

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

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Науковий консультант

Гаврисюк Володимир Костянтинович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ (огляд літератури).....	18
1.1. Визначення, історія вивчення і класифікація саркоїдозу.....	18
1.2. Відомості про захворюваність на саркоїдоз у світі.....	20
1.3. Можливі причини та патогенез саркоїдозу.....	28
1.4. Клінічні прояви.....	32
1.5. Радіологічна семіотика саркоїдозу.....	34
1.6. Можливості бронхоскопії в діагностиці саркоїдозу.....	38
1.7. Значення біопсії і гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдозу органів дихання.....	39
1.8. Стан вентиляційної функції і дифузійної здатності легень.....	41
1.9. Біомаркери активності саркоїдозу.....	45
1.10. Перелік захворювань, які потребують диференційної діагностики із саркоїдозом.....	48
1.11. Сучасні принципи лікування хворих на саркоїдоз органів дихання.....	50
1.12. Результати моніторингу перебігу саркоїдозу органів дихання....	61
1.13. Висновок.....	63
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	66
РОЗДІЛ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ САРКОЇДОЗУ: ГЕОГРАФІЧНІ	

ВАРІАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ В УКРАЇНІ.....	77
3.1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в залежності від географічної широти.....	80
3.2. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України в 2011 році.....	83
3.3. Узагальнення результатів дослідження.....	88
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ, СТАДІЇ САРКОЇДОЗУ І РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
4.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання.....	91
4.2. Результати лікування за даними ретроспективного дослідження	95
4.3. Узагальнення результатів дослідження.....	97
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ II ТА III СТАДІЇ..	100
5.1. Клінічна характеристика.....	102
5.2. Морфологічна характеристика за даними КТ.....	113
5.3. Стан легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень і газового складу крові.....	121
5.4. Стан фізичної активності.....	124
5.5. Показники якості життя.....	126
5.6. Узагальнення отриманих результатів.....	131
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, КТ-СЕМІОТИКА, ПОРУШЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ТА ДИФУЗІЇ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ.....	134
6.1. Клінічні прояви.....	134
6.2. Результати комп'ютерної томографії.....	142
6.3. Показники легеневої вентиляції і дифузії.....	150
6.4. Газовий склад крові.....	152

6.5. Обговорення отриманих результатів.....	153
РОЗДІЛ 7. ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ ПРИ САРКОЇДОЗІ ЛЕГЕНЬ:	
ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	159
7.1. Частота і ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.....	159
7.2. Гіперкальціємія в залежності від ступеня вираженості саркоїдозного ураження легень.....	160
7.3. Результати моніторингу рівня кальцію в крові під час спостереження / лікування хворих.....	162
7.4. Узагальнення результатів дослідження.....	166
РОЗДІЛ 8. ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.....	
8.1. Атипові прояви саркоїдозу органів дихання.....	172
8.2. Висновок.....	181
РОЗДІЛ 9. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.....	
РОЗДІЛ 10. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ І РЕЖИМИ ТЕРАПІЇ.....	
10.1. Частота клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.....	192
10.2. Частота спонтанної регресії і прогресування саркоїдозу у хворих з безсимптомним дебютом захворювання.....	193
10.3. Дози ГКС і режими терапії.....	201
10.4. Висновок.....	202
РОЗДІЛ 11. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ПРИ САРКОЇДОЗІ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.....	
	206

11.1. Застосування метотрексату у хворих із протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії.....	210
11.2. Застосування метотрексату у хворих з резистентністю до ГКС-терапії.....	222
11.3. Узагальнення результатів дослідження.....	230
РОЗДІЛ 12. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ.....	232
12.1. Оцінка динаміки перебігу саркоїдозу.....	234
12.2. Динаміка щільності паренхіми легень як об'єктивний критерій оцінки характеру перебігу саркоїдозу.....	236
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	241
ВИСНОВКИ.....	264
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	268
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	270

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ	– артеріальний тиск,
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж,
ГКС	– глюкокортикостероїди,
ДПЛ	– двостороння прикоренева лімфаденопатія,
ЕКГ	– електрокардіографія,
ІЗЛ	– інтерстиціальні захворювання легень,
ІЛФ	– ідіопатичний легеневий фіброз,
КТ	– комп’ютерна томографія,
КТВРЗ	– комп’ютерна томографія високої роздільної здатності,
КТ ОГП	– комп’ютерна томографія органів грудної порожнини,
ЛГ	– легенева гіпертензія,
ЛН	– легенева недостатність,
міс.	– місяць,
МТХ	– метотрексат,
НІФП НАМНУ	– ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”,
РГ	– рентгенографія,
ФЗД	– функція зовнішнього дихання,
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень,
ЦЗ	– цитотоксичні засоби,
ЧСС	– частота серцевих скорочень,
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів,
ЯЖ	– якість життя,
DL	– дифузійна здатність легень,

ATS	– Американське торакальне товариство,
DLCO	– дифузійна здатність легень за окисом вуглецю,
ERS	– Європейське респіраторне товариство,
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду,
FVC	– форсована життєва ємність легень,
Hb	– гемоглобін,
Ht	– гематокрит,
HU	– одиниці Хаунсфілда,
KCO	– трансфер-коефіцієнт,
mMRC	– модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale),
6MWT	– тест з 6-хвилинною ходьбою,
6MWD	– дистанція, пройдена протягом 6 хв.,
PaO ₂	– парціальна напруга кисню в капілярній крові,
PaCO ₂	– парціальна напруга вуглекислого газу в капілярній крові,
PEF	– пікова об'ємна швидкість видиху,
pH	– від'ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню,
RV	– залишковий об'єм,
SaO ₂	– насичення крові киснем,
SF-36	– загальний опитувальник якості життя (Short-Form Health Survey),
TLC	– загальна ємність легень,
VA	– альвеолярна вентиляція,
VATS	– відеоторакоскопія,
VC	– життєва ємність легень.
WASOG	– Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень

ВСТУП

Актуальність теми. Саркоїдоз зустрічається в усіх 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 [15, 48, 81, 157, 239].

Саркоїдоз здатний вражати всі без винятку органи і системи, у зв'язку з чим проблема його діагностики і терапії має мультидисциплінарний характер. Однак ураховуючи 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 [159].

У більшості країн світу саркоїдоз з ураженням паренхіми легень посідає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легенів (ІЗЛ) [125, 220, 255]. Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. [22]. З 70-х років минулого сторіччя спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих [115, 263].

В Україні епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання дотепер не проводилися. У зв'язку з цим, не встановлені рівні захворюваності на саркоїдоз та його поширеності, не відома структура хворих залежно від форми і стадії захворювання, 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 представлені в літературі в поодиноких повідомленнях [26, 192], у зв'язку з чим захворювання іноді помилково іменують доброякісним гранульоматозом. Разом з тим відомо, що в 5–10 %

випадків саркоїдоз з ураженням паренхіми легень завершується поширеним пневмосклерозом з розвитком тяжкої респіраторної недостатності [22].

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) було прийнято міжнародну угоду з діагностики та лікування саркоїдозу [59]. 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. Нині багатозрізова КТ за результатом морфологічної діагностики патологічних змін у легенях успішно конкурує з патогістологічними методами. У зв'язку з цим значно звужені і показання для проведення біопсії легені і медіастинальних лімфовузлів при багатьох інтерстиціальних захворюваннях легенів.

У літературі описані КТ-патерни саркоїдозного ураження паренхіми легень [45, 269], водночас відсутні відомості про частоту класичних і атипових ознак саркоїдозу при різних стадіях захворювання, не розроблений алгоритм променевої діагностики саркоїдозу.

Незважаючи на те, що гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [238], дотепер немає достовірних даних щодо її діагностичного і прогностичного значення.

У літературі відсутні відомості про алгоритми діагностики саркоїдозу на різних етапах надання медичної допомоги, потребують подальшої розробки й принципи диференційної діагностики саркоїдозу органів дихання, особливо за наявності атипових 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. Разом з тим можливості багатозрізової КТ легенів тепер дають змогу досить точно оцінювати динаміку патологічного процесу в легенях, що є передумовою для розробки об'єктивних показань для диференційованого призначення й вибору оптимальних доз і режимів ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

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

У зв'язку з відсутністю надійних критеріїв прогнозування ефективності терапії, потребує розробки алгоритм 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» (НІФП НАМНУ).

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 і 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 імовірні причини несприятливого перебігу хвороби й незадовільних результатів терапії.
4. Вивчити клінічні прояви, КТ-семіотику, порушення легеневої вентиляції, дифузії, газового складу крові у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.
5. Вивчити частоту і ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, визначити її значення в оцінці прогнозу перебігу захворювання.
6. З урахуванням результатів аналізу діагностичних помилок за даними ретроспективного дослідження, характеру і частоти атипових проявів саркоїдозу за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) розробити принципи диференційної діагностики саркоїдозу органів дихання.
7. На основі оцінки клінічної семіотики, можливостей рентгенографії та КТВР, функціональних методів дослідження розробити алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.
8. Вивчити частоту спонтанної регресії і 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, структура саркоїдозу, 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 на сучасному етапі, вивчені віддалені результати лікування хворих.

Визначені причини 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 атипових КТ-проявів саркоїдозу з ураженням паренхіми легень. У результаті встановлено, що класичні КТ-симптоми в різному поєднанні наявні і дають змогу упевнено встановити діагноз в середньому у 97 % хворих, в 3 % випадків

верифікація діагнозу потребує проведення трансбронхіальної або хірургічної біопсії легені.

Уперше отримано наукові дані, які свідчать, що частота й ступінь гіперкальціємії не залежить від щільності дисемінації, характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні.

Доведено помилковість вичікувальної тактики ведення хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним дебютом з розрахунку на спонтанну регресію. Висока (25,0 %) частота прогресування саркоїдозу легень 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.

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

Практичне значення отриманих результатів. Матеріали дисертаційної роботи ввійшли до Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Саркоїдоз» і Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

З метою підвищення якості діагностики саркоїдозу органів дихання рекомендується використання діагностичного алгоритму, заснованого на врахуванні сумісних клінічних симптомів, функціональних, лабораторних показників і високоспецифічних радіологічних ознак. Алгоритм розроблений для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги.

Розроблено критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії і лімфоаденопатій при лімфопрліферативних захворюваннях і туберкульозному бронхоаденіті, клінічні та радіологічні критерії диференційної діагностики саркоїдозу III стадії та 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 комп'ютерної томографії.

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 денситометрії паренхіми легень.

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 «Саркоидоз органов дыхания» (г. Киев, 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 з 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 доктором медичних наук, професором В. К. Гаврисюком.

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 зі співробітниками клініко-функціонального відділення Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» 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 Міністерства охорони здоров'я 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-Азиатського респіраторного общества, VII Конгресі пульмонологів Центральної Азії (г. Ташкент, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 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 – у вигляді тез 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).

РОЗДІЛ 1

ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ (огляд літератури)

1.1. Визначення, історія вивчення і класифікація саркоїдозу

Саркоїдоз – полісистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранульом [59].

Зазвичай саркоїдоз вражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється двосторонньою лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією в паренхімі легень, ураженням очей та шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки та інші органи. Бронхолегенева система уражається при саркоїдозі в 90–95 % випадків [59].

У 1877 р. англійський лікар-дерматолог Джонатан Хатчінсон (J. Hutchinson) уперше описав захворювання шкіри рук, яке він назвав папілярний псоріаз [22].

Перший крок до виділення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми зробив французький дерматолог Ернест Анрі Бенье (E. Besnier). У 1889 р. він представив пацієнта з пурпурово-фіолетовою інфільтрацією шкіри носа в поєднанні з ерозією слизової, набряканням вух і пальців, і назвав цей стан «озноблений вовчак» (*lupus pernio*), а також уперше описав залучення в процес лімфатичних вузлів [82].

У 1899 р. норвезький дерматолог Цезар Пітер Бек (C. Boeck) уперше застосував термін «доброякісний саркоїд» [83]. Саме Ц. Бек дав уперше повний клінічний та гістологічний опис захворювання, названого ним саркоїдозом (від

грецьких слів «sark» і «oid», що означає «подібний до м'яса» – малися на увазі забарвлення й щільність шкірних елементів).

Першим концепцію саркоїдозу як системного захворювання висунув шведський дерматолог Йорген Шауманн (J. Schaumann). У 1916 р. Й. Шауманн описав хворих на саркоїдоз із множинними локалізаціями ураження. Однак Й. Шауманн, як і багато вчених у той час, вважав, що саркоїдоз є варіантом перебігу туберкульозу [5].

Тривалий час для позначення саркоїдозу застосовувався епонімічний термін «хвороба Бенъе-Бека-Шауманна», проте в 1948 р. на конференції у Вашингтоні був прийнятий термін «саркоїдоз», який сьогодні використовується в міжнародній класифікації хвороб.

Міжнародним документом Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) та Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) «Statement on Sarcoidosis» (1999) [59] була прийнята класифікація саркоїдозу органів дихання, заснована на даних рентгенографії органів грудної порожнини (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

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

Стадії	Характер змін
0	Зміни на рентгенограмах відсутні
I	Двостороння 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

У 0 стадію у пацієнтів відсутні зміни на рентгенограмах органів грудної порожнини, проте є екстраторакальні прояви саркоїдозу. Тим не менш, у значної частини цих хворих можуть бути виявлені гранульоми в біопсійному матеріалі легеневої тканини [22]. За узагальненими статистичними даними, число пацієнтів з 0 стадією становить 5–10 % від загального числа хворих на саркоїдоз, пацієнтів з I стадією – 40–50 %, II стадією – 15–30 %, III стадією – 10–15 %, IV стадією – 5–10 % [59].

Необхідно відзначити, що широке впровадження в практику комп'ютерної томографії істотно змінило цей розподіл хворих за стадіями – оскільки можливості комп'ютерної томографії в діагностиці уражень паренхіми легень значно вищі в порівнянні з рентгенографією, частка хворих на саркоїдоз II–III стадії помітно зросла [45].

1.2. Відомості про захворюваність на саркоїдоз у світі

Саркоїдоз з ураженням паренхіми легень у більшості країн світу посідає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). У Бельгії саркоїдоз становить 27 % всіх випадків ІЗЛ [220], у Греції – 34,1 % [126], в Італії – 33,7 % [255], у Франції саркоїдоз і ідіопатичний легеневий фіброз разом – більше 50 % [125]. З 70-х років минулого сторіччя спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності від нього хворих [115, 232, 263].

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. населення [8]. Саркоїдоз зустрічається у всьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах із холодним літом, холодною й помірною зимою [8, 259]. Загалом, поширеність саркоїдозу у всіх регіонах світу збільшується з півдня на північ [6, 183, 248].

Найбільш високий рівень захворюваності на саркоїдоз та його поширеності спостерігається в країнах північної Європи. За відомостями N. Milman, O. Selroos [183], захворюваність на саркоїдоз в Данії та Норвегії становить 14–15 випадків на 100 тис., а у Швеції – 24 на 100 тис. населення.

У Фінляндії в 1984 році було зареєстровано 1 378 хворих на саркоїдоз, поширеність становила 28,2 на 100 тис. населення, захворюваність – 11,4 на 100 тис. населення [254].

Протягом 1995–1999 рр. німецькі пульмонологи оцінювали опитувальник, розісланий пульмонологам і в пульмонологічні відділення для того, щоб зареєструвати інтерстиціальні захворювання легень. Серед усіх тисяча ста сорока двох хворих (579 чоловіків, 563 жінки, середній вік становив 51,1 року) саркоїдоз був діагностований у 511, ідіопатичний легеневий фіброз – у 308, екзогенний алергічний альвеоліт – у 145. Середній вік хворих саркоїдоз припав на 4-ту декаду життя [143].

За даними U. Deubelbeiss et al. [205], захворюваність на саркоїдоз у Швейцарії становила 7 випадків на 100 тис. населення, при цьому більш високий рівень захворюваності спостерігався в районах з розвиненою металоіндустрією і інтенсивним сільським господарством.

Поширеність саркоїдозу в Ірландії в 1996–2005 роках становила 28,1 на 100 тис., при цьому в північно-західних районах вона була значно вищою – 44,0 на 100 тис. населення [227].

При проведенні досліджень, розпочатих в Італії в 1998 році, у рамках об'єднаного проекту головного Італійського наукового товариства респіраторної медицини для створення Італійського Реєстру дифузних інфільтративних хвороб легенів, починаючи з травня 1998 по грудень 2000 року, було зареєстровано 1 382 випадки з 54 центрів у 15 регіонах Італії, 54,1 % – чоловіків (середній вік – 50,5 року) і 45,8 % – жінок (середній вік – 50,2 року). Найчастіше реєстрували ідіопатичний легеневий фіброз (37,6 %), саркоїдоз (29,6 %) і Лангерганс-клітинний гістіоцитоз (6,6 %). У Сієні було проведено

дослідження 187 випадків уперше виявленого саркоїдозу. При аналізі випадків, підтверджених біопсією (120/187), було встановлено, що 37 з них – чоловіки, 99 % – білої раси. Їх середній вік становив (46 ± 14) років, в основному між 30 і 50 роками (48,3 %) [217].

На підставі узагальнених по країні відомостей захворюваність на саркоїдоз в Іспанії на початку 90-х років XX сторіччя становила 1,36 на 100 тис. населення. Особливості саркоїдозу в Іспанії полягали у високій частоті синдрому Лефгрена (48 %) і низькому відсотку виявлення саркоїдозу при рутинній рентгенографії (9 %). В іншому саркоїдоз не мав відмінностей від проявів цього захворювання в інших країнах. Загалом перебіг цього захворювання в Іспанії був доброякісним. У Каталонії (Іспанія) з населенням більше 6 млн чоловік було проведено ретроспективне дослідження нових випадків саркоїдозу з 1979 по 1989 р. Захворюваність в 1979 році була 1,2 на 100 тис. населення, а в 1988 р. – 1,5 на 100 тис. населення. Установлено, що ці цифри – одні з найнижчих у Європі. При цьому характерні переважання жінок (3:1) і висока частота синдрому Лефгрена (48 %), який частіше виявляли у весняний час. Найчастіше хвороба проходила спонтанно, але зустрічалися випадки хронічного і рецидивуючого перебігу [223].

Перший опис випадку саркоїдозу в Туреччині було опубліковано в 1954 році. Пульмонологи з Анкари провели аналіз публікацій у журналах і матеріалах конгресів за період з 1954 по 2000 р. (46 років). До узагальнення були включені роботи, що описували 5 і більше випадків. На підставі 19 публікацій автори узагальнили 1 327 випадків саркоїдозу. Жінок було приблизно вдвічі більше, ніж чоловіків. У більшості випадків у момент виявлення саркоїдозу у хворих була I або II стадія. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів було відзначено у 119 хворих, ураження шкіри – у 22, нервової системи – у 12. Erythema nodosum була діагностована у 137 хворих. Активність ангіотензин-перетворювального фактора (АПФ) сироватки крові була підвищена у 52 %, туберкулінові проби були позитивними у 24 %

пацієнтів. Автори відзначили, 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 % [231].

У США саркоїдоз частіше зустрічається в афроамериканців, ніж серед представників інших рас. В афроамериканців для саркоїдозу характерні більш тяжкі позалегеневі ураження і більш яскраві шкірні прояви. За даними на кінець 1998 року в різних штатах США поширеність саркоїдозу коливається від 5 до 100 на 100 тис. населення. Тут він частіше зустрічався в осіб з не білим кольором шкіри й у жінок. Ризик розвитку саркоїдозу в жінок вищий, ніж у чоловіків, приблизно в 2 рази. Він рідко виникав у дітей і в літніх осіб, пік захворюваності на саркоїдоз припадає на 20–40 років.

У дослідження ACCESS було включено 736 хворих, виявлених протягом 5 місяців у 10 клінічних центрах США [54]. Використовуючи систему оцінки саркоїдозу ACCESS учасники дослідження визначали втягнення органів по групах хворих за статтю, расою і віком (до 40 років або 40 років і старше). Популяція була гетерогенною за расою (53 % білих і 44 % чорних), статтю (64 % жінок і 36 % чоловіків), віком (46 % до 40 років і 54 % – 40 років і старше). У жінок достовірно частіше були вражені очі і нервова система, частіше зустрічалася вузлувата еритема і серед них було більше пацієнток старше 40 років, тоді як серед чоловіків частіше зустрічалася гіперкальціємія. У хворих із чорним кольором шкіри частіше була вражена шкіра (у тому числі вузлувата еритема), очі, печінка, кістки, кістковий мозок і позагрудні лімфатичні вузли. Був зроблений висновок про те, що початкові прояви саркоїдозу залежать від статі, раси та віку [96].

При вивченні епідеміологічних показників щодо саркоїдозу в Білорусії в 1997–2001 рр. було встановлено, що частота випадків захворювань на легеневий саркоїдоз протягом 80–90 рр. швидко зростала й збільшилась більш ніж в 3 рази в порівнянні 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 тис. населення (у містах – 5,4, у селах – 1,9). Поширеність саркоїдозу в Республіці Білорусь досягла в 2002 р. рівня 36,1 на 100 тис. населення в порівнянні з 28,7 на 100 тис. населення в 1997 р. [6].

У Республіці Татарстан захворюваність на саркоїдоз в 2002 році становила 5,97 випадку на 100 тис. населення, поширеність – 17,8 на 100 тис. [8].

Захворюваність на саркоїдоз у Литві в 1970–1971 роках була 2,4 на 100 тис. населення, а в 1978–1979 роки – 5,36 на 100 тис. (зростання в 2,5 раза). 52,59 % хворих становили жінки, в 72,16 % випадків вік був від 21 до 40 років [199].

У Південному Лондоні з 1969 по 1982 р. був проведений 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 в 1977–1978 рр. була 19,8 на 100 тис. серед чорношкірих, 16,8 – серед іммігрантів з Азії і тільки 1,5 – серед білих [116].

У 1970 році в Данії було проведено звичайне скринінгове дослідження туберкульозу, яке спричинило зміни уявлень про клінічну картину саркоїдозу як малосимптомного, рідкісного захворювання. Вибірка пацієнтів проводилася на підставі Датського національного реєстру хворих, налічувала 5 536 хворих (2 816 чоловіків) на саркоїдоз, медіана віку чоловіків – 38, жінок – 45 років. Співвідношення жінки / чоловіки було 1,06. Захворюваність (на 100 тис. населення в рік) поступово знижувалася з 8,1 в 1980–84 рр. до 6,4 в 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 на 100 тис. населення). У жінок було два схожих піки у віці 25–29 років (10,5) і 65–69 років (11,0) [245].

Японський саркоїдозний комітет за 10 років (1963–1972 рр.) зареєстрував близько 2 000 випадків саркоїдозу серед японців. Частота випадків з роками збільшувалася разом зі зниженням інфекційної захворюваності на туберкульоз. Загалом в Японії захворюваність становила 1,3 на 100 тис. населення. Крива розподілу вперше виявлених випадків саркоїдозу мала два вікових піки і була вищою на півночі Японії [142].

Пульмонологи з Хайфи (Ізраїль) проаналізували 120 випадків саркоїдозу (72 жінки і 48 чоловіків) – 65 % євреїв і 35 % арабів, середній вік яких становив 49,7 року з гістологічно доведеним саркоїдозом, а також проведений аналіз випадків саркоїдозу в жителів північної частини Ізраїлю. Середня захворюваність на саркоїдоз у період 1980–1996 рр. становила 0,8 на 100 тис. населення. Торакальні та екстраторакальні прояви були знайдені в 90 % і 47 % пацієнтів, відповідно [228].

У китайській популяції саркоїдоз зустрічається рідко і в більшості випадків він проявляється безсимптомною медіастинальною лімфаденопатією. Пульмонологи з Тайваню вивчили особливості прояву саркоїдозу в Південному Тайвані. Ретроспективно була вивчена медична документація пацієнтів, у яких саркоїдоз був діагностований із березня 1988 до лютого 2002 року. Усього було 12 випадків (3 чоловіки і 9 жінок), середній вік яких становив 44,5 року. Діагноз був підтверджений гістологічно, а клінічна та променева картина була, з точки зору фахівців, типовою [273].

У Кореї саркоїдоз зустрічається дуже рідко. У 1992 році перше загальнонаціональне опитування, що було проведене Корейською академією туберкульозу й респіраторних захворювань, виявило 113 випадків, доведених біопсією. Захворюваність зросла з 14 випадків у 1993 році (0,027 на 100 тис. населення) до 59 в 1998 (0,125 випадку на 100 тис. населення). Переважали особи віком 30–39 років (33 %), жінки становили 64,6 %. Був зроблений висновок про те, що саркоїдоз залишається дуже рідкісною хворобою в Кореї,

хоча й відзначене його незначне зростання. Клінічні прояви саркоїдозу в Кореї подібні до таких в західних країнах [161].

У Саудівській Аравії саркоїдоз зустрічався рідко. Опис 22 випадків саркоїдозу серед осіб корінної національності свідчив про те, що для них характерні більш виражені зміни загального стану (52 %), більш часте ураження очей (35 %), більш часте виявлення захворювання в II стадії за даними рентгенограм (70 %). У 95 % випадків проба Манту була негативною. Середній вік був 45 років (від 20 до 60). Результат був сприятливим в 76 % спостережень, хоча 52 % хворих зажадали активного лікування [222].

З вересня 1973 по вересень 2001 року в Тегерані (Іран) з 37 377 пацієнтів зі скаргами з боку дихальної системи було виявлено 253 (0,67 %) пацієнтів із саркоїдозом. Чоловіків було 112 (44,3 %), жінок – 141 (55,7 %), співвідношення жінки / чоловіки – 1,26. Вік хворих коливався від 9 до 75 років, у середньому – 40,8 року (жінки 43,4; чоловіки 27,5), 68 % пацієнтів були віком 40–50 років, 10 % – молодше, 21,7 % – старше. Переважно це були міські жителі. Лікування кортикостероїдами проводилося в 146 (57,7 %) випадках. Перебіг хвороби загалом був сприятливим [61].

На відміну від результатів досліджень, проведених у Північній Америці і 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 %) людини змішаної раси, 108 (21 %) – чорних, 37 (7 %) – білих і 23 (4 %) – азіата. Середній вік пацієнтів становив 36,6 року. Мультиорганий саркоїдоз мав місце в 37 % випадків. На думку авторів, гіпотеза про те, що серед чорних африканців зустрічається більше гострих форм саркоїдозу, не вірна [56]. Системний червоний вовчак та саркоїдоз – захворювання з аберрантною імунною відповіддю – не зустрічаються в африканців у Західній Африці, однак поширені серед африканців із цього регіону, що живуть у Великобританії і США, набагато більше, ніж серед білих. Одна з гіпотез

полягає в тому, що вирішальне значення в цьому феномені відіграє малярія, яка запобігає розвитку системних захворювань внаслідок впливу на функцію макрофагів.

Сезонні варіації моменту виникнення саркоїдозу відзначені в обох півкулях. Пік виникнення хвороби в Лондоні припадає на березень–травень, березень–квітень – в Афінах, січень–червень – у північних містах Фінляндії, квітень–червень – у Барселоні, квітень–серпень – у Японії й весняні місяці (серпень–грудень) – у Новій Зеландії та в південній півкулі. З погляду сезонних кліматичних умов найбільша поширеність відзначена при холодному літі, холодній або помірній зимі [8, 9].

З 1920 року неодноразово публікувалися описи випадків сімейного саркоїдозу. Поширеність сімейного саркоїдозу становила 1,7 % у Великобританії, 9,6 % – у Ірландії та до 14 % – в інших країнах [129, 130, 140, 186, 215]. Незважаючи на те, що саркоїдоз у Фінляндії зустрічається в 8 разів частіше, ніж у Хоккайдо, частота випадків сімейного саркоїдозу не відрізнялася: 3,6 % у Фінляндії та 4,3 % в Хоккайдо [131]. Найбільший ризик розвитку саркоїдозу був установлений у сестер і братів, за якими слідували дядьки, потім бабусі й дідусі, потім батьки. У Татарстані випадки сімейного саркоїдозу становили 3 % [8].

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 тис. населення на рік. Саркоїдоз зустрічається у всьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах із холодним літом, холодною й помірно холодною зимою. Загалом поширеність саркоїдозу у всіх регіонах світу збільшується з півдня на північ. Найвищий рівень захворюваності на саркоїдоз та його поширеності спостерігається в країнах Північної Європи.

Проведено дослідження можливих чинників, які сприяють розвитку захворювання, у результаті не встановлено впливу куріння й забруднення навколишнього середовища на рівень захворюваності на саркоїдоз.

Відзначено високий рівень захворюваності на саркоїдоз і тяжчий його перебіг серед чорношкірих жителів США і Великобританії, у зв'язку з чим був зроблений висновок про расові особливості епідеміології саркоїдозу. Проте в країнах Африки не встановлено більшої поширеності й вищого ступеня тяжкості перебігу саркоїдозу серед чорношкірих жителів.

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

Особи віком до 25 і старше 75 років хворіють рідко, максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років. У жінок реєструється два вікові піки – 35–40 років і близько 55 років, у чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30–35 років.

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

В Україні дотепер епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлені рівні захворюваності на саркоїдоз та його поширеності, не відома структура хворих залежно від форми і стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

1.3. Можливі причини та патогенез саркоїдозу

Причина виникнення саркоїдозу залишається дотепер невідомою, незважаючи на численні дослідження, що тривають більше 100 років.

Протягом багатьох десятиліть у літературі домінувало уявлення про саркоїдоз як про особливу форму туберкульозу. Однак у 50–70-х роках минулого сторіччя багато вчених стали розглядати саркоїдоз як самостійну нозологічну форму, що спричинюється якимось ще невідомим фактором.

Сьогодні прийнято вважати, що саркоїдоз спричинюють зовнішні агенти, які є тригерами характерної імунної відповіді в генетично схильних людей [8, 184]. Роль інфекції в патогенезі саркоїдозу розглядається як постійна антигенна стимуляція, що призводить до порушення регуляції продукції цитокінів [10]. До інфекційних тригерів відносять мікобактерії туберкульозу, хламідії, борелії, пропіонокислі бактерії, *Helicobacter pylori*, рикетсії.

На користь наявності спадкових факторів саркоїдозу свідчать випадки сімейного саркоїдозу.

Сімейний саркоїдоз був уперше описаний у Німеччині у двох сестер в 1923 році [179]. Відтоді повідомлення про сімейний саркоїдоз зустрічаються в багатьох публікаціях. Установлено, що члени сімей хворих на саркоїдоз мають у кілька разів більший ризик захворіти на саркоїдоз, ніж інші люди з тієї самої популяції [124].

У мультицентрове дослідження ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) було включено 10 862 родичі першого рівня і 17 047 – другого рівня. 706 хворіли на саркоїдоз у період 1996–1999 рр. Був зроблений висновок, що серед родичів хворого на саркоїдоз першого й другого рівня ризик захворювання помітно вищий, ніж у осіб популяції загалом [54].

Французькі дослідники спостерігали 22 сім'ї, в яких на саркоїдоз хворіли 2 або 3 родичі. 16 з них були білими і в 6 випадках були змішані шлюби європейців і жителів Карибського регіону. Частота сімейного саркоїдозу серед усіх пацієнтів становила 2,4 %, але частіше – серед осіб, що народилися на Карибах. Тенденції в подібності клінічних проявів, рентгенологічної картини, одночасності захворювання були в гомозиготних близнюків. Дещо частіше зустрічалися випадки захворювань одностатевих родичів, тоді як відмінностей у частоті «батько-дитина» або між братами та сестрами не було. Випадки «мати-дитина» і «батько-дитина» за частотою не різнилися [130].

Епідеміологічні дослідження сімейного саркоїдозу у Великобританії показали, що його частота становила 1,7 %. Були встановлені наступні

закономірності: значне переважання одностатевих над різностатевими, асоціацій «мати-дитина» над «батько-дитина», переважання монозиготних над дизиготними близнюками [124].

У Республіці Ірландія була виявлена висока поширеність саркоїдозу саме серед ірландців. Висока частота саркоїдозу серед братів і сестер виявлена в Ірландії (2,4 %) указувала на генетичний фактор схильності до розвитку саркоїдозу й на те, що члени сімей хворих на саркоїдоз повинні проходити скринінгове обстеження на саркоїдоз [140].

Родинні зв'язки у хворих на саркоїдоз були відзначені в публікаціях з Німеччини [164], Голландії [99], Фінляндії [131], Японії [249] та багатьох інших країн.

Для оцінки спадкової схильності до саркоїдозу досліджувалися лейкоцитарні антигени головного комплексу гістосумісності людини (HLA). У ході проведення дослідження ACCESS була підтверджена генетична схильність до саркоїдозу і її зв'язок з варіаціями в локусі HLA-DRB1 [141].

Доведений патогенетичний зв'язок саркоїдозу з поліморфізмом генів потужного прозапального цитокіна – фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) [187, 267], АПФ [63, 66], судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [268].

Саркоїдоз визначають як поліорганне захворювання невстановленої етіології, яке характеризується Т-лімфоцитарно-моноцитарною інфільтрацією в уражених органах, формуванням гранульом і порушенням нормальної мікроархітектури тканини. Саркоїдні гранульоми являють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів [1].

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів [32]. На відміну від

«неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій тощо), утворення «імунних» гранульом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що в разі саркоїдозу агент має властивості антигенності, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами й надається в імуногенної формі Т-лімфоцитам [184]. Ці припущення підтверджуються результатами досліджень, в яких введення фрагментів мембран альвеолярних макрофагів хворих на саркоїдоз легень у шкіру експериментальних тварин спричинювало розвиток шкірних саркоїдних реакцій, а також здатністю гранульом персистувати в ураженій тканині [185].

Основна структурна одиниця гранульоми – макрофаг, моноцитарний фагоцит, що виникає як похідне стовбурової клітини кісткового мозку. Недостатньо переварений антигенний подразник представляється макрофагом лімфоцитам-хелперам (CD4+) з подальшою продукцією комплексу цитокінів (IL-1, IL-4, IFN- γ), які стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів у епітеліоїдні й багатоядерні гігантські клітини. З трансформацією макрофагів підвищується продукція IL-1, IL-6, TNF- α , що стимулює появу у вогнищі запалення нових моноцитів [8, 22, 59, 137].

Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для результату запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) [8].

Для саркоїдозу характерний перигранулемний тип фіброзування [185]. Оскільки процес фібротизації легеневої тканини має необоротний характер, з метою можливого запобігання йому проводиться пошук маркерів інтенсивності процесу фіброзування при саркоїдозі, який, на жаль, ще не привів до позитивних результатів. Такі показники, як активність колагенази, гіалуронідази, вміст проколагенового пептиду III типу і продуктів деградації фібриногену, не можуть слугувати достовірними диференційними критеріями

між процесом фіброзування і нормальним обміном сполучнотканинних структур легеневої тканини [72].

Прогресування гранульоматозного запалення й збільшення фіброзу сприяють погіршенню прогнозу захворювання. Фактори, що призводять до фіброзу гранульоми, поки мало вивчені. Імовірно, це пов'язано з локальною зміною продукції IL-4 та IL-5, збільшенням експресії фактора росту, у тому числі трансформуючого фактора росту β , основний фактор росту фібробластів і інсуліноподібний фактор росту 1 [8].

1.4. Клінічні прояви

Клінічна семіотика саркоїдозу органів дихання залежить від стадії захворювання. Саркоїдоз I стадії, як правило, має безсимптомний перебіг і виявляється в результаті профілактичного рентгенологічного обстеження або при рентгенографії у зв'язку з наявністю екстрапульмональних проявів [22, 175, 260]. У хворих на саркоїдоз II і III стадії клінічні прояви відсутні приблизно у 20–30 % хворих [175].

Початок захворювання може бути гострим або малопомітним і поступовим. Для гострого дебюту характерні респіраторні симптоми (сухий кашель, біль у грудній клітці, рідше – задишка), підвищення температури тіла, суглобовий синдром (артралгії, рідше – артрити), вузлувата еритема, збільшення периферичних лімфатичних вузлів.

Симптомокомплекс, що включає двобічну лімфаденопатію, підвищення температури тіла, вузловату еритему і суглобовий синдром, іменується синдромом Лефгрена на честь шведського клініциста Свена Лефгрена (Sven Löfgren, 1910–1978 pp.), який не лише описав цей симптомокомплекс [170], а й зробив великий внесок у вчення про саркоїдоз.

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

хоча найбільш частою локалізацією вузлуватої еритеми є гомілки, стегна, розгинальні поверхні передпліч. Окремі вузлики можуть зливатися, утворюючи ділянки набряку шкіри. Шкірні елементи вузлуватої еритеми завершуються протягом 3–4 тижнів [22].

Саркоїдоз із гострим дебютом у більшості випадків (70–80 %) закінчується спонтанним одужанням [73, 221].

Частота випадків гострого початку саркоїдозу в різних країнах рідко перевищує 20 % у загальній структурі хворих.

У більшості випадків захворювання починається поступово і малопомітно. Хворі відзначають загальну слабкість, підвищену стомлюваність. Може бути сухий кашель, іноді з виділенням мізерної кількості слизової мокротини. З прогресуванням хвороби може виникнути задишка, що виявляється під час звичайного фізичного навантаження. Іноді хворі відзначають біль і деякий дискомфорт за грудиною. Виражена задишка спостерігається у хворих на саркоїдоз IV стадії.

Саркоїдоз здатний вражати всі органи й системи, при цьому органи дихання залучаються в патологічний процес у 95 % випадків [8, 22, 159].

Ураження печінки при саркоїдозі посідає перше місце після органів дихання (визначається у 50–80 % хворих). Гепатомегалія виявляється в 20–30 % випадків. У більшості пацієнтів ураження печінки клінічно не проявляється. Описані випадки лихоманки неясного генезу при ураженні печінки. Функція печінки, як правило, не порушується, однак може реєструватися помірне підвищення в сироватці крові рівня лужної фосфатази, трансаміназ, білірубину [22].

Спленомегалія реєструється у 10–40 % хворих на саркоїдоз [8, 239]. Клінічні прояви мінімальні. Про ураження селезінки може свідчити анемія, тромбоцитопенія [22].

Шкіра при саркоїдозі втягується в патологічний процес в 25–50 % випадків [8]. Можна виділити два різновиди ураження шкіри – специфічне

(гранульоматозне) і неспецифічне (негранульоматозне). Прикладом неспецифічного ураження шкіри при гострому перебігу саркоїдозу є вузлувата еритема – гіперергічна шкірна реакція (еритематозні вузлики, симетрично розташовані по передній поверхні рук і ніг) [239].

Ураження очей у вигляді гранульоматозного увеїту зустрічається при саркоїдозі приблизно у 20–50 % хворих [8, 22]. У патологічний процес втягується багата судинами кон'юнктива, рідше – слізні залози і райдужна оболонка. Ураження очей частіше зустрічається у жінок. У всіх випадках саркоїдозу органів дихання огляд хворого окулістом є обов'язковим. І, навпаки, виявлення окулістом увеїту неясної етіології повинно бути приводом для направлення хворого на рентгенографію органів дихання.

Клінічні прояви саркоїдозу серця виявляються приблизно у 5 % хворих, на аутопсії гранульоми виявляються в 30 % випадків [239]. Клінічні прояви: порушення ритму і провідності аж до повної блокади, застійна серцева недостатність, шлуночкові аневризми, перикардит, раптова смерть [22].

Суглоби втягуються в патологічний процес у 25–50 % хворих на саркоїдоз. Артралгії, асептичні артрити відзначаються переважно у великих суглобах [158].

У більш рідкісних випадках уражаються ЛОР-органи, нирки, кістковий мозок, центральна нервова система, привушні слинні залози, кістки [22, 159, 239].

1.5. Радіологічна семіотика саркоїдозу

На рентгенограмах органів грудної порожнини лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних праворуч [59, 208, 243]. 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 (туберкульозний лімфаденіт, лімфома) [22, 59]. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфатичних вузлів (за величиною, локалізацією, симетричністю) зустрічається приблизно в 10–18 % випадків [22]. Виявлення в лімфатичних вузлах ділянок звапнення у хворих на саркоїдоз не є ознакою туберкульозного ураження [45, 176].

Характерними рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові або вогнищеві тіні [188, 251]. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру, множинні, добре сформовані вузли. Рідко спостерігаються ділянки «матового скла». У термінальній стадії можуть відзначатися широкі септальні лінійні тіні зі зміною архітектури, ретракцією та ознаки «стільникової легені» [223].

На підставі рентгенологічної семіотики була розроблена класифікація саркоїдозу органів дихання, яка широко використовується в клінічній практиці [59].

Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) на сьогодні є найбільш точним і високоспецифічним методом діагностики саркоїдозу органів дихання [45, 109, 128]. У більшості випадків сучасні методичні прийоми й програми комп'ютерної томографії дають змогу установити діагноз саркоїдозу без застосування різних варіантів біопсії легень [45, 108, 209]. КТВРЗ дає змогу виявити не тільки 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 [45].

При саркоїдозі органів дихання на КТВРЗ особливості паренхіматозного ураження легень залежать від стадії хвороби і від того, якою мірою захворювання є хронічним. Вузлики розміром від 2 мм до 1 см – найбільш часта ознака ураження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом з або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні

краї й зазвичай розташовані вздовж великих і малих бронховаскулярних пучків, меншою мірою субплеврально, у міжчасткових перегородках, спричинюючи нерівномірне («чоткоподібне») потовщення інтерстиціальних структур легень [45, 176, 258].

При саркоїдозі найбільш виражені зміни при рентгенівському та КТ дослідженнях визначаються на рівні коренів легень: у задніх і передніх сегментах верхніх часток, у середній частці і язичкових сегментах, а також у верхівкових сегментах нижніх часток [45, 190, 258]. При КТВРЗ з'являється можливість упевнено диференціювати саркоїдоз від інших легневих дисемінацій, насамперед від гострого та підгострого дисемінованого туберкульозу і лімфогенного карциноматозу [45].

Більш рідкісним проявом активного саркоїдозу при КТВРЗ є синдром «матового скла» різної протяжності і локалізації [188]. Ці зміни рідко можна спостерігати при традиційному рентгенівському дослідженні через недостатню роздільну здатність методу. Проте ці зміни мають велике клінічне та прогностичне значення [108, 209]. Морфологічним субстратом симптому «матового скла» є безліч найдрібніших вогнищ, нерозпізнаних при КТВРЗ як самостійні структури, або, у більш рідкісних випадках, спостерігається справжнє «матове скло» як прояв дифузного потовщення міжальвеолярних перегородок внаслідок 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 і десквамативною інтерстиціальною пневмонією [45].

Діагностичні труднощі можуть виникнути при великовогнищевих змінах у легенях, які зустрічаються приблизно у 10–13 % хворих на саркоїдоз органів дихання [20]. Великі вогнища розмірами 8–12 мм мають, як правило, чіткі

контури й розташовуються вздовж листків міжчасткової і костальної плеври. Такі зміни необхідно диференціювати з гематогенними метастазами [45].

Великі ділянки консолідації, або «альвеолярний саркоїд», є ще однією формою ураження легень при саркоїдозі [188]. Морфологічною основою таких змін є дрібні вогнища, альвеоліт, зони набряку і клітинної інфільтрації. Альвеолярні інфільтрати зазвичай розташовуються в кортикальних відділах легень, на тлі ущільненої паренхіми виразно простежуються повітряні просвіти бронхів [45].

Найбільш рідкісним і нетиповим проявом саркоїдозу органів дихання є інтерстиціальний варіант. Інтерстиціальні зміни паренхіми характеризуються дрібносітчастою, ситоподібною деформацією легеневого малюнка, обумовленою інфільтрацією внутрішньочасткових інтерстиціальних структур легені, КТ-картина при інтерстиціальному варіанті аналогічна такій у разі неспецифічної інтерстиціальної пневмонії. Провідним КТ-симптомом є дифузні лінійні і ретикулярні ущільнення, що перекривають вогнищеву дисемінацію, і зони «матового скла». При дослідженні біоптатів легеневої тканини в цих хворих виявляються конгломерати гранульом, розташованих уздовж лімфатичних колекторів, лімфоцитарний альвеоліт, саркоїдний васкуліт і обструктивний бронхіоліт [19, 45].

IV стадія саркоїдозу органів дихання характеризується фіброзною трансформацією легеневої тканини різного ступеня з формуванням паренхіматозно-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 і деформованими повітряними просвітами бронхів [45, 233].

1.6. Можливості бронхоскопії в діагностиці саркоїдозу

Зміни слизової оболонки бронхів при проведенні бронхоскопії виявляються в 30–70 % випадків [22, 242]. Найчастіше спостерігаються ділянки еритеми, потовщення слизової оболонки у вигляді горбків, при цьому поверхня слизової нерідко нагадує поверхню бруківки («cobblestone appearance») [269]. Біоптати в ділянці потовщень слизової оболонки містять значну кількість гранульом. Необхідно підкреслити, що біопсія навіть візуально нормальних ділянок слизової оболонки дає змогу ідентифікувати гранульоми майже у 30 % хворих [120].

Бронхоскопія дає можливість:

- виявити наявність характерних для саркоїдозу змін слизової оболонки трахеї і бронхів;
- оцінити склад бронхоальвеолярного вмісту (збільшення вмісту лімфоцитів при гострому дебюті захворювання може досягати 35–40 %; збільшення відношення CD4+ / CD8+ клітин $\geq 3,5$; у здорових – 2:1);
- провести біопсію слизової оболонки бронхів з подальшим цитологічним та/або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються найчастіше субепітеліально);
- провести трансбронхіальну біопсію паренхіми легень з гістологічним дослідженням тканин;
- за відсутності протипоказань та відповідної кваліфікації бронхолога провести трансбронхіальну біопсію внутрішньогрудних лімфатичних вузлів [46].

Таким чином, бронхоскопія з біопсією слизової оболонки бронхів і паренхіми легень є досить інформативним методом верифікації діагнозу саркоїдозу.

Показанням до проведення бронхоскопії є необхідність, за даними клінічного обстеження та комп'ютерної томографії, проведення диференційної

діагностики з лімфаденопатією та/або легеневої дисемінацією іншого походження [46].

1.7. Значення біопсії і гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдозу органів дихання

Міжнародне положення «Statement on Sarcoidosis» [59] передбачає обов'язкову верифікацію діагнозу саркоїдозу за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії. Положення було прийнято в 1999 році, коли можливості комп'ютерної томографії були дуже обмежені. Сьогодні багатозрізова комп'ютерна томографія за своїми можливостями в морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях наближається до патогістологічних методів. У зв'язку з цим суттєво звужено і показання до проведення біопсії легень і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів при інтерстиціальних захворюваннях легень. Так, якщо в першому Положенні ATS і ERS щодо ведення ідіопатичного легеневого фіброзу (2000) проведення хірургічної біопсії вважалося основою верифікації діагнозу в кожного хворого [60], то в Положенні ATS, ERS, JRS і ALAT (2011) застосування біопсії не передбачено в більшості пацієнтів [64].

Показанням для проведення біопсії у хворих з підозрою на саркоїдоз є наявність вагомих підстав для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (наприклад, асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, компресійний синдром – ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зсув стравоходу, трахеї і бронхів та ін.), або у випадках підозри на саркоїдоз III стадії (без лімфаденопатії) для виключення дисемінації іншого походження (Лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень у стадії вузликового патерну, хронічна форма гіперсенситивного пневмоніту, дисемінований туберкульоз легень з переважно лімфогенною дисемінацією) [46].

Гістологічно саркоїдоз можна визначити як захворювання, що характеризується формуванням у багатьох органах і тканинах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу [22]. Можливий розвиток центрального фібриноїдного некрозу, однак він, як правило, точковий, погано візуалізується [50]. Некроз зазвичай передує або перетворенню гранульоми з розвитком фіброзу, або її гіалінізації [22].

Епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високо диференційованих 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 [8, 59].

У саркоїдній гранульомі можуть розвиватися фіброзні зміни, які зазвичай починаються з периферії, поширюються до центру й завершуються повним фіброзом і / або гіалінізацією [59, 159, 239].

Саркоїдні гранульоми локалізуються в лімфатичних вузлах (особливо внутрішньогрудних), паренхімі легень, у печінці, селезінці. У легенях приблизно 75 % гранульом тісно прилягають або знаходяться всередині сполучнотканинних структур біля бронхіол, субплеврально, або в периглобулярних просторах. Залучення лімфатичних судин спостерігається більш ніж у половини хворих при відкритій біопсії легень або аутопсії [59].

Саркоїдні гранульоми заживають або шляхом характерного концентричного фіброзування, або шляхом утворення гомогенних гіалінових тіл [50]. Фактори, які впливають на розвиток фіброзу, поки недостатньо вивчені. У 5–10 % хворих на саркоїдоз легень розвивається поширений інтерстиціальний фіброз (IV стадія саркоїдозу), що є результатом захворювання. На цій стадії втрачаються специфічні морфологічні риси саркоїдозу, формується синдром «стільникової» легені [22, 159].

Морфологічний діагноз саркоїдозу легень базується на трьох головних ознаках: наявність добре сформованої гранульоми з обідком із лімфоцитів і фібробластів по зовнішньому краю; перилімфатичний інтерстиціальний розподіл гранульом (саме це робить трансбронхіальну біопсію чутливим діагностичним методом) і виключення інших причин утворення гранульом [59].

Гранульоми при саркоїдозі мають подібні риси з туберкульозними, мікотичними, а також із гранульомами у хворих на хронічну форму гіперсенситивного пневмоніту. Найбільші труднощі виникають при диференціації з гранульомами туберкульозної етіології, що відрізняються казеозним некрозом у центрі. Мікоз може бути ідентифікований за допомогою серологічних і мікробіологічних методів. Певні відмінності мають гранульоми при гіперсенситивному пневмоніті: вони менш правильної форми, з нечіткими межами, менших розмірів, не настільки численні, зазвичай зникають після припинення контакту з антигеном. Інфільтрація лімфоцитами і плазматичними клітинами при саркоїдозі визначається тільки навколо гранульом; при пневмоніті такої закономірності немає. Є певні відмінності й у локалізації гранульом. При саркоїдозі вони розташовуються не тільки в інтерстиціальній тканині легень і в підслизовому шарі великих бронхів, але також пери- і інтраваскулярно. Для гіперсенситивного пневмоніту більш характерним є розташування гранульом в інтерстиціальній тканині легень. При пневмоніті ніколи не визначається некроз у центрі гранульоми, при саркоїдозі іноді виявляється гіаліновий, а при туберкульозі, як правило, казеозний некроз [22].

1.8. Стан вентиляційної функції і дифузійної здатності легень

Частота, характер і ступінь вираженості порушень функції зовнішнього дихання залежать від стадії захворювання – у хворих з I стадією стан легеневої вентиляції і дифузії, як правило, відповідає нормальному рівню; у хворих на саркоїдоз II–III стадії виявляються переважно обструктивні порушення

вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [22, 96, 97]; у хворих з IV стадією захворювання тяжкі, переважно рестриктивні, порушення виявляють у кожного пацієнта [196].

У німецькій популяції хворих на саркоїдоз в 19 % випадків були рестриктивні порушення вентиляції, в 4 % – обструктивні, і в 2 – змішані [97]. Функціональне дослідження 70 пацієнтів, які не палили, з гістологічно підтвердженим саркоїдозом на різних стадіях захворювання показало, що на ранній стадії переважають обструктивні порушення, з прогресуванням хвороби розвиваються рестриктивні розлади. Дифузійну здатність легень слід моніторувати починаючи з ранніх стадій захворювання, цей тип порушень розвивається навіть за відсутності змін на рентгенограмах [135].

При стадії I протягом тривалого періоду часу стан апарату зовнішнього дихання залишається інтактним. При прогресуванні саркоїдозу виникають зміни, характерні як для інтерстиціальних уражень легень, так і для внутрішньогрудної лімфаденопатії. У більшості хворих із прогресуючим саркоїдозом розвиваються рестриктивні порушення, однак ендобронхіально розташовані гранульоми можуть призводити до бронхіальної обструкції. Тип порушень не має сильної кореляції зі стадією саркоїдозу (за винятком стадії IV). Так, у хворих на саркоїдоз III стадії описані обидва види порушень функції зовнішнього дихання – з переважанням обструкції і з переважанням рестрикції [2].

Рестриктивні порушення при прогресуючому внутрішньогрудному саркоїдозі цілком очікувані й обумовлені насамперед наростаючим фіброзом легеневої тканини. Установлено достовірний зв'язок між значеннями форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і ступенем патологічних змін за даними відкритої біопсії [210].

Протягом останніх 30 років ведуться роботи з дослідження бронхіальної прохідності при саркоїдозі.

Дослідники з Голландії спостерігали хворих зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду протягом 2–10 років. В осіб, які не палять, і тих, що кинули палити, це зниження було однаковим. Був зроблений висновок про те, що саркоїдоз може спричинювати тяжкі, прогресуючі бронхообструктивні порушення, які рефрактерні або лише частково оборотні при терапії ГКС [89].

Дослідники із Франції отримали більш оптимістичні результати й констатували, що бронхіальна обструкція, зумовлена саркоїдозними гранульомами в бронхіальній стінці, може бути частково або повністю оборотною при проведенні лікування, при цьому зменшувалися й респіраторні симптоми [58].

У Польщі було обстежено 1 084 хворих на саркоїдоз різних стадій і було відзначено, що бронхообструктивний синдром характерний для хворих на саркоїдоз і не пов'язаний з фактором куріння. Ураження дрібних бронхів може мати таку ступінь проявів, що потребує диференційної діагностики з бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень. У тяжких випадках бронхостенозу, що спричинений саркоїдозними гранульомами або зовнішньою компресією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, діагностичним і лікувальним методом стає бронхоскопія [174].

За даними A. F. Shorr et al. [242], приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів, що пов'язана з наявністю імуноактивних гранульом у слизовій оболонці.

Італійські дослідники на підставі проведення проби з метахоліном у 20,6 % пацієнтів із саркоїдозом установили виражену неспецифічну бронхіальну гіперреактивність (БГР). У всіх хворих було документовано ендобронхіальне ураження [65]. Пульмонологи з Вашингтону (США) також відзначали взаємозв'язок між БГР і ендобронхіальними змінами при саркоїдозі. Усі хворі із БГР мали позитивні результати ендобронхіальної біопсії, тоді як

пацієнти без БГР – тільки в 45,5 % випадків. Ніякі інші параметри не корелювали з БГР [242].

Дифузійна здатність легень – показник, який входить до стандарту обов'язкового обстеження при інтерстиціальних (дифузних, дисемінованих) захворюваннях легень [152]. При саркоїдозі DLCO є високоінформативним і динамічним параметром. Так, група бельгійських учених провела зіставлення складу рідини бронхо-альвеолярного лаважу зі ступенем функціональних порушень легень у 18 хворих з гістологічно верифікованим саркоїдозом і показала зворотній зв'язок між коефіцієнтом екскреції IgG і IgA щодо альбуміну (RCE) і DLCO. У 5 пацієнтів лікування ГКС призвело до зниження RCE IgG і IgA, тоді як DLCO збільшилася. Було показано, що клітинна інфільтрація може деформувати капілярне русло й призводити до зворотних порушень газообміну [214].

За даними іншого дослідження [12], більш часте порушення дифузійної здатності легень спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання II і III стадії й обумовлено дисемінацією саркоїдних вузликів і розвитком пневмофіброзу. При цьому автори не виключали вплив і розладів легеневого кровотоку, чим пояснюється наявність дифузійних порушень у хворих з I стадією саркоїдозу. На тлі лікування преднізолоном за схемою протягом 2–3 місяців було відзначено підвищення показників дифузійної здатності легень у хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії, в III стадії показники практично не змінювалися.

Гіпоксемія як прояв тяжкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу [196]. У роботі Barros W. G. et al. [100] показано розвиток гіпоксемії у хворих на саркоїдоз II і III стадії при виконанні помірного фізичного навантаження.

Фахівці з Університету Цинциннаті (США) провели проспективне дослідження, що включало 142 хворих на саркоїдоз, протягом 6 тижнів в одній з місцевих клінік [244]. Усім хворим проводили спірометрію, тест із

6-хвилинною ходьбою, заповнювали респіраторний опитувальник Святого Георгія (SGRQ), а також оцінювали втому і задишку. Під час 6-хвилинного тесту (6MWT) оцінювали пройдену відстань, сатурацію на початку тесту і її мінімальне значення. У 103 хворих мали місце позалегеневі прояви саркоїдозу, у 10 була дисфункція лівого шлуночка й у 14 була документована легенева гіпертензія. Результати цього тесту у 73 хворих (51 %) становили менше 400 м, а у 32 (22 %) – менше 300 м. У 14 хворих із легеневою гіпертензією медіана пройденої відстані становила 280 м, тоді як у хворих без легеневої гіпертензії медіана становила 411 м. Низка параметрів спірограми та якості життя корелювала з показниками тесту. Був зроблений висновок, що в більшості хворих знижена відстань, пройдена під час проведення тесту. Факторами, що обмежують цю відстань, були форсована життєва ємкість легень, сатурація під час навантаження і результат самооцінки стану респіраторного здоров'я. Визначення показників тесту з ходою та якості життя було корисним в оцінці функціонального статусу хворих на саркоїдоз [244].

1.9. Біомаркери активності саркоїдозу кишечника

Рівень кальцію в крові та сечі

Гіперкальціємія при саркоїдозі розвивається внаслідок підвищення рівня сироваткового 1,25-дегідроксिवітаміну D3–кальцитріолу, активованого макрофагами в саркоїдній гранульомі [240].

Кальцитріол контролює обмін кальцію. У клітинах кишечника він індукує синтез Ca^{2+} -білків-переносників, які забезпечують всмоктування іонів кальцію й фосфатів з порожнини кишечника в епітеліальну клітину кишечника і далі транспорт із клітин у кров проти концентраційного градієнту на мембранах кишечника. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів. При низькій концентрації іонів кальцію кальцитріол сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини [238].

Частота гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз, за даними різних авторів, вельми варіабельна – від 2 до 63 % [22]. Мабуть, слід довіряти дослідженням достатньо репрезентативних груп хворих. За даними James D. G. et al. [70], заснованих на обстеженні 3 676 хворих на саркоїдоз, частота гіперкальціємії становила 11 %.

При субактивному саркоїдозі гіперкальціємія може бути транзиторною. Відзначено, що гіперкальціємія частіше зустрічається у хворих, які проживають у районах з підвищеною інсоляцією. Нефрокальциноз зустрічається порівняно рідко і пояснюється відкладенням кальцію в канальцях нирок [22].

Симптоми гіперкальціємії пов'язані зі ступенем підвищення вмісту кальцію в крові. Легка гіперкальціємія (сироватковий кальцій – 10,0–11,5 mg/dL) зазвичай не має клінічних проявів. Помірна (11,5–13,5 mg/dL) і тяжка (> 13,5 mg/dL) гіперкальціємія пов'язані із прогресуючими симптомами слабкості, поліурії, стомлюваності, анорексії, нудоти, блювання, абдомінального болю, змін ментального статусу. Зміни електрокардіограми, такі як укорочення QT-інтервалу й аритмії, зазвичай спостерігаються у хворих з тяжкою гіперкальціємією [240].

Гіперкальціємія і гіперкальціурія при саркоїдозі є одним з показань для призначення глюкокортикостероїдної терапії [46, 59].

Сироватковий ангіотензин-перетворювальний фермент

Ангіотензин-перетворювальний фермент (АПФ) – глюकोпротеїд, який є одним із ключових регуляторів балансу між факторами вазоконстрикції та вазодилатації. АПФ реалізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (вазоконстриктор), але при цьому інактивує брадикінін – один зі стимуляторів виділення ендотелієм NO (ендотеліальний фактор релаксації).

У хворих на саркоїдоз АПФ надлишково продукується епітеліоїдними клітинами саркоїдної гранульоми [241]. В огляді 14 досліджень, в яких загальна кількість хворих становила 4 195, встановлено, що чутливість тесту на

сироватковий АПФ у діагностиці саркоїдозу дорівнювала 77 % (41–100 %), а специфічність – 93 % (83–99 %) [88].

З достатнім ступенем вірогідності можна визначити легеневий процес як саркоїдоз при досягненні активності сироваткового АПФ понад 150 % від норми. При активному саркоїдозі АПФ є маркером активності процесу (підвищення величини в 93,1 % випадків активного і лише в 36 % випадків неактивного саркоїдозу). При використанні в лікуванні ГКС зниження рівня АПФ відбувається паралельно з нормалізацією інших показників [11].

Щодо широкого визначення активності АПФ як методу скринінгу саркоїдозу триває дискусія. Ухвалення рішення про необхідність початку лікування або проведення додаткових досліджень краще засновувати на симптомах, параметрах функції зовнішнього дихання та особливостях променевої картини [11]. Відповідно до угоди 1999 р. [59], рівень активності АПФ при саркоїдозі – це додатковий діагностичний параметр.

Визначення вмісту АПФ може бути корисним у диференційній діагностиці саркоїдозу й лімфом. Імовірність саркоїдозу збільшується у хворих з високим умістом АПФ, при цьому рівень АПФ, що перевищує верхню межу норми більш ніж у два рази, рідко спостерігається при інших захворюваннях і не зустрічається при раку і лімфомі [159].

Показник CD4+ / CD8+-клітин у бронхоальвеолярному змиві

Згідно з Costabel U. [104], показник CD4+/CD8+ більш ніж 3,5 має чутливість 53 %, а специфічність – 94 %, прогностична цінність позитивного результату становить 76 %, а негативного результату – 85 %. Схожі результати отримали Winterbauer et al. [87].

1.10. Перелік захворювань, які потребують диференційної діагностики із саркоїдозом

Одним з основних принципів діагностики саркоїдозу органів дихання є виключення інших причин медіастинальної лімфаденопатії та/або дисемінації в паренхімі легень, тобто диференційна діагностика з іншими захворюваннями, що включають симптомокомплекс лімфаденопатії і дисемінованого процесу в паренхімі легень. У табл. 1.2 та 1.3 представлені диференційно-діагностичні ряди саркоїдозу і лімфаденопатій, дисемінації іншого походження [52].

Таблиця 1.2

Диференційно-діагностичний ряд саркоїдозу та лімфаденопатій іншого походження

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Туберкульоз • Атиповий мікобактеріоз • Лімфогранулематоз • Неходжкінські лімфоми • Лімфоїдна лейкемія • Токсоплазмоз • Гранульоматозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі) • Хвороба котячих подряпин • Саркоїдна реакція регіонарних лімфовузлів при карциномі • GLUS-синдром (<i>granulomatous lesions of unknown significance</i> – гранульоматозне пошкодження неясної природи) |
|--|

Таблиця 1.3

**Диференційно-діагностичний ряд
саркоїдозу та дисемінації іншого походження**

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

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). Значній частині хворих, які направлені на консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз дисемінованого туберкульозу легень і призначають на тривалі терміни хіміотерапію. 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 в передніх і зовнішніх сегментах легень і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно в задніх сегментах при туберкульозі; позитивна або різко позитивна

реакція до туберкуліну у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі [52].

1.11. Сучасні принципи лікування хворих на саркоїдоз органів дихання

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми [8, 49, 80, 67, 157, 186, 195, 206].

Загальновизнаними абсолютними показаннями для призначення системного лікування можна вважати наступні:

- прогресування легеневого саркоїдозу: наростання клінічних симптомів, збільшення ураження паренхіми легень при рентгенологічному обстеженні, зниження життєвої ємності і дифузійної здатності легень;
- ураження серця (порушення ритму або провідності);
- неврологічні розлади;
- ураження очей (увеїт, сухий кератокон'юнктивіт та ін.);
- постійна гіперкальціємія [8, 48, 29, 78, 80, 111, 101, 168, 234].

Основні засоби лікування хворих на саркоїдоз органів дихання поділяються на дві групи – препарати першої лінії і препарати другої лінії (табл. 1.4) [46, 29, 79].

Таблиця 1.4

Основні препарати для лікування хворих на саркоїдоз

Препарати першої лінії	Препарати другої лінії
<i>Глюкокортикостероїди</i> Системні: метилпреднізолон преднізолон Інгаляційні: будесонід флутиказону пропіонат Місцевого застосування для лікування саркоїдозу шкіри: триамцинолону ацетонід <i>Протималярійні засоби</i> гідроксихлорохін <i>Модулятори цитокінів</i> пентоксифілін	<i>Цитотоксичні засоби</i> метотрексат азатіоприн лефлуномід <i>Модулятори цитокінів</i> інфліксимаб

Глюкокортикостероїди

Перше повідомлення про успішне застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у хворих на саркоїдоз опубліковано в 1954 році [154]. Системні ГКС і дотепер залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу [81, 234]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [86, 253], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції і дифузії під впливом ГКС. У середньому приблизно 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) отримують лікування з використанням ГКС [81, 219].

Показання для призначення системних ГКС

ГКС не показані в наступних випадках [46]:

1). При первинному обстеженні у хворого встановлено діагноз саркоїдозу I або II стадії за відсутності клінічних проявів і екстраторакальних уражень.

Хворому призначається візит через 3 місяці, при поліпшенні рекомендується контрольне обстеження ще через 3 місяці. За відсутності динаміки рентгенологічних змін або недостатніх темпів регресії призначається гідроксихлорохін або пентоксифілін.

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

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

У разі відсутності регресії таких проявів синдрому Лефгрена, як вузлувата еритема та артрит, протягом 2 тижнів лікування нестероїдними протизапальними препаратами призначаються ГКС у 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:

1) при всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами – ураженнями серця, ЦНС, очей, а також із гіперкальціємією;

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

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

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

Дози та режими глюкокортикоїдної терапії [46]

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

Найбільш придатною є схема лікування, яка передбачає призначення препарату в дозі 0,5 мг/кг маси тіла, у розрахунку на преднізолон протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату становить 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона становила 0,25 мг/кг. Через 3 місяці після початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,125 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу зберігають незмінною.

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

Найкращим препаратом із 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 ГКС застосовуються у високих дозах (зазвичай 1,0 мг/кг маси 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 ГКС слід поєднувати з прийомом препаратів калію.

Показання для призначення та дози інгалаційних глюкокортикостероїдів [46]

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

Застосовується будесонід у високих дозах (від 800 до 1 600 мкг двічі на добу в залежності від ступеня ефекту) або флутіказону пропіонат (500–1000 мкг двічі на добу).

Гідроксихлорохін

Протималярійні препарати, хлорохін і гідроксихлорохін, застосовуються в лікуванні саркоїдозу з 60-х років минулого сторіччя [94]. Лікування цими препаратами пов'язане з можливістю розвитку серйозного побічного ефекту – незворотної ретинопатії, у зв'язку з чим хворі повинні перебувати під постійним спостереженням офтальмолога. Нині у лікуванні хворих на саркоїдоз застосовується, в основному, гідроксихлорохін, що має значно меншу ретинотоксичність у порівнянні з хлорохіном [274].

Гідроксихлорохін призначають:

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

2) у комбінації з ГК при недостатньому ефекті від ГКС-терапії.

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

Пентоксифілін

Інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE-4) здатні пригнічувати спонтанну та індуковану продукцію альвеолярними макрофагами фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) [256, 151] – прозапального цитокіна, що відіграє істотну роль у патогенезі саркоїдозу. Пентоксифілін є першим препаратом цієї групи, ефективність якого була вивчена при саркоїдозі [198]: представлено свідчення ефективності препарату в дозі 1 200 мг/добу як у вперше виявлених хворих, так і в рефрактерних до застосування ГКС. Опубліковані результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності застосування пентоксифіліну в поєднанні з ГКС, результати якого показали позитивний клінічний ефект терапії, однак він не супроводжувався значним поліпшенням функції зовнішнього дихання [247].

У лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання пентоксифілін призначається в комбінації з ГКС у разі недостатньої ефективності ГКС-терапії. Необхідно відзначити, що інгібуюча дія препарату на вироблення TNF- α проявляється при використанні його в максимальній дозі – 1 200 мг/добу.

Цитотоксичні засоби

Цитотоксичні засоби (ЦЗ) належать до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГКС, за наявності протипоказань або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії [46, 29, 79, 270].

Метотрексат

Із групи імуносупресантів найбільш вивчений при саркоїдозі метотрексат (MTX) [234].

Проведено дослідження з вивчення ефективності MTX в комбінації з глюкокортикостероїдами при їх недостатньому ефекті, а також як засіб монотерапії за наявності протипоказань до застосування ГКС.

Одне обмежене ($n = 24$), але високої якості, рандомізоване дослідження показало, що в лікуванні хворих на саркоїдоз метотрексатом у дозі 10 мг на тиждень були потрібні значно нижчі дози ГКС у порівнянні з групою *placebo*

[74]. Взаємопосилюючий ефект МТХ і ГКС відзначався також у декількох серіях спостережень [112, 173, 265, 270].

Кілька серій випадків демонструють позитивний ефект МТХ у вигляді монотерапії у хворих зі стероїдною рефрактерністю або з наявністю побічних ефектів ГКС-терапії [177, 172, 181].

Ефект МТХ проявляється зазвичай через 6 міс. терапії. У роботі E. E. Lower і R. P. Vaughan [173] показано, що у 33 з 50 пацієнтів, які приймали МТХ протягом 2 років, спостерігалось збільшення життєвої ємності легень більш ніж на 15 %. За даними V. M. Vucinic [270], у групі хворих (91), лікування яких включало МТХ протягом 6 міс, в 80 % випадків збільшувалася форсована життєва ємність легень і в 65 % – показник дифузійної здатності легень.

Нижче представлені опубліковані в 2013 році рекомендації експертів WASOG щодо застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз [189].

1. МТХ при саркоїдозі показаний як засіб терапії другої лінії у випадках резистентності до стероїдів за 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 МТХ становить 5–15 мг щотижня.

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

4. Перед лікуванням МТХ необхідно визначити в пацієнта вміст аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), алкалінлужної фосфатази (АЛФ), білірубину, провести загальний аналіз крові (ЗАК), визначити вміст креатиніну і, за наявності показань, – провести серологічне дослідження на ВІЛ, гепатит В / С і тест на вивільнення інтерферон-гамма (IGRA) для виявлення інфекції *M. tuberculosis*.

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

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

7. У разі МТХ-індукованих шлунково-кишкових побічних ефектів, у тому числі запалення слизової оболонки, слід розглянути можливість розділення пероральної дози на декілька прийомів за умови, що загальна доза МТХ потрапляє протягом 12 годин. У разі стійкої непереносимості 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, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ, або до відміни, біопсії печінки, щоб оцінити токсичність МТХ, або додавання фолієвої кислоти; розглянути можливість застосування альтернативного імуносупресивного препарату 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

Відомості про застосування азатіоприну як монотерапії представлені в літературі в поодиноких повідомленнях [71], частіше препарат застосовували в поєднанні з ГКС [76, 152, 262].

У роботі J. Müller-Quernheim et al. [262] азатіоприн (2 мг/кг на день) у поєднанні з ГКС-терапією застосовувався у 11 пацієнтів із хронічним і рецидивним перебігом саркоїдозу органів дихання впродовж в середньому 20 міс. (від 8 до 26 міс.). У всіх пацієнтів спостерігалось поліпшення клінічних симптомів і/або показників функції зовнішнього дихання. У трьох хворих спостерігалися рецидиви через 8, 18 і 22 місяців після закінчення лікування. У решти 8 пацієнтів відзначалася стабільна ремісія протягом принаймні від 4 до 73 місяців після закінчення терапії.

У повідомленні Y. Pacheco et al. [71] викладені результати монотерапії хворих на саркоїдоз органів дихання азатіоприном у дозі 150 мг на добу. Лише у 2 з 10 пацієнтів була досягнута стабільна ремісія процесу.

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 [46, 59].

Терапія повинна тривати щонайменше 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 $\leq 4\,000/\text{мм}^3$, 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 [59].

Лефлуномід

Лефлуномід мало відрізняється від МТХ за характером фармакодинамічних ефектів, але характеризується значно меншою токсичністю щодо шлунково-кишкового тракту. У серії спостережень була показана досить висока клінічна ефективність лефлуноміду в лікуванні хворих на саркоїдоз легень у поєднанні з поліпшенням показників легеневої вентиляції [77, 117].

У роботі R. P. Vaughman, E. E. Lower [77] проведено оцінку результатів застосування лефлуноміду в монотерапії та в поєднанні з метотрексатом у лікуванні 32 хворих із саркоїдозом легень і органів зору. Повний або частковий позитивний ефект монотерапії лефлуномідом відзначався у 12 з 17 хворих. 3 пацієнти перервали курс лікування внаслідок побічного ефекту у вигляді нудоти, інших істотних побічних ефектів препарату не спостерігалось. Повний або частковий позитивний ефект комбінованої терапії відзначався у 13 з 15 пацієнтів. Лефлуномід був також ефективним у хворого на саркоїдоз легень і шкіри з рефрактерністю до азатіопріну й гідроксихлорохіну.

Початкова доза лефлуноміду становить, як правило, 20 мг на добу. Доза може бути знижена до 10 мг/добу в пацієнтів, у яких розвивається токсичність. Терапія повинна тривати 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 [117].

Інфліксимаб

Інфліксимаб має 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 й утворює стабільне з'єднання з TNF- α , при цьому відбувається зниження його функціональної активності [149, 118, 55].

Ефективність інфліксимабу доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [118, 55].

У подвійному сліпому дослідженні 138 хворих на хронічний саркоїдоз легень були рандомізовані на три групи: пацієнти першої групи отримували плацебо, другої групи – інфліксимаб у дозі 3 мг/кг, третьої групи – у дозі 5 мг/кг. Оцінка результатів лікування проводилася через 24 і 52 тижні. У результаті встановлено, що інфліксимаб навіть у низьких дозах достовірно збільшував показник форсованої життєвої ємності легень у порівнянні з вихідним рівнем [148].

У дослідженні M. A. Judson et al. [118] 92 хворих з екстрапульмональним саркоїдозом, рефрактерним до ГКС-терапії, були рандомізовані на дві групи: пацієнти першої групи отримували інфліксимаб протягом 24 тижнів, пацієнти другої групи – плацебо. У результаті отримано позитивний ефект терапії інфліксимабом, однак цей ефект у більшості пацієнтів не зберігався протягом наступних 24 місяців спостереження. Водночас ефективність тривалого застосування інфліксимабу в лікуванні хворих на саркоїдоз поки не вивчена.

Інфліксимаб застосовують у випадку неефективного лікування ГКС та ЦЗ [246, 150]. Препарат вводять внутрішньовенно зі швидкістю не більш 2 мл/хв. протягом щонайменше 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 надалі кожні 8 тижнів (підтримувальна фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання [46].

1.12. Результати моніторингу перебігу саркоїдозу органів дихання

Саркоїдоз може мати такі варіанти перебігу [29]:

- спонтанна регресія;
- регресія на тлі лікування;
- стабілізація стану (спонтанна або після терапії);
- прогресування;
- хвилеподібний перебіг;
- рецидив.

Частота спонтанних ремісій залежить від стадії захворювання: у хворих на саркоїдоз I стадії спонтанні ремісії відзначаються в 55–90 % випадків, II стадії – в 40–70 %, III стадії – в 10–20 % [152]. Гостра форма саркоїдозу (синдром Лефгрена) у 90 % хворих виліковується протягом 6–12 місяців [22].

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічного вилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними РГ і КТ органів грудної порожнини. Разом з тим установлення факту клінічного вилікування не є приводом для припинення лікування, оскільки відсутність ознак легеневої дисемінації означає тільки зникнення конгломератів гранульом, ідентифікованих оком рентгенолога. При цьому дрібні скупчення і поодинокі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший перебіг саркоїдозу і сприяють рецидивам [3, 7, 16, 192]. За даними Б. І. Даурова [17], частота рецидивів при тривалості терапії 4–6 міс. становила 42,2 %, тоді як при курсі лікування понад 8 міс. – 12,4 %.

Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія в дозі 0,1 мг/кг метилпреднізолону повинна тривати не менше 6 міс. Враховуючи те, що в більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану та КТ-даних настає

зазвичай на 3-му візиті (через 6 міс. лікування), загальна тривалість ГКС-терапії повинна становити не менше одного року. Протягом першого року після закінчення лікування пацієнт повинен бути обстежений з використанням КТ органів грудної порожнини двічі з інтервалом в 6 міс., протягом другого року – 1 раз через 12 міс. [8, 46].

У 15–68 % хворих із хронічною формою захворювання, за даними різних авторів, спостерігаються рецидиви [152]. Настільки значна розсіяність показників пов'язана з багатьма факторами: формою і стадією процесу, режимом і методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями і т.д. Не останню роль відіграє тривалість спостереження – чим довше спостереження, тим частіше вдається зареєструвати рецидив [8].

Щодо взаємозв'язку частоти рецидивів із проведенням ГКС-терапії також триває дискусія. У 1986 році С. J. Johns et al. [171] при спостереженні за 181 пацієнтом з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС зустрічаються в 75 % випадків, причому в кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

При спостереженні за 337 хворими на саркоїдоз протягом 4 років були виявлені виражені відмінності в частоті рецидивів між лікованими (74 %) і нелікованими (8 %) пацієнтами, що дало змогу припустити, що ГКС-терапія сприяє розвитку рецидивів [192]. Самі автори в цьому судженні були обережними і помітили, що, можливо, ГКС були призначені спочатку більш тяжким та схильним до рецидивів хворим на саркоїдоз.

Дані про частоту рецидивів саркоїдозу вельми варіабельні. Мабуть, слід довіряти відомостям про рецидиви, отриманим на матеріалі обстеження великих груп пацієнтів.

У Санкт-Петербурзькому протитуберкульозному диспансері під наглядом перебувало 5 332 хворих на саркоїдоз, з них 4 256 пацієнтів отримували лікування. 1 820 хворих спостерігалися протягом 20 років, і рецидиви були

відзначені в 3,5 % випадків переважно в осіб з вираженими залишковими змінами в легенях [26]. Якщо при саркоїдозі I стадії рецидиви спостерігалися в 1,2 % випадків, то при саркоїдозі з ураженням паренхіми легень і генералізованій формі – у 10,7 % [27].

Прогресування захворювання з формуванням дифузного пневмосклерозу й «стільникової легені» (IV стадія) відзначається у 5–8 % хворих на саркоїдоз [22].

Формування обмеженого фіброзу в легенях є частим результатом саркоїдозу II–III стадії. За даними вивчення стану хворих на саркоїдоз органів дихання через 10 років після встановлення діагнозу [19], тільки в 47 % випадків зміни в легенях не визначалися. Важливим фактором, що сприяє розвитку залишкових змін паренхіми легень, є помилковий діагноз туберкульозу і тривала хіміотерапія протитуберкульозними препаратами [8, 29].

1.13. Висновок

Саркоїдоз з ураженням паренхіми легень у більшості країн світу посідає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень. Захворюваність варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. населення.

На захворюваність на саркоїдоз безсумнівний вплив має кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним і холодним кліматом – найвищі. Показники захворюваності на саркоїдоз та його поширеності значно варіюють залежно від кліматичного чинника не тільки в межах континенту, але навіть у межах однієї країни.

Разом з тим, численні відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз дотепер не мають статистичних доказів.

В Україні епідеміологічні дослідження щодо саркоїдозу органів дихання дотепер не проводилися. У зв'язку з цим не встановлені рівні захворюваності на саркоїдоз та його поширеності, не відома структура хворих залежно від статі й віку, форми й стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

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 діагнозу саркоїдозу органів дихання за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії легені. Положення було прийнято в 1999 році, коли можливості комп'ютерної томографії були дуже обмежені. Нині комп'ютерна томографія за своїми можливостями в морфологічній діагностиці патологічних змін у легенях наближається до патогістологічних методів. У зв'язку з цим значно звужені і показання для проведення біопсії легені і медіастинальних лімфовузлів при інтерстиціальних захворюваннях легень. Зокрема, у новому Положенні ведення ідіопатичного фіброзу легень (2011) застосування хірургічної біопсії легені не передбачено в більшості хворих. Потребують перегляду показання до проведення біопсії й при саркоїдозі.

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

В Україні не проводилося досліджень з вивчення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання, тобто оцінки результатів захворювання в залежності від складу й режимів проведеної терапії.

Згідно з Положенням із саркоїдозу (1999), необхідність призначення протизапальної терапії, вибір гормонального препарату і його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких показань для

призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози 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. Разом з тим можливості багатозрізової комп'ютерної томографії легенів нині дають змогу досить надійно оцінювати динаміку патологічного процесу в легенях, що є передумовою для розробки об'єктивних показань для диференційованого призначення й вибору оптимальних доз і режимів ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

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

У зв'язку з відсутністю надійних критеріїв прогнозування ефективності терапії, потребує розробки алгоритм 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились в клініко-функціональному відділенні Державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

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 [28]. З метою визначення виду математичної функції в причинно-наслідковій залежності між досліджуваними змінними, засобами MS Excel був проведений регресійний аналіз за допомогою програми Microsoft® Excel® 2007 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596).

Враховуючи отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти, порівняльне вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання та його поширеності проведено в південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними кількості звернень та результатами профілактичного рентгенологічного дослідження в 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 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 місяців спостереження та лікування, прогресування на тлі 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 в IV стадію захворювання, прогресування на тлі терапії, відсутність позитивної динаміки через 6 місяців спостереження й лікування, рецидиви, формування фіброзу в легенях). Пацієнти були розподілені на дві групи.

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

2-у 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 – $(46,3 \pm 2,6)$ року). Період часу від початку захворювання до моменту встановлення діагнозу склав від 2 до 18 років, у середньому – $(6,6 \pm 1,3)$ року.

Розподіл пацієнтів у залежності від давності початку захворювання представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу, у залежності від часу початку захворювання до моменту госпіталізації до клініки

Групи осіб	Час від початку захворювання до госпіталізації в клініку				
	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
1 група (n = 25)	4 (16 %)	12 (48 %)	5 (20 %)	2 (8 %)	2 (8 %)
2 група (n = 25)	6 (24 %)	12 (48 %)	6 (24 %)	1 (4 %)	—

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. 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 у 176 (90,7 %) хворих, III стадія – у 18 (9,3 %).

Більш детально характеристика хворих та принципи їх угруповання викладені у відповідних розділах.

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 високої роздільної здатності (КТВР) на КТ-сканері «Aquilion TSX-101A» фірми «Toshiba» (Японія).

Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили з використанням критеріїв, описаних М. Veltkamp, J. C. Grutters [269]:

Класичні зміни, потенційно зворотні:

- 1) лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастинальна – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкаринальних і аорто-пульмональних;
- 2) ретикуло-вузликосий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним роташуванням;
- 3) перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міжчасткових перегородках);
- 4) ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах.

Атипові зміни, потенційно зворотні:

- 1) лімфаденопатія: одностороння прикоренева, ураження передніх і задніх медіастинальних і парасерцевих вузлів;
- 2) ретикулярний патерн;
- 3) ізольовані порожнини;
- 4) ділянки «матового скла» без мікровузликів;
- 5) плевральний випіт, потовщення плеври, хілоторакс, пневмоторакс;
- 6) макровузли > 5 мм, що об'єднуються в конгломерати, «galaxy»-симптом і «cluster»-симптом.

Детальний опис КТ-симптомів представлено в розділі 6.

Атипові зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і паренхіми легень при комп'ютерній томографії в переважній більшості випадків поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами, у зв'язку з чим не створювали

особливих труднощів для діагностики. Однак в 4 випадках атипові КТ-симптоми були єдиними проявами захворювання, що зумовило необхідність застосування відеоторакоскопічної біопсії (відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики, зав. – д. мед. н. професор М. С. Опанасенко) з наступним гістологічним дослідженням біоптатів (лабораторія патоморфології, зав. – д. мед. н. І. В. Ліскіна).

Відеоторакоскопія (VATS) з біопсією легені виконувалася під однолегеневим ендотрахеальним наркозом (апарат «Бриз», Росія) за допомогою відеоторакоскопу фірми «Olympus» за методиками De Groot M. (1998) та D. Gossot (1992) Для біопсії легені (краєвої резекції) використовували зшиваючі апарати УКЛ-40, УКЛ-60 (фірма «Красногвардеец», Росія) або Echelon-60 (фірма «Ethicon», США).

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми «K-Pacs» 2008 (Німеччина) шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих у початковому стані й 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 – послаблення в кістках (+1000 HU). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії прагне до –1000 HU.

Стан 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 проводилося 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.).

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

На першому візиті й у 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 за допомогою мікрометоду з використанням аналізатора «ABL5» фірми «Radiometer» (Данія). Аналізували наступні показники: pH, напругу вуглекислого газу (P_aCO_2 , мм рт. ст.) та напругу кисню (P_aO_2 , мм рт. ст.).

Стан фізичної активності хворих досліджували з використанням тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWT). 6MWT проводили відповідно до стандартного протоколу [68]. 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 самому 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 тяжка 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 в кг до квадрату росту в м).

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

Для жінок $6\text{MWD (i)} = 2,11 \times \text{ріст} - 2,29 \times \text{маса} - 5,78 \times \text{вік} + 667$ 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 mMRC (модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради – Modified British 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 вивчення показників якості життя (ЯЖ) за загальним опитувальником SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [271], 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 зі шкал. Другий пункт не використовується в обробці ні по одній зі 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).

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), відображує ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по східцях, перенос 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 положення 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, у тому числі хатньою роботою й роботою поза домом. 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 увазі відчуття 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, в якому фізичний або емоціональний 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, обумовлене емоційним станом (Role Emotional – RE) показує якою мірою емоційний стан перешкоджає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (у тому числі великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, що обумовлене погіршенням емоційного стану.

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		

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH), характеризує наявність депресії, тривоги, відчуття щастя, душевного спокою, 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 наступних шкал: фізичне функціонування; рольове функціонування; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я.

Психологічний компонент здоров'я включає наступні шкали: психічне здоров'я; рольове функціонування, обумовлене емоційним 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 – найгірша, а 100 – найкраща якість життя.

Опитувальники заповнювали за допомогою методу інтерв'ю з використанням версії Ware J. E. et al. [271]. Статистична обробка даних опитувальника SF-36 проведена у відповідності до інструкцій компанії Евіденс–Клініко-фармакологічні дослідження [21].

Для порівняння використано перші вітчизняні результати вивчення ЯЖ із застосуванням SF-36 у 52 здорових осіб [47].

Результати досліджень оброблено за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики з використанням математичних та статистичних функцій програми Microsoft® Excel® 2007 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596). Відповідність закону нормального розподілу варіант перевіряли за допомогою методу «трьох сигм» [28].

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ САРКОЇДОЗУ: ГЕОГРАФІЧНІ ВАРІАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ, ЗАХВОРЮВАНІСТЬ В УКРАЇНІ

Саркоїдоз не належить до соціально значущих або інфекційних захворювань. Сьогодні хворих виявляють і лікують у різних установах відповідно до переважання ураження певних органів і систем, при цьому відсутній централізований облік пацієнтів. У зв'язку з цим відомості про епідеміологічні показники є більшою мірою результатом наукових досліджень, ніж даними системи громадської охорони здоров'я.

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення на рік (табл. 3.1), поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. населення [8, 9].

Проведено дослідження можливих чинників, що сприяють розвитку захворювання, за результатами якого не встановлено впливу куріння і забруднення навколишнього середовища на захворюваність на саркоїдоз [155, 123].

Відзначено високий рівень захворюваності і тяжкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великобританії [76, 225, 116]. За відомостями Cozier Y. C. et al. [225], рівень захворюваності на саркоїдоз у когорті 59 000 чорношкірих жінок США становив 71 на 100 тис. населення. При цьому в більшості хворих спостерігалися екстрапульмональні прояви хвороби.

У Лондоні захворюваність на саркоїдоз становила 19,8 на 100 тис. серед чорношкірих жителів, 16,8 – серед тих, що приїхали з Азії й тільки 1,5 – серед білих [116].

Враховуючи ці дані, був зроблений висновок про расові особливості епідеміології саркоїдозу [96]. Проте в країнах Африки не встановлено більшої поширеності й ступеня тяжкості саркоїдозу серед чорношкірих жителів [56].

Таблиця 3.1

Захворюваність на саркоїдоз у світі

№ п/п	Країна	Захворюваність (кількість нових випадків на рік на 100 тис. населення)	Джерело інформації
1	2	3	4
1.	Австралія	5,3	Gillman A. et al., 2007 [128]
2.	Велика Британія	5,0	Gribbin J. et al., 2006 [146]
3.	Угорщина	4,6	Djuric B., 1985 [113]
4.	Греція	1,58	Karakatsani A. et al., 2009 [126]
5.	Данія	10,1	Byg K.E. et al., 2003 [190]
6.	Ізраїль	0,8	Yigla M. et al., 2002 [228]
7.	Іспанія	1,36	Mana J. et al., 1992 [230]
8.	Латвія	2,51	Bratkovskis M. et al., 2002 [85]
9.	Литва	5,36	Gaidamoniene D. et al., 2002 [199]
10.	Македонія	0,4	Djuric B., 1985 [113]
11.	Чехія	4,4	Kolek V., 1994 [165]
12.	Норвегія	15,0	Milman N. et al., 1990 [183]
13.	Польща	1,26	Djuric B., 1985 [113]
14.	Республіка Татарстан (Росія)	5,97	Визель А.А., 2009 [8]
15.	Республіка Білорусь	3,95	Бородин Г.Л., 2003 [6]
16.	Сербія і Чорногорія	1,9	Pesut D., 2005 [200]
17.	Сінгапур	0,56	Anantham d. et al., 2007 [229]
18.	Туреччина	4	Musellim B. et al., 2009 [123]
19.	Фінляндія	11,4	Pietinalho A. et al., 1995 [254]

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
20.	Тайвань	0,4	Perng R. P., 1997 [201]
21.	Швейцарія	7	Deubelbeiss U. et al., 2010 [205]
22.	Швеція	24,0	Milman N. et al., 1990 [183]
23.	Південна Корея	0,125	Kim D.S., 2001 [161]
24.	Японія	1,0	Morimoto T. et al., 2008 [127]

Описані випадки сімейного саркоїдозу, частота якого становить 1,7 % у Великої Британії, 9,6 % в Ірландії, 3,6 % у Фінляндії, 3,0 % в Татарстані [10].

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 [22]. З табл. 3.1 видно, що захворюваність, що перевищує 10 випадків на 100 тис. населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0). Можливо, вищий рівень захворюваності на саркоїдоз у країнах з холодним кліматом пов'язаний з більш частими респіраторно-вірусними інфекціями в цих країнах [166].

Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи віком до 25 і старше 75 років хворіють рідко [146]. У чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30–35 років, у жінок реєструється два вікових піки – 35–40 років і приблизно 55 років [122, 127].

Практично у всіх 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 % [113, 230].

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 % [73].

3.1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в залежності від географічної широти

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

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

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

Враховуючи те, що розподіл досліджуваних випадкових величин відрізнявся від нормального, для аналізу кореляційної залежності використовували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена [28], який зазвичай застосовують за наявності порівняно невеликої кількості спостережень.

