomes were determined.

194 patients were examined in the institution clinics with the purpose to study clinical and radiological semiotics of sarcoidosis with lung parenchymal involvement, importance of functional and laboratory methods in the disease diagnosis, efficiency of glucocorticosteroid therapy and prospects of immunosuppressive therapy.

Based on the evaluation of clinical semiotics, opportunities of radiography and computed tomography and functional methods of research, algorithm for diagnosis of respiratory pulmonary sarcoidosis was developed for institutions rendering primary, secondary and tertiary health care.

Incidence of spontaneous regression and progression of pulmonary sarcoidosis with asymptomatic onset, results of treatment in patients with clinical signs were studied. Indications and optimal modes of glucocorticosteroid therapy in patients with sarcoidosis with lung parenchymal involvement were developed. Prospects of use of methotrexate in the GCS-refractory patients or in patients with contraindications for GCS-therapy were studied.

The algorithm for treatment of patients with sarcoidosis with lung parenchymal involvement was developed with due consideration of indications and modes of treatment with the first- and second-line drug products and was based on the objective evaluation of the disease course dynamics with the use of lung parenchyma densitometry.

Key words: pulmonary sarcoidosis, epidemiology, structure, semiotics, diagnosis, treatment, algorithm.

АННОТАЦИЯ

Гуменюк Г. Л. Саркоидоз органов дыхания в Украине: эпидемиология, структура, семиотика, алгоритмы диагностики и лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение

«Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

В диссертационной работе проведено эпидемиологическое исследование, в результате которого установлено, что заболеваемость саркоидозом органов дыхания в Украине составляет в среднем от 1,1 до 2,6 на 100 тыс. взрослого населения, а распространенность – от 4,6 до 7,9 на 100 тыс., что соответствует уровню южноевропейских стран. Ежегодно в Украине регистрируется около 700 новых случаев саркоидоза, а общее количество больных с активным саркоидозом составляет около 2,5 тыс.

Исследована структура саркоидоза органов дыхания по полу и возрасту больных, клиническим вариантам течения и стадиям, проведена оценка характера и частоты неудовлетворительных результатов лечения по данным ретроспективного исследования на основе анализа материалов медицинских карт 1 776 амбулаторных и стационарных больных.

Проведено обследование 50 лиц, излеченных от саркоидоза органов дыхания II и III стадии с разным течением и исходом заболевания, определены наиболее вероятные причины неблагоприятного течения болезни и неудовлетворительных результатов терапии. Наибольшая частота неудовлетворительных результатов лечения наблюдалась у больных саркоидозом III стадии, что обусловлено высоким (40 %) процентом ошибочного диагноза туберкулеза легких в дебюте заболевания и поздним началом специфической терапии.

С целью изучения клинической и рентгенологической семиотики саркоидоза с поражением паренхимы легких, роли функциональных и лабораторных методов в диагностике заболевания, эффективности глюкокортикостероидной (ГКС) и перспектив иммуносупрессивной терапии, в клинике института обследовано 194 больных.

При саркоидозе с поражением паренхимы легких клинические симптомы наблюдаются в среднем у 77 % больных, нарушения функции внешнего дыхания – у 21 %, при этом клинические проявления, за исключением узловой эритемы, характер функциональных нарушений не являются специфичными и не имеют существенного значения для диагностики саркоидоза. В отличие от клинических проявлений, данные компьютерной томографии включают высокоспецифичные симптомы, которые наблюдаются с достаточно высокой частотой – от 67 % (перилимфатическое распределение узелков) до 91 % (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия), что позволяет считать КТ высокого разрешения весьма надежным методом диагностики саркоидоза органов дыхания.

Повышение уровня кальция в крови отмечается в среднем у 37 % больных саркоидозом с поражением паренхимы легких, при этом у абсолютного большинства пациентов наблюдается легкая степень гиперкальциемии. Частота и степень гиперкальциемии не зависят от плотности диссеминации, характера динамики течения заболевания, сохраняясь неизменными как при регрессии, так и при прогрессировании. Полученные результаты дают основание рекомендовать исключение гиперкальциемии из перечня показаний к проведению ГКС-терапии.

На основе результатов изучения клинической семиотики, возможностей радиологических и функциональных методов исследования разработан алгоритм

діагностики саркоїдоза органів дихання для установ первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

У хворих саркоїдозом II стадії з бессимптомним початком захворювання через 3 міс. спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія відзначається в середньому тільки у 44 % пацієнтів, при цьому встановлено висока частота (25 %) прогресування процесу, що свідчить про необхідність безотлагательного призначення ГКС-терапії на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів та порушень функції зовнішнього дихання.

У хворих з наявністю протипоказань до лікування ГКС або з важкими побічними діями ГКС-терапії лікування метотрексатом в дозі 10 мг/тижд., як правило, дозволяє досягти регресії патологічного процесу в легенях. У хворих саркоїдозом, резистентним до ГКС, монотерапія метотрексатом в більшості випадків неефективна, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого лікування метотрексатом з іншими препаратами першої лінії.

На основі об'єктивних КТ-критеріїв оцінки варіантів перебігу саркоїдоза (регресія, стабілізація, прогресування) з використанням методу денситометрії паренхіми легень, урахування показань та режимів терапії препаратами першої та другої лінії розроблено алгоритм лікування хворих саркоїдозом з ураженням паренхіми легень.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, епідеміологія, структура, семиотика, діагностика, лікування, алгоритм.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГКС	– глюкокортикостероїди
ГХ	– гідроксихлорохін
ДПЛ	– двостороння прикоренева лімфаденопатія
КТ	– комп'ютерна томографія
КТВРЗ	– комп'ютерна томографія високої роздільної здатності
МП	– метилпреднізолон
МТХ	– метотрексат
ФЗД	– функція зовнішнього дихання

Підписано до друку 24.04.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 44.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua