

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

БИЧЕНКО ОЛЕСЯ ВАЛЕНТИНІВНА

УДК: 616.24–002.582.036–092

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ
ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ
З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

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

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Гаврисюк Володимир Костянтинович,

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

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Басанець Анжела Володимирівна,

Державна установа «Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України»,
завідувач відділу професійної патології

доктор медичних наук, професор

Дудка Петро Федорович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
професор кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист відбудеться «24» вересня 2018 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «22» серпня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз в усьому світі, в тому числі і в Україні (Фещенко Ю. І. та співавт., 2006; Гуменюк Г. Л., 2014; Гаврисюк В. К. та співавт., 2015; Erdal B. S. et al., 2012). У Франції, Німеччині та Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз (Valeyre D. et al., 2010; Duncan M. E. et al., 2012).

За останні 15 років суттєво зросли можливості комп'ютерної томографії, яка за результатами морфологічної діагностики патологічних змін у легенях на даний час успішно конкурує з патогістологічними методами. Це дозволило значно поліпшити діагностику саркоїдозу органів дихання і практично відмовитися від застосування методу хірургічної біопсії легень (Гаврисюк В. К. та співавт., 2016; Гуменюк Г. Л., 2017; Judson M. A., 2014; Veltkamp M., Grutters J. C., 2014). При цьому не відмічається істотних досягнень в області фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у цьому зв'язку підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною проблемою в пульмонології (Judson M. A., 2012; Vaughan R. P., Drent M., 2014).

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень (Schutt, 2010; Vaughan, 2014). Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях (Gibson, 1996; Pietinalho, 2002). Разом з тим відомі з наукових джерел дані щодо результатів застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Це обумовлено відсутністю чітких свідчень, уніфікованих схем і режимів терапії в чинному Положенні про саркоїдоз (Statement on Sarcoidosis), опублікованому Американським торакальним товариством (ATS), Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) в 1999 році.

Пацієнтам трьох категорій проведення ГКС-терапії неможливе. До першої з них належать хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої – пацієнти з серйозними побічними ефектами ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії (Гаврисюк, 2015).

Разом з тим в літературі відсутні відомості щодо частоти протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній терапії.

Вельми суперечливі дані щодо темпів регресії саркоїдозу і віддалених результатів лікування хворих – частота рецидивів саркоїдозу з ураженням паренхіми легень коливається від 10,7 % впродовж 20 років спостереження (Костина З. И., 1995) до 74 % протягом 4 років після завершення лікування (Gottlieb J. E., 1997).

Все вищевикладене зумовило 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 «Розробити схеми лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикостероїдами або протипоказаннями до їх призначення» (номер державної реєстрації 0116U000184), що виконувалась в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ).

Мета дослідження: вивчити ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень на основі дослідження частоти серйозних побічних ефектів і випадків резистентності, визначення факторів несприятливого прогнозу темпів регресії, частоти і можливих причин рецидивів.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати показання до призначення ГКС-терапії хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним дебютом на основі вивчення частоти спонтанної регресії, прогресування і рецидивів захворювання.

2. Вивчити частоту протипоказань до призначення і серйозних побічних ефектів ГКС протягом стандартного курсу терапії.

3. Дослідити частоту випадків абсолютної і відносної резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

4. На підставі результатів аналізу залежності періоду вилікування від клінічної семіотики, щільності легеневої дисемінації, стану функції зовнішнього дихання (ФЗД) і вмісту кальцію в крові визначити критерії прогнозування темпів регресії саркоїдозу.

5. Провести ретроспективний аналіз даних КТ з використанням методу денситометрії на останньому візиті лікувального періоду у хворих з рецидивами саркоїдозу з метою вивчення якості оцінки стану клінічного вилікування.

6. На підставі отриманих результатів розробити рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Об'єкт дослідження: хворі на вперше виявленій саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Предмет дослідження: частота протипоказань, серйозних побічних ефектів і випадків резистентності до глюкокортикостероїдів, фактори несприятливого прогнозу темпів регресії, частота і можливі причини рецидивів.

Методи дослідження: клінічні, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, спірометрія, бодіплетизмографія, визначення дифузійної здатності легень, аналіз вмісту іонізованого кальцію в крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові дані щодо найближчих і віддалених результатів ГКС-терапії, проведеної без попереднього періоду спостереження у хворих на вперше виявленій саркоїдоз легень з безсимптомним дебютом. Відзначено високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, але в той же час виявлена висока частота (46,1 %) рецидивів протягом першого року після завершення лікування. Отримані результати

свідчать на користь гіпотези про те, що тривалий прийом ГКС є фактором ризику рецидивів з невстановленим механізмом дії.

Вперше у репрезентативній групі хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (185 пацієнтів) встановлена частота протипоказань до призначення ГКС (12 %), серйозних побічних ефектів, що вимагають відміни препарату (3 %), випадків резистентності до ГКС-терапії (17 %), проведеної в стандартизованому режимі. У зв'язку з протипоказаннями до застосування ГКС, серйозними побічними ефектами і випадками резистентності до них в середньому кожен третій пацієнт на різних етапах лікування потребує призначення препаратів другої лінії. З цієї причини успішна ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 місяців з досягненням клінічного вилікування, можлива в середньому тільки у 68 % хворих.

Визначені найбільш ймовірні фактори несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Вперше встановлено, що наявність в дебюті захворювання дисемінації високої щільності (> -800 НУ) і / або порушень вентиляційної функції легень супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 місяця.

Проведено ретроспективний аналіз КТ ОГП з денситометрією паренхіми легень у хворих з рецидивами саркоїдозу, результати якого підтверджують припущення про те, що однією з причин ранніх рецидивів є неповне вилікування, яке на останньому візиті лікувального періоду візуально не фіксується на КТ.

Практичне значення отриманих результатів. Незважаючи на високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, висока частота рецидивів після її проведення у хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного періоду спостереження.

До факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень відносяться КТ-ознаки дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 НУ) і / або порушення вентиляційної функції легень в дебюті захворювання. Наявність цих факторів супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 місяця, що є частою причиною передчасної відміни кортикостероїдів. Показанням для припинення ГКС-терапії є досягнення клінічного вилікування з нормалізацією прозорості паренхіми легень за даними денситометрії.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке не фіксується на КТ ОГП на останньому візиті лікувального періоду. Візуальну оцінку КТ після закінчення лікування рекомендується доповнити денситометрією ділянки паренхіми легень з максимальними змінами на першому візиті, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 НУ) є підставою для продовження ГКС-терапії.

Отримано два патенти України на корисну модель № 97971 від 10.04.2015 «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії системними кортикостероїдами» та № 121726 від 11.12.2017 «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II–III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами».

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи впроваджені в лікувальний процес відділення інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень НІФП НАМН України, в пульмонологічних відділеннях Волинської, Одеської, Чернівецької обласних лікарень, клінічної лікарні «Феофанія», Вінницькому обласному лікувально-діагностичному пульмонологічному центрі.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проаналізована наукова література з проблем саркоїдозу органів дихання. Автор брав безпосередню участь у формулюванні мети й завдання дослідження, в розробці всіх положень дисертаційної роботи. Автор проводив клінічний відбір хворих, виконував клініко-діагностичні дослідження. Дисертант особисто проводив статистичну обробку матеріалу, інтерпретацію даних та узагальнення результатів дослідження, текстове та графічне оформлення результатів досліджень. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Персональний внесок дисертанта у сумісних наукових статтях полягає в збиранні матеріалу, здійсненні огляду літератури за темою, узагальненні даних та формулюванні висновків. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченій дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє» (м. Харків, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень» (м. Вінниця, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Наука та майбутнє» (м. Київ, 2017), «The Second European Conference on Biology and Medical Sciences» (Vienna, 2017), 4 лікарняних конференціях.

Публікації. За матеріалами досліджень опубліковано 2 монографії, 10 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, із них 10 у журналах, що зареєстровані в міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*, *Science Index ta Google Scholar*, та 4 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 168 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 30 рисунками, містить 14 таблиць.

Складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 145 джерел, (з них 15 вітчизняних, 130 зарубіжних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Чоловіків було 80 (43,2 %), жінок – 105 (56,8 %) у віці від 20 до 67 років ($42,3 \pm 0,8$ року). II стадія захворювання відмічалась у 173 (93,5 %) хворих, III стадія – у 12 (6,5 %).

Діагноз саркоїдозу був встановлений відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014). Діагноз верифікований методом комп'ютерної томографії, а в 5 випадках – методом хірургічної біопсії легені.

При відборі хворих суворо дотримувалися двох принципів: по-перше, в дослідження включались пацієнти тільки на вперше виявлений саркоїдоз без будь-якої попередньої специфічної терапії; по-друге, важливим критерієм відбору, що дозволяє з максимальною можливістю виключити хворих з довготривалим перебігом захворювання, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень.

Глюкокортикостероїдна терапія метилпреднізолоном (МП) проводилась з використанням схеми, розробленої у клініко-функціональному відділенні Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. Схема включена в Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Дана схема передбачає призначення препарату в дозі 0,4 мг/кг/добу – 4 тижні, потім в режимі поступового зниження дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця 3-го місяця і до 0,1 мг/кг/добу (підтримуюча) до кінця 6-го місяця. Після досягнення клінічного вилікування підтримуюча ГКС-терапія триває не менше 6 місяців.

Рентгенографію органів грудної порожнини проводили з використанням рентгенівського апарату «Bucky Diagnost» (Philips).

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

Оцінку динаміки процесу в ході лікування при проведенні КТ здійснювали з використанням програми K-Rads шляхом одночасного аналізу двох серій зображень, отриманих в початковому стані і після проведеної терапії. З метою об'єктивізації оцінки даних використовували метод комп'ютерної денситометрії легень.

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

За кривою потік-об'єм форсованого видиху розраховували наступні показники: життєву ємність легень (VC, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1 , % до належн.), показник FEV_1/FVC (%).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодіплетизмографії проводилося з розрахунком VC (% до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), показника RV % TLC.

Дифузійна здатність легень оцінювалася за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.).

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

Показники газового складу капілярної крові оцінювалися мікрометодом за допомогою аналізатора «ABL5» фірми «Radiometer». Аналізували наступні показники: рН, парціальний тиск вуглекислого газу (P_aCO_2 , мм рт. ст.) та парціальний тиск кисню (P_aO_2 , мм рт. ст.).

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента за допомогою програми Microsoft® Excel® 2000 (№ ліцензії 17016297). Відповідність закону нормального розподілу варіант перевіряли за допомогою методу «трьох сигм».

Результати досліджень та їх обговорення. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз», хворим на саркоїдоз III стадії ГКС-терапія призначається невідкладно після встановлення діагнозу.

При саркоїдозі II стадії ГКС призначають хворим з клінічними симптомами і/або порушеннями ФЗД, а також пацієнтам з гіперкальціємією. Хворим з безсимптомним початком захворювання, незалежно від ступеня ураження легень, ГКС на першому візиті не призначають з розрахунку на спонтанну регресію. При цьому відомо, що ознаки регресії виявляться в кращому випадку тільки у половини хворих, а іншій половині пацієнтів через 3 місяці буде призначена ГКС-терапія з приводу прогресування або через 6 міс – у зв'язку з відсутністю динаміки.

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

Обстежено 52 хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД – 1-а група (спостереження). 2-у групу склали 86 хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II стадії, які мають показання до проведення ГКС-терапії. Всім пацієнтам цієї групи після встановлення діагнозу був призначений МП.

Через 3 міс спостереження/лікування проводили КТ-оцінку варіантів перебігу саркоїдозу, до яких відносили регресію, стабілізацію і прогресування.

КТ-ознаки регресії захворювання в 1-й групі спостерігалися тільки у 17 (32,7 %) пацієнтів. У 16 випадках (30,8 %) помітних змін в динаміці процесу не було, а у 19 хворих (36,5 %) відзначалось прогресування саркоїдозу. При цьому ознаки прогресування саркоїдозу у більшості хворих були значно вираженими.

У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, фаза регресії була досягнута в абсолютної більшості пацієнтів – 69 (80,2 %). У 13 пацієнтів (15,1 %) відзначалася стабілізація процесу, і лише в 4 випадках (4,7 %) виявлено прогресування саркоїдозу.

Таким чином, значна частота випадків прогресування саркоїдозу після 3-місячного періоду спостереження при відсутності протизапального лікування хворих з безсимптомним дебютом захворювання, з одного боку, і найближчі результати ГКС-терапії, які свідчать про її високу ефективність, з іншого боку, могли б стати основою для рекомендацій щодо невідкладного призначення ГКС вже на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень ФЗД.

Однак не можна не брати до уваги свідчення літератури про підвищення частоти рецидивів саркоїдозу у хворих, які тривалий час приймали ГКС (Johns C. J., 1986; Gottlieb J. E., 1997; Panselinas E., 2014).

У зв'язку з цим, одним із завдань роботи було вивчення частоти рецидивів саркоїдозу у хворих з безсимптомним дебютом захворювання після закінчення ГКС-терапії.

Обстежено 46 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД. Всі пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи після встановлення діагнозу лікування не призначали. Через 3 місяці на візиті 2 пацієнти з ознаками спонтанної регресії на КТ продовжували спостереження, а хворим з відсутністю КТ-динаміки процесу або з ознаками прогресування був призначений МП. Тривалість лікування була не менше одного року. Хворим 2-ї групи ГКС-терапія за стандартною схемою була призначена вже на першому візиті. Після закінчення лікування пацієнтів активно запрошували в клініку для обстеження з використанням КТ через 6, 12 і 24 місяці.

В результаті у 10 пацієнтів (21,7 %) на КТ були виявлені рецидиви саркоїдозу – всі протягом першого року після закінчення лікувального періоду. У хворих 1-ї групи рецидиви спостерігалися в 4 випадках – $(12,1 \pm 5,6) \%$, у пацієнтів 2-ї групи рецидиви спостерігалися значно ($p \leq 0,05$) частіше: в 6 випадках – $(46,1 \pm 13,8) \%$.

Аналіз результатів показав, що активація процесу після закінчення терапії значною мірою торкнулася і тих пацієнтів, у яких і без лікування наступило б клінічне вилікування. При цьому єдиним поясненням цього факту є саме медикаментозне втручання.

Таким чином, віддалені результати лікування підтверджують свідчення літератури про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу.

Підсумовуючи результати, можна зробити висновок, що, незважаючи на високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, значна частота рецидивів у хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність її призначення тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного періоду спостереження.

Пацієнтам трьох категорій проведення ГКС-терапії неможливе. До першої з них належать хворі з наявністю протипоказань до лікування ГКС, до другої – пацієнти з серйозними побічними діями ГКС, які потребують відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії.