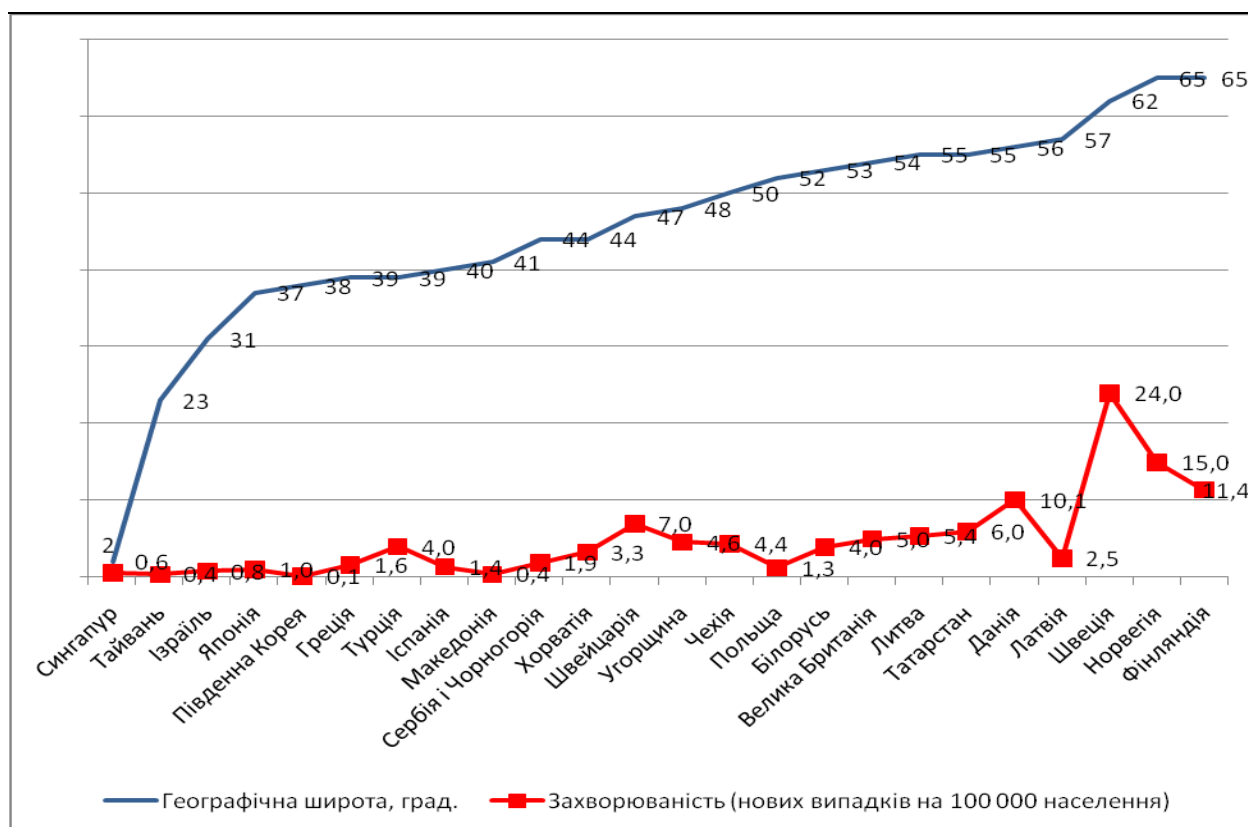


Рис. 3.1. Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах, ранжированих за збільшенням географічної широти

Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена обчислюється за формулою:

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

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

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

З метою визначення виду математичної функції в причинно-наслідковій залежності між досліджуваними змінними, засобами MS Excel був проведений 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:

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

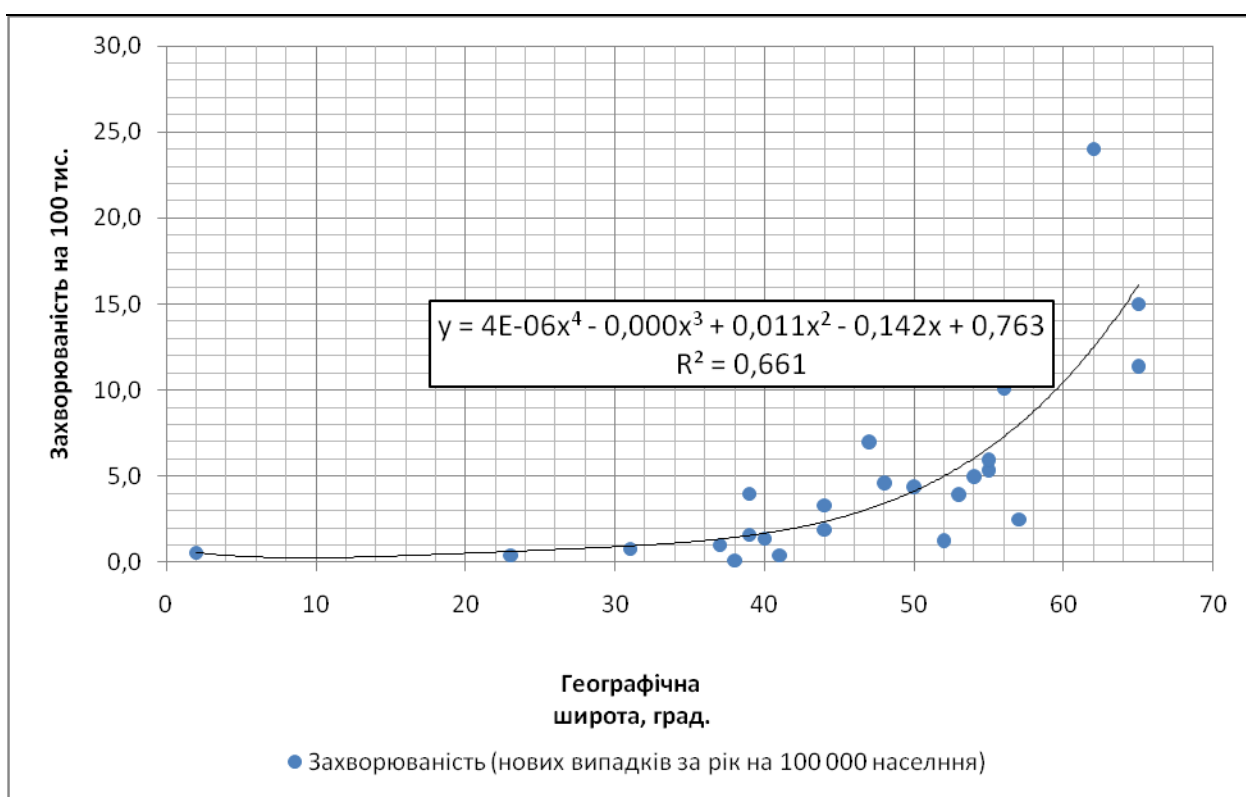


Рис. 3.2. Графік регресійної залежності

Використання надбудови Microsoft GeoFlow для програми Excel дало змогу отримати наочне зображення виявленої залежності шляхом накладення отриманих даних на тривимірну карту Землі.



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

3.2. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України в 2011 році

В Україні дотепер не проводилося епідеміологічних досліджень із саркоїдозу.

Враховуючи отримані статистичні докази залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах від їх географічної широти, нами було проведено порівняльне вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання та його поширеності в південному (АР Крим) і північному (Житомирська область)

регіонах України за даними звернень по допомогу й результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 2011 році.

Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної, фтизіатричної служби лікувально-профілактичних закладів районного, міського, обласного та республіканського рівня. Оскільки в Україні протягом кількох десятих років склалася практика, згідно з якою вперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ, 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 тис. 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 в 2011 році – 89 (53 жінки і 36 чоловіків, середній вік – 50,6 року). Показник поширеності – 4,59 на 100 тис. Розподіл хворих у залежності від стадій захворювання представлено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Розподіл хворих з активним саркоїдозом у залежності 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. 3.4 і 3.5 демонструють розподіл хворих з активним саркоїдозом органів дихання в окремих вікових групах.

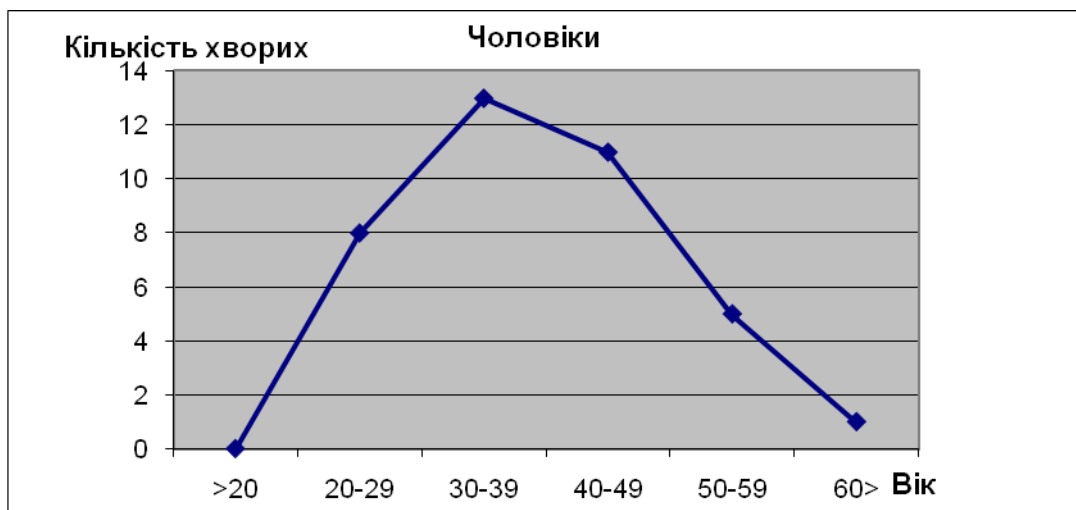


Рис. 3.4. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед чоловіків (АР Крим)

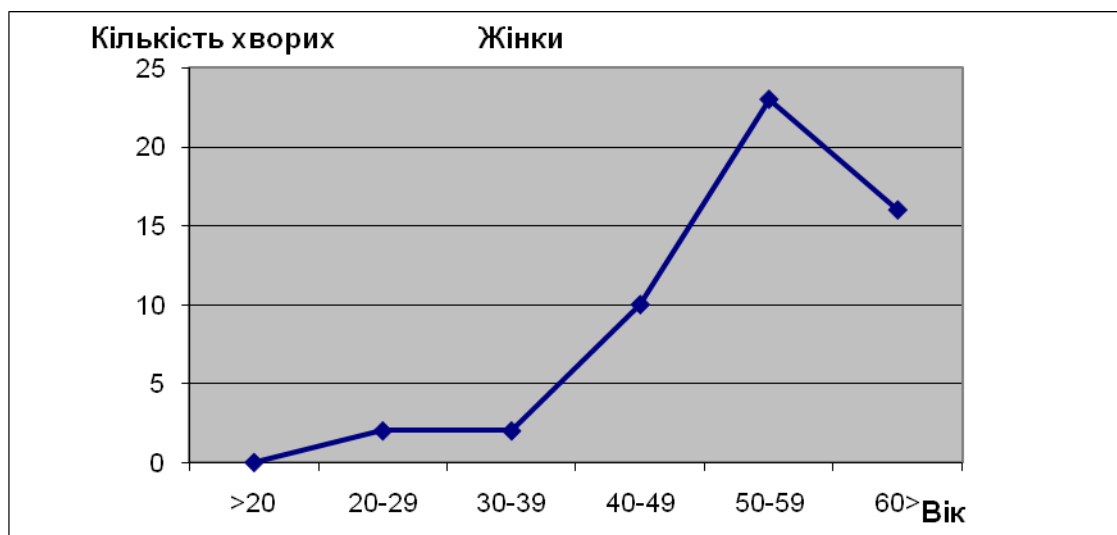


Рис. 3.5. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед жінок (АР Крим)

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

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

Значні відмінності рівнів захворюваності на саркоїдоз та його поширеності в північних і південних регіонах однієї країни відзначені в Ірландії та Данії – країнах, які значно поступаються Україні за розмірами. Так, на півночі Ірландії поширеність саркоїдозу становить 44,9 на 100 тис. населення, у центральних районах – 32,1 на 100 тис., у південних – 28,1 на 100 тис. [227]. Приблизно аналогічні відмінності відзначені й у Данії [226].

У Житомирській області максимальний рівень хворобливості серед чоловіків спостерігався у віковій групі 30–39 років (рис. 3.6).

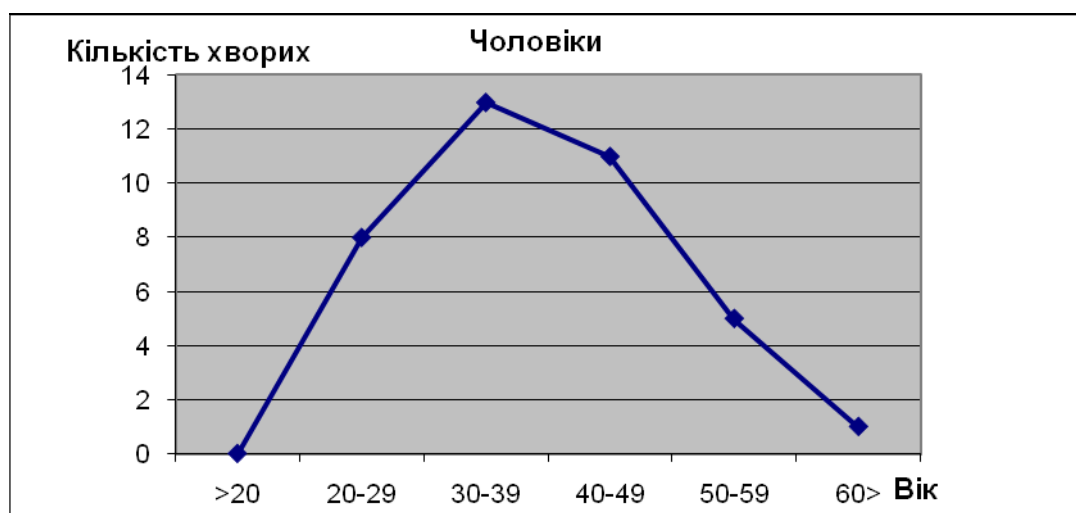


Рис. 3.6. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед чоловіків (Житомирська обл.)

У жінок відзначалося два вікових піки хворобливості (рис. 3.7), описаних у зарубіжній літературі [199, 146]. Перший пік спостерігався у віці від 20 до 29 років, другий – у віці від 40 до 49 років, при цьому другий пік був виражений значно більшою мірою.

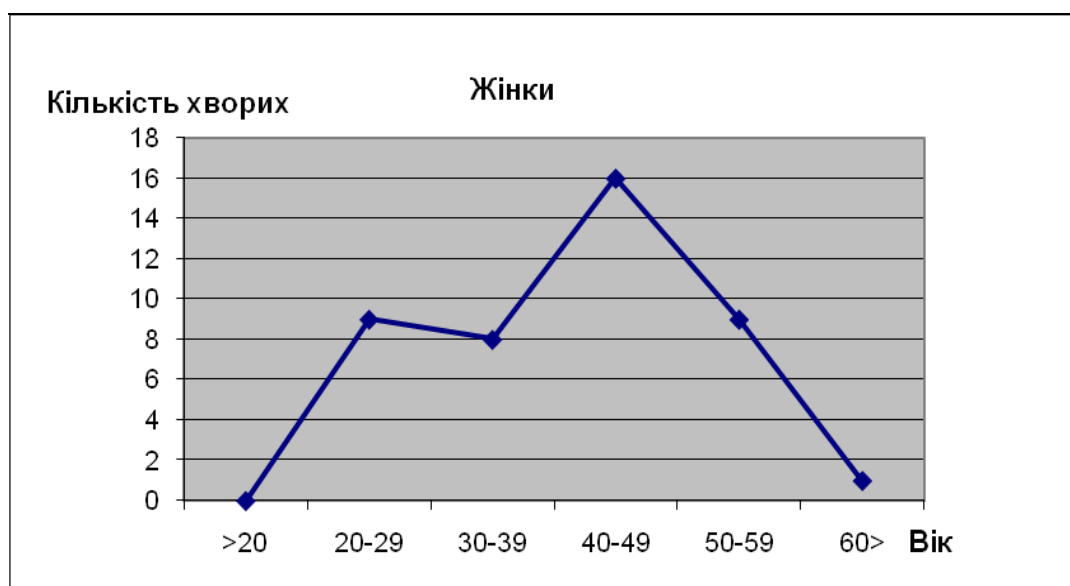


Рис. 3.7. Розподіл хворих в окремих вікових групах серед жінок (Житомирська обл.)

У зв'язку з тим що кліматичний фактор є визначальним в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному й північному регіонах з великою часткою ймовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дає нам підставу зробити висновок, що загалом по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить у середньому від 1,1 до 2,6 на 100 тис. дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 тис., 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 2,5 тис.

Необхідно відзначити, що остання цифра відображає поширеність тільки зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, що звернулися по медичну допомогу або виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним одужанням залишаються поза увагою лікарів.

Про справжню поширеність саркоїдозу можна судити за фактом з літератури [113]. Захворюваність на саркоїдоз у Польщі в 1984 році становила 1,26 на 100 тис. населення, а в сусідній НДР – 12,0 на 100 тис. На відміну від Польщі, у НДР було майже стовідсоткове охоплення населення профілактичною флюорографією, у зв'язку з чим практично всі випадки безсимптомного перебігу саркоїдозу були зареєстровані.

3.3. Узагальнення результатів дослідження

Проведені раніше дослідження не дали змогу встановити залежність рівня захворюваності на саркоїдоз від екологічних чинників, умов виробничої діяльності, куріння, характеру супутніх захворювань. Разом з тим установлено вплив на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника – поширеність захворювання збільшується в напрямку з півдня на північ. Однак відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз дотепер не мали статистичних доказів.

У даній роботі проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євроазіатського 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: $p = 6,295 \times 10^{-6}$; межі 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923). З урахуванням межі 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.

Проведено порівняльне вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання і його розповсюдженості в південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернень по медичну допомогу та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 2011 році.

В АР Крим показник захворюваності становив 1,08 на 100 тис. дорослого населення, показник розповсюдженості – 4,59 на 100 тис. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 тис.) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 раза. Розповсюдженість (7,86 на 100 тис.) була вищою, ніж в АР Крим в 1,7 раза.

У зв'язку з тим що кліматичний фактор є одним з визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та розповсюдженості в південному та північному регіонах з більшою ймовірністю можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що загалом по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання 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. 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.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина, Е. А. Беренда, А. И. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Укр. терапевт. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100.

2. Гуменюк, Г. Л. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному та північному регіонах України [Текст] / Медичні перспективи. – 2014. – Том 19, № 2. – С. 159–161.

3. Гуменюк, Г. Л. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины [Текст] / Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства». – Одеса, 21–22 березня 2014. – С. 22–25.

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

5. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина, Е. А. Беренда, А. И. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Матер. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів», 6 листопада 2014. – Харків, 2014. – С. 69.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ, СТАДІЇ САРКОЇДОЗУ І РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений аналіз медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих, які були направлені для обстеження та лікування до Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України за період з 2008 по 2012 р.

4.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання

Серед обстежених було 772 чоловіки (43,5 %) та 1 004 жінки (56,5 %). Переважання жінок серед хворих на саркоїдоз органів дихання узгоджується з результатами більшості епідеміологічних досліджень [6, 8, 85, 90, 138].

Вікова структура хворих представлена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

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 старше	21	2,7	87	8,6

Як видно з табл. 4.1, серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу спостерігалась у віковому діапазоні від 20 до 39 років, у жінок – у більш старшому віці: від 40 до 59 років (рис. 4.1), що також узгоджується з даними літератури [9, 138].

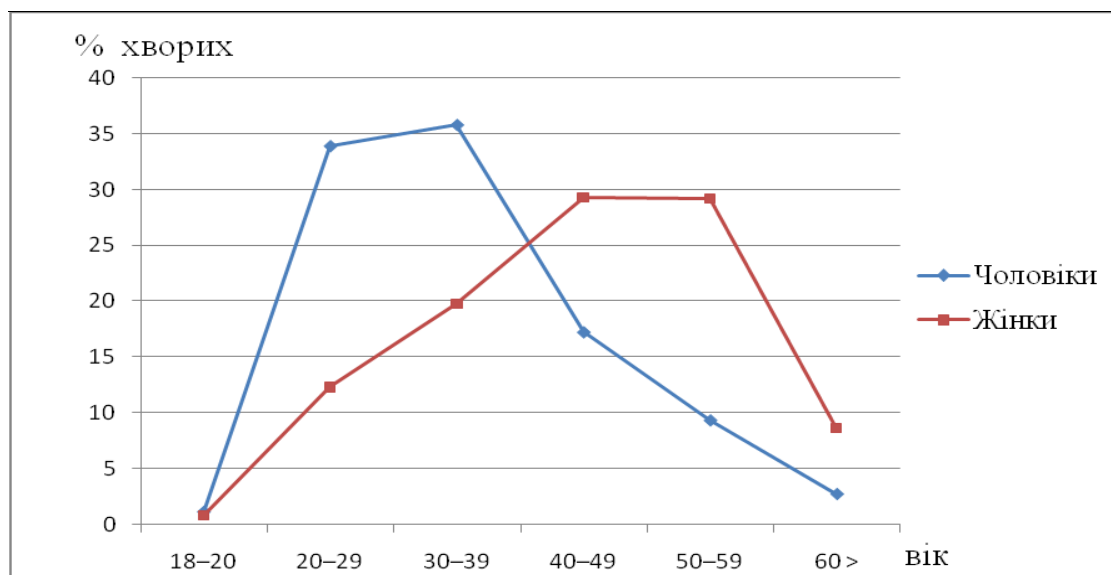


Рис. 4.1. Вікові піки захворюваності на саркоїдоз серед чоловіків та жінок

Досліджена також частота саркоїдозу в структурі хворих дитячого та підліткового віку за цей самий п'ятирічний період часу. Серед дітей, направлених до НІФП НАМНУ в період з 2008 по 2012 р., не зареєстровано жодного випадку саркоїдозу. Виявлено 9 випадків захворювання серед підлітків віком від 15 до 17 років, що від загальної кількості хворих (1 785) становило 0,5 %. Установлений факт вкрай низького рівня захворюваності на саркоїдоз підлітків та молоді віком від 18 до 20 років з нашої точки зору має важливе значення в диференційній діагностиці медіастинальних лімфаденопатій, основу якої мають складати методи діагностики лімфопроліферативних захворювань.

Відзначено також вельми низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років та старше, 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 1 629 (91,7 %). Розподіл хворих на хронічну форму саркоїдозу органів дихання за стадіями наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

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
Всього	1 629	100,0

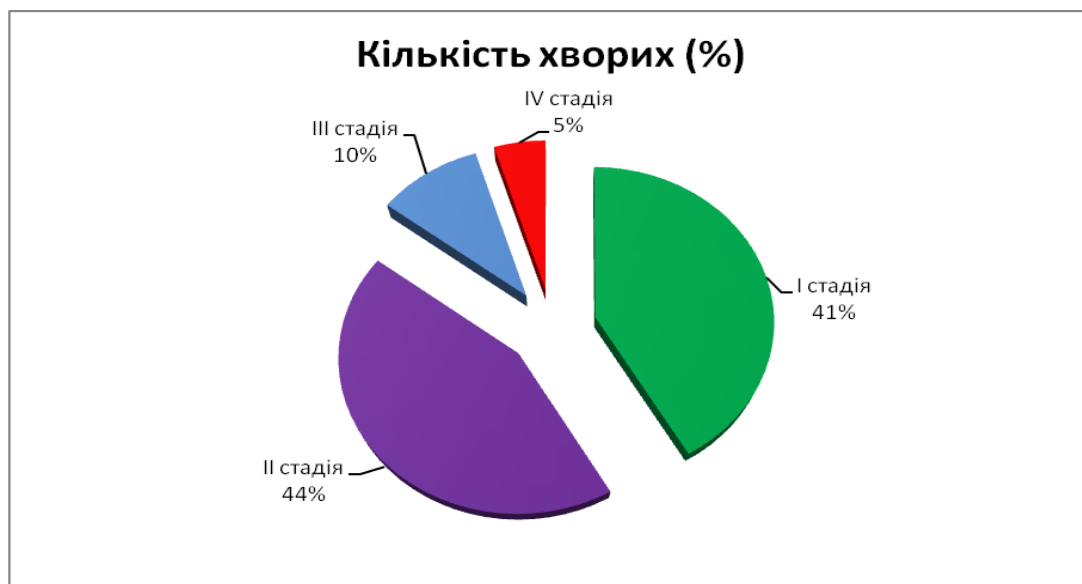


Рис. 4.2. Розподіл хворих на саркоїдоз за стадіями

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

Серед хворих на хронічну форму саркоїдозу органів дихання (1 629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень спостерігались у 98 чоловік (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 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота клінічних проявів екстрапульмональних уражень

Назва ураженого органа / 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
Кишечник	2	1,8
Кістки	1	0,9
Щитоподібна залоза	1	0,9
Усього	110	100,0

З табл. 4.3 видно, що найбільш часто спостерігалися ураження периферичних лімфатичних вузлів, шкіри та очей, що узгоджується з даними літератури [8, 22].

4.2. Результати лікування за даними ретроспективного дослідження

Нижче перелічені основні принципи лікування хворих у період з 2008 по 2012 р.

1. Саркоїдоз із гострим дебютом (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 у 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 становила 20–40 мг на добу протягом 1–3 місяців. За досягнення позитивного ефекту проводилося зниження дози до підтримувальної (5–15 мг на добу) протягом 6–9 місяців до їх повної відміни. ГКС-терапію, як правило, комбінували з прийомом протималарійних засобів (делагіл, плаквеніл).

У роботі проведений аналіз частоти незадовільних результатів лікування, до яких відносили:

- 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) результат захворювання у вигляді обмеженого інтерстиціального фіброзу легень.

Рецидивуючий перебіг з переходом в IV стадію відзначався у 78 випадках (4,8 %). Частота інших незадовільних результатів лікування в залежності від форми або стадії захворювання представлена в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Незадовільні результати лікування в залежності 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

Як бачимо, у хворих з гострою формою захворювання та саркоїдозом I стадії незадовільні результати лікування спостерігались 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 %).

Найчастіше відсутність позитивної динаміки через 6 міс. лікування та рецидиви спостерігались у хворих з III стадією захворювання – 5,0 % та 5,6 % відповідно.

Частота випадків інтерстиціального фіброзу легень після лікування у хворих на саркоїдоз III стадії становила 30,4 %. Тобто майже в кожного третього хворого на саркоїдоз III стадії формується інтерстиціальний фіброз 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 поглибленого вивчення ступеня залишкових змін у легенях, стану легеневої вентиляції та дифузії в осіб, що вилікувані від саркоїдозу легень, у залежності від режимів протизапальної терапії, що складає зміст наступного етапу роботи.

4.3. Узагальнення результатів дослідження

Проведений аналіз медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих, направлених на обстеження та лікування в НІФП НАМНУ за період з 2008 по 2012 р.

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

Майже в 60 % хворих спостерігались ураження паренхіми легень (II–IV стадії), які є основою розвитку порушень функції газообміну. Серед хворих хронічною формою саркоїдозу органів дихання (1 629) клінічні прояви екстрапульмональних уражень відмічались в 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 тлі лікування, що проводилось, 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, у 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. Частота незадовільних результатів лікування у хворих на саркоїдоз III стадії була в середньому в 2 рази вищою, ніж у хворих на саркоїдоз II стадії. Враховуючи, що в обох групах хворих захворювання характеризувалося залученням у патологічний процес паренхіми легень, зазначене розходження в частоті незадовільних результатів лікування обумовило необхідність проведення подальших досліджень.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина, Е. А. Беренда, А. И. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Укр. терапевт. журн. – 2014. – № 2. – С. 95–100.
2. Гуменюк, Г. Л. Структура больных саркоидозом органов дыхания и результаты лечения по данным ретроспективного исследования [Текст] / Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Том 17, № 1 (65). – С. 38–42.
3. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадрина, Е. А. Беренда, А. И. Ячник, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, Л. Ф. Ломтева // Матер. науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів», 6 листопада 2014. – Харків, 2014. – С. 69.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ II ТА III СТАДІЇ

Однією з найбільш важливих проблем ведення хворих на саркоїдоз органів дихання є недостатня ефективність лікування й висока частота незадовільних результатів терапії.

Якщо у хворих з ізольованою прикореневою лімфаденопатією (саркоїдоз I стадії) частота випадків спонтанної ремісії досягає 90 %, то при залученні в патологічний процес паренхіми легень спонтанні ремісії спостерігаються значно рідше – у 50–60 % хворих на саркоїдоз II стадії й у 10–15 % – III стадії [67, 139]. У хворих з ураженням паренхіми легень нерідко спостерігаються рецидиви, які часто виникають після відміни або зниження дози глюкокортикостероїдів (ГКС) [192, 191]. У 10–15 % випадків перебіг саркоїдозу набуває прогресуючого характеру, а приблизно у 5–10 % хворих відзначається формування поширеного пневмосклерозу з розвитком тяжкої легеневої недостатності, яка є основною причиною смерті хворих [22, 162].

Нами проведена оцінка результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання за даними ретроспективного вивчення матеріалів 1 776 медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих за п'ятирічний період. Аналіз показав, 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 III стадії. Частота незадовільних результатів лікування у хворих на саркоїдоз III стадії була в середньому в два рази вищою, ніж у хворих на саркоїдоз II стадії. Враховуючи, що в обох групах хворих захворювання характеризувалося залученням у патологічний процес паренхіми легень, зазначене розходження в частоті незадовільних результатів лікування

потребувало пояснень.

З метою вивчення найбільш імовірних причин незадовільних результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень та високої частоти випадків неуспішного лікування хворих на саркоїдоз III та II стадій обстежено 50 осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання з незадовільними результатами лікування. Пацієнти були розподілені на дві групи.

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

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

Розподіл хворих у залежності від давності початку захворювання представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих у залежності від часу від початку захворювання до моменту надходження в клініку (n = 50)

Групи хворих	Час від початку захворювання до моменту госпіталізації				
	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
1 група (n = 25)	4 (16 %)	12 (48 %)	5 (20 %)	2 (8 %)	2 (8 %)
2 група (n = 25)	6 (24 %)	12 (48 %)	6 (24 %)	1 (4 %)	–

Табл. 5.2 демонструє характер і частоту незадовільних результатів лікування.

Таблиця 5.2

Характер незадовільних результатів лікування та їх частота

Результат лікування	1 група (n = 25)		2 група (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
Рецидивуючий перебіг з переходом в IV стадію	1	4	1	4
Прогресування на тлі терапії	5	20	4	16
Відсутність позитивної динаміки через 6 міс. спостереження й лікування	3	12	7	28
Рецидиви	6	24	5	20
Інтерстиціальний фіброз легень (за даними рентгенографії з амбулаторних карт)	15	60	8	32

Як видно з табл. 5.2, найчастіше в хворих 1-ї групи відзначали формування фіброзу в легенях, рецидиви й прогресування захворювання на тлі лікування. У хворих 2-ї групи інтерстиціальний і вогнищевий фіброз легень спостерігається майже в 2 рази рідше.

5.1. Клінічна характеристика

Суб'єктивні симптоми спостерігалися у 20 (80 %) пацієнтів 1-ї групи та 15 (60 %) – 2-ї групи.

В осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, найбільш частим суб'єктивним симптомом була задишка – 17 (68 %) хворих. Задишка при виконанні звичного фізичного навантаження (легенева недостатність I ступеня) спостерігалася у 14

(56 %), при незначному навантаженні (легенева недостатність II ступеня) – у 3 (12 %).

У досліджуваних 2-ї групи скарги на задишку відзначалися майже в два рази рідше (9 – 36 %), при цьому в усіх пацієнтів ступінь задишки відповідав I ступеню легеневої недостатності.

Характер суб'єктивного сприйняття задишки визначали за шкалою mMRC, результати представлені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Суб'єктивна оцінка ступеня задишки по шкалі mMRC

Бали шкали	1 група (n = 25)		2 група (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
0	8	32,0	16	64,0
1	14	56,0	8	32,0
2	2	8,0	1	4,0
3	1	4,0	–	–
Усього	25	100,0	25	100,0

Як видно з табл. 5.3, у пацієнтів 1-ї групи ступінь тяжкості задишки був вираженим більшою мірою, ніж у досліджуваних 2-ї групи.

Другим за частотою симптомом був кашель, переважно сухий або з виділенням мізерної кількості слизової мокротини – 10 (40 %) хворих 1-ї групи і 7 (28 %) хворих 2-ї групи. 8 (32 %) пацієнтів 1-ї групи і 5 (20 %) пацієнтів 2-ї групи відзначали загальну слабкість і підвищену стомлюваність. В однієї пацієнтки 1-ї групи (4 %) спостерігалися набряки на гомілкях і стопах, що посилювалися у вечірній час.

У більшості досліджуваних (14 – 56 %), які перенесли саркоїдоз III стадії, початок захворювання був безсимптомним – патологічні зміни в легенях були

виявлені при рентгенологічному обстеженні під час профоглядів.

В 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 незначних проявів респіраторних симптомів (кашель, задишка).

У 2-й групі досліджуваних перебіг саркоїдозу був безсимптомним в 8 (32 %) випадках, гострий початок мав місце у 6 (24 %) осіб, в 11 (44 %) випадках у дебюті захворювання спостерігалися респіраторні симптоми (задишка, кашель).

При аналізі своєчасності встановлення діагнозу в осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, був виявлений несподівано високий відсоток помилкового діагнозу туберкульозу легень – у 10 випадках (40 %) синдром дисемінації в легенях був помилково розцінений як прояв дисемінованого туберкульозу легень, у зв'язку з чим хворим була призначена хіміотерапія протитуберкульозними засобами. При цьому 1 пацієнт отримував антимікобактеріальну терапію 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 був діагностований 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 є однією з основних причин незадовільних результатів лікування.

У групі осіб, що перенесли саркоїдоз II стадії, діагноз дисемінованого туберкульозу легень на початку захворювання був помилково встановлений тільки в 1 випадку (4 %).

Повертаючись до результатів ретроспективного дослідження 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 ймовірністю це можна пояснити значно меншою частотою помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу легень, оскільки двостороння прикоренева лімфаденопатія у хворих на саркоїдоз II стадії є вагомим диференційно-діагностичним критерієм діагнозу саркоїдозу.

Нижче наведено опис випадку, який демонструє результати лікування саркоїдозу після дворічного періоду антимікобактеріальної терапії з приводу 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 слизистого 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 в 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 року в 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 легеневиий. 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 й шкірні 7покрови без змін. Результати клінічного та біохімічного аналізів крові без особливостей. Дослідження електролітного складу крові виявило наявність гіперкальціємії – уміст Ca^{2+} в крові становив 1,41 ммоль/л (верхня межа норми – 1,32 ммоль/л).

Під час рентгенографії органів грудної порожнини (рис. 5.1) і комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (рис. 5.2) 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.

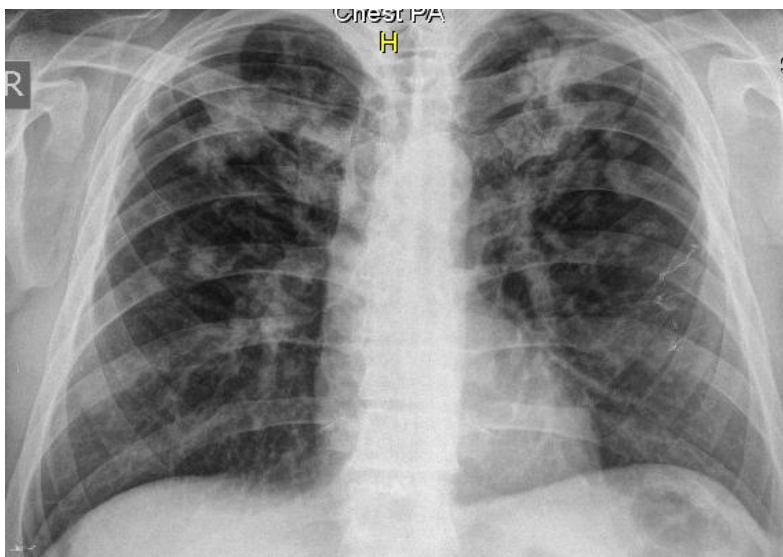


Рис. 5.1. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворого В.



Рис. 5.2. КТ органів грудної порожнини хворого В.

Вивчення функції зовнішнього дихання включало дослідження структури загальної ємності легень методом бодиплетизмографії, показників бронхіальної прохідності методом реєстрації петлі потік-об'єм форсованого видиху та стану дифузійної здатності легень методом одиночного вдиху.

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).

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що стан бронхолегеневої системи 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 й значного зменшення дифузійної здатності легень. Результати 6-хвилинного тесту з ходьбою свідчили про істотне зниження фізичної активності пацієнта.

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

Аналіз можливих причин незадовільних результатів терапії дає змогу 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, безумовно, є важливим чинником, який значною мірою визначає результати лікування. Не менш важливе значення має і якість проведеної терапії.

Нами проведений аналіз якості лікування хворих щодо відповідності сучасним стандартам.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затвердженого Наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. [46], III стадія захворювання є безумовним показанням для призначення ГКС-терапії, оскільки в цієї категорії хворих спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10–20 % випадків). Крім того, у більшості хворих на саркоїдоз III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легень.

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 становить 30 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця 3-го місяця вона становила 0,25 мг/кг. Через 3 місяці після початку лікування проводиться оцінка його ефективності. У разі позитивної динаміки 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.

Оптимальним препаратом із 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.

Гідроксихлорохін призначають:

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

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

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

Імунодепресанти / імуномодулятори (метотрексат, азатіоприн, лефлуномід) відносяться до препаратів другої лінії й призначаються у випадках резистентності до ГКС, за наявності протипоказань або в разі розвитку серйозних побічних ефектів під час ГКС-терапії.

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

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

В 7 випадках (28 %) ГКС були призначені в недостатній дозі, в 2 випадках (8 %) у стартовому лікуванні застосовували тільки делагіл без

наявності протипоказань для призначення ГКС.

У 4 хворих (16 %) із прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препарати другої лінії (імуносупресанти) не призначалися. Слід зазначити, що лише 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 рентгенологічного обстеження у хворой 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, застосовувала бронхолітичні, відхаркувальні препарати. Суб'єктивно захворювання мало хвилеподібний характер з періодами поліпшення й погіршення. На диспансерне обстеження хвора не приїжджала, дала згоду на госпіталізацію 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 грудної клітки легеневий. Під час аускультції 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; вміст Ca^{2+} у крові – 1,32 ммоль/л.

Під час рентгенографії органів грудної порожнини (рис. 5.3) і КТВРЗ (рис. 5.4) визначалися множинні, щільні, неправильної форми вогнища пневмофіброзу в поєднанні з ділянками інтерстиціального фіброзу легенів.



Рис. 5.3. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворої М.



Рис. 5.4. КТ органів грудної порожнини хворої М.

Результати дослідження ФЗД свідчать про наявність синдрому гіперінфляції легень (збільшення RV і RV/TLC), різко виражених порушень бронхіальної прохідності (FEV_1 – 38,2 % від належн., FEV_1/FVC – 55,5 %) при незначно виражених рестриктивних порушеннях (VC – 76,1 % від належн.).

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

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.

Згідно з протоколом, хворим на саркоїдоз органів дихання II стадії ГКС-терапія призначається за наявності клінічних проявів (кашель, задишка, біль у

грудях, зниження фізичної активності) та/або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання. При безсимптомному перебігу саркоїдозу II стадії специфічна терапія на першому візиті не призначається, за відсутності позитивної динаміки через 3 місяці спостереження проводять терапію гідроксихлорохіном. У разі неефективності терапії гідроксихлорохіном на 3-му візиті (6 міс.) призначається ГКС-терапія.

Аналіз якості терапії показав, що проведене лікування відповідало вимогам протоколу в 9 (36 %) випадках. 6 пацієнтам (24 %) з респіраторними симптомами в дебюті захворювання ГКС не призначалися. В 6 випадках (24 %) не витримувалися терміни ГКС-терапії – лікування скасовувалося передчасно при досягненні позитивної клініко-рентгенологічної динаміки. У 4 пацієнтів із прогресуванням процесу на тлі ГКС-терапії препарати другої лінії не призначалися.

При порівняльному аналізі якості лікування хворих на саркоїдоз III і II стадії встановлено, що частота випадків невідповідності проведеної терапії сучасним вимогам була приблизно однаковою в обох групах хворих. Разом з тим, у групі осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, частота й ступінь тяжкості респіраторних симптомів була виражена значно більшою мірою, ніж у пацієнтів 2-ї групи. З найбільшою ймовірністю це обумовлено несвоєчасним початком ГКС-терапії 40 % хворих на саркоїдоз III стадії через помилковий діагноз туберкульозу й тривалий період антимікобактеріальної терапії.

5.2. Морфологічна характеристика за даними КТ

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

Фіброзні зміни в легенях після перенесеного саркоїдозу з ураженням паренхіми характеризуються поліморфізмом [20, 45, 233]. Розрізняють осередковий й інтерстиціальний фіброз легень [45].

Дрібновогнищевий фіброз характеризується наявністю щільних ($> +60$ HU) округлих тіней діаметром до 1 см (вузликовий патерн, рис. 5.5) або невеликих щільних тіней неправильної форми розмірами до 1 см [49].



Рис. 5.5. КТ хворого В., історія хвороби № 1676. Множинні вузликові утворення (стрілка) з ознаками звапнення

Переважаання на комп'ютерних томограмах крупніших утворень у вигляді легневих вузлів або щільних тіней неправильної форми (рис. 5.6) характеризує крупновогнищевий фіброз легень.

Інтерстиціальний фіброз легень характеризується ретикулярним патерном і лінійними тінями [49], може бути обмеженим (рис. 5.7) або поширеним (рис. 5.8).

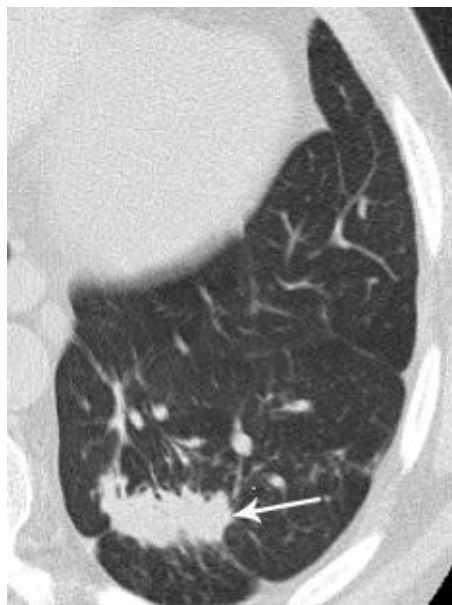


Рис. 5.6. КТ хворого П., історія хвороби № 765. Щільна вогнищева тінь (стрілка) у нижній частці лівої легені



Рис. 5.7. КТ хворого О., історія хвороби № 2390. Ділянки обмеженого інтерстиціального фіброзу легень (стрілки)



Рис. 5.8. КТ хворого Т., історія хвороби №1511. Поширений інтерстиціальний фіброз переважно у верхніх і середніх відділах легень

Результати аналізу КТ в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, свідчили про наявність ознак пневмофіброзу в 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 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 був установлений своєчасно, тобто ці пацієнти не належали до групи хворих з помилковим початковим діагнозом дисемінованого туберкульозу легень і не отримували тривалу протитуберкульозну хіміотерапію, у зв'язку з чим лікування саркоїдозу було призначено своєчасно. Відсутність у них залишкових змін у вигляді фіброзу легень, з нашої точки зору, є непрямым свідченням того,

що несвоєчасність призначення специфічної терапії саркоїдозу у зв'язку з помилковим діагнозом туберкульозу й тривалим періодом лікування протитуберкульозними засобами (40 % хворих) є однією з основних причин формування фіброзу легень у хворих на саркоїдоз III стадії.

У 3 пацієнтів проведена ГКС-терапія відповідала сучасним вимогам, у 1 хворого доза ГКС і тривалість лікування були недостатніми; в одному випадку замість ГКС був призначений 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 з виділенням незначної кількості слизової мокроти, набряки на ногах, що посилюються у вечірній час.

Захворіла гостро в 2002 році, коли з'явились сухий кашель, підвищення температури до субфебрильної, загальна слабкість. Під час рентгенологічного обстеження було виявлено зміни в легенях, після чого хвора була направлена до НІФП НАМНУ. 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 клінічноговилікування 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 г 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 встановлено діагноз артеріальної гіпертензії та синдрому Іценка–Кушинга.

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

ЧД – 24 за 1 хв. Аускультативно дихання в легенях жорстке, у підлопаткових ділянках 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 нижче реберної дуги. На гомілкях і стопах незначно виражені набряки.

Загальний аналіз крові: ознаки компенсаторного еритроцитозу: еритроцити – $6,19 \times 10^{12}/\text{л}$, 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^{2+} 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 (рис. 5.9) і КТ (рис. 5.10) 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 [22]. 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 [269].

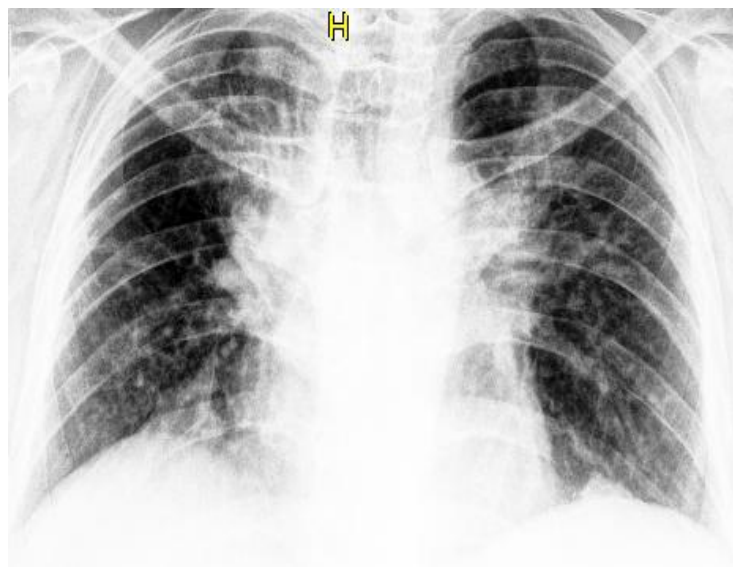


Рис. 5.9. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини хворої І.



Рис. 5.10. КТ органів грудної порожнини хворої І.

Результати дослідження ФЗД 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 призначення 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 тлі лікування ГКС. Це можна розцінювати як випадок резистентності до ГКС, що потребує 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 й уникнути тяжких побічних ефектів ГКС-терапії.

В осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, КТ-ознаки пневмофіброзу спостерігались більш, ніж у 2 рази рідше – у 9 пацієнтів (36 %).

В однієї пацієнтки (4 %) з початково помилковим діагнозом туберкульозу й тривалим (1 рік) періодом хіміотерапії був виявлений множинний крупновогнищевий фіброз у поєднанні з поширеним інтерстиціальним.

В одного пацієнта (4 %) з рецидивуючим перебігом саркоїдозу, резистентністю до ГКС, лікування якого не включало препарати другої лінії, був установлений дифузний пневмосклероз з елементами «стільникової» легені (IV стадія захворювання).

В 2 випадках (8 %) мав місце вогнищевий фіброз легенів на тлі поширеного інтерстиціального. У 5 пацієнтів (20 %) відзначалися окремі ділянки інтерстиціального фіброзу переважно у верхніх частках.

У 16 пацієнтів (64 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях.

Таким чином, в осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, порівняно з особами, вилікуваними від саркоїдозу II стадії, в 2 рази частіше визначаються

залишкові зміни в легенях у вигляді пневмофіброзу, який у більшості пацієнтів має поширений характер.

5.3. Стан легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень і газового складу крові

Показники вентиляційної функції, дифузійної здатності легень та напруги кисню й вуглекислого газу в капілярній крові представлені в табл. 5.4. Як видно з таблиці, у пацієнтів 1-ї групи в порівнянні з досліджуваними 2-ї групи спостерігалось достовірне зменшення показника FEV_1 , а також відзначалася тенденція до зменшення FVC і FEV_1/FVC , що відображало нижчий рівень бронхіальної прохідності в осіб, вилікуваних від саркоїдозу III стадії. Крім того, у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось достовірне зменшення показника дифузійної здатності легень – DLCO.

Разом з тим, середньостатистичні показники легеневої вентиляції й дифузії, газового складу крові не виходили за межі норми. Необхідно відзначити, що аналіз середньостатистичних показників у хворих з різними типами порушень вентиляції легень не дає змогу дати об'єктивну оцінку стану легеневої вентиляції, оскільки зміни низки показників при рестриктивних й обструктивних порушеннях мають протилежну спрямованість. Так, при рестриктивних розладах легеневої вентиляції спостерігається зменшення загальної ємності й залишкового об'єму легень, у хворих з порушеннями бронхіальної прохідності TLC і RV, як правило, зростають [33]. Зменшення показника FEV_1/FVC є головним критерієм діагностики обструктивних розладів, водночас при рестриктивних порушеннях цей показник у більшості випадків перевищує нормальний рівень [33, 59].

Таблиця 5.4

**Показники легеневої вентиляції, дифузійної здатності легень і
газового складу крові ($M \pm m$)**

Показник	1 група (n = 25)	2 група (n = 25)	t
TLC (% від належн.)	98,4 ± 3,9	93,6 ± 3,5	0,91
RV (% від належн.)	104,1 ± 6,1	91,9 ± 6,2	1,40
RV/TLC (% від належн.)	101,6 ± 5,1	93,1 ± 4,5	1,25
VC (% від належн.)	98,0 ± 4,6	97,9 ± 3,3	0,02
FEV ₁ (% від належн.)	83,3 ± 3,8	92,9 ± 2,6	2,08*
FVC (% від належн.)	93,1 ± 4,5	96,1 ± 3,3	0,54
FEV ₁ /FVC (%)	75,1 ± 2,9	79,8 ± 1,3	1,48
DLCO (% від належн.)	75,1 ± 3,3	84,2 ± 2,5	2,20*
PaO ₂ (мм рт. ст.)	73,5 ± 1,8	71,4 ± 2,8	0,63
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	37,5 ± 1,6	36,7 ± 0,9	0,44

Примітка. * – відмінності статистично достовірні.

У зв'язку з вищевикладеним, 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 (40 %) пацієнтів 1-ї групи виявлено порушення вентиляційної функції легень. У 3 хворих відзначалися рестриктивні розлади, з них в 1 випадку – різко виражені (VC – 28 % від належного, TLC – 34 %, RV – 50 %). У 6 пацієнтів виявлено порушення бронхіальної прохідності (FEV₁/FVC < 70 %): легкого ступеня (FEV₁ > 80 %) – у 2, помірні (50 ≤ FEV₁ < 80 %) – у 3, тяжкі (30 ≤ FEV₁ < 50 %) – у 1. В одному випадку спостерігався змішаний тип порушень – зниження FEV₁/FVC в поєднанні зі зменшенням VC.

У табл. 5.5 представлені результати порівняльного аналізу результуючих показників DLCO і PaO₂ у хворих з нормальним станом легеневої вентиляції (1 група) та пацієнтів з порушеннями вентиляційної функції легень (2 група).

Таблиця 5.5

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

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

Як видно з табл. 5.5, у хворих з порушеннями вентиляційної функції легень спостерігалось достовірне зменшення дифузійної здатності легень та зниження напруги кисню в капілярній крові.

Таким чином, показники бодіплетизмографії й 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 ймовірністю, є наслідком гранулематозного враження бронхів [11, 96, 264].

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

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

Найбільш виражені порушення відзначалися в пацієнтки з початково помилковим діагнозом туберкульозу легень і запізненням початку специфічної терапії саркоїдозу на 1 рік. У другому випадку перебіг саркоїдозу мав безперервно рецидивуючий характер з переходом в IV стадію. У третього пацієнта спостерігалася резистентність до ГКС, разом з тим препарати другої лінії не застосовувалися.

5.4. Стан фізичної активності

Дослідження стану фізичної активності та якості життя було проведено в пацієнтів з найбільш вираженими залишковими змінами в легенях – в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії.

Щоб оцінити стан фізичної активності хворих, відповідно до стандартного протоколу [68], 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 із порушеннями ФЗД ($n = 10$). Результати представлені в табл. 5.6. 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.

Таблиця 5.6

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 (% від належн.)	79,6 ± 4,2	72,6 ± 6,8	0,88	76,8 ± 3,7

6MWT використовується як один із критеріїв оцінки фізичної активності хворих із серцевою недостатністю у функціональній класифікації Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA [13, 24] (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

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, у результаті можна зробити висновок, що пацієнти без порушень функції зовнішнього дихання за

рівнем фізичної активності загалом 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.

5.5. Показники якості життя

Вивчення показників якості життя проводилося за загальним опитувальником SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)) [271], 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, у тому числі хатньою роботою та роботою поза домом. 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 перешкоджає виконанню роботи або іншій повсякденній діяльності (у тому числі 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 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 охоплює 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 за допомогою методу інтерв'ю з використанням версії Ware J. E. et al. [271]. Статистичну обробку даних опитувальника SF-36 проведено відповідно до інструкцій компанії Евіденс–Клініко-фармакологічні дослідження [21]. Для порівняння використано перші вітчизняні результати вивчення ЯЖ із застосуванням SF-36 у 52 здорових осіб [47]. Результати представлені в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

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

Статистичні показники	Групи обстежених		t
	Здорові особи (n = 52)	Пацієнти (n = 25)	
1	2	3	4
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

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4
8. Загальне здоров'я (GH)	$58,6 \pm 6,9$	$53,7 \pm 4,8$	0,58
Узагальнювальні показники			
1. Фізичний компонент здоров'я (PHS)	$73,3 \pm 6,1$	$42,3 \pm 1,9$	4,85*
2. Психологічний компонент здоров'я (MHS)	$63,1 \pm 6,7$	$46,7 \pm 3,7$	1,94

Примітка. * – різниця між показниками достовірна.

Як бачимо з табл. 5.8, 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.

Табл. 5.9 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 і дифузійної здатності легень склали 2-у групу ($n = 10$).

Таблиця 5.9

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

Статистичні показники	Групи обстежених			t
	1 Контроль- на (n = 52)	2 1 група (n = 15)	3 2 група (n = 10)	
1. Фізична активність (PF)	84,8 ± 5,0	73,0 ± 4,9	51,5 ± 6,8	t ₁₋₂ =1,68 t ₁₋₃ =5,95* t ₂₋₃ =2,57*
2. Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)	65,9 ± 6,6	55,0 ± 11,2	35,0 ± 12,0	t ₁₋₂ =0,84 t ₁₋₃ =2,26* t ₂₋₃ =1,22
3. Біль (BP)	69,2 ± 6,4	74,0 ± 6,3	59,0 ± 10,5	t ₁₋₂ =0,53 t ₁₋₃ =0,83 t ₂₋₃ =1,22
4. Життєздатність (VT)	53,8 ± 6,9	62,6 ± 5,4	37,5 ± 5,8	t ₁₋₂ =1,00 t ₁₋₃ =1,81 t ₂₋₃ =3,17*
5. Соціальна активність (SF)	69,0 ± 6,4	79,1 ± 6,0	63,7 ± 8,0	t ₁₋₂ =1,15 t ₁₋₃ =0,52 t ₂₋₃ =1,54
6. Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE)	60,9 ± 6,8	60,0 ± 11,3	50,0 ± 15,1	t ₁₋₂ =0,07 t ₁₋₃ =0,66 t ₂₋₃ =0,53
7. Психічне здоров'я (MH)	59,4 ± 6,8	68,2 ± 4,2	51,2 ± 5,3	t ₁₋₂ =1,10 t ₁₋₃ =0,95 t ₂₋₃ =2,51*
8. Загальне здоров'я (GH)	58,6 ± 6,9	61,5 ± 5,6	42,0 ± 5,0	t ₁₋₂ =0,33 t ₁₋₃ =1,95 t ₂₋₃ =2,60*
Узагальнювальні показники				
1. Фізичний компонент здоров'я (PHS)	73,3 ± 6,1	45,7 ± 2,3	37,3 ± 2,6	t ₁₋₂ =4,23* t ₁₋₃ =5,42* t ₂₋₃ =2,42*
2. Психологічний компонент здоров'я (MHS)	63,1 ± 6,7	47,3 ± 4,2	40,9 ± 4,2	t ₁₋₂ =1,98 t ₁₋₃ =2,81* t ₂₋₃ =1,35

Примітка. * – різниця між показниками достовірна.

З табл. 5.9 бачимо, що 1-а група обстежених за всіма основними показниками достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Винятком став інтегральний показник – фізичний компонент здоров'я, який був достовірно знижений.

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

Порівняння показників в обох групах пацієнтів установило, 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.

5.6. Узагальнення отриманих результатів

При порівняльному аналізі якості лікування хворих на саркоїдоз III і II стадії встановлено, що частота випадків невідповідності проведеної терапії сучасним вимогам була приблизно однаковою в обох групах хворих. Разом з тим, у групі осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, частота й ступінь тяжкості респіраторних симптомів була виражена значно більшою мірою ніж у пацієнтів 2-ї групи. З найбільшою ймовірністю це обумовлено несвоєчасним початком ГКС-терапії 40 % хворих на саркоїдоз III стадії через

помилковий діагноз туберкульозу й тривалий період антимікобактеріальної терапії.

Результати аналізу КТ ОГП в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, свідчили про наявність ознак пневмофіброзу в 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. В осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, КТ-ознаки пневмофіброзу спостерігались більш ніж у два рази рідше – у 9 пацієнтів (36 %). У 16 пацієнтів (64 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях.

Показники бодіплетизмографії й 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 ймовірністю, є наслідком гранульоматозного враження бронхів. У хворих з порушеннями легеневої вентиляції спостерігається зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

У осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, порушення вентиляційної функції легень спостерігалися приблизно в 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 в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії, середня 6MWD 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 відбивають фізичні можливості пацієнтів.

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

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. 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. Шкуренок, Л. Ф. Ломтева // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 4 (86). – С. 9–15.

2. 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.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, КТ-СЕМІОТИКА, ПОРУШЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ТА ДИФУЗІЇ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

6.1. Клінічні прояви

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 ($39,8 \pm 0,9$ року). II стадія захворювання була діагностована у 134 (91,8 %) хворих, III стадія – у 12 (8,2 %).

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

У табл. 6.1 наведені дані опитування хворих.

Найбільш частим симптомом була загальна слабкість, що узгоджується з даними літератури [132, 133]. Загальна слабкість і підвищена стомлюваність є не тільки найбільш частими, але і в значній частині випадків єдиними суб'єктивними проявами саркоїдозу в дебюті захворювання.

Друге місце за частотою посіли респіраторні симптоми – кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на болі в грудях відзначалися порівняно рідко (5,5 % випадків), що не відповідає повідомленнями низки дослідників, які спостерігали цей симптом значно частіше – у 19 % хворих [145] і навіть у 40 % [11].

Таблиця 6.1

**Суб'єктивні прояви саркоїдозу з ураженням паренхіми легень
(n = 146)**

Симптом	Частота симптому	
	абс.	%
<i>Кашель</i> –	66	45,2
– сухий	49	33,6
– з мізерною слизистою мокротою	17	11,6
<i>Задихка</i> –	60	41,1
– під час виконання звичного навантаження	40	27,4
– при незначному навантаженні	20	13,7
<i>Болі в грудній клітці</i>	8	5,5
<i>Загальна слабкість</i> –	78	53,4
– незначна	59	40,4
– значна	19	13,0
<i>Підвищення температури тіла</i> –	26	17,8
$\geq 38^{\circ}\text{C}$	5	3,4
$< 38^{\circ}\text{C}$	21	14,4
<i>Артралгії</i>	11	7,5

Підвищення температури тіла переважно до субфебрильних цифр спостерігалось майже в кожного шостого хворого (17,8 %).

При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися. У поодиноких випадках відзначали ослаблення везикулярного дихання.

Серед обстежених пацієнтів спостерігався випадок сімейного саркоїдозу у двох рідних братів, нижче приведено його опис.

1. Анатолій К., 1971 року народження, поступив у відділення інтерстиціальних захворювань легень Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (НІФП НАМНУ) зі скаргами на сухий кашель, що виникає під час фізичних навантажень, співу (співає в церковному хорі). Також турбувала загальна слабкість, підвищена стомлюваність. Зазначені симптоми турбують протягом 1,5–2 місяців, однак до лікаря звернувся тиждень тому. При обстеженні методом рентгенографії органів дихання був запідозрений саркоїдоз органів дихання, і для верифікації діагнозу пацієнт був направлений у НІФП НАМНУ.

У ранньому віці ріс і розвивався нормально, нічим не хворів. Усе життя проживає в сільській місцевості. Ніколи не кури́в. Контактів з виробничими шкідливостями не було. Має здорових дітей. Відомостей в анамнезі про хронічні захворювання органів дихання в родичів немає.

Стан відносно задовільний. Нормостенік, задовільного харчування. Шкірні покриви й видимі слизові чисті, висипу й гіперемії немає. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені.

ЧД – 17 за 1 хвилину. Перкуторний тон – легене́вий. Аускультативно – дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. ЧСС – 74 за 1 хвилину. АТ – 120/80 мм рт. ст. Тони серця ясні, шумів немає. Живіт м'який. Печінка не збільшена. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена. Відзначена виражена гіперкальціємія: концентрація Ca^{2+} в крові – 1,41 ммоль/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання (рис. 6.1 ліворуч), в середніх відділах обох легень виявлена дрібновузликоса дисемінація, спостерігаються окремі більші вузлики в різних сегментах. Безліч збільшених лімфатичних вузлів: парааортальні, паратрахеальні праворуч, біфуркаційні, бронхопульмональні з обох боків. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

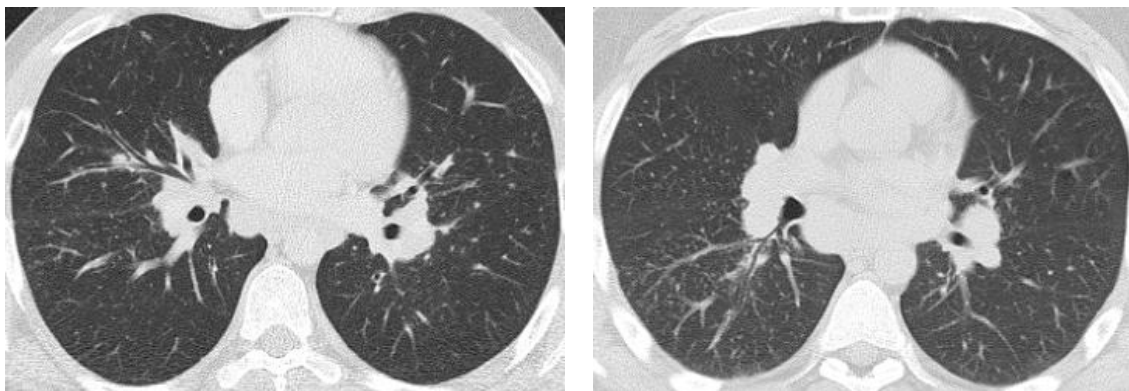


Рис. 6.1. КТ органів дихання Анатолія К. (ліворуч) та Андрія К. (праворуч): двостороння прикоренева лімфаденопатія в поєднанні з дрібновузливою дисемінацією паренхіми

Бодіплетизмографія: TLC – 111,0 % від належн., RV – 109,1 %, RV/TLC – 92,3 %, VC – 113,5 %, FEV₁ – 102,8 %, FVC – 106,7 %, FEV₁/FVC – 78,9 %. Поршень структури загальної ємності легень і бронхіальної прохідності не виявлено.

Фібробронхоскопія: відзначається розширення переднього й заднього трикутника біфуркації трахеї, розширення міжчасткової шпори зліва. Висновок – ендоскопічні ознаки збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

ЕКГ: електрична вісь серця не відхилена; правопередсердний ритм 63 за 1 хв.; помірна гіпоксія міокарда.

Огляд окуліста: патології не виявлено.

Хворому встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія.

У відділенні отримував лікування: дексаметазон по 8 мг внутрішньовенно протягом 7 днів, потім призначений метилпреднізолон в таблетках у дозі 24 мг у першій половині дня в амбулаторних умовах протягом 4 тижнів з подальшим поступовим зниженням дози до 12 мг до кінця 3-го місяця. Також були

призначені препарати калію. Рекомендований контрольний огляд через 3 місяці.

2. Через 2 місяці у відділення поступив молодший брат Андрій К., 1975 року народження. У клініку звернувся за порадою старшого, оскільки тяж мав скарги на малопродуктивний кашель, загальну слабкість і задишку під час виконання звичного фізичного навантаження. Ці симптоми з'явилися близько 3–4 місяців тому. Необхідно відзначити, що кашель періодично турбує протягом 4 років.

У дитинстві ріс і розвивався нормально, рідко хворів на простудні захворювання. Проживав у сільській місцевості. Близько 10 років тому нетривалий час працював у несприятливих умовах (фарбування автомобілів). Не курить.

Стан відносно задовільний. Нормостенік, задовільного харчування. Шкірні покриви і слизові чисті, висипу і гіперемії немає. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені.

ЧД – 18 в 1 хвилину. Перкуторний тон легеневиий. Аускультативно – дихання везикулярне, вислуховуються сухі свистячі хрипи з обох боків. ЧСС – 76 в 1 хвилину. АТ – 130/80 мм рт. ст. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який. Печінка не збільшена. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена. Спостерігалось збільшення концентрації Ca^{2+} в крові – 1,35 ммоль/л.

За даними КТ (рис. 6.1 праворуч), в середніх відділах обох легень виявлена дрібновузликова дисемінація (0,2–0,3 см) на тлі посиленого деформованого легеневого рисунку. Збільшені лімфатичні вузли: парааортальні, паратрахеальні – до 1,2 см, бронхопульмональні – до 2,0 см. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

Бодіплетизмографія: TLC – 92,7 % від належн., RV – 86,6 %, RV/TLC – 89,4 %, VC – 95,8 %, FEV₁ – 93,0 %, FVC – 98,1 %, FEV₁/FVC – 78,5 %.

Порушень структури загальної ємності легень і бронхіальної прохідності не виявлено.

Фібробронхоскопія: атрофія слизової оболонки трахеї і бронхів.

ЕКГ: електрична вісь серця не відхилена; синусовий ритм – 74 в 1 хв; помірна гіпоксія міокарда.

Огляд окуліста: патології не виявлено.

Хворому встановлено діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія, легенева недостатність I ст.

Призначено ступінчаста ГКС-терапія в комбінації з препаратами калію: дексаметазон по 8 мг внутрішньовенно протягом 7 днів у стаціонарі, потім метилпреднізолон у таблетках у дозі 24 мг у першій половині дня в амбулаторних умовах протягом 4 тижнів з подальшим поступовим зниженням дози до 12 мг до кінця 3-го місяця. Рекомендовано повторне обстеження через 3 місяці.

При аналізі представлених клінічних спостережень звертає на себе увагу дивовижна схожість клінічної та рентгенологічної семіотики саркоїдозу в обох випадках. Подальше спостереження дасть змогу зіставити також характер перебігу й темпи регресії захворювання.

Однак головною особливістю, з нашої точки зору, є одночасний початок захворювання в близьких родичів, що дозволяє нагадати про гіпотезу інфекційної природи саркоїдозу, етіологія якого дотепер не встановлена.

Існує багато публікацій про випадки сімейного саркоїдозу, серед яких можна зустріти факти захворювання не кровних родичів, а чоловіка й дружини. Так, у звіті 1973 Британської торакальної й туберкульозної асоціації було опублікувало 62 випадки сімейного саркоїдозу, серед яких саркоїдоз у чоловіка й дружини зустрівся в 11 випадках [215].

Усе це дозволяє припустити, що в основі сімейного саркоїдозу має значення не стільки кровна спорідненість, скільки сімейний контакт із хворим на саркоїдоз.

6.1.1. Екстрапульмональні прояви

Саркоїдоз зазвичай вражає всі органи й системи, при цьому органи дихання втягуються в патологічний процес в 95 % випадків [8, 159].

Ураження печінки при саркоїдозі посідає перше місце після органів дихання (визначається у 50–80 % хворих) [22, 159]. Гепатомегалія виявляється в 20–30 % випадків. У більшості пацієнтів ураження печінки клінічно не проявляється. Описані випадки лихоманки неясного генезу при ураженні печінки. Функція печінки, як правило, не порушується, однак може реєструватися помірне підвищення в сироватці крові рівня лужної фосфатази, трансаміназ, білірубіну.

Спленомегалія реєструється у 10–40 % хворих на саркоїдоз [239]. Клінічні прояви мінімальні. Про ураження селезінки може свідчити анемія, тромбоцитопенія.

Шкіра при саркоїдозі втягується в патологічний процес в 25–50 % випадків [8]. Можна виділити два різновиди ураження шкіри – специфічне (гранульоматозне) і неспецифічне (негранульоматозне). Прикладом неспецифічного ураження шкіри при гострому перебігу саркоїдозу є вузлувата еритема – гіперергічна шкірна реакція (еритематозні вузлики, симетрично розташовані по передній поверхні рук і ніг).

Ураження очей у вигляді гранульоматозного увеїту зустрічається приблизно у 20–50 % хворих на саркоїдоз [22, 159]. У патологічний процес втягується багата судинами кон'юнктива, рідше – слізні залози й райдужна оболонка. Ураження очей частіше зустрічається в жінок. У всіх випадках саркоїдозу органів дихання консультація хворого окулістом обов'язкова. І, навпаки, виявлення окулістом увеїту неясної етіології повинно бути приводом для направлення хворого на рентгенографію органів дихання.

Клінічні прояви саркоїдозу серця виявляються приблизно у 5 % хворих, на аутопсії гранульоми виявляються в 30 % випадків [159]. Клінічні прояви: порушення ритму і провідності аж до повної блокади, застійна серцева недостатність, шлуночкові аневризми, перикардит, раптова смерть.

Суглоби втягуються в патологічний процес у 25–50 % хворих на саркоїдоз. Артралгії, асептичні артрити відзначаються переважно у великих суглобах [159].

Значно рідше має місце ураження ЛОР-органів, нирок, кісткового мозку, центральної нервової системи, привушних слинних залоз, кісток.

У табл. 6.2 представлені перелік і частота екстрапульмональних проявів у спостережуваних нами хворих із саркоїдозом органів дихання II і III стадії.

Таблиця 6.2

Екстрапульмональні прояви у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (n = 146)

Екстрапульмональні прояви	Частота	
	абс.	%
Суглобовий синдром (артралгії / артрити)	18	12,3
Гепатомегалія	13	8,9
Вузлувата еритема	11	7,5
Спленомегалія	7	4,8
Шкіра (макуло-папульозні зміни)	6	4,1
Збільшення периферичних лімфовузлів	5	3,4
Повна блокада серця	1	0,7
Усього (хворих)	45	30,8

Таким чином, екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 30,8 % хворих. При цьому найчастіше спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія та вузлувата еритема.

6.2. Результати комп'ютерної томографії

Оцінку результатів комп'ютерної томографії проводили з використанням критеріїв, описаних М. Veltkamp, J. C. Grutters [269] (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

КТ-семіотика саркоїдозу органів дихання

Класичні зміни, потенційно оборотні
Лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастинальна – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкаринальних і аорто-пульмональних Ретикуло-вузликовий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним розташуванням Перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міжчасткових перегородках) (рис. 6.2) Ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах
Атипові зміни, потенційно оборотні
Лімфаденопатія: одностороння прикоренева (рис. 6.3), ураження передніх (рис. 6.4) і задніх медіастинальних і паракардіальних вузлів Ретикулярний патерн Ізольовані порожнини Ділянки «матового скла» без мікровузликів (рис. 6.5) Плевральний випіт, потовщення плеври (рис. 6.6), хілоторакс, пневмоторакс Макровузли > 5 мм, що з'єднуються в конгломерати (рис. 6.7) «Galaxy»-симптом (рис. 6.8) «Cluster»-симптом (рис. 6.9)



Рис. 6.2. КТ хворої Ф., 38 років: саркоїдоз II стадії – перилімфатичний розподіл вузликів у міжчасткових перегородках субплеврально

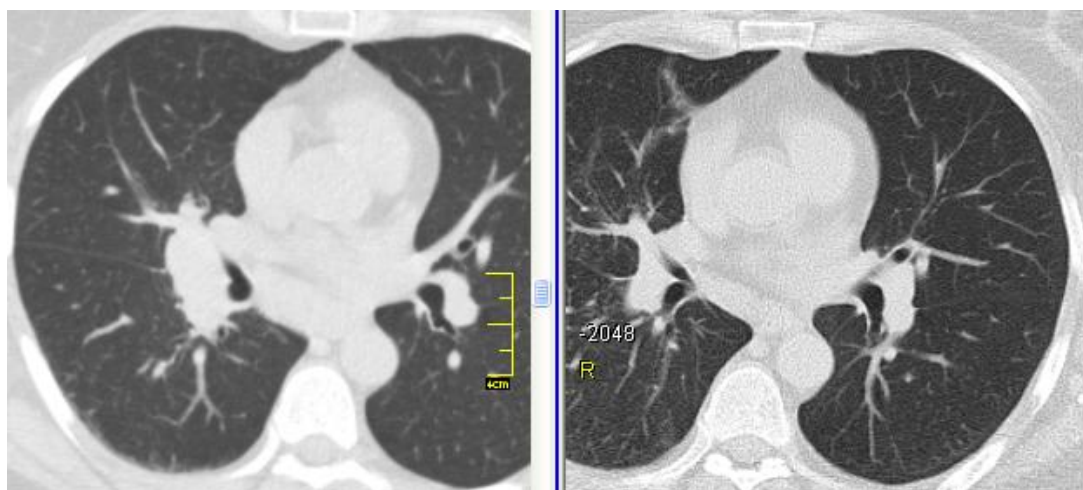


Рис. 6.3. КТ хворої М., 51 роки: саркоїдоз II стадії – правобічна прикоренева лімфаденопатія

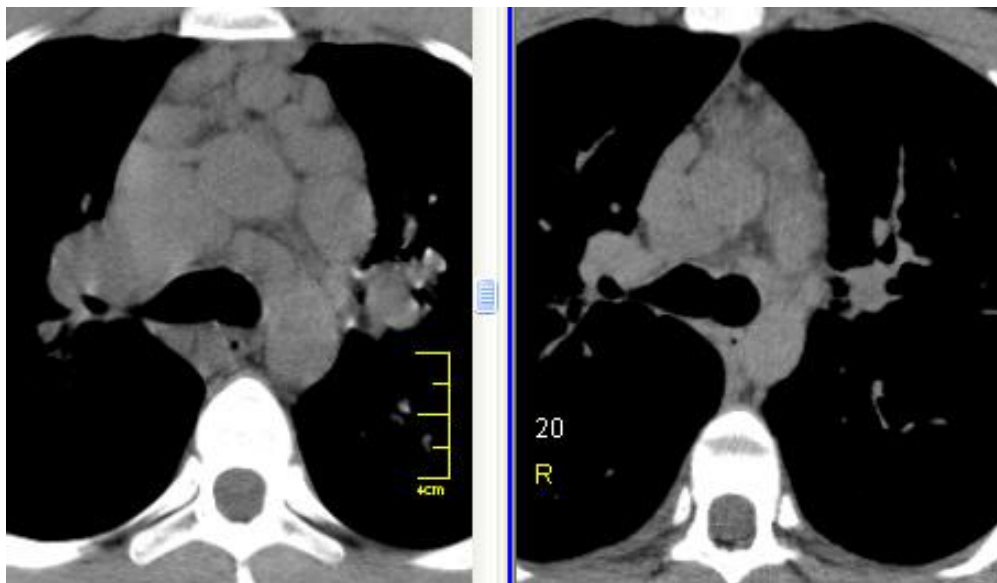


Рис. 6.4. КТ хворого П., 22 років: саркоїдоз II стадії – нетипова для саркоїдозу ураження вузлів переднього середостіння, ліворуч – до лікування, регресія після тримісячної ГКС-терапії (праворуч)

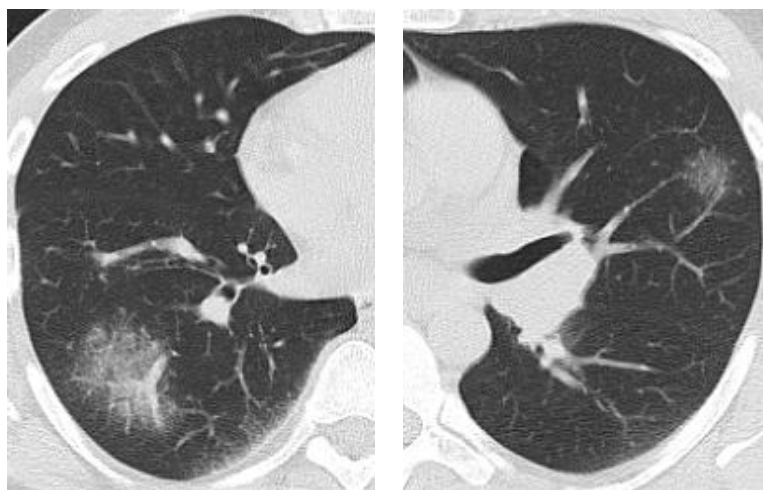


Рис. 6.5. КТ хворого П., 23 років (два аксіальних зрізи): саркоїдоз II стадії – рідкісний випадок симптому «матового скла» за відсутності вузликового патерну ураження паренхіми

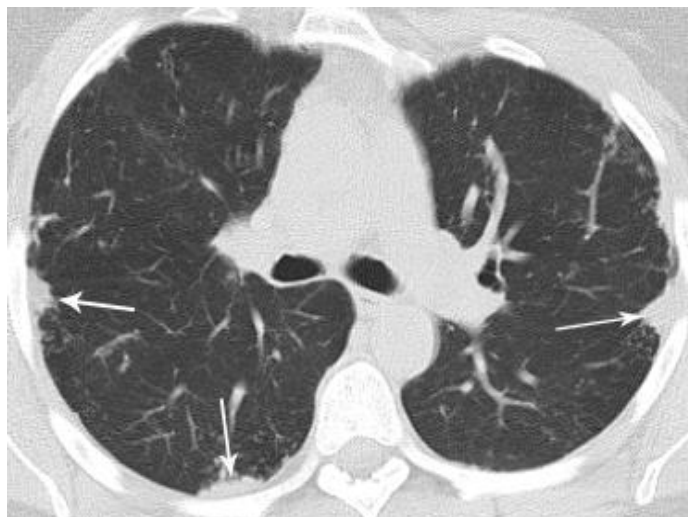


Рис. 6.6. КТ хворої В., 41 року: саркоїдоз II стадії – субплевральна локалізація ділянок ураження паренхіми

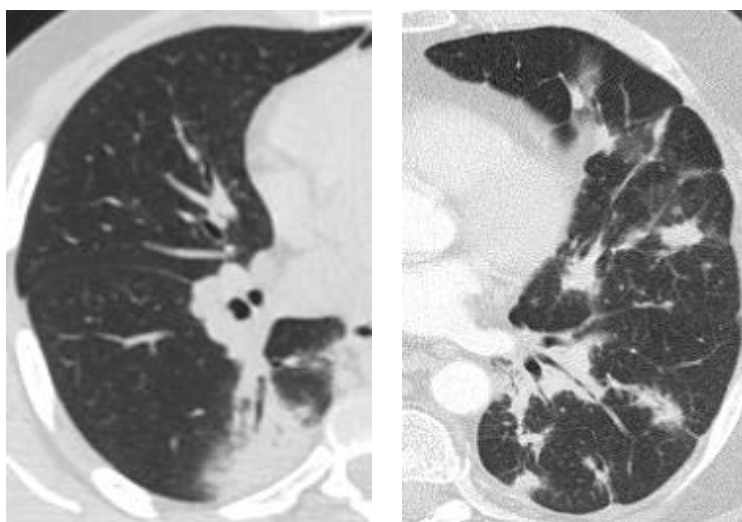


Рис. 6.7. Зліва на рисунку – КТ хворого Д., 24 років: саркоїдоз II стадії – ділянка консолідації в паренхімі правої легені;

праворуч – КТ хворого Б., 59 років: саркоїдоз II стадії – множинні вузли в паренхімі легені



Рис. 6.8. КТ хворої К., 28 років: саркоїдоз II стадії – симптом «galaxy»

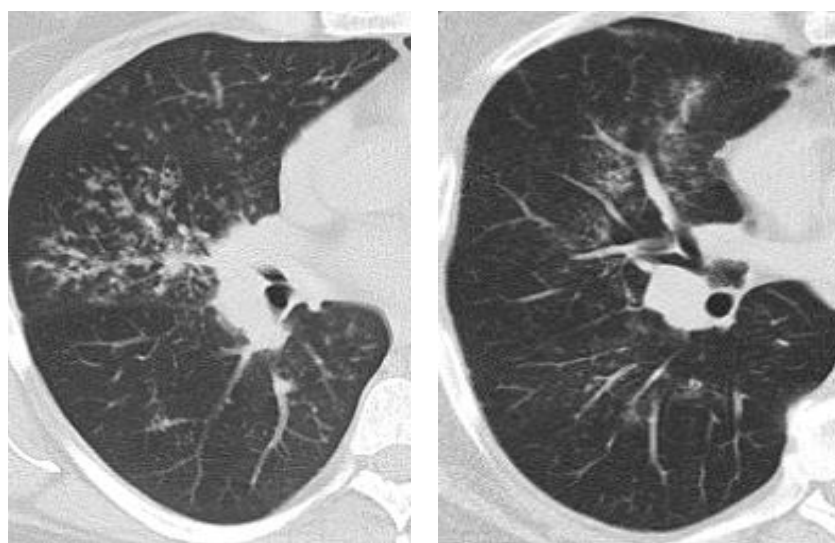


Рис. 6.9. КТ хворої Ю., 38 років: саркоїдоз II стадії (ліворуч) і хворого Ч., 41 роки, саркоїдоз II стадії (праворуч) – симптом «cluster»

Симптом «galaxy» і симптом «cluster» позначають різні типи скупчення мікровузликів [69, 269]. Перший тип характеризується збільшенням концентрації мікровузликів від периферії до центру, при цьому в центрі спостерігається їх злиття [167] (рис. 6.8). Другий тип являє собою скупчення

мікрівузликів з рівномірною їх концентрацією в центрі і на периферії [258] (рис. 6.9).

Спочатку ці два симптоми були описані як патогномонічні для саркоїдозу, однак згодом симптоми «galaxy» і «cluster» були ідентифіковані у хворих на туберкульоз, силікоз і криптококоз [144].

Існує і третій тип скупчення мікрівузликів, іменованій симптомом «halo». При цьому типі інтенсивні скупчення утворюють обідок навколо менш концентрованої ділянки, що імітує симптом «матового скла». Однак і цей тип не є досить специфічним для саркоїдозу – він спостерігається у хворих на криптогенну організуючу пневмонію [107].

Симптом «galaxy» в перекладі з англійської означає симптом «сузір'я», «cluster» – симптом «грона» або «куща», «halo» – симптом «ореолу» або «німбу».

Лімфаденопатія – найбільш характерний інтраторакальний прояв саркоїдозу, який спостерігається приблизно у 80 % хворих [144, 269]. У більшості пацієнтів реєструється двобічна прикоренева лімфаденопатія. Частота однобічного ураження прикорених лімфовузлів становить 3–5 % випадків, при цьому однобічне ураження локалізується, як правило, справа [163, 221].

Поряд із прикореними лімфоузлами при саркоїдозі часто залучаються вузли правої паратрахеальної групи, трахео-бронхіальної групи та ділянки аорто-пульмонального вікна [243, 197]. Ураження передніх (рис. 6.4), задніх медіастинальних і навколосерцевих лімфатичних вузлів спостерігається відносно рідко [144, 269].

У діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень найбільш важливе значення мають два радіологічних патерни – вузликовий і ретикуло-вузликовий [269]. Для саркоїдозу характерним є перилімфатичний розподіл у інтерстиції міжчасткових перегородок, субплеврально, уздовж бронхо-судинних пучків (рис. 6.2).

Саркоїдні гранульоми, маючи мікроскопічні розміри, можуть утворювати агрегати з формуванням маленьких вузликів, які визначаються на КТ. Ці вузлики, розміром 1–5 мм у діаметрі, розташовуються переважно в середніх і верхніх зонах легень, уздовж бронхо-судинних пучків, міжчасткових щілин, костальної плеври, у міжчасткових перегородках, спричинюючи нерівномірне (четкоподібне) потовщення інтерстиціальних структур легень (рис. 6.10) [45].

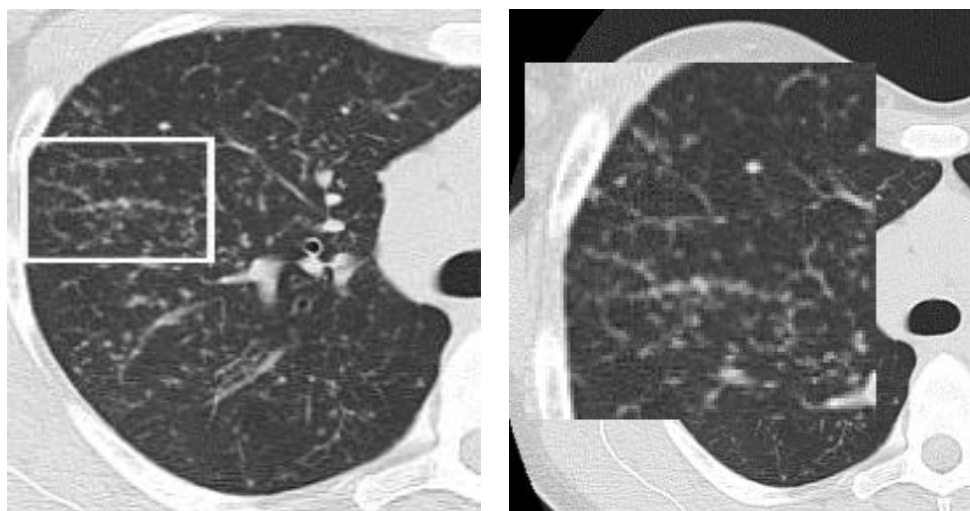


Рис. 6.10. КТ хворої О., 47 років: саркоїдоз II стадії; зліва – потовщення інтерстиціальних структур, праворуч – те саме в режимі збільшення виділеної ділянки

Саркоїдозні вузлики можуть зливатися, і утворювати легеневі вузли (не більше 3 см у діаметрі), а також великі конгломерати – консолідації, розташовані зазвичай у середніх зонах (рис. 6.7). Такі прояви не типові для саркоїдозу й спостерігаються в 2,4–4 % випадків [211, 163, 237].

Ділянки зниження прозорості легенів зі збереженням бронхо-судинного рисунку на КТ визначаються як симптом «матового скла». У хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень симптом «матового скла» реєструється в середньому в 40 % випадків [190, 209]. Наявність цієї ознаки зазвичай

пов'язують з активним альвеолітом, однак у хворих на саркоїдоз причиною зниження прозорості паренхіми є дифузний розподіл гранульом в інтерстиції чи початкові прояви фіброзу [108]. Ділянки зниження прозорості зазвичай поєднуються з вузликовим патерном і мають множинний характер, комбінація симптому «матового скла» із прикореневою лімфаденопатією за відсутності вузликових змін зустрічається рідко (рис. 6.5).

При саркоїдозі гранульоми можуть бути виявлені як у вісцеральній, так і в парієтальній плеврі. Гранульоми здатні призводити до блокади лімфатичних каналів, що є причиною плеврального випоту. Однак плевральний випіт з доведеним при біопсії саркоїдозним ураженням плеври спостерігається не більше ніж у 1 % хворих [269]. Залученню до процесу плеври сприяє субплевральна локалізація ділянок консолідації паренхіми (рис. 6.6).

У таблиці 6.4 представлені дані про частоту класичних і атипових КТ-ознак у обстежених нами хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Як видно з табл. 6.4, з числа класичних ознак найчастіше спостерігалися двобічна прикоренева лімфаденопатія (91,1 %) і ретикуло-вузликовий патерн змін (90,4 %). Загалом класичні ознаки у різному поєднанні були наявні та давали змогу встановити діагноз у 97,2 % хворих.

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

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

Таблиця 6.4

**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-вузликовий 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 мікровузликів	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

6.3. Показники легеневої вентиляції і дифузії

Частота, характер і ступінь проявів порушень функції зовнішнього дихання залежать від стадії захворювання – у хворих з I стадією стан легеневої

вентиляції і дифузії, як правило, відповідає нормальному рівню; у хворих на саркоїдоз II–III стадії виявляються переважно обструктивні розлади вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [22, 96, 97]; у хворих з IV стадією захворювання тяжкі, переважно рестриктивні, порушення виявляють у кожного пацієнта [96].

За даними A. F. Shorr et al. [242], приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів, пов'язана з наявністю імуноактивних гранульом у слизовій оболонці.

Нами проведена оцінка стану функції зовнішнього дихання у 146 хворих на саркоїдоз II (134) і III стадії (12) на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, даних бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень за допомогою методу одиничного вдиху (табл. 6.5).

Помірно виражені 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 відносно рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними й у зв'язку з цим не мають значення для діагностики саркоїдозу. Показники легеневої вентиляції і дифузії, з нашої точки зору, можуть бути використані як додатковий критерій оцінки ефективності лікування хворих.

Таблиця 6.5

Показники вентиляційної функції і дифузійної здатності легень ($M \pm m$)

Показник	1 Загалом по групі (n = 146)	2 Хворі без порушень вентиляції (n = 116)	3 Хворі з обструктив- ними розладами (n = 17)	4 Хворі з рестриктив- ними розладами (n = 13)	p
TLC (% від належн.)	97,4 ± 1,5	100,3 ± 1,2	98,7 ± 4,8	68,7 ± 4,1	$P_{1,2,3-4} < 0,001$
RV (% від належн.)	101,3 ± 3,1	101,4 ± 2,8	117,6 ± 16,6	67,0 ± 7,9	$P_{1,2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$
RV/TLC (% від належн.)	101,6 ± 2,3	98,7 ± 2,3	108,2 ± 8,5	109,0 ± 9,7	
VC (% від належн.)	95,8 ± 1,2	98,5 ± 1,2	92,4 ± 2,0	66,0 ± 4,1	$P_{1,2,3-4} < 0,001$
FVC (% від належн.)	93,8 ± 1,2	97,6 ± 1,1	88,3 ± 2,1	65,3 ± 4,2	$P_{1,2,3-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$
FEV ₁ (% від належн.)	85,9 ± 1,6	92,4 ± 1,3	65,0 ± 2,7	61,3 ± 4,2	$P_{1,2-3,4} < 0,001$
FEV ₁ /FVC (%)	78,8 ± 0,8	80,0 ± 1,0	61,4 ± 1,5	79,3 ± 1,5	$P_{1,2,4-3} < 0,001$
DLCO (% від належн.)	81,3 ± 1,5	84,3 ± 1,2	75,0 ± 5,3	61,8 ± 5,8	$P_{1,2-4} < 0,001$

6.4. Газовий склад крові

Гіпоксемія як прояв тяжкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу [96]. У роботі Barros W. G. et al. [100] показано розвиток

гіпоксемії у хворих на саркоїдоз II і III стадії під час виконання помірного фізичного навантаження.

Нами проведено аналіз газового складу капілярної крові в групі хворих на саркоїдоз II і III стадії з нормальними показниками легеневої вентиляції і дифузії (116 пацієнтів) і в групі з порушеннями функції зовнішнього дихання (30). У хворих з нормальною функцією зовнішнього дихання показник PaO_2 становив $(72,7 \pm 1,1)$ мм рт. ст., що відповідало нормі для капілярної крові. У хворих з вентиляційними розладами рівень PaO_2 був достовірно нижче – $(68,0 \pm 2,0)$, ($p < 0,05$). Необхідно підкреслити, що дослідження проводилися у хворих у стані спокою, у зв'язку з чим можна з упевненістю припустити, що гіпоксемія при навантаженні в цих пацієнтів має клінічно значущий характер.

6.5. Обговорення отриманих результатів

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

Найбільш частим 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 майже у кожного шостого хворого (17,8 %).

При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися.

Екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігалися у 30,8 % хворих. При цьому найчастіше спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія й вузлувата еритема.

Підсумовуючи отримані дані 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 нині саркоїдоз посідає перше місце.

На відміну від клінічних проявів, КТ-семіотика охоплює високоспецифічні симптоми, до яких належать: двобічна прикоренева лімфаденопатія, 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), ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах.

Зазначені класичні КТ-прояви саркоїдозу спостерігалися з досить високою частотою – від 67,1 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91,1 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія). Загалом наявні класичні ознаки у різному поєднанні давали змогу встановити діагноз у 97,2 % хворих.

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

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

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

Помірно виражені 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 відносно рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними, і у 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 й дифузії.

Таким чином, основне значення в діагностиці саркоїдозу органів дихання має метод комп'ютерної томографії легень.

З нашої точки зору, усі хворі з підозрою на саркоїдоз органів дихання повинні бути обстежені методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ). Це твердження має наступне обґрунтування.

Рентгенографія органів грудної порожнини (РГ ОГП) дає змогу впевнено діагностувати двобічну прикореневу лімфаденопатію (ДПЛ). При цьому слід зазначити, що ДПЛ є найчастішим проявом саркоїдозу і діагностується приблизно в 80 % випадків [136, 110, 244, 269]. За нашими даними, кількість хворих із ДПЛ (I–II стадії саркоїдозу) становить понад 90 %.

Якщо врахувати, що симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається тільки в 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі – в 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації – в 0,2 % [272], а диференційна діагностика бронхоаденіту туберкульозної етіології не становить особливих труднощів, то можна зробити висновок, що рентгенологічний симптомокомплекс ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу.

Примітно, що РГ ОГП дає підставу встановити коректний діагноз з високим ступенем достовірності у 52–76 % хворих на саркоїдоз, а в поєднанні з КТВРЗ – у 78–80 % [95]. Як видно, КТВРЗ зовсім незначно збільшує відсоток випадків з достовірним діагнозом, мабуть, за рахунок хворих без ДПЛ (III стадія саркоїдозу).

Таким чином, РГ дає змогу встановити діагноз саркоїдозу в більшості хворих за рахунок виявлення найбільш частого й патогномонічного симптомокомплексу ДПЛ.

Разом з тим, можливості РГ у діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень дуже обмежені. Якщо достовірний діагноз саркоїдозу I стадії на підставі клінічних даних і результатів РГ може бути встановлений в 98 % випадків, II стадії – в 89 %, то точність виявлення саркоїдозу III стадії (без ДПЛ) становить лише 52 % [59], а за нашими даними [15] – набагато менший відсоток випадків.

Типовим проявом саркоїдозу є мікровузликовий патерн, при цьому величина вузликів становить у середньому 2–4 мм, їх ідентифікація за допомогою РГ часто неможлива у зв'язку з недостатньою чутливістю методу. У результаті значна частина випадків паренхіматозного ураження не виявляється, що призводить до помилкових рішень при виборі тактики ведення хворих.

Відповідно до міжнародних і вітчизняних стандартів лікування хворих на саркоїдоз [46, 59], глюкокортикостероїди (ГКС) призначаються всім пацієнтам на саркоїдоз III стадії й хворим на саркоїдоз II стадії, які мають клінічні прояви та/або порушення функції зовнішнього дихання. Хворим з I стадією захворювання і пацієнтам з безсимптомним перебігом саркоїдозу II стадії ГКС-терапія не призначається, їм рекомендується повторне обстеження через 3 місяці.

Таким чином, від рентгенолога залежить, чи призначати хворому ГКС-терапію, чи направити під спостереження пульмонолога / терапевта за місцем

проживання з розрахунку на спонтанну регресію. Об'єктивний висновок можливий лише на основі даних КТВРЗ.

На 2-му візиті (через 3 місяці спостереження / лікування) необхідно чітко визначити характер перебігу захворювання – регресія, стабілізація, прогресування. При регресії або стабілізації процесу хворому рекомендується подальше спостереження або лікування в режимі зниження дози до підтримувальної протягом наступних 3 місяців. Прогресування захворювання із спочатку безсимптомним перебігом саркоїдозу II стадії обумовлює необхідність призначення ГКС, а прогресування на тлі ГКС-терапії означає резистентність до цієї групи препаратів, що потребує їх скасування та призначення препаратів другої лінії (метотрексат, азатиоприн та ін.).