Разом з тим в літературі відсутні відомості щодо частоти протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на

вперше виявлений саркоїдоз II і III стадії, у цьому зв'язку не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба у проведенні імуносупресивної терапії.

З метою вивчення частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії було обстежено 185 хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Чоловіків було 80 (43,2 %), жінок – 105 (56,8 %) у віці від 20 до 67 років ($42,3 \pm 0,8$ року). II стадія захворювання була діагностована у 173 (93,5 %) хворих, III стадія – у 12 (6,5 %).

У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів (рис. 1) – гіпертонічна хвороба в поєднанні з ожирінням – у 9 пацієнтів, цукровий діабет II типу – у 7, ожиріння II-III ступеня (індекс маси тіла > 35) – у 6, виразкова хвороба шлунку – у 1. У зв'язку з цим в якості стартової терапії цим хворих була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом.

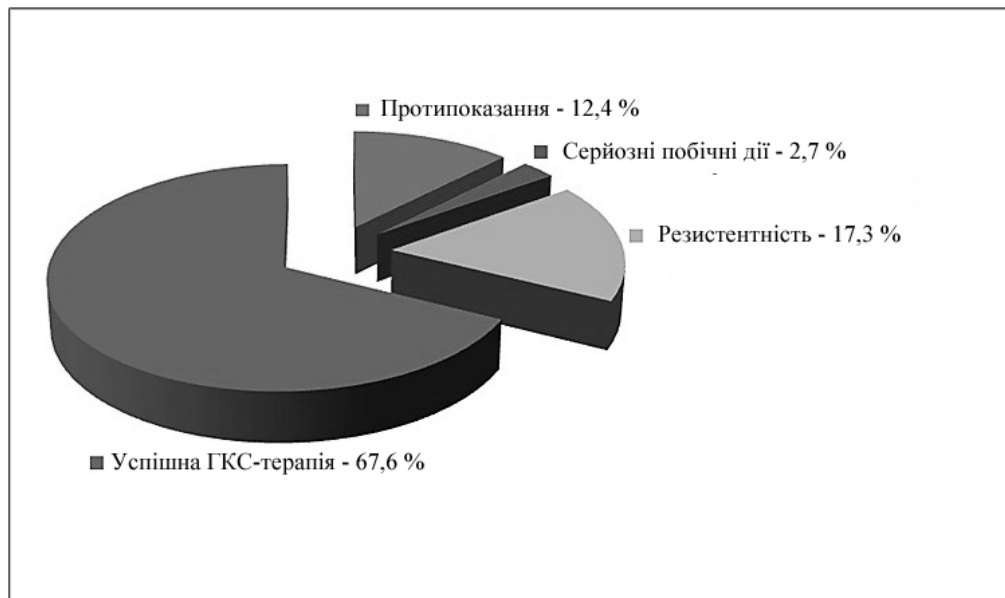


Рис. 1. Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії

Серйозні побічні дії ГКС виникли у 5 пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату. У 4 хворих (3 жінки у віці 47 років і старше і 1 чоловік 37 років) до відміни ГКС призвів розвиток остеопорозу. Причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта (чоловік 33 років) був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування МП.

Резистентність до ГКС-терапії спостерігалась у 32 хворих (17,3 %).

У 60 пацієнтів (32,4 %) у зв'язку з протипоказаннями до призначення, серйозними побічними діями і резистентністю до лікування ГКС була застосована імуносупресивна терапія, при цьому у 23 (12,4 %) вона мала стартовий характер.

Таким чином, ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 місяців з досягненням клінічного вилікування, підтверженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6 %).

Одним із основних критеріїв оцінки ефективності ГКС-терапії є період часу від початку лікування до досягнення клінічного вилікування, що відображає темпи регресії саркоїдозу. Цей показник (Т, тижнів) розраховували на підставі ретроспективного аналізу серії КТ-досліджень, проведених в процесі лікування з інтервалом 3 місяці. За початкову точку відліку вважали день першого КТ-дослідження, що співпадало, як правило, з початком терапії, кінцевою точкою – день виконання КТ, при якій спостерігалася нормалізація стану паренхіми легень.

У 80 пацієнтів з успішним результатом ГКС-терапії проведено вивчення ролі найбільш імовірних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Згідно з даними літератури, до таких були віднесені:

- 1) наявність клінічних проявів саркоїдозу (респіраторні симптоми, загальна слабкість);
- 2) висока щільність дрібновузликової дисемінації паренхіми;
- 3) порушення функції зовнішнього дихання;
- 4) гіперкальціємія.

Встановлено, що наявність в дебюті саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень клінічних проявів захворювання не впливає на темпи регресії патологічного процесу протягом глюкокортикостероїдної терапії.

Вивчення темпів регресії саркоїдозу залежно від щільності дисемінації паренхіми легень проводили на основі візуальної оцінки інтенсивності і поширеності процесу, а також з використанням методу комп'ютерної томографічної денситометрії паренхіми легень (рис. 2).