Для визначення динаміки процесу у хворих на саркоїдоз I стадії достатньо проведення РГ ОГП. У хворих з паренхіматозним ураженням необхідна КТВРЗ, при цьому визначення характеру перебігу захворювання (регресія, стабілізація, прогресування) можливе лише за наявності вихідних даних, що є ще одним вагомим аргументом на користь необхідності проведення КТВРЗ на першому візиті.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Линник, Н. И. Возможности компьютерной томографии в диагностике туберкулеза и саркоидоза [Текст] / Н. И. Линник, Г. Л. Гуменюк // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2 (17). – С. 88–93.
2. 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.
3. Гуменюк, Г. Л. Методы визуализации саркоидоза органов дыхания [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 86–97.

4. 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. – Київ, 2015. – Вип. 24., кн. 2. – С. 448–454.

5. 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.

6. Гуменюк, Г. Л. Клинические проявления саркоидоза с поражением паренхимы легких [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». – Харків, 23–24 квітня 2015 р. – С. 77.

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

РОЗДІЛ 7

ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ ПРИ САРКОЇДОЗІ ЛЕГЕНЬ: ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гіперкальціємія при саркоїдозі розвивається внаслідок гіперпродукції сироваткового 1,25-дегідроксिवітаміну D3-кальцитріолу активованими макрофагами в саркоїдній гранульомі [240].

Кальцитріол контролює обмін кальцію. У клітинах кишечника він індукує синтез Ca^{2+} -транспортних білків, які забезпечують всмоктування іонів кальцію і фосфатів з порожнини кишечника в епітеліальну клітину кишечника й далі транспорт із клітини в кров проти концентраційного градієнту на мембранах кишечника. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів. При низькій концентрації іонів кальцію кальцитріол сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини [238].

З гіперкальціємією частково пов'язують такі симптоми саркоїдозу, як загальна слабкість і підвищена втомлюваність [240].

Гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу [240] і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [46, 59].

7.1. Частота і ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень

Відомості про частоту гіперкальціємії при саркоїдозі суперечливі. D. G. James et al. [70] провели аналіз публікацій про частоту гіперкальціємії в загальній кількості у 3 676 хворих на саркоїдоз з ураженням різних органів і систем – гіперкальціємія відзначалася у 11 % пацієнтів.

З метою вивчення частоти гіперкальціємії при саркоїдозі з ураженням паренхіми легень нами обстежені 153 хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II і III стадії: чоловіків – 71 (46,4 %), жінок – 82 (53,6 %); вік –

від 20 до 67 років.

Діагноз саркоїдозу був установлений з урахуванням клінічних і функціональних даних, на підставі результатів комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини з використанням сканера «Aquilion TSX-101A» фірми «Toshiba» (Японія). II стадія саркоїдозу була діагностована у 144 (94,1 %) пацієнтів, III стадія – у 9 (5,9 %).

Визначення рівня іонізованого кальцію в крові проводили на аналізаторі електролітів «AVL 9180» фірми «Roche» (Швейцарія). Згідно з технічною документацією до аналізатора верхньою межею норми вмісту кальцію в крові вважали 1,31 ммоль/л.

У результаті встановлено, що гіперкальціємія (від 1,32 до 1,44 ммоль/л) відзначалася у 57 (37,3 %) пацієнтів.

О. Р. Sharma, відомий учений у галузі проблем саркоїдозу, запропонував наступну класифікацію гіперкальціємії в залежності від ступеня вираженості [240]: легка – концентрація загального кальцію в крові від 2,50 до 2,86 ммоль/л, помірна – від 2,86 до 3,37 ммоль/л і тяжка – понад 3,37 ммоль/л. Відповідно для іонізованого кальцію межі легкого ступеня гіперкальціємії становлять від 1,25 до 1,43 ммоль/л, помірної – від 1,43 до 1,68 ммоль/л, тяжкої – понад 1,68 ммоль/л.

Аналіз результатів показав, що лише в 3 пацієнтів була виявлена помірна гіперкальціємія, в 54 випадках спостерігалось підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня. Середньостатистичне значення концентрації іонізованого кальцію в крові становило $(1,303 \pm 0,004)$ ммоль/л.

7.2. Гіперкальціємія в залежності від ступеня вираженості саркоїдозного ураження легень

Оскільки причиною гіперкальціємії є гіперпродукція кальцитріолу активованими макрофагами саркоїдних гранульом, то можна припустити, що

ступінь підвищення рівня кальцію в крові має пряму залежність від загальної кількості гранульом, тобто від інтенсивності й поширеності саркоїдозного ураження легень.

Для того щоб підтвердити це припущення, нами проведено порівняльне вивчення частоти й ступеня гіперкальціємії у двох групах хворих, які відрізняються ступенем вираженості саркоїдозного ураження паренхіми легень. При формуванні груп із загального числа хворих були виключені 35 пацієнтів з нетиповими змінами (консолідації, легеневі вузли, ділянки «матового скла»). Решта 118 пацієнтів були однорідними за характером патологічних змін (вузликовий патерн легеневої дисемінації), але відрізнялися між собою за ступенем їх вираженості.

При розподілі хворих по групах поряд з візуальною оцінкою інтенсивності та поширеності процесу використовували метод комп'ютерної томографічної денситометрії паренхіми легень (рис. 7.1). Визначення щільності паренхіми проводили з використанням зрізу з максимально вираженими змінами (як правило, у прикореневих зонах).

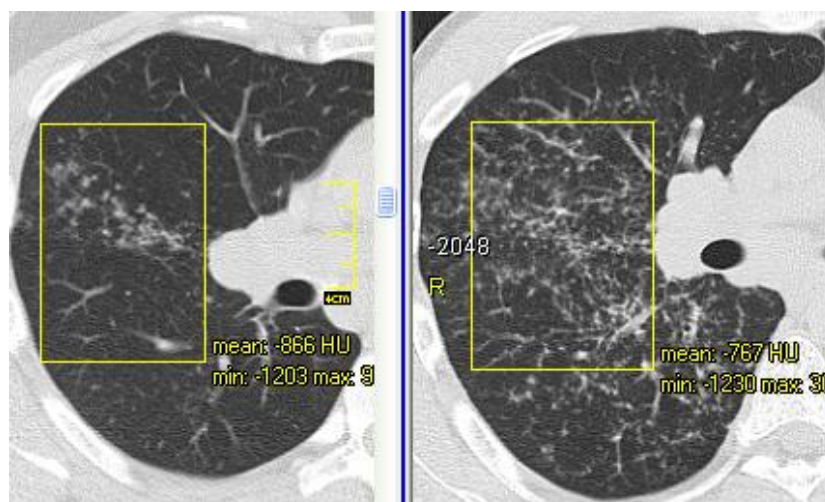


Рис. 7.1. КТ хворого Г., саркоїдоз II стадії (ліворуч): обмежена вузликова дисемінація («cluster»-симптом) низької щільності (–866 HU); КТ хворого Б., саркоїдоз II стадії (праворуч): поширена вузлувата дисемінація високої щільності (–767 HU)

1-у групу склали 63 пацієнти з дисемінацією низької і помірної щільності (≤ -800 HU), 2-у групу – 55 хворих з дисемінацією високої щільності (> -800 HU). Межа, позначена величиною -800 HU, була обрана емпірично на основі досвіду візуальної оцінки. Результати представлені в табл. 7.1.

Таблиця 7.1

**Рівень кальцію в крові і частота гіперкальціємії залежно
від щільності легеневої дисемінації ($M \pm m$)**

Показник	1 група (n = 63)	2 група (n = 55)	T
Рівень іонізованого кальцію в крові (ммоль/л)	$1,292 \pm 0,006$	$1,313 \pm 0,008$	2,10*
Частота гіперкальціємії (%)	$28,6 \pm 5,7$	$43,6 \pm 6,7$	1,70

Примітка. * – відмінності статистично достовірні.

З табл. 7.1 видно, що частота гіперкальціємії у хворих з дисемінацією в легенях високої щільності була вищою, ніж у хворих з дисемінацією низької і помірної щільності (відповідно 43,6 % і 28,6 %), однак це розходження було статистично не достовірним. Рівень іонізованого кальцію в крові у хворих з більш вираженим саркоїдозним ураженням паренхіми легень був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з низькою і помірною щільністю дисемінації, однак відмінність показників було досить незначною ($\Delta = 0,02$ ммоль/л).

7.3. Результати моніторингу рівня кальцію в крові під час спостереження / лікування хворих

За даними G. Rizzato [219], глюкокортикостероїди (ГКС) сприяють зниженню рівня кальцію в крові за рахунок впливу на механізми його екскреції із сечею. Метотрексат і азатіопрін не впливають на метаболізм кальцію, але, на

думку О. Р. Sharma [240], знижують ступінь гіперкальціємії за рахунок зменшення загальної кількості гранульом в організмі («total granuloma burden»).

Після встановлення діагнозу вибір тактики ведення хворих проводили відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз» [46] та Положення ATS та ERS WASOG «Statement on Sarcoidosis» [59], згідно з якими 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, зниження фізичної активності) та / або з помірно вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання;
- при III стадії захворювання.

Використовували метилпреднізолон у дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 8 тижнів з наступним поступовим зниженням дози до 0,2 мг/кг до кінця третього місяця (до 2-го візиту).

Метотрексат застосовували у хворих з наявністю протипоказань до проведення ГКС-терапії. Препарат призначали в дозі 10 мг на тиждень у комбінації з фолієвою кислотою (1 мг на добу).

За відсутності клінічних проявів саркоїдозу, порушень легеневої вентиляції і / або дифузії, гіперкальціємії протизапальна терапія на першому візиті не призначалась.

Усього метилпреднізолон був призначений 94 пацієнтам, метотрексат – 6, в 53 випадках лікування не проводилося.

Оцінку динаміки перебігу процесу на 2-му візиті (через 3 міс.) проводили, з урахуванням клінічних і функціональних даних, на підставі результатів КТ.

Регресія захворювання була встановлена у 94 пацієнтів, з них 76 приймали метилпреднізолон, 1 – метотрексат, в 17 випадках відзначалася спонтанна регресія (без застосування медикаментозних засобів).

Стабілізація перебігу саркоїдозу спостерігалася у 36 пацієнтів: метилпреднізолон приймали 14, метотрексат – 5, не приймали препарати – 17.

Прогресування саркоїдозу спостерігалася у 23 хворих, з них лише 4 приймали метилпреднізолон, а 19 пацієнтів спостерігалися без лікування.

Динаміка перебігу саркоїдозу в залежності від способу ведення хворих представлена в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Частота регресії, стабілізації та прогресування саркоїдозу залежно від способу ведення хворих (n = 153)

Групи хворих	Динаміка перебігу саркоїдозу					
	Регресія		Стабілізація		Прогресування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лікування метилпреднізолоном (n = 94)	76	80,9	14	14,9	4	4,2
Лікування метотрексатом (n = 6)	1	16,7	5	83,3	–	–
Спостереження (n = 53)	17	32,0	17	32,0	19	36,0

У більшості пацієнтів (80,9 %), що приймали метилпреднізолон, через 3 міс. терапії спостерігалася регресія процесу, у 14,9 % – стабілізація і лише в 4,2 % випадків – прогресування. Таким чином, найближчі результати свідчили про високу ефективність ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень.

Оцінка ефективності застосування метотрексату протягом 3 міс. (регресія – у 1 пацієнта, стабілізація – у 5) видається передчасною, оскільки позитивний

ефект препарату проявляється, як правило, після 6 міс. терапії [173].

У групі хворих, яких спостерігали без проведення терапії, спонтанна регресія відзначалася в 32,0 % випадків, стабілізація – також у 32,0 %, а прогресування процесу спостерігалось у 36,0 % хворих. Тобто у кожного третього пацієнта перебіг саркоїдозу набув тяжкого характеру.

Отримані результати дають підстави вважати помилковою вичікувальну тактику ведення хворих без клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання з розрахунку на спонтанну регресію. З нашої точки зору, ГКС-терапія повинна бути призначена всім без винятку хворим на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень.

У табл. 7.3 представлені результати визначення рівня кальцію в крові на першому й другому візитах (V1 і V2) у залежності від характеру динаміки процесу.

Таблиця 7.3

**Рівень кальцію в крові в залежності від характеру
динаміки процесу ($M \pm m$)**

Показник	Регресія (n = 94)		Стабілізація (n = 36)		Прогресування (n = 23)	
	V1	V2	V1	V2	V1	V2
Рівень іонізованого кальцію в крові (ммоль/л)	1,306 ± 0,006	1,298 ± 0,005 t = 1,02	1,301 ± 0,008	1,310 ± 0,009 t = 0,74	1,294 ± 0,013	1,282 ± 0,011 t = 0,70
Частота гіперкальціємії (%)	41,5 ± 5,1	39,4 ± 5,0 t = 0,29	28,6 ± 7,6	48,6 ± 8,4 t = 1,77	30,4 ± 9,6	34,8 ± 9,9 t = 0,32

Виходячи з положення про те, що рівень кальцію в крові при саркоїдозі має пряму залежність від загальної кількості гранульом в організмі [240], можна було очікувати зниження рівня кальцію в крові у хворих з регресією,

підвищення рівня – у хворих із прогресуванням і відсутності змін – при стабілізації процесу. Однак, як свідчать дані з табл. 7.3, цього не сталося. Вміст кальцію в крові залишався незмінним протягом трьох місяців ведення хворих, при цьому середньостатистичний рівень кальцію у всіх групах хворих перебував у межах норми.

Частота гіперкальціємії залишалась незмінною як при регресії, так і при прогресуванні саркоїдозу. У групі хворих зі стабілізацією процесу спостерігалася тенденція до зростання числа пацієнтів з гіперкальціємією, однак збільшення частоти гіперкальціємії було статистично не достовірним.

Створюється враження, що гіперкальціємія існує абсолютно незалежно від саркоїдозу, її частота й ступінь прояву абсолютно не залежать від тяжкості та динаміки перебігу захворювання.

Мабуть, поряд з гіперпродукцією кальцітріолу активованими макрофагами саркоїдних гранульом існують і інші механізми порушень метаболізму кальцію при саркоїдозі, які потребують подальшого вивчення.

7.4. Узагальнення результатів дослідження

При саркоїдозі органів дихання з ураженням паренхіми легень гіперкальціємія відзначається в середньому у 37 % хворих, при цьому в абсолютної більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня.

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

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

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

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. 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.

РОЗДІЛ 8

ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

У книзі «Интерстициальные заболевания легких» [22] в розділі, присвяченому саркоїдозу, міститься теза про те, що диференційна діагностика саркоїдозу органів дихання становить значні труднощі. Разом з тим, у монографії «Саркоидоз» [52] в розділі «Дифференциальная диагностика» справедливо зазначено, що якість диференційної діагностики залежить від знання ознак саркоїдозу та інших хвороб, а також від технологічного оснащення.

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання (сухий кашель, задишка, загальна слабкість, підвищення температури тіла) є неспецифічними, у зв'язку з чим диференційна діагностика саркоїдозу, дійсно, становить непереборні труднощі для сімейних лікарів і терапевтів центрів первинної медичної допомоги. Разом з тим саркоїдоз органів дихання має високо специфічні рентгенологічні та КТ-симптоми, з урахуванням яких діагноз може бути встановлений в абсолютної більшості хворих в умовах спеціалізованих та високоспеціалізованих центрів.

У табл. 8.1 представлені розроблені нами ключові критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії і лімфаденопатій іншого походження (включені до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз», Наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. [46]).

Слід урахувати, що рентгенологічний симптомокомплекс двобічної прикореневої лімфаденопатії (ДПЛ) є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу, оскільки симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається лише в 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі – в 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації – в 0,2 % [272], а диференційна діагностика з бронхоаденітом туберкульозної етіології не є складним завданням.

Критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії і лімфаденопатій при лімфогранулематозі, неходжкінських лімфомах, лімфоїдній лейкемії та туберкульозному бронхоаденіті

Саркоїдоз I стадії	Лімфогранулематоз	Лімфобластні Т-клітинні лімфоми	Лімфоїдна лейкемія	Туберкульозний бронхоаденіт
Як правило, відсутність клінічних респіраторних симптомів (задишка, кашель, біль у грудях). Двобічне симетричне ураження бронхопульмональних (рідше паратрахеальних) лімфовузлів.	Хвилеподібний тип лихоманки, свербіж шкіри, збільшення лімфовузлів багатьох груп, лімфопенія, анемія, компресійний синдром (здавлення стравоходу, трахеї). Частіше двобічне асиметричне ураження передніх медіастинальних і паратрахеальних вузлів, у 30 % хворих – у поєднанні з ураженням бронхопульмональних лімфовузлів.	Швидке прогресування, наростаюча задишка, надсадний сухий кашель, швидке залучення периферичних лімфовузлів багатьох ділянок, ознаки здавлення судин верхньої порожнистої вени. Частіше в передньому середостінні з ураженням лімфовузлів, що утворюють конгломерати.	Швидке прогресування, лихоманка, анемія, різко виражений лімфоцитоз, шкірні геморагії, гепатоспленомегалія, часто генералізована лімфаденопатія зі збільшенням вузлів верхнього середостіння і коренів легені, а також з інфільтрацією паренхіми.	Як правило, у дітей та підлітків (саркоїдоз у дитячому та підлітковому віці зустрічається вкрай рідко). Чутливість до туберкуліну часто підвищена (при саркоїдозі знижена або анергія). Переважно однобічне ураження, частіше бронхопульмональні лімфовузли.

Продовження таблиці 8.1

Саркоїдоз I стадії	Лімфогранульоматоз	Лімфобластні Т-клітинні лімфоми	Лімфоїдна лейкемія	Туберкульозний бронхоаденіт
<i>Рентгенологічна картина</i> поліциклічних контурів збільшених тіней коренів, чітко відокремлених від легневих полів (відсутність ознак периаденіту).	<i>У рентгенологічній картині</i> превалює розширення тіні середостіння, на відміну від саркоїдозу - більш значне збільшення бронхопульмональних вузлів.	<i>Рентгенологічно</i> значне розширення тіні середостіння, поліциклічні горбисті контури з різкими контурами на початку хвороби, з переходом процесу на паренхіму межі тіні стають розмитими.	<i>Рентгенологічно</i> обидва корені пухлиноподібно збільшені з дрібноплямистими міліарними тінями в легневих полях.	<i>Рентгенологічно</i> корені розширені, горбисті, поліциклічні, ознаки перифокального запалення.

Таким чином, діагноз саркоїдозу I стадії (ізольована ДПЛ) і II стадії (ДПЛ з ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів. Нагадаємо, що хворі на саркоїдоз I і II стадії становлять у середньому 80–85 % від загального числа хворих на саркоїдоз органів дихання.

Необхідно, однак, відзначити, що приблизно в 3–5 % випадків у хворих на саркоїдоз спостерігається однобічна – як правило, правобічна – прикоренева лімфаденопатія [163, 221]. Саме ці випадки потребують застосування додаткових методів діагностики аж до біопсії уражених вузлів.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у середньому у 40 % хворих, направлених для консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз дисемінованого туберкульозу легень і призначають на тривалий час хіміотерапію.

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 в 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 (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Певні труднощі у диференційній діагностиці саркоїдозу виникають при наявності атипових проявів захворювання.

8.1. Атипові прояви саркоїдозу органів дихання

У табл. 8.2 представлені сучасні критерії КТ-діагностики саркоїдозу органів дихання [144, 269], які поділяються на класичні та атипові.

Таблиця 8.2

КТ-семіотика саркоїдозу органів дихання [269]

<i>Класичні зміни</i>
Лімфаденопатія: білатеральна прикоренева, медіастинальна – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкаринальних і аорто-пульмональних
Ретикуло-вузликівий патерн: мікровузлики розміром 2–4 мм, добре визначаються, з білатеральним розташуванням
Перилімфатичне розташування вузликів (уздовж бронхо-судинних пучків, субплеврально, у міжчасткових перегородках)
Ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах
<i>Атипові зміни</i>
Лімфаденопатія: одностороння прикоренева, ураження передніх і задніх медіастинальної і паракардіальних вузлів
Ретикулярний патерн
Ізольовані порожнини
Ділянки «матового скла» без мікровузликів
Плевральний випіт, потовщення плеври, хілоторакс, пневмоторакс
Макровузли > 5 мм, що з'єднуються в конгломерати
«Galaxy»-симптом і «cluster»-симптом

До класичних відносяться симптоми, що характерні для саркоїдозу і рідко спостерігаються при інших захворюваннях. Наприклад, симптомокомплекс

ДПЛ спостерігається у 80 % хворих на саркоїдоз і лише в 4 % пацієнтів з лімфомами. І навпаки, атипові зміни частіше характерні для інших захворювань органів грудної порожнини і рідко зустрічаються при саркоїдозі. Наприклад, лімфаденопатія передніх медіастинальних лімфовузлів характерна для лімфогранулематозу і рідко зустрічається при саркоїдозі.

Атипові КТ-ознаки в більшості випадків поєднуються з класичними високоспецифічними симптомами. Проте в окремих випадках атипові КТ-симптоми є єдиними проявами захворювання, що обумовлює значні труднощі в діагностиці саркоїдозу.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М, 1963 року народження, направлена в Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ (НІФП НАМНУ) для уточнення діагнозу.

Скарги на помірно виражений сухий кашель, субфебрильну температуру тіла, помірну загальну слабкість і підвищену стомлюваність.

Вважає себе хворою протягом трьох місяців. Початок захворювання малопомітний – з'явився незначний сухий кашель, потім стала турбувати загальна слабкість, підвищена стомлюваність, через деякий час з'явилася субфебрильна температура. Безуспішно самотужки лікувалася антибіотиками та муколітичними засобами.

При рентгенографії була виявлена правобічна прикоренева лімфаденопатія, для уточнення діагнозу хвора була направлена в НІФП НАМНУ.

Хронічних захворювань органів дихання в анамнезі немає. Не курить, робота з несприятливими виробничими факторами не пов'язана.

Шкіра й периферичні лімфатичні вузли без змін. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, звучні. ЧСС – 84 за

1 хв. АТ – 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації безболісний. Периферичні набряки не визначаються. Інші органи й системи – без видимої патології.

Клінічний аналіз крові: Нb – 122 г/л, еритроцити – $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $11,4 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 61 мм/год.

Рівень іонізованого кальцію в крові: 1,37 ммоль/л – гіперкальціємія (норма до 1,32 ммоль/л).

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: правобічна прикоренева лімфаденопатія (рис. 8.1, ліворуч) у поєднанні зі збільшенням біфуркаційних і нижніх паратрахеальних вузлів справа; дрібновузликоса дисемінація переважно в середніх і верхніх легеневиx полях.

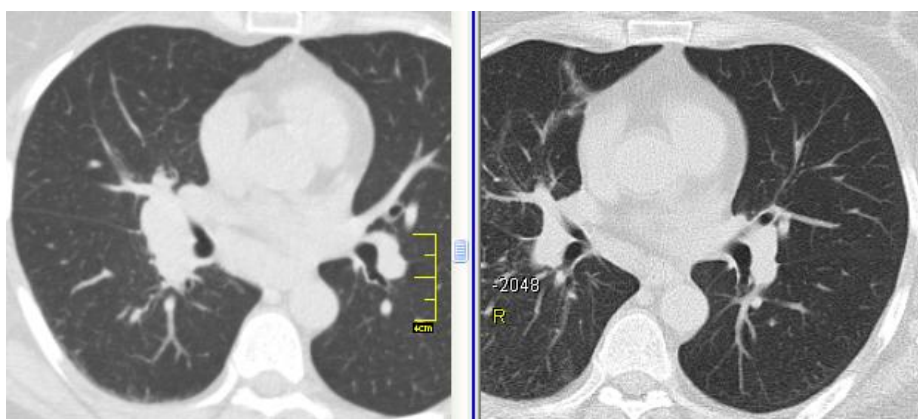


Рис. 8.1. КТ хворій М., ліворуч – до лікування: правобічна прикоренева лімфаденопатія, дрібновузликоса дисемінація легень; праворуч – після тримісячної терапії метилпреднізолоном: регресія лімфаденопатії, зберігається нерясна дисемінація

Показники легеневої вентиляції в нормі, зниження дифузійної здатності легень: DLCO – 66,6 % від належної.

Враховуючи те, що атиповий прояв саркоїдозу (однобічна прикоренева лімфаденопатія) поєднувався з гіперкальціємією та класичними КТ-змінами (збільшення біфуркаційних і нижніх паратрахеальних лімфовузлів справа,

мікровузликовий патерн легеневої дисемінації), без застосування додаткових методів дослідження було встановлено діагноз: саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія. Призначена терапія метилпреднізолоном у дозі 0,4 мг/кг маси тіла протягом 8 тижнів з наступним зниженням дози до 0,2 мг/кг до кінця третього місяця.

На другому візиті через 3 міс. лікування: суб'єктивні прояви захворювання зникли; ШОЕ – 18 мм/год; рівень кальцію в крові – 1,28 ммоль/л; DLCO – 74,5 % від належної.

КТ: визначається регресія прикореневої лімфаденопатії (рис. 8.1, праворуч), зменшення біфуркаційних і нижніх паратрахеальних лімфовузлів справа, зберігається дрібновузликова дисемінація.

Діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Хворій рекомендовано продовження лікування метилпреднізолоном у режимі поступового зниження дози до 0,1 мг/кг до третього візиту (кінець 6-го місяця).

Клінічний випадок 2

Пацієнт П., 1993 року народження, направлений в НІФП НАМНУ для уточнення діагнозу після проведення профілактичного рентгенологічного дослідження, на якому були виявлені патологічні зміни легень і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Скарг немає. В анамнезі гострі респіраторно-вірусні інфекції, хронічних захворювань внутрішніх органів не зазначає. Не курить, у контакті з несприятливими виробничими факторами не працював.

При об'єктивному обстеженні: шкіра звичайного кольору, без висипань, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипів немає. ЧСС – 64 за 1 хв., АТ – 110/70 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, звучні. Інші органи і системи без видимої патології.

КТ: значне збільшення передніх медіастинальних (рис. 8.2, ліворуч) і бронхопульмональних (рис. 8.3, ліворуч) лімфатичних вузлів. Білатерально в легенях визначається дрібновузликова дисемінація переважно у верхніх і середніх відділах з роташуванням вузликів уздовж бронхо-судинних пучків.

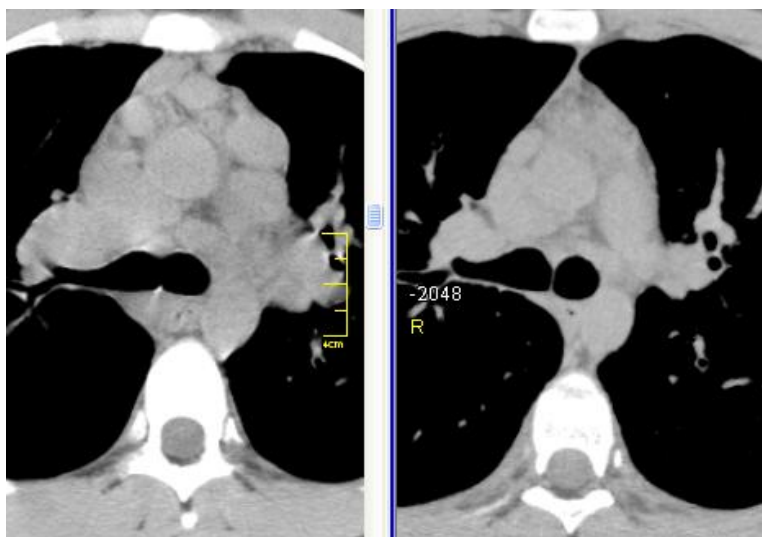


Рис. 8.2. КТ хворого П. (м'якотканинний режим), ліворуч – первинне обстеження: значне збільшення передніх медіастинальних лімфатичних вузлів, розташованих переважно навколо висхідного відділу дуги аорти; праворуч – після тримісячного періоду спостереження: регресія лімфаденопатії

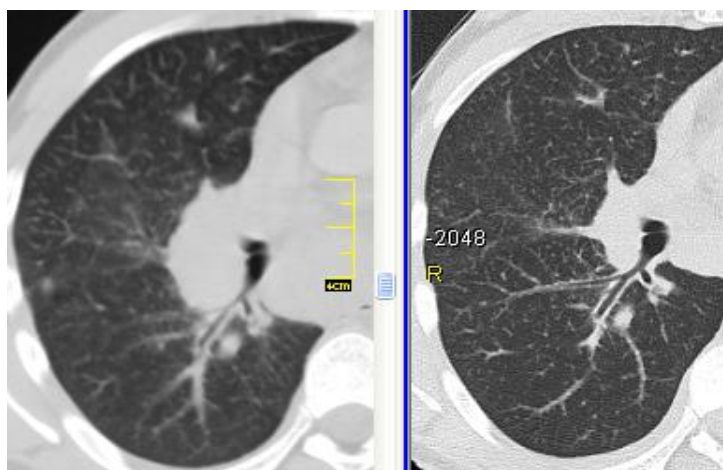


Рис. 8.3. КТ хворого П., ліворуч – первинне обстеження: дрібновузликова дисемінація паренхіми легень, збільшення прикореневих лімфатичних вузлів; праворуч – після тримісячного періоду спостереження: регресія лімфаденопатії, зберігається дисемінація

При бодіплетизмографії виявлено незначне зменшення загальної ємності й залишкового об'єму легень, показники кривої форсованого видиху в межах норми. DLCO – 72,7 %.

Вміст кальцію в крові – 1,31 ммоль/л.

У даному випадку атиповий прояв (збільшення передніх медіастинальних лімфатичних вузлів) також поєднувався з високоспецифічними КТ-ознаками саркоїдозу (двобічна прикоренева лімфаденопатія, мікровузликовий патерн дисемінації з розташуванням вузликів уздовж бронхо-судинних пучків). Крім того, були відсутні клінічні прояви лімфопроліферативного захворювання. У зв'язку з цим хворому без проведення додаткових методів дослідження було встановлено діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія.

Враховуючи відсутність клінічних проявів, змін функції дихання, нормальний рівень кальцію в крові лікування не призначалося, хворому було рекомендовано контрольне обстеження через 3 місяці.

При повторному обстеженні на КТ органів грудної порожнини констатована регресія медіастинальної (рис. 8.2, праворуч) і прикореневої (рис. 8.3, праворуч) лімфаденопатії, при цьому зберігалася дрібновузликова дисемінація паренхіми. Відповідно до клінічного протоколу протизапальна терапія не призначалася, хворому було рекомендовано чергове обстеження через 3 місяці.

Клінічний випадок 3

Пацієнт К., 1977 року народження, поступив у відділення інтерстиціальних захворювань легень НІФП НАМНУ зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні (ходьбі по рівній місцевості), сухий кашель, виражену загальну слабкість, підвищену втомлюваність.

Захворювання почалося три роки тому без очевидних причин з малопомітною задишки, яка повільно прогресувала. Періодично відзначався сухий кашель. Протягом останніх двох місяців задишка значно посилилася,

з'явилася виражена загальна слабкість, у зв'язку з чим уперше звернувся до лікаря.

В анамнезі часті ГРВІ, тричі хворів на пневмонію. Не курить. Працював водієм далеких рейсів, будівельником.

Об'єктивно: задишки в спокої і при розмові немає. ЧД – 22 за 1 хв. При аускультатії: дихання з жорстким відтінком, над базальними відділами білатерально – крепітуючі хрипи. ЧСС – 104 за 1 хв., АТ – 130/90 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, приглушені. Інші органи й системи при фізикальному обстеженні без змін.

ШОЕ – 15 мм/год, вміст кальцію в крові в межах норми (1,29 ммоль/л).

КТ (рис. 8.4, ліворуч): дифузне зниження прозорості паренхіми легень за типом «матового скла», незначне збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів з обох боків.

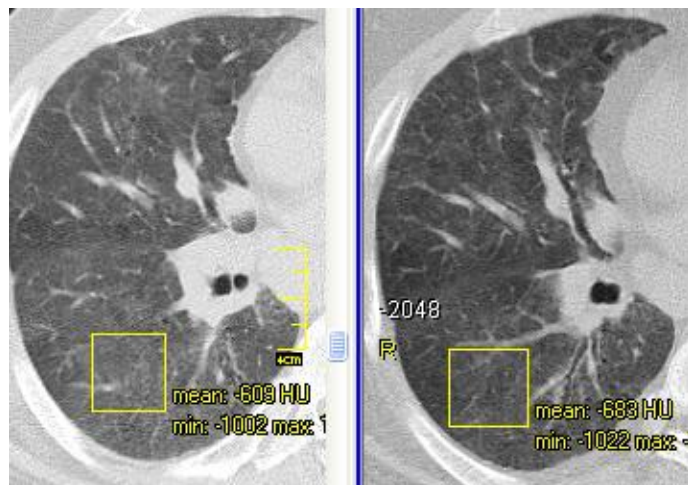


Рис. 8.4. КТ хворого К., ліворуч – первинне обстеження: дифузне зниження прозорості паренхіми легень за типом «матового скла», щільність паренхіми: –609 HU; збільшення прикореневих лімфатичних вузлів; праворуч – через 12 міс. лікування: підвищення прозорості паренхіми, щільність паренхіми: –683 HU; регресія лімфаденопатії

Функція зовнішнього дихання: значне зменшення загальної (44,7 %) і життєвої (31,6 %) ємності легень, різке зниження дифузійної здатності легень (DLCO – 22,6 %).

Газовий склад крові: виражена гіпоксемія (PaO_2 – 44 мм рт. ст., SaO_2 – 82 %).

Аналіз результатів обстеження не дав змогу упевнено припустити характер захворювання, при цьому діагноз саркоїдозу видавався малоімовірним з наступних причин.

Симптом «матового скла» без наявності дрібновузликової дисемінації належить до переліку атипових КТ-ознак саркоїдозу і є не наслідком альвеоліту, а результатом атипового дифузного розподілу гранульом в інтерстиції. Однак при саркоїдозі феномен «матового скла» зазвичай представлений окремими ізольованими ділянками, а в нашому випадку спостерігалось дифузне зниження прозорості паренхіми, що при саркоїдозі зустрічається вкрай рідко.

Двобічне незначне збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів також мало сумнівну діагностичну цінність, оскільки при саркоїдозі прикоренева лімфаденопатія звичайно виражена значно більше.

Крім того, клінічні та функціональні симптоми тяжкої респіраторної недостатності несумісні з діагнозом саркоїдозу II стадії, вони характерні для четвертої стадії захворювання – поширеного пневмосклерозу.

Найбільш вірогідним був діагноз: гіперсенситивний пневмоніт невстановленої природи, хронічна форма. При цьому захворюванні КТ-ознаки дифузного зниження прозорості паренхіми у вигляді «матового скла» у поєднанні з помірною та тяжкою респіраторною недостатністю спостерігаються досить часто.

Разом з тим діагноз потребував верифікації. З цією метою пацієнтові була проведена відеоторакоскопія з біопсією паренхіми легень і внутрішньогрудного

лімфатичного вузла. При патогістологічному дослідженні виявлені епітеліоїдноклітинні гранульоми, характерні для саркоїдозу.

Таким чином, хворому було встановлено діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія, легенева недостатність II ступеня.

Хворому був призначений метилпреднізолон по 24 мг/добу протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози за схемою до 12 мг до кінця 3-го місяця. Однак пацієнт самостійно знизив дозу до 2 мг/добу. При обстеженні на візиті 2 через 3 міс. клінічна картина захворювання і КТ-семіотика залишилися на колишньому рівні, у зв'язку з чим доза метилпреднізолону була збільшена до 16 мг/добу протягом 4 тижнів з поступовим її зниженням до 8 мг/добу до кінця 6-го місяця. Однак і на третьому візиті (6 міс.) поліпшення клінічного стану хворого і ознак регресії змін у легенях при КТ-дослідженні не спостерігалось. Додатково до лікування метилпреднізолоном (8 мг/добу) призначений гідроксихінолін по 200 мг двічі на добу.

На візиті 4 (12 міс.) виявлено ознаки регресії саркоїдозу – зменшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів та підвищення прозорості паренхіми (рис. 8.4, праворуч), при цьому на тлі «матового скла» стали чітко диференціюватися бронхо-судинні структури (рис. 8.5, праворуч). При дослідженні функції зовнішнього дихання відмічено збільшення життєвої ємності легень (35,6 %), разом з тим дифузійна здатність зберігалася на вкрай низькому рівні (21,8 %).

Результати газового складу крові свідчили про суттєве зменшення ступеня артеріальної гіпоксемії (PaO_2 – 57 мм рт. ст., SaO_2 – 89 %).

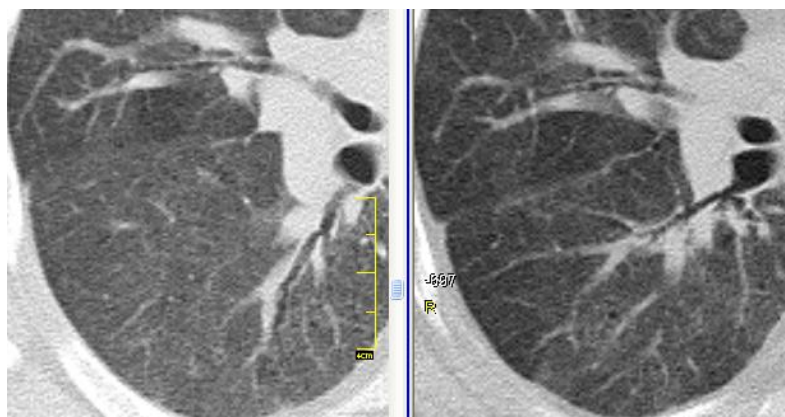


Рис. 8.5. КТ хворого К. (фрагмент зрізу правої легені в режимі збільшення), ліворуч – первинне обстеження: інтенсивне дифузне зниження прозорості паренхіми легень за типом «матового скла»; праворуч – через 12 міс. лікування: підвищення прозорості паренхіми, на зрізі більш чітко диференціюється легеневий рисунок

Разом з тим темпи регресії патологічного процесу були явно недостатні – зберігалось значне зниження прозорості паренхіми легень, були вкрай низькими показники легеневої вентиляції і дифузії. У зв'язку з цим хворому була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом по 10 мг/тиждень у комбінації з фолієвою кислотою на тлі лікування метилпреднізолоном, рекомендовано спостереження пульмонологом за місцем проживання з метою моніторингу можливих побічних ефектів терапії та контрольне обстеження в НІФП НАМНУ через 3 місяці.

8.2. Висновок

Діагноз саркоїдозу I стадії (ізольована ДПЛ) і II стадії (ДПЛ з ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів, оскільки симптомокомплекс симетричної ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у середньому у 40 % хворих, направлених для консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз дисемінованого туберкульозу легень, і призначають на тривалий час хіміотерапію.

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 в передніх і зовнішніх сегментах легень і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно в задніх сегментах при туберкульозі; позитивна або різко позитивна реакція до туберкуліну у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Певні труднощі в диференційній діагностиці саркоїдозу виникають за наявності атипових проявів захворювання.

За нашими даними (розділ 6), атипові прояви саркоїдозу при КТ органів грудної порожнини в групі хворих з ураженням паренхіми спостерігаються з частотою від 0,7 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,5 % («cluster»-симптом – скупчення мікровузликів у вигляді куща або грона). При цьому класичні високоспецифічні симптоми реєструються значно частіше – від 67,1 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91,1 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія). У зв'язку з цим атипові ознаки, як правило, поєднуються з класичними й не створюють особливих труднощів для діагностики. Однак в 2,7 % випадків атипові КТ-симптоми є єдиними проявами захворювання, що

обумовлює необхідність застосування методів трансбронхіальної або хірургічної біопсії.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Діагностика саркоїдозу органів дихання [Текст] : методичний посібник / Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О., Процик Л. М., Рекалова О. М. ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2014. – 30 с.

2. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Я. А. Дзюблик, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Шадрина, Н. С. Шкуренко ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.

3. Очерки клинической пульмонологии [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, Г. Л. Гуменюк, Я. А. Дзюблик, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, Н. В. Пендальчук, О. В. Шадрина ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2016. – 336 с.

РОЗДІЛ 9

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

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

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 – установлення попереднього діагнозу саркоїдозу з направленням хворого в установи третього рівня для верифікації діагнозу й подальшого лікування.

Третій рівень – високоспеціалізована медична допомога в пульмонологічних відділеннях обласних клінічних лікарень. Головним (референс) центром високоспеціалізованої допомоги є Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ.

Діагностична задача – верифікація діагнозу саркоїдозу органів дихання з вибором тактики лікування.

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.

Перелік необхідних дій лікаря в залежності від діагностичної задачі представлений у табл. 9.1.

Таблиця 9.1

Діагностичні задачі і необхідні дії

Задача та шляхи вирішення	Необхідні дії
<i>Для закладів першого рівня</i>	
<i>Підозра на саркоїдоз формується:</i> 1) у випадках виявлення при профілактичному рентгенологічному обстеженні ураження паренхіми легень і / або прикореневої лімфаденопатії за відсутності суб'єктивних проявів; 2) на підставі скарг хворих на підвищення температури тіла, артралгії, ураження шкіри на гомілках, стегнах, передпліччях у вигляді еритематозних вузликів (синдром Лефгрена), збільшення периферичних лімфовузлів, слинних залоз, наявність папул, бляшок і вузликів на шкірі, ураження очей (увеїт) у поєднанні з респіраторними симптомами (сухий кашель, задишка).	<i>Щодо пацієнтів з рентгенологічними симптомами:</i> – направлення в заклади, які надають вторинну й третинну медичну допомогу. <i>Щодо пацієнтів з клінічними проявами:</i> – опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів і ознак екстрапульмональних уражень; – рентгенографія органів грудної порожнини: за наявності рентгенологічних проявів – направлення з підозрою на саркоїдоз в установи вторинної та третинної медичної допомоги, за відсутності рентгенологічних симптомів – направлення до дерматолога, ревматолога та інших фахівців залежно від клінічних симптомів.

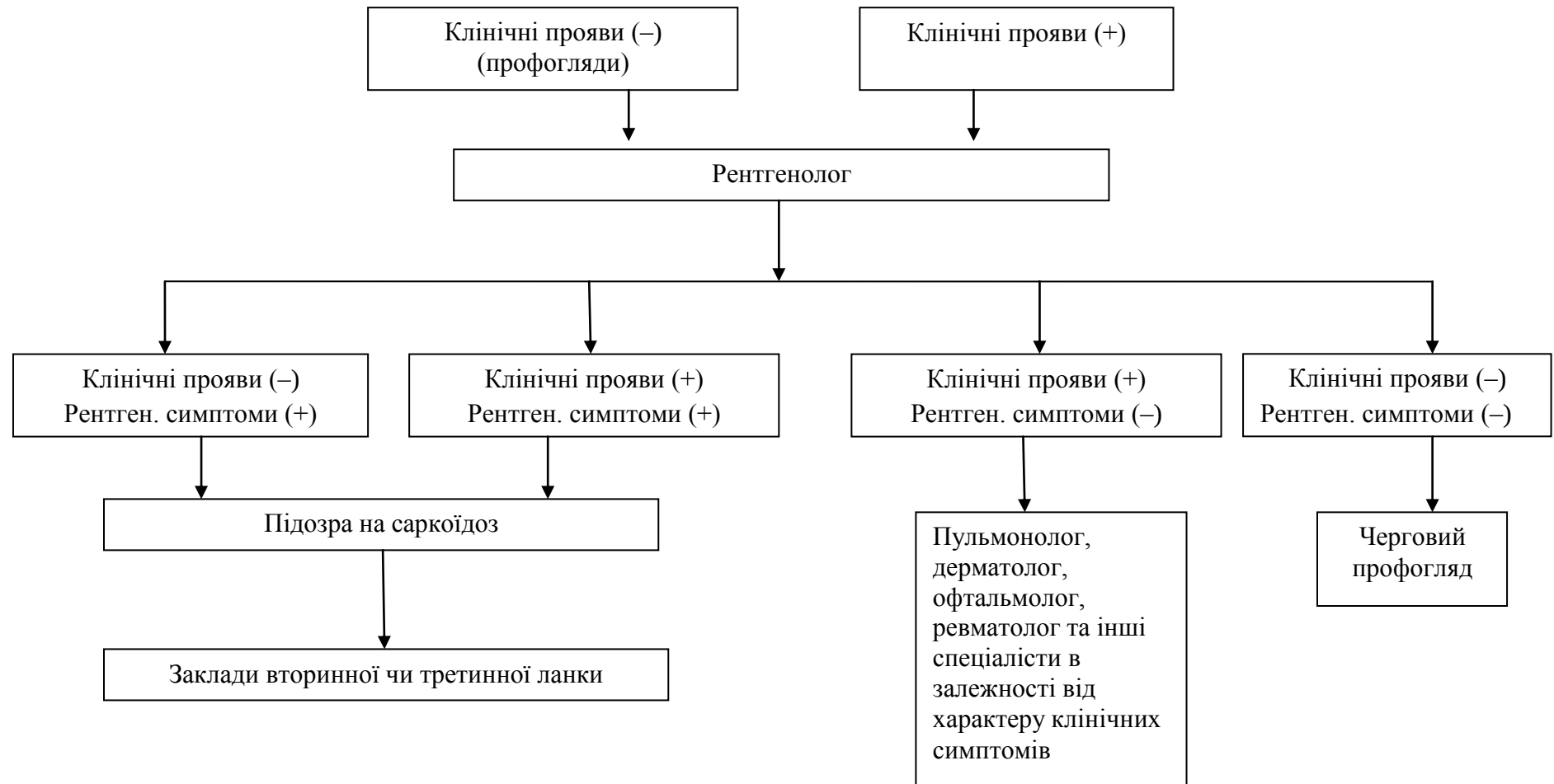
Продовження таблиці 9.1

Задача та шляхи вирішення	Необхідні дії
<i>Для закладів другого рівня</i>	
<i>Основа попереднього діагнозу саркоїдозу:</i> – виявлення характерних рентгенологічних ознак ураження паренхіми легень і / або медіастинальної лімфаденопатії з наявністю або відсутністю респіраторних симптомів і екстрапульмональних уражень; – виключення підозри, як мінімум, на туберкульоз, лімфогранулематоз і неходжкінські лімфоми.	– Опитування та фізикальне обстеження з метою виявлення можливих респіраторних симптомів і ознак екстрапульмональних уражень; – комп'ютерна томографія органів грудної порожнини; – клінічний аналіз крові; – спірографія, ЕКГ. – За наявності екстрапульмональних уражень – консультації відповідних фахівців. – За наявності підстав для попереднього діагнозу саркоїдозу – направлення в установу третинної медичної допомоги.
Задача та шляхи вирішення	Необхідні дії
<i>Для закладів третього рівня</i>	
<i>Основа верифікації діагнозу саркоїдоз:</i> – виключення дисемінації легень і лімфаденопатій іншого походження, – біопсія уражених ділянок слизової оболонки бронхів при бронхоскопії; – трансбронхіальна біопсія легень за показаннями; – в необхідних випадках – хірургічна біопсія легень та медіастинальних лімфовузлів, біопсія уражених периферичних лімфовузлів і шкіри	– Опитування та фізикальне обстеження хворого в алгоритмі виключення інших можливих захворювань (туберкульоз, гіперсенситивний пневмоніт, пневмоконіози та ін.); – комп'ютерна томографія; – бронхоскопія з БАЛ, у разі необхідності з біопсією; – функція зовнішнього дихання – бодіплетизмографія, визначення дифузійної здатності легень; – хірургічна біопсія легень у випадках, регламентованих протоколом; – ЕКГ і ЕхоКГ; – визначення рівня Ca^{2+} в крові; – клінічний і біохімічний аналізи крові; – проба Манту (у разі необхідності диф. діагностики з туберкульозом).