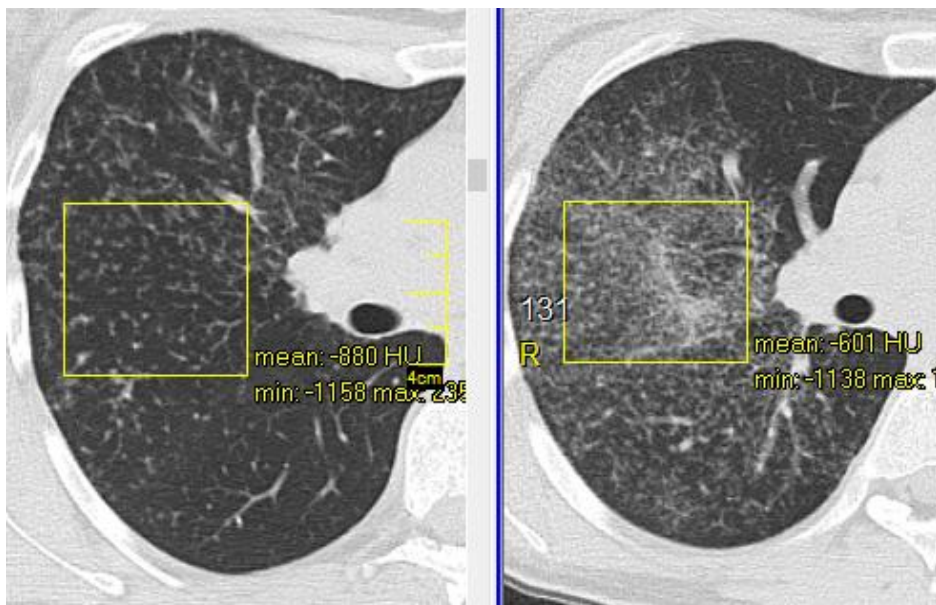


Рис. 2. КТ хворої О., саркоїдоз II стадії (ліворуч): дрібновузликова дисемінація низької щільності (-880 HU); КТ хворого С., саркоїдоз II стадії (праворуч): дрібновузликова дисемінація високої щільності (-601 HU)

1-у групу обстежених склали 24 пацієнта з дисемінацією низької та помірної щільності (≤ -800 NU), 2-у групу – 56 хворих з дисемінацією високої щільності (> -800 NU). Межа, позначена величиною -800 NU, була обрана емпірично на основі досвіду візуальної оцінки.

Показник T у хворих 2-ї групи ($42,5 \pm 1,6$) достовірно ($p \leq 0,05$) перевищував аналогічний показник у хворих 1-ї групи ($36,6 \pm 2,1$). Таким чином, при однакових режимах ГКС-терапії у пацієнтів з дисемінацією високої щільності клінічне вилікування досягається в середньому на 5,9 тижнів (1,4 міс) пізніше, ніж у хворих з дисемінацією низької або помірної щільності.

Нами був також проведений аналіз кореляційної залежності темпів регресії саркоїдозу (T) від щільності дисемінації паренхіми легень (D). У результаті отримана пряма залежність часу досягнення клінічного вилікування від щільності дисемінації ($r = 0,42$; $p \leq 0,001$).

За даними спірометрії, порушення ФЗД спостерігались у 18 хворих (2-а група) – 22,5 % від загальної кількості хворих. Критерієм діагностики вентиляційних розладів було зменшення VC ≤ 80 %, що свідчить про рестриктивні порушення, і/або зменшення індексу Генслера ($FEV_1/FVC \leq 0,7$), що вказує на наявність бронхіальної обструкції. У 62 пацієнтів (1-а група) показники спірометрії відповідали нормі.

У хворих з порушеннями вентиляційної функції легень спостерігалися достовірно більш повільні темпи регресії – при однакових режимах ГКС-терапії клінічне вилікування наступало в середньому на 7,5 тижнів (1,75 міс) пізніше, ніж у хворих з нормальними показниками спірометрії.

Гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії (Statement on Sarcoidosis, 1999).

Визначення рівня іонізованого кальцію в крові на першому візиті було проведено у 63 хворих, з них у 41 пацієнта (1-а група) цей показник відповідав нормі, у 22 хворих (2-а група) була виявлена гіперкальціємія, у всіх – легкого ступеня ($> 1,31$ ммоль / л і $\leq 1,43$ ммоль / л).

Групи обстежених не відрізнялись одна від одної за часом досягнення клінічного вилікування. Середньостатистичні показники денситометрії паренхіми були також приблизно однаковими в обох групах.

Таким чином, темпи регресії саркоїдозу не залежать від наявності або відсутності гіперкальціємії в дебюті захворювання.

Нами проведено аналіз кореляційної залежності темпів регресії саркоїдозу від вмісту кальцію в крові хворих на першому візиті. У результаті достовірної залежності не встановлено ($r = -0,02$; $p > 0,5$).