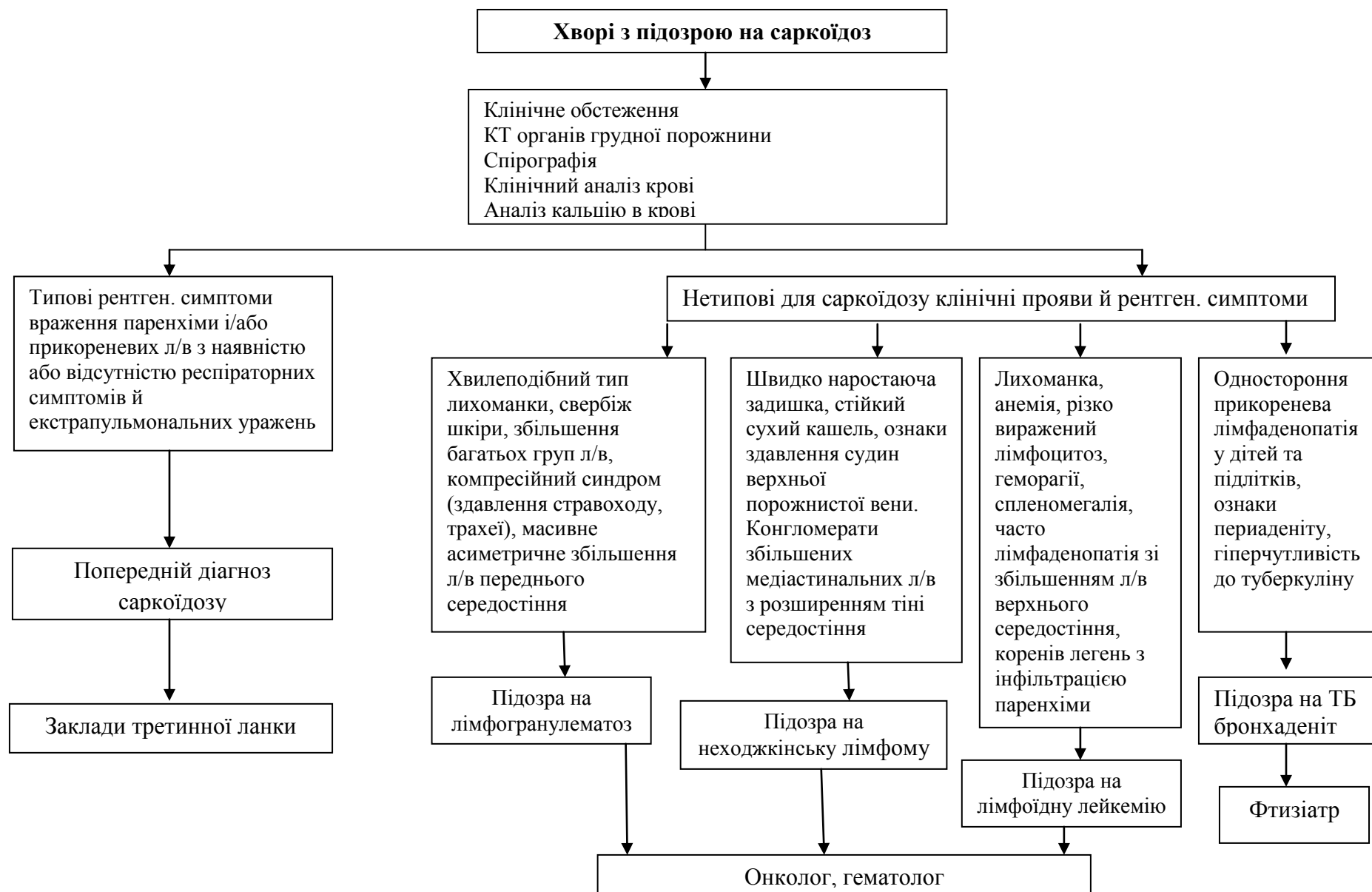
АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

(СХЕМА)

Первинна ланка – лікар загальної практики



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



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



Алгоритм діагностики саркоїдозу органів дихання включений до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Алгоритм діагностики 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.
2. Діагностика саркоїдозу органів дихання [Текст] : методичний посібник / Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О., Процик Л. М., Рекалова О. М. ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2014. – 30 с.
3. Саркоїдоз органів дихання [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Я. А. Дзюблик, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Шадрина, Н. С. Шкуренко ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.
4. Очерки клинической пульмонологии [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, Г. Л. Гуменюк, Я. А. Дзюблик, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, Н. В. Пендальчук, О. В. Шадрина ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2016. – 336 с.

РОЗДІЛ 10

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ І РЕЖИМИ ТЕРАПІЇ

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дотепер є предметом дискусії, що обумовлено значною кількістю випадків спонтанної регресії захворювання.

Разом з тим частота спонтанної регресії залежить від стадії саркоїдозу. Так, якщо у хворих з ізольованою прикореневою лімфаденопатією (саркоїдоз I стадії) частота випадків спонтанної регресії досягає 90 %, то при залученні в патологічний процес паренхіми легень спонтанні регресії спостерігаються значно рідше – у 50–60 % хворих на саркоїдоз II стадії й у 10–15 % – III стадії [59, 152].

Не викликає особливих дискусій тактика ведення хворих із синдромом Лефгрена та саркоїдозом I і III стадії, що рекомендована міжнародними положеннями і вітчизняним протоколом [59, 159, 46]: у лікуванні хворих із синдромом Лефгрена та саркоїдозом I стадії глюкокортикостероїди (ГКС) застосовуються тільки в разі прогресування процесу, хворим на саркоїдоз III стадії ГКС-терапія призначається безпосередньо після встановлення діагнозу, оскільки спонтанні регресії спостерігаються рідко, а захворювання, як правило, проявляється вираженими респіраторними симптомами (кашель, задишка) і характеризується порушеннями функції зовнішнього дихання (ФЗД).

При саркоїдозі II стадії ГКС зазвичай призначають хворим з клінічними симптомами та / або порушеннями ФЗД [22, 46, 29, 81, 152, 158]. Таким чином, наявність клінічних симптомів, порушень легеневої вентиляції і дифузії є визначальною у виборі тактики лікування. Разом з тим, відомості про частоту й характер клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень представлені в літературі в поодиноких публікаціях.

10.1. Частота клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень

Нами обстежені 146 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (розділ 6). II стадія захворювання була діагностована у 134 (91,8 %) хворих, III стадія – у 12 (8,2 %). Основою верифікації діагнозу були результати комп'ютерної томографії (КТ). Поряд із загальноклінічним обстеженням проводилася оцінка стану вентиляційної функції і дифузійної здатності легень, газового складу капілярної крові. Як маркер активності саркоїдозу у всіх пацієнтів проведено визначення вмісту іонізованого (вільного) кальцію в крові.

Клінічні прояви захворювання спостерігалися у 113 хворих (77,4 %), в 33 випадках (22,6 %) діагноз був установлений на підставі даних рентгенологічного обстеження.

Порушення вентиляційної функції легень спостерігалися відносно рідко – 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 спостерігалася зменшення дифузійної здатності легень, у групі пацієнтів з рестриктивними розладами зниження DLCO було статистично достовірним. В обох групах хворих з вентиляційними порушеннями спостерігалася тенденція до розвитку гіпоксемії, проте зниження напруги кисню в капілярної крові (PaO_2) було недостовірним.

Поряд з клінічними симптомами саркоїдозу, порушеннями легеневої вентиляції і дифузії показаннями для призначення ГКС хворим на саркоїдоз II стадії є екстрапульмональні прояви – ураження серця, центральної нервової системи, очей, а також гіперкальціємія [46].

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання (респіраторні симптоми, порушення фізичної активності) були відсутні у 33 хворих, тобто за даним

критерієм ГКС-терапія цим пацієнтам не показана. У чотирьох з них виявлено порушення вентиляційної функції легень, в одному випадку діагностовано саркоїдоз серця – повна атріовентрикулярна блокада, а у 13 з решти 28 пацієнтів була виявлена гіперкальціємія.

У результаті лише в 15 з 146 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (10,2 %) були відсутні показання до призначення ГКС-терапії.

Таким чином, в абсолютної більшості хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (90 %) є показання до призначення ГКС-терапії (клінічні прояви та / або порушення функції зовнішнього дихання, гіперкальціємія).

10.2. Частота спонтанної регресії і прогресування саркоїдозу у хворих із безсимптомним дебютом захворювання

Хворим із безсимптомним початком захворювання, незалежно від ступеня ураження легенів, ГКС на першому візиті не призначають з розрахунку на спонтанну регресію. При цьому добре відомо, що ознаки регресії виявляться лише в половини хворих, а іншій половині пацієнтів через 3 міс. буде призначена ГКС-терапія з приводу прогресування або через 6 міс. – у зв'язку з відсутністю динаміки.

Щоб відповісти на питання, наскільки виправдана подібна вичікувальна тактика ведення хворих, нами проведено порівняльний аналіз результатів тримісячного спостереження пацієнтів із саркоїдозом II стадії з безсимптомним дебютом захворювання й результатів тримісячної ГКС-терапії хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами.

Обстежено 32 хворих з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД (16 чоловіків і 16 жінок віком від 21 до 56 років) – 1-а група.

2-гу групу склали 32 хворих (13 чоловіків і 19 жінок віком від 20 до 59 років) 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). Усім 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 третього місяця.

Поряд з клінічним обстеженням проводили оцінку ФЗД (бодіплетизмографія, дослідження дифузійної здатності легень), визначення вмісту кальцію в крові. Верифікація діагнозу саркоїдозу й оцінка динаміки перебігу захворювання через 3 місяці спостереження / лікування проводилася за даними КТ.

Оцінку динаміки процесу проводили на основі одночасного аналізу на екрані двох серій зображень, отриманих у початковому стані й через 3 місяці спостереження / лікування з використанням програми «K-Rads» 2008 (Німеччина). При цьому об'єктом порівняльного аналізу були ідентичні зрізи. З урахуванням клінічних і функціональних даних на підставі візуальної оцінки результатів КТ констатували регресію, стабілізацію (відсутність динаміки) і прогресування процесу.

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 (як правило, 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 консолидації 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).

Динаміку перебігу саркоїдозу через 3 міс. спостереження / лікування демонструють дані табл. 10.1.

Таблиця 10.1

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. 10.1, КТ-ознаки регресії захворювання в 1-й групі досліджуваних спостерігалися лише в 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 вельми суттєвими (рис. 10.1–10.3).

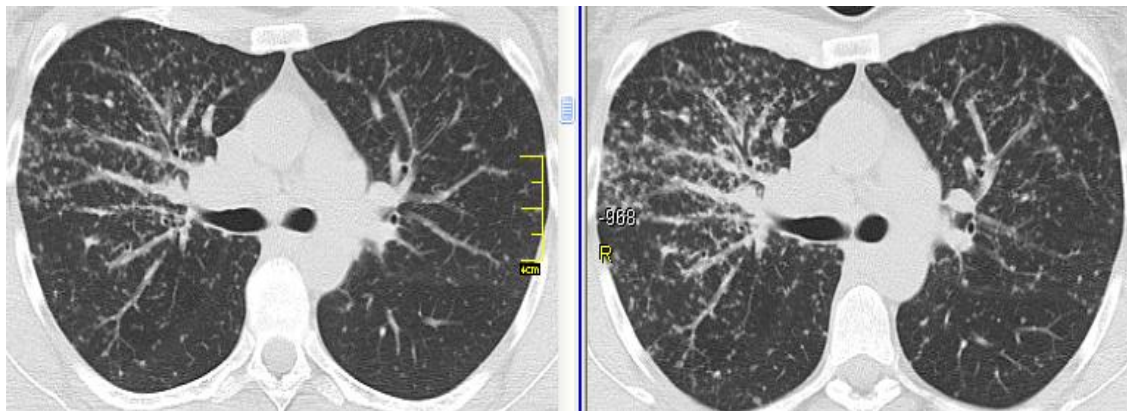


Рис. 10.1. КТ хворої О. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. спостереження): прогресування саркоїдозу – збільшення вузликової дисемінації в обох легенях

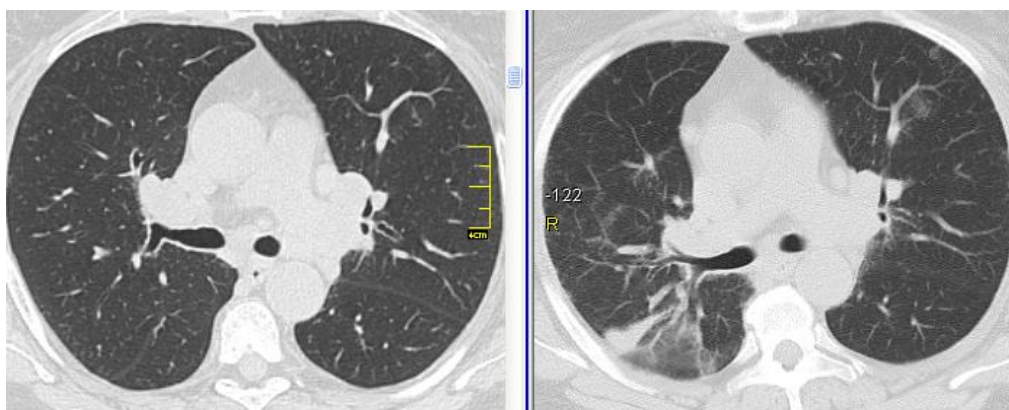


Рис. 10.2. КТ хворої Ц. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. спостереження): прогресування саркоїдозу – поява ділянок консолідації та «матового скла» в S₆ правої легені

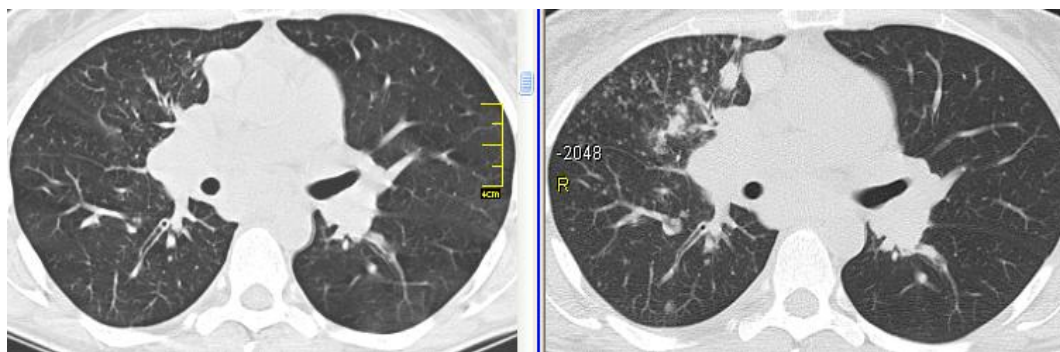


Рис. 10.3. КТ хворої П. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. спостереження): прогресування саркоїдозу – збільшення вузликової дисемінації з появою вузлів в S_{4,5} правої легені

Разом з тим клінічні прояви прогресування у вигляді респіраторних симптомів спостерігалися лише в 4 випадках, порушення легеневої вентиляції – в 4, зменшення дифузійної здатності легень – в 2. Таким чином, клінічні та функціональні дані не є надійними критеріями оцінки динаміки перебігу захворювання.

У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, фаза регресії була досягнута в абсолютної більшості пацієнтів – 28 (87,5 %). Рис. 10.4–10.6 ілюструють позитивну динаміку КТ-даних.

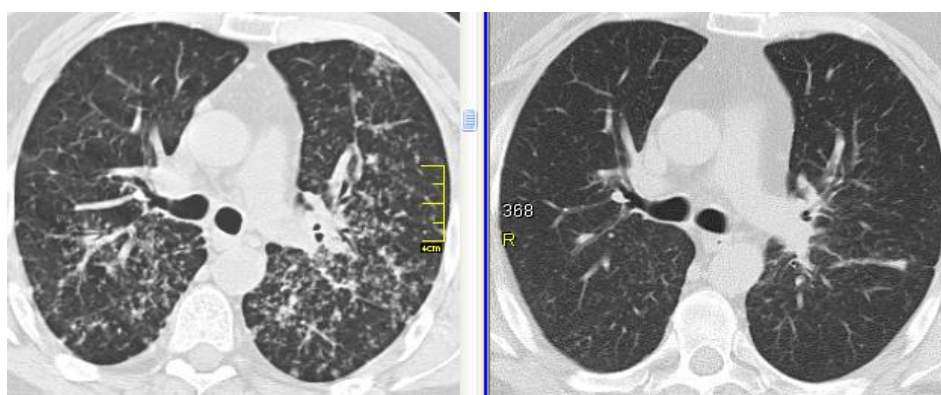


Рис. 10.4. КТ хворого С. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. ГКС-терапії): фаза регресії саркоїдозу – майже повне зникнення вузликової дисемінації в легенях

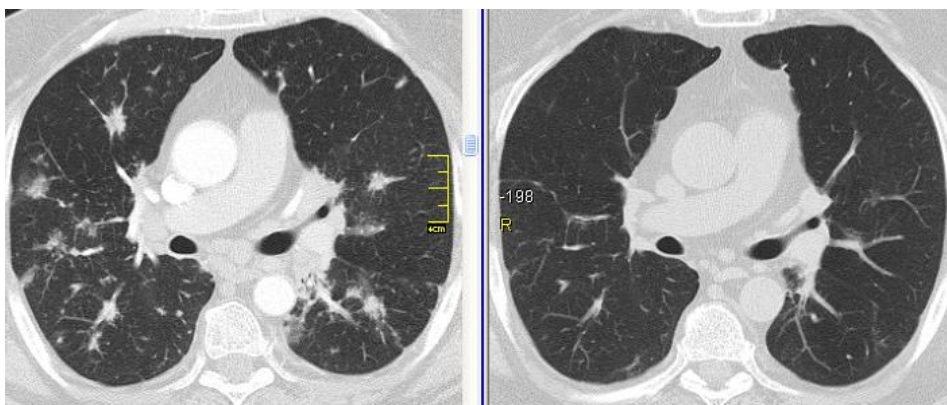


Рис. 10.5. КТ хворого Б. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. ГКС-терапії): фаза регресії саркоїдозу – зникнення легеневих вузлів і ділянок «матового скла»

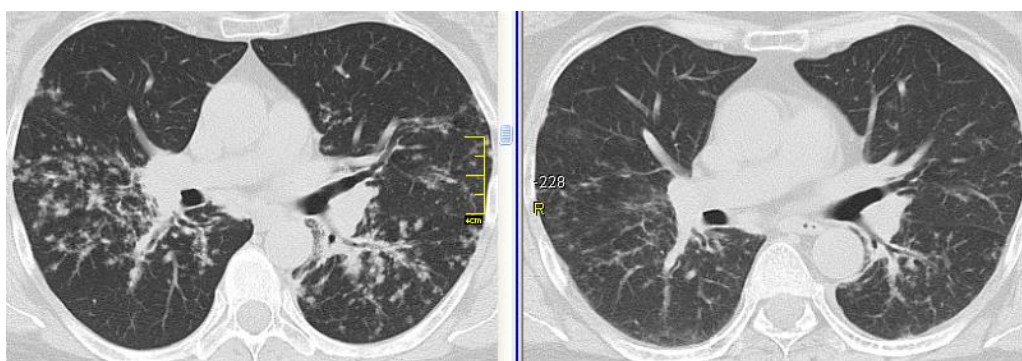


Рис. 10.6. КТ хворої ІІІ. (ліворуч – вихідні дані, праворуч – через 3 міс. ГКС-терапії): фаза регресії саркоїдозу – зникнення ясних скупчень вузликів у прикореневих зонах («cluster»-симптом), зберігається вузликово-ретикулярний патерн за рахунок розподілу вузликів у міжчасткових перегородках

У 4 пацієнтів (12,5 %) відзначалася стабілізація процесу, у жодному випадку не було виявлено прогресування саркоїдозу.

У табл. 10.2 представлені результати денситометрії паренхіми легень.

Таблиця 10.2

**Динаміка показника щільності паренхіми легень у процесі
спостереження / лікування хворих ($M \pm m$)**

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, НУ – 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, НУ – 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) в процесі лікування статистично достовірна.

Контрольну групу склали особи, обстежені в період з 2009 по 2015 р. за допомогою методу КТ за підозрою на різні патологічні процеси в легенях і визнані здоровими.

З табл. 10.2 видно, що в обох групах хворих на першому візиті (V1) була достовірно підвищена щільність паренхіми легень. У 1-й групі через 3 міс. спостереження відзначалася тенденція до підвищення прозорості паренхіми, однак відмінності показників не були достовірними. У 2-й групі спостерігалось достовірне зменшення щільності паренхіми, що є об'єктивним підтвердженням

результатів візуальної оцінки динаміки процесу, що свідчать про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

Отримані нами відомості про частоту спонтанної регресії саркоїдозу II стадії з безсимптомним дебютом захворювання узгоджуються з даними, наведеними в міжнародних угодах з ведення хворих на саркоїдоз органів дихання – регресія процесу без застосування медикаментозного лікування настає в середньому у 50 % хворих [59, 152]. Застосування ГКС у лікуванні цих хворих, безсумнівно, збільшить темпи регресії, але разом з тим ГКС-терапія пов'язана з побічними ефектами препаратів. Крім того, низка авторів розглядає ГКС-терапію як один з факторів ризику рецидивів саркоїдозу.

Отже, побічні ефекти й ризик рецидивів висуваються як основні аргументи на користь вичікувальної тактики ведення хворих на саркоїдоз II стадії без клінічних проявів (спочатку спостереження, а вже в разі необхідності – лікування). Дозволимо собі не погодитися з цією аргументацією.

Побічні ефекти ГКС-терапії з використанням середніх доз у початковому періоді й низьких доз для підтримувальної терапії спостерігають, переважно, у хворих похилого віку, які мають супутні захворювання – цукровий діабет, остеопороз, артеріальну гіпертензію та ін. А вікова медіана хворих на саркоїдоз – 30–35 років. Досвід авторів з ведення понад 200 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень дозволяє зробити висновок, що ГКС-терапія при цьому захворюванні характеризується цілком задовільною переносимістю (на відміну, наприклад, від ідіопатичного легеневого фіброзу, на який страждають особи похилого та старечого віку).

У 1997 році J. T. Gottlieb і співавт. [192] опублікували статтю, в якій виклали результати спостереження 337 хворих з різними стадіями саркоїдозу протягом 4 років. Автори встановили більшу частоту рецидивів у хворих, лікування яких включало ГКС, у порівнянні з пацієнтами, які не вживали препарати. При цьому дослідники знайшли розумне пояснення цьому факту, а саме: ГКС були призначені спочатку лише більш тяжким хворим, які мають

вищий ризик рецидивів (як відомо, у хворих на саркоїдоз I стадії рецидиви спостерігаються рідко). Але разом з тим автори не виключили і можливість того, що ГКС можуть сприяти збільшенню ризику рецидивів.

Незважаючи на те, що методологія цього спостережного дослідження не витримує критики (насамперед, групи порівняння були неоднорідними за стадіями захворювання), навіть у сучасній літературі [193] ГКС-терапію іноді відносять до факторів ризику рецидивів, дивним чином посиляючись на вищезгадану статтю.

Коли ми вибираємо вичікувальну тактику ведення хворих на саркоїдоз II стадії з розрахунку на спонтанну регресію, то повинні усвідомлювати, що бажану регресію через 3 міс. спостереження ми отримаємо менш ніж у половини хворих, у кожного третього хворого позитивна динаміка перебігу процесу не спостерігатиметься, а в кожного четвертого хворого відбудеться прогресування процесу, яке потребуватиме ГКС-терапії, але вже в гірших стартових умовах.

Таким чином, ми свідомо прирікаємо кожного четвертого пацієнта на більш тяжкий перебіг хвороби, що, мабуть, потребує етичної оцінки.

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

10.3. Дози ГКС і режими терапії

У Положенні «Statement on Sarcoidosis» [59] 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 в 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 строків, безсумнівно, знижує об'єктивність оцінки ефективності ГКС-терапії.

З нашої точки зору, 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 такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона становила 0,2 мг/кг. Через 3 місяці після лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу залишають незмінною.

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

10.4. Висновок

В абсолютної більшості хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (90 %) є показанням до призначення ГКС-терапії (клінічні прояви та / або порушення функції зовнішнього дихання, гіперкальціємія).

У хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним початком захворювання через 3 міс. спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія

спостерігалася лише в 43,8 % пацієнтів, у 31,2 % випадків змін у динаміці процесу не було, а у 25,0 % хворих відзначалося прогресування саркоїдозу.

У хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами та / або порушеннями легеневої вентиляції і дифузії після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія захворювання була досягнута в більшості пацієнтів (87,5 %), у 12,5 % хворих відзначалася стабілізація процесу, в жодному випадку не було виявлено прогресування захворювання.

На відміну від хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу, у хворих із клінічними проявами спостерігалася достовірне зменшення щільності паренхіми за даними комп'ютерної томографічної денситометрії, що є об'єктивним підтвердженням результатів візуальної оцінки динаміки процесу, що свідчать 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 першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / Под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.

2. 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.

3. 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. – Київ, 2015. – Вип. 24., кн. 2. – С. 448–454.

4. 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.

5. Гаврисюк, В. К. Глюкокортикостероиды в лечении больных бронхообструктивными и интерстициальными заболеваниями легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 2 (88). – С. 34–36.

6. 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.

7. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко // Укр. терапевт. – 2016. – № 1. – С. 91–96.

8. 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.

9. Гуменюк, Г. Л. Клинические проявления саркоидоза с поражением паренхимы легких [Текст] / Г. Л. Гуменюк // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». – Харків, 23–24 квітня 2015 р. – С. 77.

10. 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 міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», 5 листопада 2015 р. – Харків, 2015. – С. 60.

11. Гаврисюк, В. К. Показання для призначення системних глюкокортикостероїдів у лікуванні саркоїдозу [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Є. О. Меренкова // Матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», 9–10 листопада 2015 р. – Вінниця, 2015. – С. 94–97.

РОЗДІЛ 11

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Системні ГКС дотепер залишаються основними препаратами в лікуванні саркоїдозу [81, 234]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [86, 253], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції й дифузії під впливом ГКС. У середньому приблизно 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) отримують лікування з використанням ГКС [204, 219].

Однак у двох категорій пацієнтів проведення ГКС-терапії є неможливим. До першої з них відносяться хворі з резистентністю до ГКС, до другої – пацієнти з наявністю протипоказань до лікування ГКС або із серйозними побічними діями ГКС-терапії [46].

Механізми розвитку стійкості до дії стероїдів вивчені поки недостатньо. Виділяють дві форми резистентності до ГКС – вторинна (тип 1) і первинна (тип 2) [29].

Вторинна (набута) резистентність (тип 1) зустрічається найчастіше (в 95 % випадків). Вона має локальний характер, тобто спостерігається в зоні запалення. Передбачається, що резистентність цього типу виникає в результаті надлишкової продукції «запальних» цитокінів (зокрема, IL-2, IL-4, IL-13). Імовірними молекулярними механізмами її розвитку є порушення транслокації комплексів «гормон-рецептор» з цитоплазми в ядро та взаємодії з ДНК. Іншими ймовірними механізмами набутої резистентності є зв'язування комплексу «гормон-рецептор» з факторами транскрипції (наприклад, AP-1), фосфорилування стероїдних рецепторів, що спричинюється р38 мітоген-індукованою протеїнкіназою (р38 МАПК), зниження активності деацетилази гістонів [78].

Первинна резистентність (тип 2) зустрічається рідко (в 5 % випадків). Вона характеризується зниженням числа глюкокортикоїдних рецепторів у різних клітинах. У хворих, як правило, відсутні побічні ефекти дії стероїдів. Причини її не ясні, не виключена роль генетичних факторів [81].

Стосовно хворих на саркоїдоз резистентність до ГКС-терапії визначається як прогресування захворювання на тлі лікування або відсутність ознак регресії через 6 місяців терапії [46].

Протипоказаннями до призначення системних ГКС є тяжка артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, остеопороз, глаукома, міастенія, неспецифічний виразковий коліт, дивертикули, свіжі інтестинальні анастомози, активна або латентна пептична виразка, психічні захворювання. При призначенні ГКС під час вагітності має бути врахований очікуваний лікувальний ефект і негативний вплив на плід (порушення зростання, атрофія кори надниркових залоз). Матерям, які приймають системні ГКС, необхідно припинити грудне вигодовування.

Побічними ефектами системних ГКС, які потребують їх скасування, є:

- остеопороз, переломи й асептичні некрози кісток;
- стероїдні виразки шлунка й кишечника, шлунково-кишкові кровотечі;
- ейфорія, депресія, психози, симптоми менінгізму;
- підвищення збудливості ЦНС, безсоння, якщо не проходять при зниженні дози ГКС;
- задня субкапсулярна катаракта, глаукома, екзофтальм;
- стероїдний цукровий діабет, гіперглікемія;
- зниження імунітету, загострення хронічних інфекційно-запальних процесів, у тому числі туберкульозу, приєднання вторинної інфекції.

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких посідають імуносупресанти – метотрексат, азатіоприн і лефлуномід [46].

Роботи щодо вивчення імуносупресантів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання нечисленні, проведено лише одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на нечисленній групі хворих (24 особи) [74].

В 2013 році опубліковано рекомендації експертів WASOG щодо застосування метотрексату (MTX) у хворих на саркоїдоз [189].

1. MTX при саркоїдозі показаний як засіб терапії другої лінії у випадках резистентності до стероїдів за 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 становить 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 визначити в пацієнта рівень аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), алкалінлужної фосфатази (АЛФ), білірубину, провести загальний аналіз крові (ЗАК), визначити вміст креатиніну і, за наявності показань, провести серологічне дослідження на ВІЛ, гепатит В/С і тест на вивільнення інтерферону-гамма (IGRA) для виявлення інфекції *M. tuberculosis*.

5. Перед призначенням MTX повинні бути розглянуті деякі протипоказання: значна ниркова недостатність, виражена печінкова хвороба, крім саркоїдозу печінки, пригнічення функції кісткового мозку й 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 й кожні 1–3 місяці після цього. Після стабілізації інтервал моніторингу може бути розширений до 6 місяців.

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

8. Необхідно ужити всіх запобіжних заходів у випадку підтвердженого збільшення активності АЛТ / АСТ. Якщо немає інших причин, воно повинно призвести або до зниження дози МТХ, або до його 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 під час вагітності або годування груддю (абсолютне протипоказання).

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: першу групу (12 осіб) склали хворі з наявністю протипоказань до призначення ГКС, а також пацієнти, у яких розвинулися виражені побічні ефекти ГКС-терапії; другу 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. Перед початком терапії і щомісяця в процесі терапії проводили загальний аналіз крові, визначали концентрацію АСТ, АЛТ, загального і прямого білірубіну, креатиніну.

Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводили перед початком терапії, через 3 і 6 місяців лікувального періоду. На кожному візиті проводили клінічне обстеження, спірометрію, контролювали розвиток можливих побічних ефектів терапії.

11.1. Застосування метотрексату у хворих із протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії

Результати лікування хворих першої групи представлені в табл. 11.1.

Таблиця 11.1

Результати терапії метотрексатом хворих із протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії (n = 12)

Результати лікування	Через 3 міс. терапії	Через 6 міс. терапії
Регресія	6	10
Стабілізація	6	2
Прогресування	—	—

Як видно з табл. 11.1, через 3 місяці терапії метотрексатом у половини (6) хворих спостерігалися ознаки регресії патологічного процесу в легенях. Після 6 місяців 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 тлі лікування метотрексатом у даної групи хворих не відзначалося.

Побічних ефектів у 10 пацієнтів не було, у 2 хворих відзначали підвищення рівня АСТ, АЛТ. У пацієнта Л. підвищення було транзиторним

(1 місяць) і незначним (АСТ до 43 Од/л при нормі 0–40 Од/л); метотрексат приймав в колишній дозі без перерв. У пацієнтки Ш. підвищення було значним (АСТ – 123 Од/л, АЛТ – 170 Од/л). При цьому, за даними КТ ОГП, спостерігалася виражена позитивна динаміка. Було прийнято рішення про зниження дози метотрексату до 5 мг на тиждень.

Нижче наведено опис двох випадків, що демонструють успішну терапію метотрексатом у хворих із протипоказаннями (випадок 1) або серйозними побічними ефектами попередньої ГКС-терапії (випадок 2).

Клінічний випадок 1

Пацієнт, Л., медична карта амбулаторного хворого № 3460, 1975 р. народження, направлений на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на задишку при фізичному навантаженні (при підйомі вгору по сходах на 2–3-й поверх, швидкій ходьбі), підвищену втомлюваність. Задишку став помічати протягом останніх 3 місяців. Її появу пов'язував з підвищеною масою тіла, гіпертонічною хворобою. У лютому 2015 року при профілактичному огляді на рентгенографії органів грудної порожнини були виявлені зміни: дисемінація, збільшені лімфатичні вузли середостіння. Для встановлення діагнозу був госпіталізований у стаціонар за місцем проживання. КТ ОГП: саркоїдоз органів дихання? Досліджено мокроту на МБТ методом мікроскопії: результат негативний. Під час бронхоскопії взято матеріал для гістологічного дослідження. Опис: пласти клітин циліндричного епітелію в стані проліферації. Висновок: неспецифічне запалення слизової бронха. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей, ШОЕ не збільшена. УЗД органів черевної порожнини: гепатоз, хронічний панкреатит. Пацієнт направлений у НІФП НАМНУ для уточнення діагнозу й призначення терапії.

У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Ніколи не кував. Професійних шкідливостей не було. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Відомостей про хронічні захворювання легенів у родичів немає. Супутні захворювання: гіпертонічна хвороба, ожиріння. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлений три роки тому. Для лікування гіпертензії приймає лізиноприл по 10 мг 2 рази на добу.

Загальний стан пацієнта задовільний. Гіперстенік. Індекс маси тіла – 34,1 (ожиріння I ступеня). На шкірі гомілок одиничний еритематозний вузол. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5°C. ЧД – 15 за 1 хв., ЧСС – 94 за 1 хв. АТ – 146/114 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: білатерально в легенях, більше в середніх відділах, визначається дрібновузликова дисемінація, потовщення міжчасткових перегородок в S₂, S₅. Значно збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, біфуркаційні, парааортальні праворуч, ліпоматоз середостіння. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз II стадії.

Бодіплетизмографія: TLC – 69,7 %, RV – 46,4 %, RV/TLC – 60,8 %, VC – 79,7 %, FEV₁ – 77,5 %, FVC – 78,1 %, FEV₁/FVC – 81,1 %. Відзначається зниження вентиляційної функції легень за рестриктивним типом.

Вміст кальцію в крові – 1,24 ммоль/л.

Пацієнт відповів на анкету mMRC – 1 бал. Проведений 6MWT: дистанція, яку пройшов пацієнт за 6 хвилин, – 496 м, рівень задишки за шкалою Борга – 3 бали (помірна).

Хворому встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія, ЛН I ст.

У зв'язку із супутньою патологією призначення ГКС протипоказано. Пацієнту був призначений метотрексат по 10 мг/тиждень, фолієва кислота 5 мг/тиждень, рекомендовано обстеження крові на концентрацію АЛТ, АСТ, креатиніну, загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП через 3 місяці.

Візит 2 (через 3 місяці). Зберігалися скарги на задишку при швидкій ходьбі, підйомі по сходах. Переносимість терапії хороша – небажаних явищ не було. Щомісяця проводив контроль показників функції печінки, нирок, загальний аналіз крові: без відхилень від норми.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7° С. ЧД – 14 за 1 хв. ЧСС – 88 за 1 хв. АТ – 138/112 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 11.1): визначаються поодинокі вузлики, розташовані уздовж бронхо-судинних пучків, міжчасткових щілин, а також субплеврально. У прикореневих ділянках визначається ущільнення перибронховаскулярного інтерстицію. Збільшені бронхопульмональні, парааортальні й паратрахеальні лімфатичні вузли з обох боків, діаметром від 5 до 12 мм. Потовщення горизонтальної міжчасткової плеври праворуч і косої міжчасткової плеври зліва. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз, II стадія, у порівнянні з попереднім обстеженням спостерігається позитивна динаміка у вигляді зменшення дисемінації в паренхімі легень.

Кальцій крові – 1,28 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 81,9 %, FEV₁ – 84,1 %, FVC – 85,6 %, FEV₁/FVC – 80,1 %. Відзначається поліпшення ФВД – збільшення статичних та динамічних легеневих об'ємів.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії. ЛН I ст.

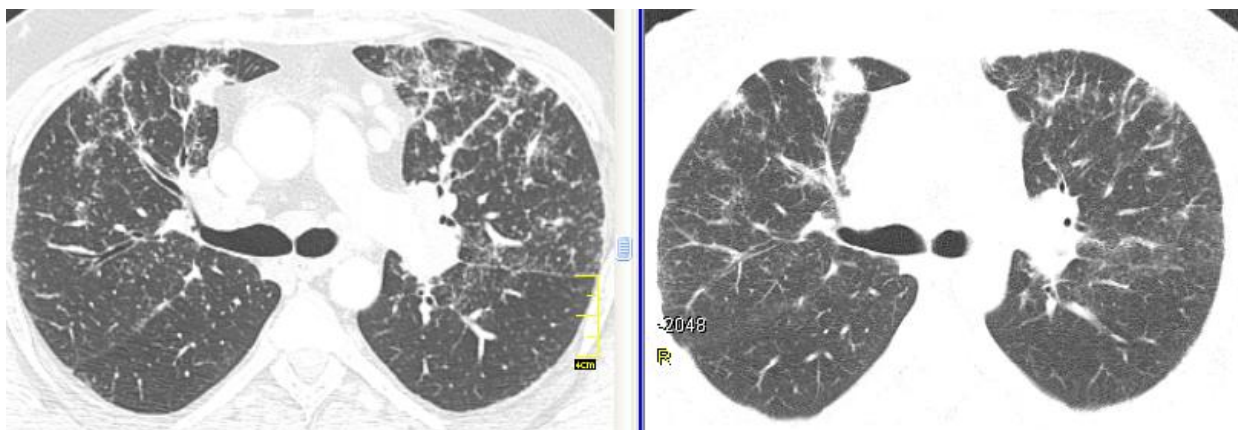


Рис. 11.1. КТ хворого Л., саркоїдоз органів дихання II стадії; зліва – до лікування, справа – через 3 міс. терапії метотрексатом: зменшення дрібновузликової дисемінації і ретикулярних змін у паренхімі легенів

Рекомендовано продовжити терапію метотрексатом у колишній дозі, дослідження крові на концентрацію АЛТ, АСТ, креатиніну і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація – через 3 місяці.

Візит 3 (через 6 місяців). Пацієнт відзначає поліпшення загального самопочуття, однак задишка при фізичному навантаженні залишається. Переносимість терапії хороша – небажаних явищ не було. У липні й серпні за даними біохімічного дослідження крові відзначалося незначно підвищення показника АСТ – 41,8 і 40,7 Од/л відповідно (норма – до 40 Од/л). Протягом 1 місяця приймав гепатопротектор («Галстена»). У вересні показник АСТ був у межах норми (38,6 Од/л). Інші показники функції печінки, нирок, загальний аналіз крові без відхилень від норми.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6° С. ЧД – 18 за 1 хв. ЧСС – 88 за 1 хв. АТ – 142/110 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. набряків немає.

КТ ОГП (рис. 11.2): відзначається подальша позитивна динаміка КТ-даних – поряд зі зменшенням дрібновузликової дисемінації в паренхімі спостерігається регресія прикореневої лімфаденопатії і зменшення розмірів вузла в S₅.

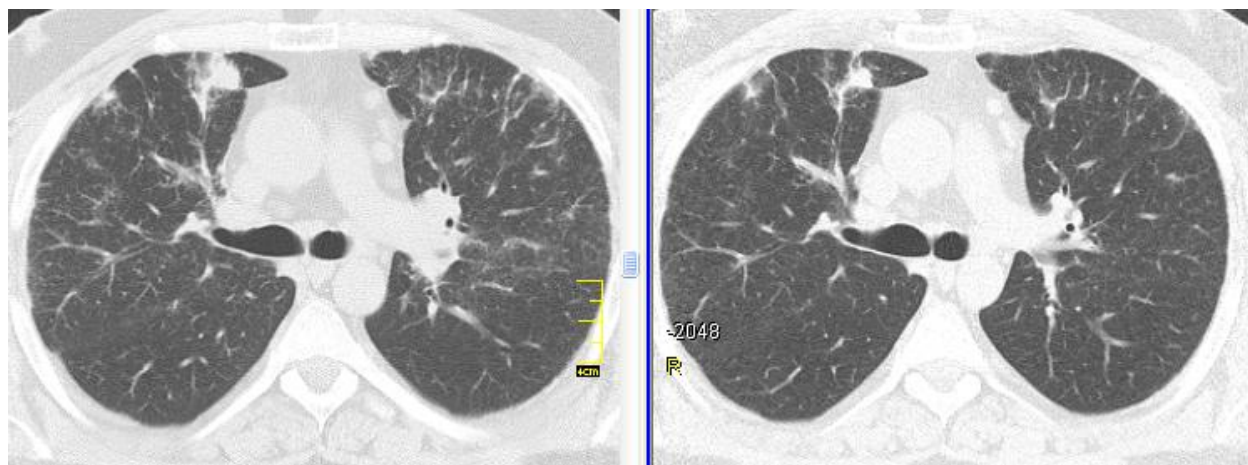


Рис. 11.2. КТ хворого Л., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – після 3 місяців терапії метотрексатом, праворуч – після 6 міс. терапії метотрексатом: зменшення дрібновузликової дисемінації і ретикулярних змін в паренхімі легень, регресія прикореневої лімфаденопатії, зменшення розмірів легеневого вузла в S₅ праворуч

Кальцій крові – 1,30 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 83,6 %, FEV₁ – 83,4 %, FVC – 85,5 %, FEV₁/FVC – 79,7 % – збільшення VC.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 85,7 %.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.
ЛН I ст.

Пацієнту було рекомендовано продовжити терапію метотрексатом по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота по 5 мг 1 раз на тиждень, проводити

обстеження крові на концентрацію АЛТ, АСТ, креатиніну і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Наступний візит – через 6 місяців.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, Ш., медична карта амбулаторного хворого № 19743, 1959 р. народження, направлена на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім Ф. Г. Яновського НАМНУ» зі скаргами на сухий, нападоподібний кашель, задишку при фізичному навантаженні (підйом угору по сходах на третій поверх), пітливість, підвищену втомлюваність, загальну слабкість.

Анамнез захворювання. Шість тижнів тому в пацієнтки з'явився сухий, нападоподібний кашель. Поступово хвора відзначала погіршення самопочуття: кашель став турбувати частіше, з'явилася задишка при фізичному навантаженні. Звернулася до дільничного терапевта, який направив у стаціонар з діагнозом – пневмонія. Лікувалася цефтріаксоном в/м 10 днів. Позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки не було. Пацієнтку направили в Хмельницький обласний протитуберкульозний диспансер. Проведена КТ ОГП – висновок: КТ-ознаки саркоїдозу легенів. Пацієнтка направлена в НІФП НАМНУ для підтвердження діагнозу і призначення терапії. Хвора була госпіталізована.

У ранньому віці росла й розвивалася нормально. Курила протягом 15 років по 1–2 сигарети на день, кинула 1,5 місяця тому. Професійних шкідливостей не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання: у 2008 році – видалення жовчного міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра й видимі слизові оболонки блідо-рожеві, без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. ЧД – 17 за 1 хв. ЧСС – 90 за 1 хв. АТ – 110/70 мм рт. ст. Дихання жорстке, поодинокі сухі хрипи в нижніх відділах легень, білатерально. Тони серця ритмічні, звучні.

Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, базальних сегментах нижніх часток визначається дрібновузликова дисемінація, місцями зливного характеру на тлі посиленого сітчасто деформованого легеневого рисунка за рахунок ущільнення міжчасткових перегородок. Трахея, головні бронхи прохідні. Збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли: паратрахеальної групи – до 1,1 см в діаметрі, бронхопульмональної групи – до 1,8 см. У плевральній порожнині рідини немає. Серце, судини – без особливостей. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу II стадії.

Бодіплетізмографія: TLC – 94,1 %, RV – 84,6 %, RV/TLC – 87,5 %, VC – 103,8 %, FEV₁ – 91,3 %, FVC – 99,5 %, FEV₁/FVC – 78,1 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові без особливостей. ШОЕ не збільшена.

Кальцій крові – 1,32 ммоль/л (норма 1,19–1,31 ммоль/л).

Газовий склад крові: PaO₂ – 68 мм рт. ст., PaCO₂ – 36 мм рт. ст, SaO₂ – 93 %.

Огляд офтальмолога: ністагм слабкого ступеня. Пресбіопія.

Огляд отоларинголога: хронічний субтрофічний ринофарингіт.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія. ЛН I.

Призначено лікування: метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 місяця з поступовим зниженням дози по 2 мг за 10 днів до 12 мг на добу. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП через 3 місяці.

Візит 2. Через 3 місяці пацієнтка прийшла на повторну консультацію в НІФП НАМНУ. Хвора відзначила поліпшення самопочуття: зменшилася задишка, кашель. Проте з'явилися болі в тазостегнових суглобах при фізичному навантаженні.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – $36,7^{\circ}\text{C}$. ЧД – 15 за 1 хв. ЧСС – 90 за 1 хв. АТ – 110/75 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: у порівнянні з даними попереднього КТ-дослідження відзначається позитивна динаміка процесу: білатерально в легенях значне розсмоктування вузликової дисемінації, зменшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (рис. 11.3).

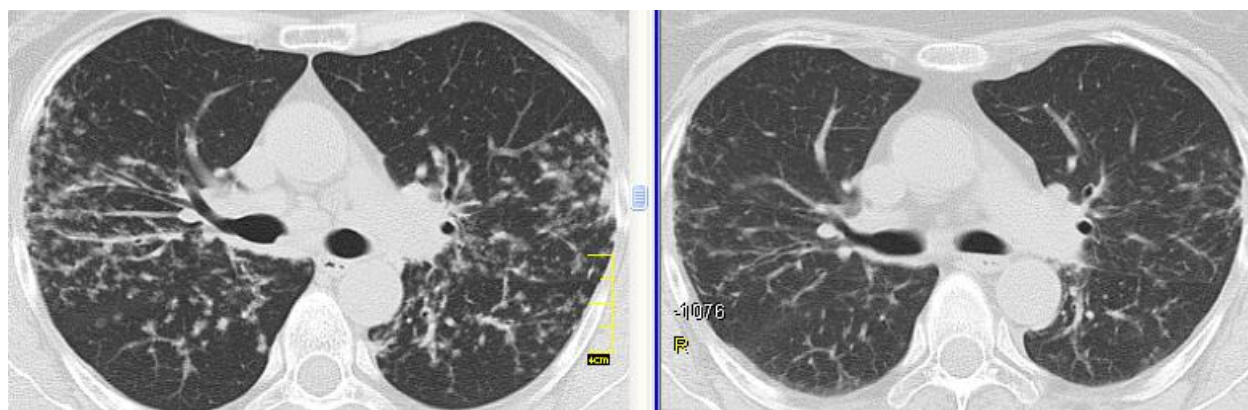


Рис. 11.3. КТ хворий Ш., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – до лікування, праворуч – через 3 міс. терапії метилпреднізолоном: значне зменшення дрібновузликової дисемінації й ретикулярних змін у паренхімі легень

Кальцій крові – 1,33 ммоль/л.

Газовий склад крові: PaO_2 – 75 мм рт. ст., PaCO_2 – 35 мм рт. ст, SaO_2 – 96 %.

Спірометрія: VC – 111,5 %, FEV_1 – 107 %, FVC – 110,5 %, FEV_1/FVC – 82,5 %. Відзначається поліпшення показників функції зовнішнього дихання – збільшення статичних та динамічних об'ємів.

Пацієнтка була направлена в Інститут травматології та ортопедії, де проведена денситометрія. Висновок: за даними рентгенологічної денситометрії мінеральна щільність кісткової тканини зони тіл хребців L1–L4 знижена в межах остеопорозу тяжкого ступеня. Мінеральна щільність кісткової тканини зони проксимального відділу стегнових кісток знижена в межах остеопенії. Рекомендована консультація ендокринолога.

Висновок ендокринолога: остеопороз системний на тлі глюкокортикостероїдної терапії. Рекомендовано: кальцемін-адванс 1 таб. на добу постійно; Акласта в/в 1 раз на рік.

Рекомендовано поступово знижувати дозу метилпреднізолону по 2 мг в 2 тижні до 4 мг на добу. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ через 3 місяці.

Третій візит відбувся через 3 місяці. Хвора відзначила погіршення самопочуття: збільшилася задишка, при підйомі на 4-й поверх, біль у тазостегнових суглобах значно зменшився.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6°C. ЧД – 18 за хв. ЧСС – 86 за 1 хв. АТ – 112/68 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

КТ ОГП: у порівнянні з попереднім КТ-дослідженням рентген-картина стабільна: білатерально в легенях переважно в середніх легеневи́х полях явища інтерстиціального фіброзу, внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені.

Кальцій крові – 1,41 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 111,4 %, FEV – 103,8 %, FVC – 105,8 %, FEV₁/FVC – 79,6 %.

Діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 2 мг на добу, препарати кальцію. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП через 3 місяці.

Візит 4 (9 місяців від початку лікування). На момент огляду скарг не пред'являє.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5° С. ЧД – 15 за 1 хв. ЧСС – 87 за 1 хв. АТ – 115/70 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. набряків немає.

КТ ОГК: у порівнянні з КТ-дослідженням на третьому візиті – прогресування процесу: білатерально в середніх легеневи́х полях – посилення дисемінації на тлі ретикулярних змін. Збільшені внутрішньогрудні лімфатичні вузли паратрахеальних, парааортальних груп – до 1,0 см, бронхопульмональних груп – до 1,5 см (рис. 11.4).

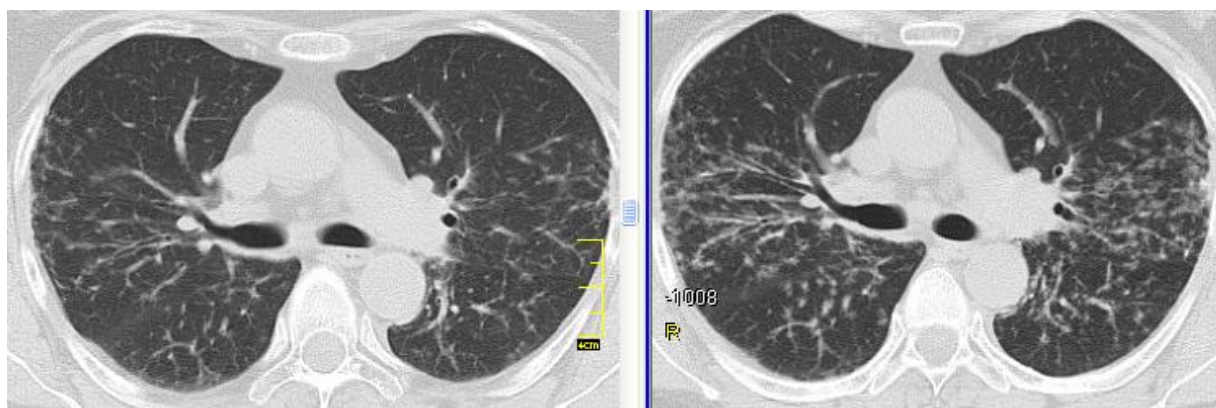


Рис. 11.4. КТ хворої Ш., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – на візиті 3, праворуч – на візиті 4: прогресування саркоїдозу при зниженні дози метилпреднізолону до 2 мг/добу

Бодіплетизмографія: TLC – 95,9 %, RV – 80,3 %, RV/TLC – 81,7 %, VC – 109,9 %, FEV₁ – 101,4 %, FVC – 104,3 %, FEV₁/FVC – 82,6 %.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 71,6 % – у межах норми.

Діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Оскільки на тлі лікування метилпреднізолоном розвинувся серйозний побічний ефект – системний остеопороз, подальше лікування із застосуванням глюкокортикостероїдів протипоказано. Хворій був рекомендований препарат другої лінії терапії саркоїдозу метотрексат по 10 мг 1 раз на тиждень, фолієва кислота по 5 мг 1 раз на тиждень з контролем рівня АЛТ і АСТ, креатиніну, проведенням загального аналізу крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП через 3 місяці.

Через 3 місяці загальне самопочуття задовільне. Переносимість терапії хороша. Задишка турбує при підйомі по сходах на п'ятий поверх. Щомісяця проводила контроль показників функції печінки, нирок, загальний аналіз крові: без відхилень від норми.

За даними КТ ОГП: позитивна динаміка.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза початкової регресії.

Пацієнтці було рекомендовано продовжити терапію метотрексатом у колишньому режимі. Повторна консультація в НІФП НАМНУ через 6 місяців.

Через 6 місяців загальний стан задовільний. Скарг на момент огляду немає. Щомісяця проводила контроль показників функції печінки, нирок, загальний аналіз крові. Відзначається значне підвищення АЛТ до 196,66 Од/л. Інші показники в межах норми.

За даними КТ ОГП: виражена позитивна динаміка (рис. 11.5).

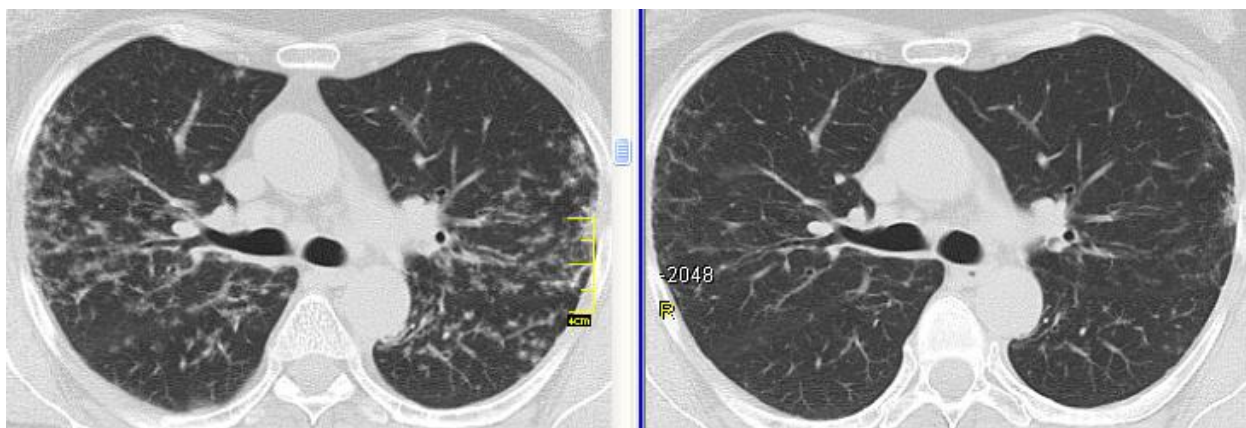


Рис. 11.5. КТ хворої Ш., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – до лікування метотрексатом, праворуч – через 6 міс. терапії метотрексатом: майже повне зникнення вузликової дисемінації в легенях

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

У зв'язку з підвищенням рівня АЛТ більш ніж у три рази пацієнтці було рекомендовано знизити дозу метотрексату до 5 мг/добу, додати до лікування пентоксифілін по 400 мг 3 рази на добу. Протягом місяця приймати гепатопротектор. Проводити обстеження крові на концентрацію АЛТ і АСТ, креатиніну, здійснювати загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП – через 3 місяці.

11.2. Застосування метотрексату у хворих з резистентністю до ГКС-терапії

Результати лікування хворих другої групи представлені в табл. 11.2.

Як видно з таблиці, через 3 місяці терапії метотрексатом у 1 пацієнта спостерігалась регресія саркоїдозу, позитивна динаміка зберігалася й на 3-му візиті (6 місяців). У 7 хворих змін у перебігу патологічного процесу в легенях не спостерігалось. Після 6 місяців терапії у 6 з 7 пацієнтів зі стабільним

перебігом ознак поліпшення не було, а в одного пацієнта виявлено прогресування процесу на тлі лікування метотрексатом.

Таблиця 11.2

**Результати терапії метотрексатом хворих на саркоїдоз
з резистентністю до ГКС-терапії (n = 8)**

Результати лікування	Через 3 міс. терапії	Через 6 міс. терапії
Регресія	1	1
Стабілізація	7	6
Прогресування	—	1

Побічних ефектів у 7 пацієнтів не спостерігалось. В однієї пацієнтки спостерігалася виражена загальна слабкість, періодично – діарея.

У 7 пацієнтів з незадовільними результатами лікування був проведений ретроспективний аналіз динаміки захворювання в процесі ГКС-терапії. У 3 пацієнтів патологічні зміни в легенях залишалися стабільними протягом 6 міс. лікування метилпреднізолоном, тобто була відсутня відповідь на ГКС-терапію і в перші 3 місяці лікування, коли препарат застосовувався в досить високій дозі (0,4 мг/кг). Цим пацієнтам подальше лікування метотрексатом було продовжено в комбінації з препаратом першої лінії пентоксифіліном у добовій дозі 1 200 мг.

У 4 пацієнтів після 3 місяців лікування метилпреднізолоном (по 0,4 мг/добу протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози до 0,2 мг/добу до кінця третього місяця) спостерігалася регресія процесу, прогресування настало при переході на підтримувальну дозу (0,1 мг/добу). У зв'язку з цим подальше лікування пацієнтів з початковою позитивною відповіддю на ГКС-терапію проводилося з використанням метотрексату в колишній дозі в комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,2 мг/добу.

Таким чином, у хворих на саркоїдоз органів дихання, резистентних до ГКС, монотерапія метотрексатом у більшості випадків неефективна, що обумовлює необхідність вивчення можливостей комбінованого лікування метотрексатом з іншими препаратами першої лінії.

Нижче наведено опис випадку прогресування саркоїдозу на тлі монотерапії метотрексатом.

Клінічний випадок 3

Анатолій К., 1971 року народження (історія хвороби № 487, амбулаторна карта № 1248) поступив у відділення інтерстиціальних захворювань легень Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України зі скаргами на сухий кашель, що виникає при фізичних навантаженнях, під час співу (співає в церковному хорі). Також турбувала загальна слабкість, підвищена втомлюваність. Зазначені симптоми турбують протягом 1,5–2 місяців, однак до лікаря звернувся тиждень тому. При обстеженні методом рентгенографії органів дихання був запідозрений саркоїдоз органів дихання, і для верифікації діагнозу пацієнт був направлений у НІФП НАМНУ.

У ранньому віці ріс і розвивався нормально, нічим не хворів. Усе життя проживає в сільській місцевості. Ніколи не кури́в. Контактів з виробничими шкідливостями не було. Відомостей в анамнезі про хронічні захворювання органів дихання в родичів немає.

Стан відносно задовільний. Шкірні покриви й видимі слизові чисті, висипу і гіперемії немає. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені.

ЧД – 17 за 1 хвилину. Перкуторний тон – легене́вий. Аускультативно – дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. ЧСС – 74 за 1 хвилину. АТ – 120/80 мм рт. ст. Тони серця ясні, шумів немає. Живіт м'який. Печінка не збільшена. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена. Відзначена виражена гіперкальціємія: концентрація Ca^{2+} в крові – 1,41 ммоль/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання, у середніх відділах обох легень виявлена дрібновузликова дисемінація, спостерігаються окремі більші вузлики в різних сегментах. Безліч збільшених лімфатичних вузлів: парааортальних, паратрахеальних праворуч, біфуркаційних, бронхопульмональних з обох боків. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

Бодіплетизмографія: TLC – 111,0 % від належн., RV – 109,1 %, RV/TLC – 92,3 %, VC – 113,5 %, FEV₁ – 102,8 %, FVC – 106,7 %, FEV₁/FVC – 78,9 %. Порушень структури загальної ємності легень і бронхіальної прохідності не виявлено.

Фібробронхоскопія: відзначається розширення переднього й заднього трикутника біфуркації трахеї, розширення міжчасткової шпори зліва. Висновок – ендоскопічні ознаки збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

ЕКГ: електрична вісь серця не відхилена; правопередсердний ритм 63 за 1 хв.; помірна гіпоксія міокарда.

Огляд окуліста: патології не виявлено.

Хворому встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, уперше виявлений, II стадія, ЛН 0 ст.

У відділенні отримував лікування: дексаметазон по 8 мг внутрішньовенно протягом 7 днів, потім призначений метилпреднізолон у таблетках у дозі 24 мг у першій половині дня в амбулаторних умовах протягом 4 тижнів з подальшим поступовим зниженням дози до 12 мг до кінця 3-го місяця. Також були призначені препарати калію. Рекомендований огляд через 3 місяці.

Через 3 місяці (візит 2) пацієнт приїхав на повторну консультацію в НІФП НАМНУ. Скарг на момент огляду не було. Переносимість терапії хороша: небажаних явищ не відзначав.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5° С. ЧД – 15 за 1 хв. ЧСС – 80 за 1 хв. АТ – 118/82 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП: у порівнянні з попереднім КТ-дослідженням достовірної динаміки процесу не виявлено: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, – групи вузликів (0,2–0,5 см у діаметрі) на тлі посиленого сітчасто деформованого легеневого рисунка. Збільшені розміри внутрішньогрудних лімфатичних вузлів паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної груп. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз II стадія. Без суттєвої динаміки.

Кальцій крові – 1,36 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 98,3 %, FEV₁ – 101,1 %, FVC – 101,7 %, FEV₁/FVC – 81,5 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Пацієнту було рекомендовано продовжити терапію метилпреднізолоном по 12 мг/добу, препарати калію. Повторна консультація в НІФП НАМНУ й КТ ОГП через 3 місяці.

За сімейними обставинами пацієнт не міг приїхати в клініку тривалий період часу, третій візит в клініку не відбувся. Самостійно знизив дозу метилпреднізолону до підтримувальної – 6 мг на добу.

Візит 4 (9 міс.). Пацієнта турбувала підвищена втомлюваність, інших скарг не було. Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6° С. ЧД – 18 за 1 хв. ЧСС – 78 за 1 хв. АТ – 122/80 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 11.6): у порівнянні з КТ-дослідженням на другому візиті – прогресування процесу: білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, збільшення дисемінації на тлі посиленого сітчасто деформованого легеневого рисунка. Зберігається лімфаденопатія середостіння. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів, прогресування.

Кальцій крові – 1,11 ммоль/л.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена.

Бодіплетизмографія: TLC – 96,1 %, RV – 85,8 %, RV/TLC – 83,7 %, VC – 102 %, FEV₁ – 100,6 %, FVC – 102 %, FEV₁/FVC – 75,3 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 86,5 % – у межах норми.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

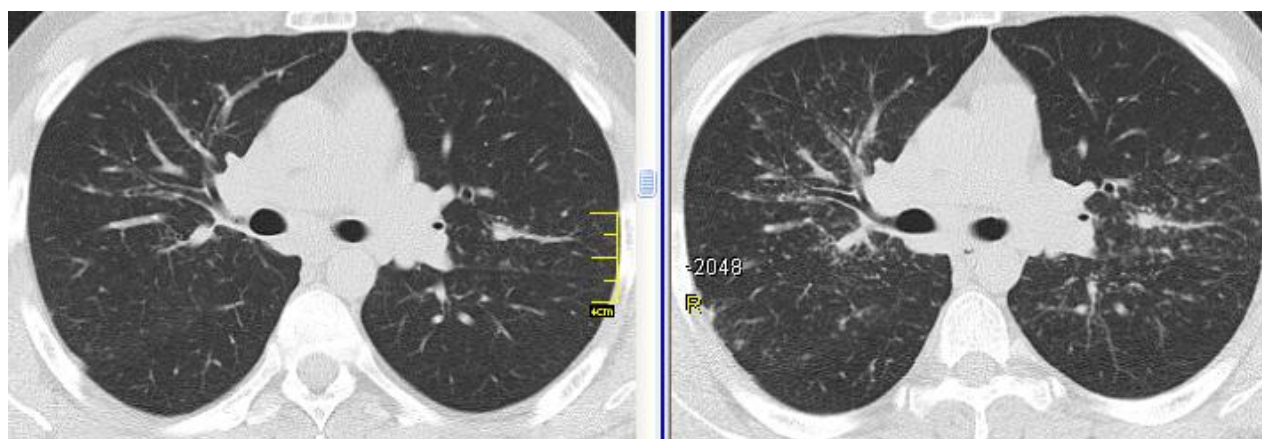


Рис. 11.6. КТ хворого К., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – через 3 міс. лікування метилпреднізолоном в дозі з 24 до 12 мг/добу, праворуч – через 9 міс. від початку ГКС-терапії при зниженні дози до 6 мг/добу: прогресування у вигляді збільшення вузликової дисемінації в легенях

Оскільки на тлі ГКС-терапії відзначається прогресування захворювання, хворому було показано призначення препаратів другого ряду. Був призначений метотрексат у дозі 10 мг/тиждень, фолієва кислота по 5 мг/тиждень, обстеження крові на концентрацію АЛТ і АСТ, креатинін і загальний аналіз крові кожні 4 тижні. Повторна консультація в НІФП НАМНУ й КТ ОГП через 3 міс.

Через 3 місяці пацієнт приїхав на повторну консультацію в НІФП НАМНУ. Скарг на момент огляду не було. Переносимість терапії хороша: небажаних явищ не відзначав. Щомісяця проводив контроль показників функції печінки, нирок, загальний аналіз крові: без відхилень від норми.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7° С. ЧД – 16 за 1 хв. ЧСС – 82 за 1 хв. АТ – 118/76 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

Висновок КТ ОГП: саркоїдоз II стадія. Без суттєвої динаміки.

Кальцій крові – 1,24 ммоль/л.

Спірометрія: VC – 106,1%, FEV₁ – 102,9%, FVC – 110,7%, FEV₁/ FVC – 75,8 %. Відзначається незначне поліпшення функції зовнішнього дихання.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Пацієнту було рекомендовано продовжити терапію метотрексатом у комбінації з фолієвою кислотою в попередньому режимі.

Наступний візит відбувся через 3 місяці. Скарг на момент огляду не було. Переносимість терапії хороша: небажаних явищ не відзначав. Щомісяця проводив контроль показників функції печінки, нирок, загальний аналіз крові: без відхилень від норми.

Об'єктивно: шкіра й видимі слизові оболонки без висипань. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5° С. ЧД – 15 за 1 хв. ЧСС – 80 за 1 хв. АТ – 120/78 мм рт. ст. Дихання везикулярне. Тони серця

ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена, край безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП (рис. 11.7): білатерально в легенях, переважно в середніх відділах, визначаються групи вузликів розмірами 2–4 мм на тлі посиленого сітчасто деформованого легеневого рисунка, за рахунок ущільнення міжчасткових перегородок. Збільшені розміри внутрішньогрудних лімфатичних вузлів паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної груп від 5 до 18 мм у діаметрі. У плевральній порожнині рідини немає. Висновок: саркоїдоз легенів, лімфатичних вузлів, прогресування.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

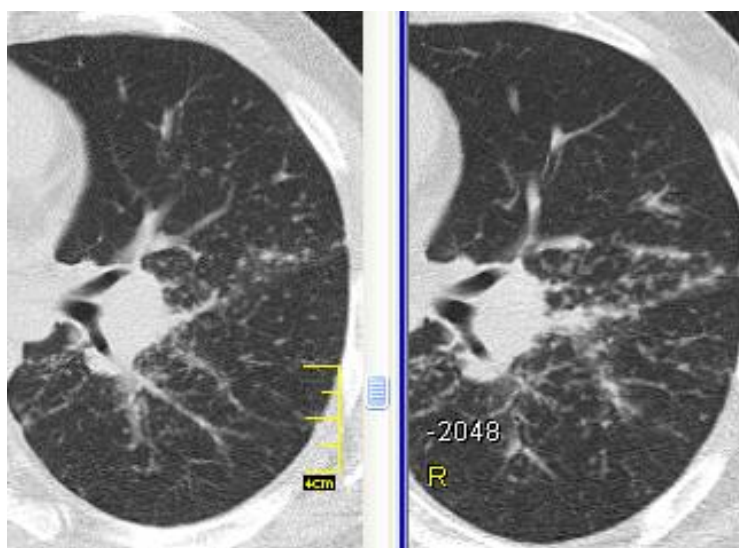


Рис. 11.7. КТ хворого К., саркоїдоз органів дихання II стадії; ліворуч – до лікування метотрексатом, праворуч – через 6 міс. терапії метотрексатом: прогресування процесу у вигляді збільшення вузликової дисемінації в легенях

Таким чином, у пацієнта спостерігається прогресування на тлі монотерапії метотрексатом у дозі 10 мг/тиждень. У зв'язку з тим що у хворого була відсутня відповідь на ГКС-терапію навіть у період застосування повної лікувальної дози (24 мг/добу), як додатковий засіб був призначений

альтернативний препарат – пентоксифілін у дозі 1 200 мг/добу, а доза метотрексату була збільшена до 15 мг/тиждень. Повторна консультація в НІФП НАМНУ і КТ ОГП – через 3 місяці.

11.3. Узагальнення отриманих результатів

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 із серйозними побічними діями ГКС-терапії.

Результати проведеного обмеженого наглядного дослідження з метою вивчення ефективності застосування метотрексату у хворих цих категорій дають змогу зробити наступний висновок.

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.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Гуменюк, Г. Л. Перспективы применения метотрексата при саркоидозе органов дыхания [Текст] / Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского респираторного общества, VII Конгресса пульмонологов Центральной Азии, 25–26 мая 2016. – Ташкент, Узбекистан. – С. 262–263.

2. Гуменюк, Г. Л. Результати застосування метотрексату у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання [Текст] / Г. Л. Гуменюк, Є. О. Меренкова

// Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2016. – Вип. 26. – С. 426–431.

3. 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.

4. 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.

РОЗДІЛ 12

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

Однією з найважливіших проблем ведення хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень є недостатня ефективність лікування й висока частота незадовільних результатів терапії, до яких належать: прогресування на тлі терапії; відсутність позитивної динаміки через 6 міс. лікування; рецидиви; наслідок захворювання у вигляді фіброзу легень [59, 152, 191].

Найбільш несприятливим результатом захворювання є поширений прогресуючий пневмосклероз з розвитком тяжкої респіраторної недостатності (IV стадія саркоїдозу) [22, 162].

Нами раніше був проведений аналіз причин незадовільних результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень (розділ 5). Аналіз якості проведеного лікування показав, що лише в 34 % хворих терапія відповідала рекомендаціям Положення ATS / ERS / WASOG «Statement on Sarcoidosis» (1999) [59].

У вересні 2014 року 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 з ураженням паренхіми легень розроблений на підставі положень протоколу. Разом з тим, з урахуванням результатів досліджень, викладених у розділі 10, в алгоритм включені розширені показання до застосування ГКС-терапії, що буде оформлено у вигляді пропозиції до чергового перегляду протоколу.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

Візит 1

√ Хворі на саркоїдоз II стадії
√ Хворі на саркоїдоз III стадії

ГКС-терапія: метилпреднізолон (МП), 0,4 мг/кг/добу – 1 міс.
з наступним зниженням дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця 3-го міс.

Візит 2
(3 міс.)

Регресія

Стабілізація
(відсутність динаміки)

Прогресування

ГКС: МП –
0,2 мг/кг/добу з
поступовим зниженням
дози до 0,1 мг/кг/добу
до кінця 6-го міс.

ГКС +
гідроксихлорохін (ГХ):
МП 0,2 мг/кг/добу
+ ГХ 200 мг
2 рази/добу
протягом 3 міс.

Відміна ГКС шляхом
поступового
зниження дози
протягом 12 тиж.
Призначення
препаратів другої
лінії – метотрексат
(MTX) по 10 мг/тиж.

Візит 3
(6 міс.)

Регресія

Регресія

Регресія /
стабілізація

ГКС: МП –
0,1 мг/кг/добу
протягом 6 міс.

**Наступні візити
(4 і 5) – через
3 і 6 міс.**

Зниження дози МП
до 0,1 мг/кг/добу,
лікування протягом
6 міс.
Зниження дози ГХ
до 200 мг 1 раз/добу
протягом 3 міс.
**Наступні візити
(4 і 5) – через
3 і 6 міс.**

MTX
по 10 мг/тиж.
протягом 6 міс.

**Наступні візити
(4 і 5) – через
3 і 6 міс.**

Стабілізація

Стабілізація

Подальше
проgresування

ГКС + ГХ:
МП – 0,1 мг/кг/добу,
ГХ – 200 мг
2 рази/добу.
**Візити 4 і 5 – через
3 і 6 міс.**

Відміна ГХ,
зниження дози МП
протягом 12 тиж до
відміни. Призначення
MTX по 10 мг/тиж.
**Візити 4 і 5 – через
3 і 6 міс.**

MTX по 10 мг/тиж.
+ пентоксифілін в
високій дозі
(1200 мг/добу).
**Візити 4 і 5 – через
3 і 6 міс.**

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 в 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 кортикостероїдів, 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 азатіоприн).

Найважливішою умовою успішного лікування хворих є достовірна оцінка динаміки процесу.

12.1. Оцінка динаміки перебігу саркоїдозу

В оцінці стану регресії, стабілізації та прогресування перебігу захворювання клінічні та функціональні критерії є вельми ненадійними, оскільки саркоїдоз зазвичай має малосимптомний перебіг, у більшості випадків без істотних порушень легеневої вентиляції й дифузії. У зв'язку з цим першочергового значення в оцінці перебігу захворювання набуває комп'ютерна томографія органів дихання. При цьому важливу роль відіграє методика аналізу комп'ютерних томограм.

Точна оцінка динаміки процесу в ході лікування потребує одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих у початковому стані й після проведеної терапії. При цьому об'єктом порівняльного аналізу повинні бути ідентичні зрізи. Сучасні робочі станції дають змогу легко і зручно виводити на екран монітора персонального комп'ютера два дослідження одного хворого в динаміці лікування з підбором абсолютно ідентичних зрізів для аналізу [30].

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

Достовірність оцінки динаміки патологічних змін у процесі лікування значно підвищується з використанням методів кількісного аналізу симптомів. Сьогодні у пульмонології успішно застосовуються методи кількісної оцінки суб'єктивних симптомів – різні шкали вимірювання ступеня задишки, якості життя, які використовуються не лише для оцінки ступеня тяжкості захворювання, але й для визначення ефективності лікування хворих.

Серед пульмонологів не виникають суперечки про те, чи поліпшилися у хворого в процесі лікування стан вентиляційної функції й дифузійної здатності легень, газового складу крові, толерантності до фізичного навантаження, тому що висновки за результатами цих досліджень засновані на конкретних цифрах, що виключають будь-які різночитання.

В аналізі даних рентгенографії та комп'ютерної томографії органів дихання методики кількісної оцінки симптомів, як правило, не застосовуються (виняток становить визначення розмірів лімфатичного вузла, порожнини, округлого утворення в легенях та ін.).

При захворюваннях, що спричиняють грубі морфологічні зміни в легенях (пневмонія, туберкульоз), методи їх кількісної оцінки, напевно, і не потрібні, оскільки динаміка патологічних змін у процесі лікування і так очевидна. При інтерстиціальних захворюваннях легень, особливо з короткими термінами виживання хворих, навіть мінімальні зміни симптомів у процесі лікування мають велике значення для визначення подальшої тактики терапії. Достовірна оцінка динаміки симптомів дає змогу прийняти правильне рішення про

продовження або припинення агресивної терапії ГКС і цитотоксичними засобами, поєднаної з високим ризиком розвитку побічних явищ, але разом з тим зберігає в частини хворих єдину можливість продовження життя.

12.2. Динаміка щільності паренхіми легень як об'єктивний критерій оцінки характеру перебігу саркоїдозу

Метод комп'ютерної томографічної денситометрії легень був апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень [25], емфіземі [34, 102], округлих утвореннях легень [31].

Методика визначення щільності паренхіми проста: необхідно вибрати відповідну опцію в меню програми, виділити досліджувану ділянку і поряд з ним миттєво з'являться цифри щільності в одиницях Хаунсфілда (HU) – середня щільність у виділеній ділянці, діапазон від мінімальної до максимальної величини і стандартне відхилення.

Щільність тканин визначається в одиницях (HU) за шкалою, запропонованою Г. Хаунсфілдом. Шкала дає змогу зіставляти коефіцієнти поглинання рентгенівського випромінювання тканин з поглинанням води, коефіцієнт якої прийнятий за «0». Нижня межа шкали відповідає ослабленню рентгенівських променів при проходженні їх у повітрі (–1000 HU), верхня – послабленню в кістках (+1000 HU). Таким чином, щільність паренхіми зменшується, якщо показник денситометрії прагне до –1000 HU.

На рис. 12.1 представлена динаміка результатів КТ у процесі ГКС-терапії пацієнтки К. із саркоїдозом II стадії – значне зменшення прикореневої лімфаденопатії і легеневої дисемінації, зменшення щільності паренхіми у виділеній ділянці.

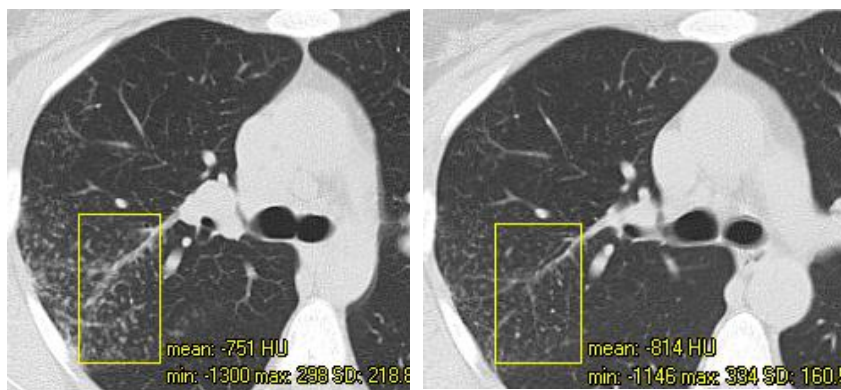


Рис. 12.1. КТ хворої К., саркоїдоз II стадії: ліворуч – до лікування, праворуч – після тримісячної ГКС-терапії; зменшення прикореневої лімфаденопатії і вузликової дисемінації в легенях; щільність паренхіми у виділеній ділянці до лікування – (–751) HU, після лікування – (–814) HU

У даному випадку денситометрію можна було не проводити, оскільки динаміка процесу має явний характер. На рис. 12.2 зміни КТ-даних у процесі лікування не настільки очевидні.

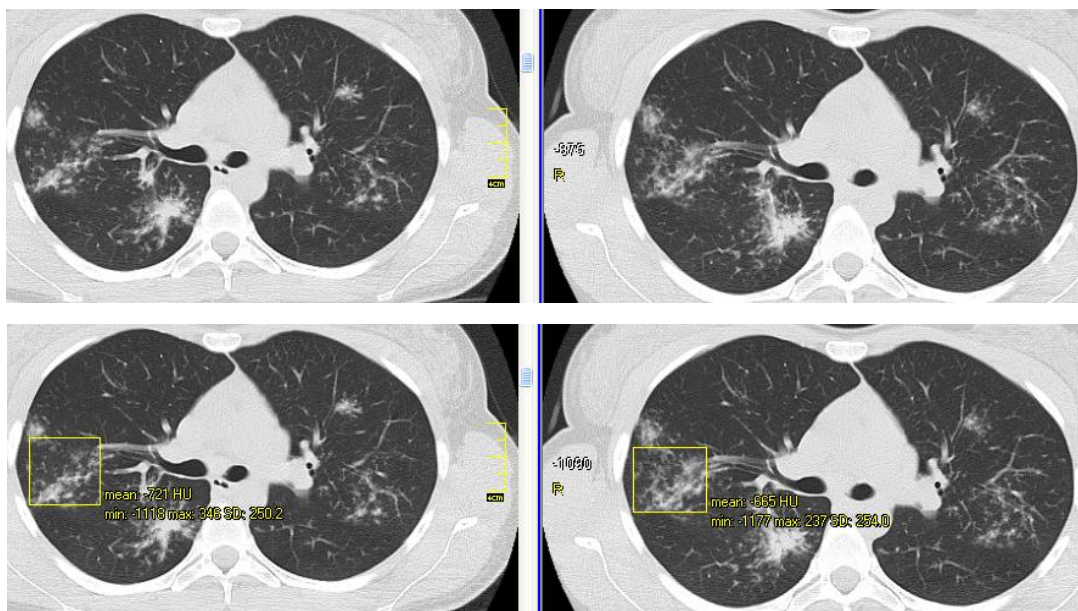


Рис. 12.2. КТ хворої К., саркоїдоз II стадії: зліва – до лікування, справа – після ГКС-терапії протягом 3 міс.; верхня частина рисунка – нечіткі ознаки прогресування процесу в правій легені; нижня частина рисунка – збільшення щільності паренхіми у виділеній ділянці з –721 HU до –665 HU підтверджує негативну динаміку процесу

I, нарешті, існує стадія 0 саркоїдозу органів дихання, коли патологічні зміни в легенях наявні, але при рентгенографії не визначаються. Саркоїдоз 0 стадії виявляється, як правило, випадково при проведенні біопсії легені. Більш того, ці зміни можуть не визначатися й при проведенні КТ, оскільки різноманітні прояви саркоїдозу на КТ (дрібновузликова дисемінація, множинні осередки різних розмірів, ділянки консолидації, нерівномірне («чоткоподібне») потовщення інтерстиціальних структур [45]) є відображенням скупчення гранульом у конгломерати різної величини. Якщо розміри цих скупчень менше 0,5 мм вони, як правило, не ідентифікуються оком.

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

На рис. 12.3 представлені ідентичні зрізи КТ хворої С. із саркоїдозом II стадії через 6 і 12 міс. ГКС-терапії.

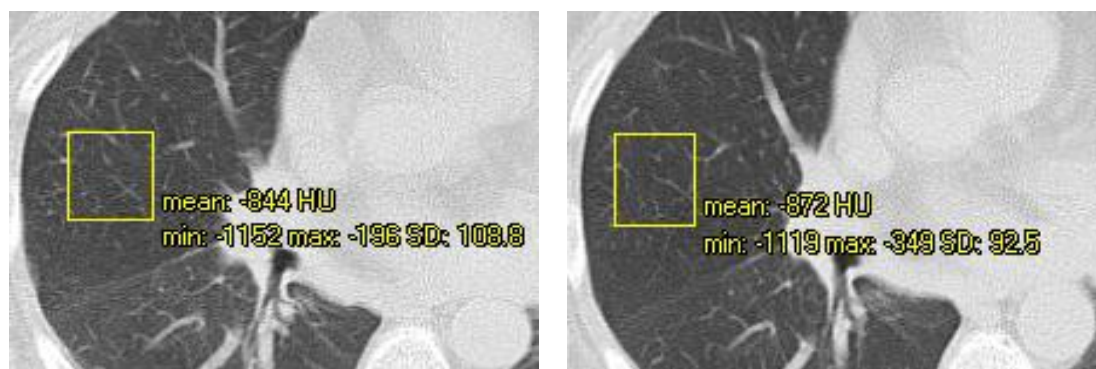


Рис. 12.3. КТ хворої С., саркоїдоз II стадії, через 6 міс. (ліворуч) і 12 міс. (праворуч) ГКС-терапії: суттєво зменшилася щільність паренхіми (з –844 HU до –872 HU)

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

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що денситометрія паренхіми легень є додатковим об'єктивним методом оцінки даних комп'ютерної томографії, що дає змогу більш точно визначити такі варіанти перебігу саркоїдозу, як регресія, стабілізація і прогресування, що відіграє важливу роль для правильного вибору тактики подальшого лікування хворих.

Результати цього розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. 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.

2. 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.

3. Саркоидоз органов дыхания [Текст] / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун, А. И. Ячник, С. И. Лещенко, Я. А. Дзюблик, Е. А. Беренда, О. В. Быченко, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Шадрина, Н. С. Шкуренко ; под ред. В. К. Гаврисюка. – Киев, 2015. – 192 с.

4. Гаврисюк, В. К. Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень [Текст] : інформаційний лист / В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк [та ін.] ; Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. – К. : НІФП НАМНУ, 2015. – 4 с.

5. Пат. 97971 Україна, МПК9 А 61 В 6/03, А 61 К 38/00. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами [Текст] / Гаврисюк В. К., Ячник А. І., Гуменюк Г. Л. [та ін.] ; заявник і власник патенту Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». – № у 201412075 ; заявл. 10.11.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7. – 1 с.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 людей похилого віку [15, 48, 81, 157, 239].

Саркоїдоз здатний вражати всі без винятку органи й системи, у зв'язку з чим проблема його діагностики й 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 [159].

У більшості країн світу саркоїдоз з ураженням паренхіми легень посідає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легенів (ІЗЛ) [255, 220, 125]. Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. [22]. З 70-х років минулого сторіччя спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих [115, 263].

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

Відомості про віддалені результати лікування хворих на саркоїдоз, частоту й причини рецидивів, випадків прогресування на тлі лікування, грубих залишкових змін у легенях представлені в літературі в поодиноких повідомленнях [26, 192], у зв'язку з чим захворювання іноді помилково іменують доброякісним гранулематозом. Разом з тим відомо, що в 5–10 %

випадків саркоїдозу з ураженням паренхіми легень завершується поширеним пневмосклерозом з розвитком тяжкої респіраторної недостатності [22].

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) було прийнято міжнародну угоду з діагностики та лікування саркоїдозу [59]. 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. У даний час багатозрізова КТ за результатом морфологічної діагностики патологічних змін у легенях успішно конкурує з патогістологічними методами. У зв'язку з цим значно зручені й показання для проведення біопсії легені і медіастинальних лімфовузлів при багатьох інтерстиціальних захворюваннях легенів.

У літературі описані КТ-патерни саркоїдозного ураження паренхіми легень [45, 269], 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 з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [238], дотепер немає достовірних даних про її діагностичне й прогностичне значення.

У літературі відсутні відомості про алгоритми діагностики саркоїдозу на різних етапах надання медичної допомоги, потребують розробки й 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. Разом з тим можливості багатозрізової комп'ютерної томографії легенів сьогодні дають змогу досить точно оцінювати динаміку патологічного процесу в легенях, що є передумовою для розробки об'єктивних показань для диференційованого призначення й вибору оптимальних доз і режимів ГКС-терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

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

Враховуючи відсутність надійних критеріїв прогнозування ефективності терапії, актуальною є розробка 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.

У зв'язку з вищевикладеним метою дослідження було вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання, його поширеності, структури й семіотики в Україні, розробка оптимальних алгоритмів 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 імовірні 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 з ураженням паренхіми легень.

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

6. З урахуванням результатів аналізу діагностичних помилок за даними ретроспективного дослідження, характеру і частоти атипових проявів саркоїдозу за даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР) 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 й прогресування саркоїдозу легень із безсимптомним дебютом, результати лікування хворих з 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.

Численні відомості літератури щодо впливу 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). З урахуванням границь 95 % довірчого інтервалу, можна говорити про наявність принаймні помірної сили 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 на саркоїдоз органів дихання та його поширеності в південному (АР Крим) і північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернень по допомогу до медичних закладів та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 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 та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ, отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки Інституту.

В АР Крим показник захворюваності становив 1,08 на 100 тис. дорослого населення, показник поширеності – 4,59 на тис. У Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 тис.) перевищував аналогічний в АР

Крим в 2,4 раза. Поширеність (7,86 на 100 тис.) була вищою, ніж в АР Крим в 1,7 раза.

У зв'язку з тим що кліматичний фактор є одним з визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному та північному регіонах зі значною вірогідністю можна вважати крайніми для областей України. Це дає змогу зробити висновок, що загалом по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить у середньому від 1,1 до 2,6 на 100 тис. дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 тис., що відповідає рівню південноєвропейських країн. 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. Останнє число відбиває поширеність лише зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися по медичну допомогу або були виявлені під час профілактичного рентгенологічного обстеження. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним виліковуванням залишаються поза увагою лікарів.

Проведений аналіз медичних карт 1 776 амбулаторних та стаціонарних хворих, направлених на обстеження та лікування в НІФП НАМНУ за період з 2008 по 2012 р.

Серед обстежених переважали жінки (56,5 %). Серед чоловіків найбільше випадків саркоїдозу спостерігалось 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. Відмічений також досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років і старше, особливо 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 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 – від 0,2 до 0,4 %. Прогресування на тлі лікування, що проводилось, спостерігалось загалом по групі у 44 хворих (2,5 %), переважно в групах з II стадією (4,5 %) та III стадією (4,4 %).

Найчастіше 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, у 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. Частота незадовільних результатів лікування у хворих на саркоїдоз III стадії була в середньому в два рази вищою, ніж у хворих на саркоїдоз II стадії. Враховуючи, що в обох групах хворих захворювання характеризувалося залученням до патологічного процесу паренхіми легень, зазначене розходження в частоті незадовільних результатів лікування обумовило необхідність проведення подальших досліджень.

З метою вивчення найбільш імовірних причин незадовільних результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень та високої частоти випадків неуспішного лікування хворих на саркоїдоз III стадії, обстежено 50 осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання II стадії (25) та III стадії (25) з незадовільними результатами лікування.

При порівняльному аналізі якості лікування хворих на саркоїдоз III і II стадії встановлено, що частота випадків невідповідності проведеної терапії сучасним вимогам була приблизно однаковою в обох групах хворих. Разом з тим, у групі осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, частота й ступінь тяжкості респіраторних симптомів була виражена значно більшою мірою, ніж у пацієнтів 2-ї групи. З найбільшою ймовірністю це обумовлено несвоєчасним початком ГКС-терапії 40 % хворих на саркоїдоз III стадії через помилковий діагноз туберкульозу й тривалий період хіміотерапії.

Результати аналізу КТ в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, свідчили про наявність ознак пневмофіброзу в 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. В осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу II стадії, КТ-ознаки пневмофіброзу спостерігались більш ніж у два рази рідше – у 9 пацієнтів (36 %). У 16 пацієнтів (64 %) були відсутні будь-які патологічні зміни в легенях.

Показники бодіплетизмографії й 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 ймовірністю, є наслідком гранулематозного враження бронхів. У хворих з порушеннями легеневої вентиляції спостерігається зменшення дифузійної здатності легень з розвитком артеріальної гіпоксемії.

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

За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, проведеного в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії, середня 6MWD становила $(76,8 \pm 3,7) \%$ від належної, що вказує на зниження рівня їх 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 поліпшення результатів 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, необхідним є, насамперед, удосконалення диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою виключення помилкових діагнозів туберкульозу. Не менш важливим є своєчасне призначення хворим на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень ГКС-терапії у відповідності зі стандартними вимогами до 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.

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

Найбільш частим симптомом була загальна слабкість у поєднанні з підвищеною втомлюваністю. Друге місце за частотою посіли респіраторні симптоми – кашель, переважно сухий, і задишка. Підвищення температури тіла переважно до субфебрильних цифр спостерігалось майже в кожного шостого хворого (17,8 %).

При фізикальному обстеженні патологічні зміни в легенях, як правило, не визначалися.

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

Підсумовуючи отримані дані можна зробити висновок, що клінічна діагностика саркоїдозу органів дихання становить труднощі, оскільки патогномонічних клінічних симптомів захворювання не існує. Винятком є вузлувата еритема в 11 пацієнтів – серед причин вузлуватої еритеми нині саркоїдоз посідає перше місце.

На відміну від клінічних проявів, КТ-семіотика охоплює високоспецифічні симптоми, до яких належать: двобічна прикоренева лімфаденопатія, 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), ураження паренхіми переважно у верхніх і середніх зонах.

Зазначені класичні КТ-прояви саркоїдозу спостерігалися з досить високою частотою – від 67,1 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91,1 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія). Загалом класичні ознаки в різному поєднанні виявлялися і давали змогу встановити діагноз у 97,2 % хворих.

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

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

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

Помірно виражені 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 відносно рідко (у одного з п'яти пацієнтів), є неспецифічними й у зв'язку з цим не мають значення для діагностики саркоїдозу. Показники легеневої вентиляції і 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.

Таким чином, основне значення в діагностиці саркоїдозу органів дихання має метод комп'ютерної томографії легень.

З нашої точки зору, усі хворі з підозрою на саркоїдоз органів дихання повинні бути обстежені методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ). Це твердження має наступне обґрунтування.

Рентгенографія органів грудної порожнини (РГ ОГП) дає змогу впевнено діагностувати двобічну прикореневу лімфаденопатію (ДПЛ). При цьому слід зазначити, що ДПЛ є найчастішим проявом саркоїдозу і діагностується приблизно в 80 % випадків [136, 110, 144, 269]. За нашими даними, кількість хворих із ДПЛ (I–II стадії саркоїдозу) становить більше 90 %.

Якщо врахувати, що симетрична ДПЛ у хворих з лімфомами спостерігається лише в 3,8 % випадків, при бронхогенній карциномі – в 0,8 %, при злоякісних пухлинах екстраторакальної локалізації – в 0,2 % [272], а диференційна діагностика бронхоаденіту туберкульозної етіології не становить

особливих труднощів, то можна зробити висновок, що рентгенологічний симптомокомплекс ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу.

Примітно, що РГ ОГП дає підставу встановити коректний діагноз з високим ступенем достовірності у 52–76 % хворих на саркоїдоз, а в поєднанні з КТВРЗ – у 78–80 % [95]. Як видно, КТВРЗ зовсім незначно збільшує відсоток випадків з достовірним діагнозом, мабуть, за рахунок хворих без ДПЛ (III стадія саркоїдозу).