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що до чинників несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень слід віднести наявність КТ-ознак дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 NU) і/або порушень вентиляційної функції легень. Наявність цих факторів в дебюті захворювання супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 міс, що може бути підставою для застосування більш інтенсивних режимів ГКС-терапії у даного контингенту хворих. Однак, з нашої

точки зору, прийняття такого рішення більш виправдано при встановленні факту збільшення ризику рецидивів саркоїдозу у пацієнтів з дисемінацією високої щільності і порушеннями легеневої вентиляції, що потребує додаткових досліджень.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу легень є неповне вилікування, яке не фіксується на останньому візиті лікувального періоду. Відомо, що різноманітні прояви саркоїдозу на КТ є відображенням скупчення гранульом в конгломерати різної величини. Якщо розміри цих скупчень менше 0,5 мм, вони, як правило, візуально не визначаються на КТ.

Нами проведено ретроспективний аналіз щільності паренхіми легень методом денситометрії у 24 хворих після ГКС-терапії на останньому візиті лікувального періоду. У 9 хворих протягом 2 років після закінчення лікування (у більшості випадків через 6 міс) були виявлені рецидиви саркоїдозу, у 15 пацієнтів рецидивів не було.

Визначення щільності паренхіми (D) проводили з використанням зрізу з максимально вираженими змінами на першому візиті і виділенням ділянки розмірами 5 × 5 см. Для уніфікації результатів вимірювання проводили в прикореневої зоні правої легень, в якій дрібновузликоса дисемінація зазвичай виражена максимально.

Величину D порівнювали з аналогічним показником у групі здорових осіб (n = 18), який склав $(-903,8 \pm 5,6)$ HU. Для оцінки показника в кожному окремому випадку використовували межі норми, розраховані як $M \pm 2\sigma$ з 95 % -ним довірчим інтервалом. Таким чином, щільність паренхіми прикореневої зоні правої легень вважали нормальною в діапазоні від -950 HU до -860 HU.

Незважаючи на те, що щільність паренхіми легень у хворих з рецидивами на фінальному візиті достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у групі хворих без рецидивів, аналіз величини D в кожному конкретному випадку показав суттєві відмінності – у пацієнтів з рецидивами показник D на момент закінчення лікування був вище верхньої межі норми (-860 HU) в 4 з 9 випадків, в той час як у групі без рецидивів перевищення норми щільності паренхіми спостерігалось тільки у 1 з 15 хворих.

Отримані дані підтверджують припущення про те, що однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке не фіксується на КТ на останньому візиті лікувального періоду.

З нашої точки зору, візуальна оцінка КТ після закінчення лікування повинна бути доповнена денситометрією паренхіми легень, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) є підставою для продовження ГКС-терапії.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мету дисертаційної роботи досягнуто, а саме: встановлено ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень на основі дослідження частоти серйозних побічних ефектів і випадків резистентності, вивчення факторів несприятливого прогнозу темпів регресії, частоти і можливих причин рецидивів.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено теоретичні передумови і нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання пульмонології – вивчення ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень та розробки рекомендацій щодо оптимізації ведення хворих. Методологічно робота заснована на вивченні частоти серйозних побічних ефектів глюкокортикостероїдів, випадків резистентності і факторів несприятливого прогнозу темпів регресії.

1. У хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень після 3-місячного періоду ГКС-терапії регресія спостерігається в середньому в 80 % випадків, у 15 % хворих відзначається стабілізація процесу і тільки в 5 % – прогресування. Разом з тим, незважаючи на високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, значна частота рецидивів після її закінчення у хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного періоду спостереження.

2. У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС виявляються в середньому у 12 % хворих, серйозні побічні дії, що вимагають відміни препарату – у 3 %, резистентність до ГКС-терапії відзначається у 17 % пацієнтів, при цьому майже кожен третій випадок резистентності спостерігається при використанні метилпреднізолону вже у стартовій дозі.

3. У зв'язку з протипоказаннями, серйозними побічними ефектами і випадками резистентності до ГКС в середньому кожен третій пацієнт на різних етапах лікування потребує призначення імуносупресивної терапії. Таким чином, успішна ГКС-терапія, проведена протягом не менше 12 місяців з досягненням клінічноговилікування можлива в середньому у 68 % хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

4. Наявність в дебюті саркоїдозу клінічних проявів (респіраторні симптоми, загальна слабкість) не впливає на тривалість періоду від початку лікування до досягнення клінічноговилікування, що відображає темпи регресії захворювання.

5. В середньому у 30 % хворих на саркоїдоз легень в дебюті захворювання визначається гіперкальціємія легкого ступеня ($\text{Ca}^{++} > 1,31$ ммоль/л і $\square 1,43$ ммоль/л). Однак темпи регресії захворювання в процесі ГКС-терапії не залежать від наявності або відсутності гіперкальціємії, а дані кореляційного аналізу не виявляють достовірної залежності термінів досягнення клінічноговилікування від вмісту кальцію в крові ($r = -0,02$; $p > 0,5$).

6. До факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень слід віднести наявність КТ-ознак дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 HU) і / або порушень вентиляційної функції легень. Наявність цих факторів в дебюті захворювання супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 місяці.

7. Незважаючи на те, що щільність паренхіми легені (D) у хворих з рецидивами на фінальному візиті лікувального періоду ($(-874,1 \pm 9,1)$ HU)

достовірно не відрізняється від аналогічного показника у групі хворих без рецидивів ($(-881,9 \pm 8,4)$ HU), аналіз величини D в кожному конкретному випадку показує суттєві відмінності – у пацієнтів з рецидивами показник D на момент закінчення лікування був вище верхньої межі норми (-860 HU) у 4 із 9 випадків, в той час як у групі без рецидивів перевищення норми щільності паренхіми спостерігалось тільки у 1 із 15 хворих. Отримані дані підтверджують припущення про те, що однією з причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке візуально не фіксується на КТ на останньому візиті лікувального періоду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Незважаючи на високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, висока частота рецидивів після її проведення у хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного періоду спостереження.

2. До факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень відносяться КТ-ознаки дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 HU) і/або порушення вентиляційної функції легень в дебюті захворювання. Присутність цих факторів супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 місяці, що є частою причиною передчасної відміни кортикостероїдів. Показанням для припинення ГКС-терапії є досягнення клінічного вилікування з нормалізацією прозорості паренхіми за даними денситометрії.

3. Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке не фіксується на КТ на останньому візиті лікувального періоду. Візуальну оцінку КТ після закінчення лікування рекомендується доповнити денситометрією ділянки паренхіми легені з максимальними змінами на першому візиті, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) є підставою для продовження ГКС-терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2015. №1. С. 27-31.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

2. Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2015. №2. С. 46-51.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

3. Показания к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2015. №4. С. 5-8.

Дисертантом здійснено огляд літератури, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

4. Саркоидоз органів дихання / В. К. Гаврисюк и др. // Киев. 2015. 192 с.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних.

5. Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2016. №1. С. 10-13.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

6. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. // Український терапевтичний журнал. 2016. № 1. С. 91-96.

Дисертантом здійснено огляд літератури. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.

7. Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2016. №3. С. 21-23.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

8. Очерки клинической пульмонологии / В. К. Гаврисюк и др. // Киев. 2015. 335 с.

Дисертантом здійснено обстеження хворих на саркоїдоз органів дихання, збір та аналіз даних.

9. Hypercalcemia in pulmonary sarcoidosis is not associated with grade of severity, clinical course and effectiveness of treatment / V. K. Gavrysyuk et al. // Український пульмонологічний журнал. 2016. №4. С. 24-27.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

10. Эффективность и переносимость метотрексата у больных саркоидозом с противопоказаниями или резистентностью к глюкокортикостероидной терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Український терапевтичний журнал. 2016. № 4. С. 22-30.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.

11. Темпы регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии и возможные факторы их прогноза / В. К. Гаврисюк и др. // Український терапевтичний журнал. 2017. № 3. С. 65-69.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.

12. Факторы прогноза темпов регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Український пульмонологічний журнал. 2017. №3. С. 14-18.

Дисертантом здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

13. О.В. Быченко. Резистентность к глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом легких / Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє». Харків. 2017.

14. О.В. Биченко. Частота рецидивів саркоїдозу органів дихання у хворих без клінічних проявів та порушень функції зовнішнього дихання після закінчення курсу глюкокортикостероїдної терапії / Збірник наукових матеріалів XIV міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрямки наукових досліджень». Вінниця. 2017.

15. О.В. Быченко. Оценка частоты различных клинических проявлений у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких / Збірник наукових матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Наука та майбутнє» (журнал «Альманах науки»). Київ. 2017.

16. V.K. Gavrysyuk, O.V. Bychenko. Evaluation of pulmonary function tests in patients with pulmonary sarcoidosis / Materials of «The Second European Conference on Biology and Medical Sciences». Vienna. 2017.

АНОТАЦІЯ

Биченко О. В. Ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

У дисертаційній роботі проведено вивчення ефективності глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень на основі дослідження частоти серйозних побічних ефектів і випадків резистентності, вивчення факторів несприятливого прогнозу темпів регресії, частоти і можливих причин рецидивів.

Встановлено високу ефективність ГКС-терапії хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу в оцінці її найближчих результатів. Разом з тим висока частота рецидивів після її проведення обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного періоду спостереження.

Визначено фактори несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу – висока щільність дисемінації паренхіми та/або порушення вентиляційної функції легень. Наявність цих факторів в дебюті захворювання супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4–1,75 міс.

Встановлено, що однією з причин рецидивів саркоїдозу є неповне вилікування, яке візуально не фіксується при комп'ютерній томографії на останньому візиті лікувального періоду.

Розроблено рекомендації щодо оптимізації ведення хворих.

Ключові слова: саркоїдоз легень, глюкокортикостероїди, протипоказання, серйозні побічні дії, резистентність, рецидиви.

ABSTRACT

O. V. Bychenko. The efficiency of glucocorticosteroid therapy in patients with newly-diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma damage. – Manuscript.