Таким чином, РГ дає змогу встановити діагноз саркоїдозу в більшості хворих за рахунок виявлення найбільш частого й патогномонічного симптомокомплексу ДПЛ.

Разом з тим, можливості РГ у діагностиці саркоїдозного ураження паренхіми легень дуже обмежені. Якщо достовірний діагноз саркоїдозу I стадії на підставі клінічних даних і результатів РГ може бути встановлений у 98 % випадків, II стадії – в 89 %, то точність виявлення саркоїдозу III стадії (без ДПЛ) становить лише 52 % [59], а за нашими даними [15] – набагато менший відсоток випадків.

Типовим проявом саркоїдозу є мікровузликівий патерн, при цьому величина вузликів становить у середньому 2–4 мм, їх ідентифікація за допомогою РГ часто неможлива у зв'язку з недостатньою чутливістю методу. У результаті значна частина випадків паренхіматозного ураження не виявляється, що призводить до помилкових рішень при виборі тактики ведення хворих.

Відповідно до міжнародних і вітчизняних стандартів лікування хворих на саркоїдоз [46, 59], глюкокортикостероїди (ГКС) призначаються всім пацієнтам на саркоїдоз III стадії і хворим на саркоїдоз II стадії, які мають клінічні прояви та/або порушення функції зовнішнього дихання. Хворим з I стадією захворювання і пацієнтам з безсимптомним перебігом саркоїдозу II стадії ГКС-терапія не призначається, їм рекомендується повторне обстеження через 3 місяці.

Таким чином, від рентгенолога залежить, чи призначати хворому ГКС-терапію, чи направити під спостереження пульмонолога/терапевта за місцем проживання з розрахунку на спонтанну регресію. Об'єктивний висновок є можливим лише на основі даних КТВРЗ.

На 2-му візиті (через 3 місяці спостереження / лікування) необхідно строго визначити характер перебігу захворювання – регресія, стабілізація, прогресування. При регресії або стабілізації процесу хворому рекомендується подальше спостереження або лікування в режимі зниження дози до підтримувальної протягом наступних 3 місяців. Прогресування у хворих із спочатку безсимптомним перебігом саркоїдозу II стадії обумовлює необхідність призначення ГКС, а прогресування на тлі ГКС-терапії означає резистентність до цієї групи препаратів, що потребує їх скасування та призначення препаратів другої лінії (метотрексат, азатиоприн та ін.).

Для визначення динаміки процесу у хворих на саркоїдоз I стадії досить проведення РГ ОГП. У хворих з паренхіматозним ураженням необхідна КТВРЗ, при цьому визначення характеру перебігу захворювання (регресія, стабілізація, прогресування) можливе лише за наявності вихідних даних, що є ще одним вагомим аргументів на користь необхідності проведення КТВРЗ на першому візиті.

Гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу [240] і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [46, 59]. Разом з тим відомості про частоту гіперкальціємії при саркоїдозі суперечливі. D. G. James et al. [70] провели аналіз публікацій про частоту гіперкальціємії в загальній складності у 3 676 хворих на саркоїдоз з ураженням різних органів і систем – гіперкальціємія виявлялася в 11 % пацієнтів.

З метою вивчення частоти гіперкальціємії при саркоїдозі з ураженням паренхіми легень нами обстежені 153 хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II і III стадії.

У результаті встановлено, що при саркоїдозі органів дихання з ураженням паренхіми легень гіперкальціємія виявляється в середньому у 37 % хворих, при цьому в абсолютної більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня.

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

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

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

Діагноз саркоїдозу I стадії (ізолювана ДПЛ) і II стадії (ДПЛ з ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів, оскільки симптомокомплекс симетричної ДПЛ є найвищою мірою специфічним для саркоїдозу.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у середньому в 40 % хворих, направлених для консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз

дисемінованого туберкульозу легень, і призначають на тривалі терміни антимікобактеріальну терапію.

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 в 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 (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Певні труднощі в диференційній діагностиці саркоїдозу виникають за наявності атипових проявів захворювання.

За нашими даними (розділ 6), атипові прояви саркоїдозу при КТ органів грудної порожнини в групі хворих з ураженням паренхіми спостерігаються з частотою від 0,7 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,5 % («cluster»-симптом – скупчення мікровузликів у вигляді куща або грона). При цьому класичні високоспецифічні симптоми реєструються значно частіше – від 67,1 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91,1 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія). У зв'язку з цим атипові ознаки, як правило, поєднуються з класичними й не створюють особливих труднощів для діагностики. Однак в 2,7 % випадків атипові КТ-симптоми є єдиними проявами захворювання, що обумовлює необхідність застосування методів трансбронхіальної або хірургічної біопсії.

Розроблені ключові критерії диференційної діагностики саркоїдозу I стадії та лімфаденопатій іншого походження.

Слід врахувати, що рентгенологічний симптомокомплекс двобічної прикореневої лімфаденопатії (ДПЛ) є найвищою мірою специфічним для

саркоїдозу. У зв'язку з цим діагноз саркоїдозу I стадії (ізолювана ДПЛ) і II стадії (ДПЛ з ураженням паренхіми легень) не становить особливих труднощів.

Найбільша частота діагностичних помилок спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії (ураження паренхіми без ДПЛ). За нашими даними, у середньому у 40 % хворих, направлених для консультації в протитуберкульозний диспансер, помилково встановлюють діагноз дисемінованого туберкульозу легень і призначають на тривалий час хіміотерапію.

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 в 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 (в середньому у 80–90 % хворих) туберкулінова реакція при саркоїдозі.

Певні труднощі в диференційній діагностиці саркоїдозу виникають за наявності атипових проявів захворювання.

За нашими даними (розділ 6), атипові прояви саркоїдозу при КТ органів грудної порожнини в групі хворих з ураженням паренхіми спостерігаються з частотою від 0,7 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,5 % («cluster»-симптом – скупчення мікровузликів у вигляді куща або грона). При цьому класичні високоспецифічні симптоми реєструються значно частіше – від 67,1 % (перилімфатичний розподіл вузликів) до 91,1 % (двобічна прикоренева лімфаденопатія). У зв'язку з цим атипові ознаки, як правило, поєднуються із класичними й не створюють особливих труднощів для діагностики. Однак в

2,7 % випадків атипові КТ-симптоми є єдиними проявами захворювання, що обумовлює необхідність застосування методів трансбронхіальної або хірургічної біопсії.

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 Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дотепер є предметом дискусії, що обумовлено значною кількістю випадків спонтанної регресії захворювання.

Разом з тим частота спонтанної регресії залежить від стадії саркоїдозу. Так, якщо у хворих з ізольованою прикореневою лімфаденопатією (саркоїдоз I стадії) частота випадків спонтанної регресії досягає 90 %, то при залученні в патологічний процес паренхіми легень спонтанні регресії спостерігаються значно рідше – у 50–60 % хворих на саркоїдоз II стадії й у 10–15 % – III стадії [59, 152].

Не викликає особливих дискусій тактика ведення хворих із синдромом Лефгрена та на саркоїдоз I і III стадії, що рекомендована міжнародними положеннями й вітчизняним протоколом [59, 152, 46]: у лікуванні хворих із синдромом Лефгрена та саркоїдозом I стадії глюкокортикостероїди (ГКС) застосовуються тільки в разі прогресування процесу, хворим на саркоїдоз III стадії ГКС-терапія призначається безпосередньо після встановлення діагнозу, оскільки спонтанні регресії спостерігаються рідко, а захворювання, як правило, проявляється вираженими респіраторними симптомами (кашель, задишка) і характеризується порушеннями функції зовнішнього дихання (ФЗД).

При саркоїдозі II стадії ГКС зазвичай призначають хворим з клінічними симптомами та / або порушеннями ФЗД [22, 46, 29, 81, 152, 158]. Таким чином, наявність клінічних симптомів, порушень легеневої вентиляції і дифузії є

визначальною у виборі тактики лікування. Разом з тим, відомості про частоту й характер клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень представлені в літературі в поодиноких публікаціях.

Нами вивчена частота клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень у 146 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання (респіраторні симптоми, порушення фізичної активності) були відсутні у 33 хворих, тобто за даним критерієм ГКС-терапія цим пацієнтам не показана. У чотирьох з них виявлено порушення вентиляційної функції легень, в одному випадку діагностовано саркоїдоз серця – повна атріовентрикулярна блокада, а у 13 з решти 28 пацієнтів була виявлена гіперкальціємія.

У результаті лише в 15 зі 146 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (10,2 %) були відсутні показання до призначення ГКС-терапії.

Таким чином, в абсолютної більшості хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (90 %) є показання до призначення ГКС-терапії (клінічні прояви та / або порушення функції зовнішнього дихання, гіперкальціємія).

Хворим із безсимптомним початком захворювання, незалежно від ступеня ураження легенів, ГКС на першому візиті не призначають з розрахунку на спонтанну регресію. При цьому добре відомо, що ознаки регресії виявляться лише в половини хворих, а іншій половині пацієнтів через 3 міс. буде призначена ГКС-терапія з приводу прогресування або через 6 міс. – у зв'язку з відсутністю динаміки.

Щоб відповісти на питання, наскільки виправдана подібна вичікувальна тактика ведення хворих, нами проведений порівняльний аналіз результатів тримісячного спостереження за пацієнтами із саркоїдозом II стадії з безсимптомним дебютом захворювання і результатів тримісячної ГКС-терапії хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами.

У хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним початком захворювання через 3 міс. спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія спостерігалася лише в 43,8 % пацієнтів, у 31,2 % випадків змін у динаміці процесу не було, а у 25,0 % хворих відзначалося прогресування саркоїдозу.

У хворих на саркоїдоз II стадії з клінічними проявами та/або порушеннями легеневої вентиляції і дифузії після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія захворювання була досягнута у більшості пацієнтів (87,5 %), у 12,5 % хворих відзначалася стабілізація процесу, в жодному випадку не було виявлено прогресування захворювання.

На відміну від хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу, у хворих з клінічними проявами спостерігалось достовірне зменшення щільності паренхіми за даними комп'ютерної томографічної денситометрії, що є об'єктивним підтвердженням результатів візуальної оцінки динаміки процесу, що свідчать про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

Отримані нами відомості про частоту спонтанної регресії саркоїдозу II стадії з безсимптомним дебютом захворювання узгоджуються з даними, наведеними в міжнародних угодах з ведення хворих на саркоїдоз органів дихання – регресія процесу без застосування медикаментозного лікування настає в середньому у 50 % хворих [59, 152]. Застосування ГКС у лікуванні цих хворих, безсумнівно, збільшить темпи регресії, але разом з тим ГКС-терапія пов'язана з побічними ефектами препаратів. Крім того, низка авторів розглядає ГКС-терапію як один з факторів ризику рецидивів саркоїдозу.

Отже, побічні ефекти й ризик рецидивів висуваються як основні аргументи на користь вичікувальної тактики ведення хворих на саркоїдоз II стадії без клінічних проявів (спочатку спостереження, а вже у разі необхідності – лікування). Дозволимо собі не погодитися з цією аргументацією.

Побічні ефекти ГКС-терапії з використанням середніх доз у початковому періоді й низьких доз для підтримувальної терапії спостерігають, переважно, у хворих похилого віку, які мають супутні захворювання – цукровий діабет,

остеопороз, артеріальну гіпертензію та ін. А вікова медіана хворих на саркоїдоз – 30–35 років. Досвід авторів з ведення більш ніж 200 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень дозволяє стверджувати, що ГКС-терапія при цьому захворюванні характеризується цілком задовільною переносимістю (на відміну, наприклад, від ідіопатичного легеневого фіброзу, на який страждають особи похилого та старечого віку).

У 1997 році J. T. Gottlieb і співавт. [192] опублікували статтю, в якій виклали результати спостереження 337 хворих з різними стадіями саркоїдозу протягом 4 років. Автори встановили більшу частоту рецидивів у хворих, лікування яких включало ГКС, у порівнянні з пацієнтами, які не приймали препарати. При цьому дослідники знайшли розумне пояснення цьому факту, а саме: ГКС були призначені спочатку більш тяжким хворим, які мають вищий ризик рецидивів (як відомо, у хворих на саркоїдоз I стадії рецидиви спостерігаються рідко). Але разом з тим автори не виключили можливість того, що ГКС можуть сприяти збільшенню ризику рецидивів.

Незважаючи на те, що методологія цього спостережного дослідження не витримує критики (насамперед, групи порівняння були неоднорідними за стадіями захворювання), навіть у сучасній літературі [193] ГКС-терапію іноді відносять до факторів ризику рецидивів, дивним чином посиляючись на вищезгадану статтю.

Коли ми вибираємо вичікувальну тактику ведення хворих на саркоїдоз II стадії з розрахунку на спонтанну регресію, то повинні усвідомлювати, що бажану регресію через 3 міс. спостереження ми отримаємо менш ніж у половини хворих, у кожного третього хворого позитивної динаміки перебігу процесу не відбудеться, а в кожного четвертого хворого спостерігатиметься прогресування процесу, яке потребуватиме ГКС-терапії, але вже в гірших стартових умовах.

Таким чином, ми свідомо прирікаємо кожного четвертого пацієнта на тяжчий перебіг хвороби, що, мабуть, потребує етичної оцінки.

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

У Положенні «Statement on Sarcoidosis» [59] 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 в 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 строків, безсумнівно, знижує об'єктивність оцінки ефективності ГКС-терапії.

З нашої точки зору, 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 такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона становила 0,2 мг/кг. Через 3 місяці від початку лікування проводиться оцінка його ефективності. При позитивній динаміці клінічних та рентгенологічних даних дозу препарату поступово знижують до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, протягом наступних 6 місяців дозу залишають 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 [81, 234]. 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 із серйозними побічними діями ГКС-терапії [46].

У випадках резистентності, наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких посідають імуносупресанти – метотрексат, азатиоприн і лефлуномід [46]. Роботи щодо вивчення імуносупресантів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання нечисленні, проведено тільки одне рандомізоване дослідження ефективності метотрексату на нечисленній групі хворих (24 особи) [74].

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: першу (12 осіб) склали хворі з наявністю протипоказань до призначення ГКС, а також пацієнти, у яких розвинулися виражені побічні ефекти ГКС-терапії; другу 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.

У результаті встановлено, що у хворих з наявністю протипоказань до лікування ГКС або із серйозними побічними діями ГКС-терапії лікування метотрексатом у дозі 10 мг/тиж., 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.

В оцінці стану регресії, стабілізації та прогресування перебігу захворювання клінічні та функціональні критерії є вельми ненадійними,

оскільки саркоїдоз зазвичай має малосимптомний перебіг, у більшості випадків без істотних порушень легеневої вентиляції і дифузії. З метою підвищення об'єктивності оцінки динаміки перебігу захворювання нами був апробований метод комп'ютерної томографічної денситометрії паренхіми легень. У результаті встановлено, що 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.

На основі об'єктивних КТ-критеріїв оцінки варіантів перебігу саркоїдозу (регресія, стабілізація, прогресування) з використанням методу денситометрії паренхіми легень, урахування 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.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи видається досягнутою, а саме: вивчена захворюваність на саркоїдоз органів дихання, його поширеність, структура і семіотика в Україні, розроблено оптимальні алгоритми виявлення та лікування хворих.

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 вкрай рідко. І 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 в середньому 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 %, випадки фіброзу в легенях після лікування – у 30,4 %.

4. В осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, у порівнянні з особами,вилікуваними від саркоїдозу II стадії, удвічі частіше визначаються залишкові

зміни в легенях у вигляді пневмофіброзу, який у більшості пацієнтів має поширений характер. У 40 % осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу органів дихання III стадії, спостерігаються порушення вентиляційної функції і дифузійної здатності легень з ознаками гіпоксемії – втричі 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: лише в 34 % хворих терапія відповідала сучасним вимогам, 20 % хворих з респіраторними симптомами не отримували ніякого лікування, у 14 % випадків ГКС були 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 й ступінь гіперкальціємії не залежать від щільності дисемінації, характеру динаміки перебігу захворювання, залишаючись 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 і 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 в задніх сегментах при туберкульозі; позитивна реакція на туберкулін у хворих на туберкульоз і зазвичай негативна (в середньому 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 Міністерства охорони здоров'я 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 у 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, урахування 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 сумісних клінічних симптомів, функціональних, лабораторних показників і високоспецифічних радіологічних ознак. Алгоритм розроблений для закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги й включений до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

2. У диференційній діагностиці дисемінованого туберкульозу легенів 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 легенів і нерівномірні, з перифокальним запаленням вогнищеві висипання переважно в задніх сегментах при туберкульозі; позитивну чи різко позитивну реакцію на туберкулін 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 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 після 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 з 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранова, О. П. Патогенез саркоидоза [Текст] / О. П. Баранова, Т. П. Сесь, М. М. Илькович // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 80–87.
2. Богородская, Е. М. Два варианта нарушений механики дыхания у больных саркоидозом легких [Текст] / Е. М. Богородская // 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. – Реф. № XLIII.1. – С. 225.
3. Борисов, С. Е. Лечение саркоидоза [Текст] / С. Е. Борисов, Е. А. Купавцева // Сб. науч. трудов, посвящённый 80-летию института. – М. : НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, 1998. – С. 62–68.
4. Борисов, С. Е. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов) [Текст] / С. Е. Борисов, И. П. Соловьева, В. П. Ефимьевский. – Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 6. – С. 51–64.
5. Борисов, С. Е. История учения о саркоидозе [Текст] / С. Е. Борисов, А. А. Визель // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 13–30.
6. Бородина, Г. Л. Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь [Текст] / Г. Л. Бородина // Туберкулёз сегодня : материалы VII российского съезда фтизиатров. – М. : Издательство БИНОМ, 2003. – С. 340.
7. Бородина, Г. Л. Кортикостероиды в лечении саркоидоза органов дыхания [Текст] / Г. Л. Бородина // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 13–16.
8. Визель, А. А. Саркоидоз [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология: национальное руководство под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Media, 2009. – С. 681–695.
9. Визель, А. А. Саркоидоз : обзор работ последних лет [Текст] / А. А. Визель // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 83–89.

10. Визель, А. А. Возможные причины возникновения саркоидоза [Текст] / А. А. Визель, М. М. Илькович // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 51–65.
11. Визель, А. А. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза [Текст] / А. А. Визель, И. Н. Сафин, А. Г. Скрипина // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 88–97.
12. Волкова, К. И. Диффузия газов и перфузия в легких при саркоидозе, выявляемая сканированием [Текст] / К. И. Волкова, С. С. Колосов // Клинич. мед. – 1976. – № 3. – С. 87–91.
13. Воронков, Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность : пособие для кардиологов в таблицах и схемах [Текст] / Л. Г. Воронков // Киев : ТОВ «Инфо-Ф», 2002. – 136 с.
14. 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.
15. Гаврисюк, В. К. Саркоидоз органов дыхания : эпидемиология, структура больных, результаты лечения [Текст] / В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова // Укр. терапевт. журнал. – 2014. – № 2. – С. 95–100.
16. Дауров, Б. И. Проблемы реактивации саркоидоза : причины и возможные пути ее решения [Текст] / Б. И. Дауров // Пульмонология. 2002 : прилож. 12-й Нац. Конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме. Реф. № XLIV. – С. 255.
17. Дауров, Б. И. Саркоидоз [Текст] / Б. И. Дауров. – М. : Оверлей, 2006. – 264. с.
18. Диспансерное наблюдение больных саркоидозом [Текст] / Н. С. Тюхтин [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2002. – № 10. – С. 14–18.

19. 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.
20. Дмитриева, Л. И. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания [Текст] / Л. И. Дмитриева, А. Т. Сигаев, Р. Г. Романов // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 56–61.
21. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 : [Электронный ресурс] / Компания Эвиденс. – Режим доступа : <http://www.therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>.
22. Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей [Текст] / под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – Санкт-Петербург : Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
23. Интерстициальные болезни легких : практическое руководство [Текст] / под ред. Н. А. Мухина. – М. : Литтерра, 2007. – 432 с.
24. Класифікація хронічної серцевої недостатності : рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності [Текст] / Київ, 2006. – 20 с.
25. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких [Текст] / А. Ю. Васильев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
26. Костина, З. И. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания [Текст] / З. И. Костина, Н. А. Браженко, Р. Н. Насорина // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 3. – С. 34–37.
27. Костина, З. И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности лечения больных с рецидивирующими формами саркоидоза органов дыхания [Текст] / З. И. Костина, Н. А. Браженко, Е. В. Герасимова // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 3. – С. 37–42.

28. 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.

29. Лечение саркоидоза [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 349–359.

30. Линник, Н. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиопульмонологии : стандартизация исследования и программное обеспечение [Текст] / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 3. – С. 65–69.

31. Лобанов, М. Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических параметров [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Лобанов Михаил Николаевич : Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2013. – 22 с.

32. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление [Текст] / Д. Н. Маянский. – М. : Медицина, 1991. – 272 с.

33. Значение бронхоспазма в развитии бронхиальной обструкции при заболеваниях лёгких [Текст] / В. Б. Нефедов [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 37–40.

34. Нечаев, В. И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких [Текст] / В. И. Нечаев // Пульмонология. – 2000. – № 2. – С. 46–50.

35. 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.

36. 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 : сб. резюме. – Реф. № 445. – С. 122.

37. Озерова, Л. В. Саркоидоз : диагностика, клиника, течение и лечение [Текст] / Л. В. Озерова // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 4. – С. 51–54.
38. Поддубный, А. Ф. Клинико-рентгенологические проявления внутригрудных форм саркоидоза [Текст] / А. Ф. Поддубный, Л. Н. Ерохина // Пробл. туберкулеза. – 1982. – № 4. – С. 70–72.
39. Самцов, А. В. Саркоидоз [Текст] / А. В. Самцов, М. М. Илькович, Н. С. Потекаев. – Санкт-Петербург : «Невский диалект», 2001. – 158 с.
40. Саркоїдоз. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : [Електронний ресурс] / Мультидисциплінарна робоча група. – Режим доступу : [http : // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html).
41. Саркоидоз [Текст] / под ред. А. А. Визеля ; серия монографий Российского респираторного общества ; гл. ред. серии А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2010. – 416 с.
42. Сенкевич, Н. Ю. Четыре вопроса о качестве жизни [Текст] / Н. Ю. Сенкевич, Ф. М. Ханова, К. В. Сафрыгин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – № 4. – С. 26–28.
43. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике из ведения (мультицентровый анализ) [Текст] / И. Ю. Визель [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 29–33.
44. 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 – М., 1988. – С. 19–27.
45. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика саркоидоза [Текст] / И. Е. Тюрин, И. А. Соколина, А. А. Визель // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 98–120.
46. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] : наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014. – Київ, 2014. –

49 с.

47. 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.

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

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

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

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

52. Шмелев, Е. И. Дифференциальная диагностика саркоидоза [Текст] / Е. И. Шмелев // Саркоидоз / под ред. А. А. Визеля. – М. : Атмосфера, 2010. – С. 312–321.

53. Яременко, О. Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение [Текст] / О. Б. Яременко // Укр. ревматол. журн. – 2002. – № 3 (9). – С. 20–26.

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

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

56. 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. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 20.

57. Airflow limitation in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis [Text] / D. Ionita [et al.] // Europ. Resp. J. – 2002. – Vol. 20. – Suppl. 38. – P. 299s.

58. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis : outcome with treatment [Text] / E. Lavergne [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 116. – P. 1194–1199.

59. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) Statement on Sarcoidosis [Text] / G. W. Hunninghake [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 736–755.

60. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646–664.

61. Amoli, K. Sarcoidosis in Iran, a Study of 253 cases [Text] / K. Amoli // Abstract book of 7th WASOG Congress. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 21.

62. An exploration of coping strategies and quality of life in sarcoidosis patients [Text] / M. Moffat [et al.] // Europ. Resp. J. – 2008. – Vol. 32, Suppl. 52. – P. 3449.

63. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians [Text] / M. Tahir [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 106–112.

64. 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.

65. Aspecific bronchial hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis [Text] / S. Marcias [et al.] // Sarcoidosis. – 1994. – Vol. 11. – P. 118–122.

66. Association of angiotensin-converting enzyme/DD genotype with sarcoidosis susceptibility in Slovenian patients [Text] / B. Salobir [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. CR538–542.

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

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

69. Atypical distribution of small nodules on High resolution CT studies : patterns and differentials [Text] / E. Marchiori [et al.] // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105. – P. 1263–1267.

70. A worldwide view of sarcoidosis [Text] / D. G. James [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1975. – Vol. 278. – P. 321–334.

71. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis [Text] / Y. Pacheco [et al.] // Sarcoidosis. – 1985. – Vol. 2. – P. 107.

72. Bargagli, E. Markers of inflammation in sarcoidosis : blood, urine, BAL, sputum, and exhaled [Text] / E. Bargagli, A. Mazzi, P. Rottoli // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 445–458.

73. Baughman, R. P. Sarcoidosis : is therapy effective? [Text] / R. P. Baughman, O. P. Sharma, J. P. Lynch 3rd // Semin. Respir. Infect. – 1998. – Vol. 13. – P. 255–273.

74. Baughman, R. P. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis : results of double blind, randomized trial [Text] / R. P. Baugman, D. B. Winget, E. E. Lower // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2000. – Vol. 17. – P. 60–66.

75. Baughman, R. P. Tumor necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy [Text] / R. P. Baughman, M. Iannuzzi // BioDrug. – 2003. – Vol. 17. – P. 425–431.

76. Baughman, R. P. Pulmonary sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman // Clin. Chest Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 521–532.

77. Baughman, R. P. Lefludomide for chronic sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, E. E. Lower // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 43–48.

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

79. 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.

80. 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.

81. Baughman, R. P. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. Drent ; M. A. Judson Editor // *Pulmonary sarcoidosis.* – Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 41–64.

82. Besnier, E. Lupus pernio de la face : synovites funguesues (scrofulo-tuberculeuses) synetriques des extremities superieures [Text] / E. Besnier // *Ann. Dermatol. Syphiligr.* – 1899. – Vol. 10. – P. 33–36.

83. Boeck, C. Multiple benign sarcoid of the skin [Text] / C. Boeck // *J. Cutan. Genitourinary Dis.* – 1899. – Vol. 17. – P. 543–550.

84. Bone mineral density and vitamin D in patients with sarcoidosis [Text] / K. Hamada [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 219–223.

85. Bratkovskis, M. Epidemiology of Sarcoidosis and Tuberculosis in Latvia, common parallels [Text] / M. Bratkovskis, I. Barzdina, M. Melgaile // *Abstract book of 7th WASOG Congress.* – Stockholm, 2002. – Abstr. № 19.

86. British Thoracic Society Sarcoidosis study : effects of long term corticosteroid treatment [Text] / G. J. Gibson [et al.] // *Thoracs.* – 1996. – Vol. 51. – P. 238–247.

87. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis [Text] / R. H. Winterbauer [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol. 104. – P. 352–361.

88. Bunting, P. S. Diagnostic aspects of angiotensin-converting enzyme in pulmonary sarcoidosis [Text] / P. S. Bunting, J. P. Szalai, M. Katic // Clin. Biochem. – 1987. – Vol. 20. – P. 213–219.

89. Burgers, J. A. Severe progressive obstructive lung function on sarcoidosis [Text] / J. A. Burgers, S. F. Melissant, J. Lammers // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, Suppl. 25. – P. 248s.

90. 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. – Vol. 31, № 4. – P. 474–484.

91. 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.

92. Buttgereit, F. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens : current questions and tentative answers in rheumatology [Text] / F. Buttgereit, J. A. P. da Silva, M. Boers // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 718–722.

93. 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.

94. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis: a report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association [Text] / Tubercle. – 1967. – Vol. 48. – P. 257–272.

95. Chronic diffuse infiltrative lung disease : determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis [Text] / P. Grenier [et al.] // Radiology. – 1994. – Vol. 191. – P. 383–390.

96. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, № 10. – P. 1885–1889.

97. 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 [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1998. – Vol. 15, № 2. – P. 178–182.

98. Clinical patterns of diffuse parenchymal lung disease in Kuwait: a prospective study [Text] / A. Abul [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2004. – Vol. 13, № 2. – P. 78–83.

99. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study [Text] / R. M. Wirsberger [et al.] // *Neth. J. Med.* – 1998. – Vol. 53, № 2. – P. 53–60.

100. Clinical, radiographic, and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis [Text] / W. G. Barros [et al.] // *Respiration.* – 2004. – Vol. 71. – P. 367–373.

101. 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.

102. Comparison of Computed Density and Macroscopic Morphometry in Pulmonary Emphysema [Text] / Gevenois P. A. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 152. – P. 653–657.

103. 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.

104. 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.

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

106. Costabel, U. Diagnostic approach to sarcoidosis [Text] / U. Costabel, J. Guzman, M. Drent // European Respiratory Monograph. – ERS Journal Ltd, 2005. – P. 259–264.
107. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) [Text] / A. E. Voloudaki [et al.] // Acta Radiol. – 1996. – Vol. 37. – P. 889–892.
108. CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis [Text] / K. Nishimura [et al.] // Semin. Ultrasound CT MR. – 1995. – Vol. 16. – P. 361–370.
109. CT findings in severe thoracic sarcoidosis [Text] / A. S. Hennebicque [et al.] // Eur. Radiol. – 2005. – Vol. 15. – P. 23–30.
110. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy [Text] / H. Niimi [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1996. – Vol. 20. – P. 305–308.
111. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis : a review [Text] / S. H. Beegle [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Vol. 7. – P. 325–338.
112. Dev, S. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis [Text] / S. Dev, R. M. McCallum, G. J. Jaffe // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 111–118.
113. Djuric, B. Sarcoidosis in Eastern Europe [Text] / B. Djuric // Sarcoidosis. – 1985. – Vol. 2, № 1. – P. 35–37.
114. Drent, M. Sarcoidosis : benefits of a multidisciplinary approach [Text] / M. Drent // Eur. J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 217–220.
115. 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.
116. 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.

117. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis [Text] / D. H. Sahoo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 1145–1150.

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

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

120. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study [Text] / A. F. Shorr [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 120. – P. 109–114.

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

122. Epidemiological Characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil [Text] / V. Lemos-Silva [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 438–445.

123. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis [Text] / B. Musellim [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 907–912.

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

125. Epidemiology of interstitial lung diseases [Text] / D. Valeyre [et al.] // *Presse Med.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 53–59.

126. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece [Text] / A. Karakatsani [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103, № 8. – P. 1122–1129.

127. Epidemiology of sarcoidosis in Japan [Text] / T. Morimoto [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 372–379.

128. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis [Text] / J. Mana [et al.] // *Thorax.* – 1995. – Vol. 50. – P. 1264–1266.

129. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents [Text] / B. A. Rybicki [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153, № 2. – P. 188–193.
130. Familial sarcoidosis. Apropos of 22 families [Text] / X. Nassif [et al.] // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 1985. – Vol. 136, № 8. – P. 611–614.
131. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan – a comparative study [Text] / A. Pietinalho [et al.] // *Respir. Med.* – 1999. – Vol. 93, № 6. – P. 408–412.
132. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review [Текст] / W. P. De Kleijn [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 499–506.
133. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients [Текст] / H. J. Mihielsen [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 989–994.
134. Fatigue in Sarcoidosis : detection and Treatment [Текст] / V. Vučinić [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* – 2012. – Vol. 140. – P. 104–110.
135. Functional diagnosis of pulmonary sarcoidosis [Text] / V. Bicanic [et al.] // *Plucne Bolesti*. – 1989. – Vol. 41. – P. 18–21.
136. Gawne-Cain, M. L. The patter and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis : a CT study [Text] / M. L. Gawne-Cain, D. M. Hansell // *Clin. Radiol.* – 1996. – Vol. 51. – P. 263–267.
137. Gerce, A. K. The immunology of sarcoidosis [Text] / A. K. Gerce, G. Hunninghake // *Clin. Chest Med.* – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 379–390.
138. Gillman, A. Sarcoidosis in Australia [Text] / A. Gillman, C. Streinfort // *Intern. Med.* – 2007. – Vol. 37, № 6. – P. 356–359.
139. 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.
140. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population [Text] / N. J. Brennan [et al.] // *Thorax*. – 1984. – Vol. 39, № 1. – P. 14–18.

141. HLA-DRB1*1101 : a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites [Text] / M. D. Rossman [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 720–735.

142. 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.

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

144. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function [Text] / H. Nunes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40. – P. 750–765.

145. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population [Текст] / E. Hoitsma [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2003. – Vol. 20. – P. 33–39.

146. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK [Text] / J. Gribbin [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 980–985.

147. Inflammatory profile and response to anti-TNF therapy in patients with chronic pulmonary sarcoidosis [Text] / M. J. Loza [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 931–939.

148. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement [Text] / R. P. Baughman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 795.

149. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow-up study [Text] / K. Hostettler [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 52.

150. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis [Text] / M. Sodhi [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103, № 2. – P. 268–273.

151. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline : comparison with dexamethasone [Text] / Z. Tong [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1526–1532.

152. 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.

153. Interstitial lung disease [Text] / K. M. Antoniou [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2014. – Vol. 23. – P. 40–54.

154. Israel, H. L. Cortisone treatment of sarcoidosis: Experience with Thirty-six cases [Text] / H. L. Israel, M. Sones, D. Harrell // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1954. – Vol. 156. – P. 461–466.

155. Is tobacco smoking protective for sarcoidosis? A case-control study from North India [Text] / D. Gupta [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 19–26.

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

157. Judson, M. A. The treatment of pulmonary sarcoidosis [Text] / M. A. Judson // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, № 10. – P. 1351–1361.

158. Judson, M. A. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States [Text] / M. A. Judson, A. D. Boan, D. T. Lackland // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2012. – Vol. 29. – P. 119–127.

159. Judson, M. A. Pulmonary sarcoidosis : a Guide for the practicing clinician [Text] / M. A. Judson. // Pulmonary sarcoidosis : a Guide for the practicing clinician ; M. A. Judson Editor – Humana Press, brand of Springer, 2014. – 222 p.
160. Judson, M. A. The Diagnosis of Sarcoidosis [Text] / M. A. Judson // Pulmonary sarcoidosis : a Guide for the practicing clinician ; M. A. Judson Editor. – Humana Press, brand of Springer, 2014. – P. 1–18.
161. 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.
162. King, C. S. Treatment of sarcoidosis [Text] / C. S. King, W. Kelly // Dis. Mon. – 2009. – Vol. 55. – P. 704–718.
163. Kirks, D. R. Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150 patients [Text] / D. R. Kirks, V. D. McCormick, R. H. Greenspan // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. – 1973. – Vol. 117. – P. 777–786.
164. Kirsten, D. Sarcoidosis in Germany. Analysis of a questionnaire survey in 1992 of patients of the German Sarcoidosis Group [Text] / D. Kirsten // Pneumologie. – 1995. – Vol. 49, № 6. – P. 378–382.
165. Kolek, V. Epidemiological study on sarcoidosis in Moravia and Silesia [Text] / V. Kolek // Sarcoidosis. – 1994. – Vol. 11, № 2. – P. 110–112.
166. 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.
167. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis : «sarcoid galaxy» sign [Text] / M. Nakatsu [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2002. – Vol. 178. – P. 1389–1393.
168. 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.

169. 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.

170. Löfgren, S. Erytema nodosum : studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases [Text] / S. Löfgren // *Acta Med. Scand.* – 1946. – Vol. 124. – P. 1–197.

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

172. Lower, E. E. The use of low dose of methotrexate in refractory sarcoidosis [Text] / E. E. Lower, R. P. Baughman // *Am. J. Med. Sci.* – 1990. – Vol. 299. – P. 153–157.

173. Lower, E. E. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis [Text] / E. E. Lower, R. P. Baughman // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155. – P. 846–851.

174. Lung function disturbances in 1084 sarcoidosis patients; which type of ventilator impairment is the most common? [Text] / P. W. Boros [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – Suppl. 50. – Ref. 737.

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

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

177. Management of ocular sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2012. – Vol. 29. – P. 26–33.

178. 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.

179. Martenstein, H. Knochveränderungen bei lupus pernio [Text] / H. Martenstein // Zentralb. Haut. Geschlechtskrankh. – 1923. – Vol. 7. – P. 308.
180. Mediastinal transthoracic needle and core biopsy : Should it replace medianoscopy? [Text] / J. B. Zwisghenberger [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1165–1170.
181. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis [Text] / A. D. Vorselaars [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 805–812.
182. 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.
183. Milman, N. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1082. Epidemiology and clinical picture [Text] / N. Milman, O. Selroos // Sarcoidosis. – 1990. – Vol. 7, № 1. – P. 50–57.
184. Moller, D. R. Etiology of sarcoidosis [Text] / D. R. Moller // Clin. Chest Med. – 1977. – Vol. 18, № 4. – P. 695–706.
185. Moller, D. R. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis [Text] / D. R. Moller, J. D. Forman, M. C. Liu // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 4952–4960.
186. 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.
187. Morgenthau, A. S. Recent advances in sarcoidosis [Text] / A. S. Morgenthau, M. C. Iannuzzi // Chest. – 2011. – Vol. 139. – P. 174–182.
188. 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.
189. 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 [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. –

2013. – Vol. 19. – P. 545–561.

190. 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.

191. Neville, E. Prognostic factors predicting outcome of sarcoidosis : an analysis of 818 patients [Text] / E. Neville, A. N. Walker, D. G. James // Quarterly Journal of Medicine. – 1983. – Vol. 52. – P. 525–533.

192. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy [Text] / J. E. Gottlieb [et al.] // Chest. – 1997. – Vol. 111, № 3. – P. 623–631.

193. Panselinas, E. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis [Текст] / E. Panselinas, M. A. Judson ; M. A. Judson Editor // Pulmonary sarcoidosis. – Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 65–78.

194. Paramothayan, S Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis : a systematic review [Text] / S. Paramothayan, P. W. Jones // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 1301–1307.

195. Paramothayan, S. Treatments for pulmonary sarcoidosis [Text] / S. Paramothayan, T. Lasserson // Respiratory Medicine. – 2008. – Vol. 102. – P. 1–9.

196. Patel, D. C. Advansed (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis [Text] / D. C. Patel, M. Budev, D. A. Culver ; M. A. Judson Editor // Pulmonary sarcoidosis.– Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 79–110.

197. Patil, S. N. Distribution of thoracic lymphadenopathy in sarcoidosis using computed tomography [Text] / S. N. Patil, D. L. Levin // J. Thorac. Imaging. – 1999. – Vol. 14. – P. 114–117.

198. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis [Text] / P. Zabel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 155. – P. 1665–1669.

199. Permanent of sarcoidosis supervision in Lithuania [Text] / D. Gaidamoniene [et al.] // Abstract book of 7th WASOG Congress. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 26.

200. 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.

201. 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.

202. Poletti, V. Pathology [Text] / V. Poletti, G. Gasoni, M. Chilosi // *Sarcoidosis. Eur. Respir. Monograph.* – 2005. – Vol. 32. – P. 82–91.

203. 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.

204. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman [et al.] // *QJM.* – 2006. – Vol. 99. – P. 307–315.

205. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors [Text] / U. Deubelbeiss [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, № 5. – P. 1088–1097.

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

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

208. Pulmonary sarcoidosis : CT assessment of lesion reversibility [Text] / M. W. Brauner [et al.] // *Radiology.* – 1992. – Vol. 182. – P. 349–354.

209. Pulmonary sarcoidosis : role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment [Text] / M. Remy-Jardin [et al.] // *Radiology.* – 1994. – Vol. 191. – P. 675–680.

210. Pulmonary sarcoidosis : spirometric correlation with transbronchial biopsy [Text] / D. Gupta [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse lung Dis.* – 1997. – Vol. 14. – P. 77–80.

211. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern [Text] / J. P. Battesti [et al.] // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – P. 448–452.

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

213. 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.

214. Relationship between inflammatory processes and gas exchanges in pulmonary sarcoidosis [Text] / J. B. Martinot [et al.] // *Chest.* – 1989. – Vol. 96. – P. 550–556.

215. 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.

216. Respiratory function in recent pulmonary sarcoidosis with special reference to small airways [Text] / C. Lamberto [et al.] // *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* – 1985. – Vol. 21. – P. 309–315.

217. Retrospective study of sarcoidosis at onset [Text] / P. Rottoli [et al.] // *Abstract book of 7th WASOG Congress.* – Stockholm, 2002. – Abstr. № 29.

218. 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.

219. Rizzato, G. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids [Text] / G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo // *Sarcoidosis.* – 1998. – Vol. 15. – P. 52–58.

220. 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.

221. Romer, F. K. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes [Text] / F. K. Romer // *Dan. Med. Bull.* – 1982. – Vol. 29. – P. 27–37.

222. 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.

223. Sarcoidosis and hypopituitarism [Text] / X. Pujol Olivares [et al.] // *Aten. Primaria.* – 2003. – Vol. 32, № 2. – P.122–123.

224. Sarcoidosis : a review of 77 Indian patients [Text] / A. Shah [et al.] // *Abstract book of 7th WASOG Congress.* – Stockholm, 2002. – Abstr. № 23.

225. Sarcoidosis in black women in the United States : data from the Black Women's Health Study // Y. C. Cozier [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 144–150.

226. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients [Text] / K. E. Byg [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 46–52.

227. Sarcoidosis in Ireland : regional differences in prevalence and mortality from 1996–2005 [Text] / T. T. Nicholson [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 111–120.

228. Sarcoidosis in northern Israel : clinical characteristics of 120 patients [Text] / M. Yigla [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 220–226.

229. Sarcoidosis in Singapore : epidemiology, clinical presentation and ethnic differences [Text] / D. Anantham [et al.] // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 355–360.

230. Sarcoidosis in Spain [Text] / J. Mana [et al.] // Sarcoidosis. – 1992. – Vol. 9, № 2. – P. 118–122.
231. Sarcoidosis in Turkey : 1954–2000 [Text] / O. U. Gurkan [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 36–39.
232. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007 [Text] / J. J. Swigris [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183, № 11. – P. 1524–1530.
233. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis : CT patterns and correlation with pulmonary function [Text] / M. Abehsera [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2000 – Vol. 174, № 6. – P. 1751–1757.
234. 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.
235. Serum angiotensin-converting enzyme estimation and the Kveim-Siltzbach test in sarcoidosis [Text] / D. Hariparsad [et al.] // S. Afr. Med. J. – 1982. – Vol. 61. – P. 620–621.
236. Serum concentrations of ionized calcium reflect renal function in patients with sarcoidosis [Text] / K. Hamada [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2002. – Vol. 19. – P. 71–77.
237. Sharma, O. P. Nodular sarcoidosis: an unusual radiographic appearance [Text] / O. P. Sharma, R. Hewlett, J. Gordonson // Chest. – 1973. – Vol. 64. – P. 189–192.
238. Sharma, O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia [Text] / O. P. Sharma // Eur. Respir. Mon. – 2005. – Vol. 32. – P. 220–232.
239. Sharma, O. P. Lesions of sarcoidosis : a problem solving approach [Text] / O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic ; Editor O. P. Sharma // Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. – Jayupree Brothers Medical Publishers, 2014. – 187 p.

240. Sharma, O. P. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis [Text] / O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic ; Editor O. P. Sharma // Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. – Jayupsee Brothers Medical Publishers, 2014. – P. 132–137.
241. Sheffield, E. A. Pathology of sarcoidosis [Text] / E. A. Sheffield // Clin. Chest Med. – 1997. – Vol. 18. – P. 741–754.
242. Shorr, A. F. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis [Text] / A. F. Shorr, K. G. Torrington, O. W. Hnatiuk // Chest. – 2001. – Vol. 120, № 3. – P. 881–886.
243. 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.
244. Small airways disease in sarcoidosis [Text] / F. Llopis [et al.] // Abstract book of 7th WASOG Congress. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 66.
245. Sorensen, P. G. The clinical spectrum of sarcoidosis in Herning [Text] / P. G. Sorensen, J. Mortensen, P. Tauris // Abstract book of 7th WASOG Congress. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 22.
246. Steroid-resistant sarcoidosis : is antagonism of TNF-alpha the answer? [Text] / B. G. Denys [et al.] // Clin. Sci Lond. – 2007. – Vol. 112. – P. 281–289.
247. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis [Text] / M. K. Park [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2006. – Vol. 23. – P. 51–57.
248. Strausz, J. A Sarcoidosis epidemiologioli helyzette Megiarszogen [Text] / J. A. Strausz, E. Zaray // Pneumonol. Lung. – 1987. – Vol. 70, № 12. – P. 531–537.
249. Tachibana, T. Clinical statistics of sarcoidosis in Japan [Text] / T. Tachibana // Nippon Rinsho. – 1994. – Vol. 52, № 6. – P.1508–1515.
250. Tanoue, L. T. Systemic Sarcoidosis [Text] / L. T. Tanoue, J. A. Elias ; J. D. Crapo Editor // Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Seventh edition. – 2004. – P. 539–562.

251. 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.

252. The effect of long term low dose azithromycin on symptoms and lung function in pulmonary sarcoidosis [Text] / S. English [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 52.

253. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function [Text] / A. Pietinalho [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 24–31.

254. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study [Text] / A. Pietinalho [et al.] // *Sarcoidosis*. – 1995. – Vol. 12, № 1. – P. 61–67.

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

256. Theophylline suppresses the release of tumor necrosis factor-alfa by blood monocytes and alveolar macrophages [Text] / M. Spatafora [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7. – P. 223–228.

257. The profile of sarcoidosis in Greece. A multicenter study [Text] / A. Rapti [et al.] // Abstract book of 7th WASOG Congress. – Stockholm, 2002. – Abstr. № 27.

258. 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.

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

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

261. 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.

262. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen [Text] / J. Müller-Quernheim [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1117–1122.

263. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population [Text] / B. S. Erdal [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, № 6. – P. 893–899.

264. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2002. – Vol. 19. – P. 198–204.

265. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy [Text] / H. A. Maust [et al.] // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 559–563.

266. Value of s-ACE in the follow up of patients with sarcoidosis [Text] / M. Hubner [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2002. – Vol. 20, Suppl. 38. – P. 434s.

267. Variation in the lymphotoxin-alpha/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis [Text] / K. E. McDougal [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, № 8. – P. 1921–1926.

268. VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis [Text] / S. Pabst [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 137, № 1. – P. 156–163.

269. Veltkamp, M. The pulmonary manifestations of sarcoidosis [Text] / M. Veltkamp, J. C. Grutters ; M. A. Judson Editor // *Pulmonary sarcoidosis.* – Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 19–40.

270. 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.

271. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales : a User's Manual [Text] / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. – Boston : the Health

Institute, New England Medical Center, 1994.

272. Winterbauer, R. H. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy [Text] / R. H. Winterbauer, N. Belik, K. D. Moores // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 78. – P. 65–71.

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

274. Yam, J. C. Ocular toxicity of hydroxychloroquine [Text] / J. C. Yam, A. K. Kwok // *Hong Kong Med. J.* – 2006. – Vol. 12. – P. 294–304.

275. 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. – P. 433s.