Candidate's of medical sciences thesis in specialty 14.01.27 – pulmonology. – State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

In this thesis, we have studied efficiency of glucocorticosteroid (GCS) therapy in patients with newly-diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma damage on the basis of analysis of frequency of serious adverse effects and resistance cases, study of factors of dismal prognosis of the regression rate, frequency and possible causes of recurrence.

Evaluation of immediate outcomes of the GCS therapy in patients with asymptomatic onset of sarcoidosis has revealed high efficiency of this type of treatment. However, high rate of recurrence after the therapy necessitates prescribing the GCS only in cases of progression or absence of positive dynamics after a three-month follow-up period.

Factors of dismal prognosis regarding the rate of sarcoidosis regression have been determined. These are high density of parenchyma dissemination and/or embarrassment of ventilation. The presence of these factors during onset of the disease is accompanied by a slowdown in the rate of sarcoidosis regression averagely by 1.4-1.75 months.

It has been established that one of the causes of sarcoidosis recurrences is the incomplete recovery, which can not be observed visually by the computed tomography during the last visit in the treatment period.

Recommendations for optimization of the patients' management have been elaborated.

Key words: lung sarcoidosis, glucocorticosteroids, contraindications, serious adverse effects, resistance, recurrence.

АННОТАЦИЯ

Быченко О. В. Эффективность глюкокортикостероидной терапии больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

В диссертационной работе проведено изучение эффективности глюкокортикостероидной (ГКС) терапии больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких на основе исследования частоты

серьезных побочных эффектов и случаев резистентности, изучения факторов неблагоприятного прогноза темпов регрессии, частоты и возможных причин рецидивов.

Обследовано 185 больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких. ГКС-терапия метилпреднизолоном (МП) проводилась по стандартной схеме, которая предусматривает назначение препарата в дозе 0,4 мг/кг/сутки – 4 недели, затем в режиме постепенного снижения дозы до 0,2 мг/кг/сут к концу 3-го месяца и до 0,1 мг/кг/сут к концу 6-го мес. После достижения клинического излечения поддерживающая ГКС-терапия длится не менее 6 мес.

Установлена высокая эффективность ГКС-терапии больных с бессимптомным дебютом саркоидоза в оценке ее ближайших результатов. Вместе с тем высокая частота рецидивов после ее проведения обуславливает необходимость назначения ГКС только в случаях прогрессирования или отсутствия положительной динамики после трехмесячного периода наблюдения.

Противопоказания к назначению ГКС выявляются в среднем у 12 % больных, серьезные побочные действия, требующие отмены препарата – у 3 %, резистентность к ГКС-терапии отмечается у 17 % пациентов, при этом почти каждый третий случай резистентности наблюдается при использовании МП уже в стартовой дозе.

В связи с противопоказаниями, серьезными побочными эффектами и случаями резистентности к ГКС в среднем каждому третьему пациенту на разных этапах лечения требуется назначение иммуносупрессивной терапии. Таким образом, успешная ГКС-терапия, проведенная на протяжении не менее 12 месяцев с достижением клинического излечения возможна в среднем у 68 % больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких.

Определены факторы неблагоприятного прогноза в отношении темпов регрессии саркоидоза легких – высокая плотность диссеминации в легких (> -800 НУ) и/или нарушения вентиляционной функции легких. Присутствие этих факторов в дебюте заболевания сопровождается замедлением темпов регрессии саркоидоза в среднем на 1,4–1,75 мес, что является частой причиной преждевременной отмены ГКС. Показанием для прекращения ГКС-терапии является достижение клинического излечения с нормализацией прозрачности паренхимы по данным денситометрии.

Ретроспективный анализ компьютерных томограмм (КТ) на последнем визите лечебного периода с использованием метода денситометрии паренхимы легких показал, что одной из возможных причин ранних рецидивов саркоидоза может быть неполное излечение, которое не фиксируется на КТ на последнем визите лечебного периода. Визуальную оценку КТ после окончания лечения рекомендуется дополнить денситометрией участка паренхимы легкого с максимальными изменениями на первом визите, при этом превышение верхней границы нормы плотности (-860 НУ) является основанием для продолжения ГКС-терапии.

Ключевые слова: саркоидоз легких, глюкокортикостероиды, противопоказания, серьезные побочные действия, резистентность, рецидивы.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГКС	– глюкокортикостероїди
КТ	– комп'ютерна томографія
КТ ОГП	– комп'ютерна томографія органів грудної порожнини
МП	– метилпреднізолон
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
Ca ⁺⁺	– іонізований кальцій
HU	– одиниці Хаунсфілда
DLCO	– дифузійна здатність легень за оксидом вуглецю
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
FVC	– форсована життєва ємність легень
PaO ₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PaCO ₂	– парціальний тиск двооксиду вуглецю в артеріальній крові
pH	– від'ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню
RV	– залишковий об'єм
TLC	– загальна ємність легень
VC	– життєва ємність легень

Підписано до друку 20.07.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 58.

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