

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БИЧЕНКО ОЛЕСЯ ВАЛЕНТИНІВНА

УДК: 616.24–002.582.036–092

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.27 – пульмонологія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



О.В. Биченко

Науковий керівник – Гаврисюк Володимир Костянтинович,
член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ 2018

АНОТАЦІЯ

Биченко О.В. Ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 - медицина). – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної медичної академії наук України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі сучасної пульмонології – вивченню ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень та розробці рекомендацій щодо оптимізації ведення хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Основою роботи став досвід спостереження за хворими на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень в загальній кількості 185 осіб, які спостерігались у відділенні інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної медичної академії наук України» протягом 2012-2017 рр. 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 %).

Всім пацієнтам призначалось лікування згідно рекомендацій, наведених в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014).

Обстеження хворих проводилось із застосуванням клінічних, рентгенологічних (комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, доповнена комп'ютерною томографічною денситометрією),

інструментальних (спірометрія, бодіплетизмографія, визначення дифузійної здатності легень методом одиничного вдиху), лабораторних (визначення іонізованого кальцію в крові) методів дослідження.

КТ-ознаки спонтанної регресії захворювання серед хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД спостерігалися тільки у 32,7 % пацієнтів. У 30,8 % випадків помітних змін в динаміці процесу не було, а у 36,5 % хворих відзначалось прогресування.

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

У 21,7 % пацієнтів на КТ були виявлені рецидиви саркоїдозу – всі протягом першого року після закінчення лікувального періоду. У безсимптомних хворих, яким не призначалось лікування на першому візиті, рецидиви спостерігалися в 4 випадках – $(12,1 \pm 5,6) \%$, у пацієнтів, яким лікування було призначене вже на першому візиті, рецидиви спостерігалися значно ($p \leq 0,05$) частіше: в 6 випадках – $(46,1 \pm 13,8) \%$.

Серйозні побічні дії ГКС розвинулись у 5 пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату. Резистентність до ГКС-терапії спостерігалась у 32 хворих (17,3 %).

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

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

Показник Т 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 (Т) 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 ($FEV1/FVC \leq 0,7$), 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.

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 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 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 легені 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.

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 зони правої легені 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 в 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 легені, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) є підставою для продовження ГКС-терапії.

Практична цінність результатів дослідження полягає у вивченні ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень та розробці рекомендацій з оптимізації ведення хворих.

Ключові слова: саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, ГКС-терапія, протипоказання, серйозні побічні дії, резистентність, фактори темпів регресії, частота рецидивів.

SUMMARY

Bychenko O.V. The Effectiveness of Glucocorticosteroid Therapy in Patients with Newly Diagnosed Sarcoidosis with Pulmonary Parenchyma Involvement. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for acquiring the scientific degree of Philosophy Doctor in speciality 14.01.27 – pulmonology (222 – medicine). – State Organization “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to solving of the actual problem of modern pulmonology – the study of the effectiveness of glucocorticosteroid (GCS) therapy in patients with newly diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma involvement and the development of recommendations for optimizing the management of patients with sarcoidosis with lung parenchyma involvement.

The basis of the work was the experience of observing of patients with newly diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma involvement in a total of 185 individuals who were observed in the department of interstitial and broncho-obstructive lung diseases of the SO “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskiy of NAMS of Ukraine” during the years 2012-2017. There were 80 men (43.2%), 105 women (56.8%) at the age from 20 to 67 years (42.3 ± 0.8 years). Stage II of the disease was diagnosed in 173 (93.5%) patients, stage III – in 12 (6.5%).

All patients were treated in accordance with the recommendations given in the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Sarcoidosis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 634 dated 09/08/2014).

The examination of patients was carried out with the use of clinical, X-ray (computed tomography of the chest cavity, complemented by densitometry), instrumental (spirometry, bodyplethysmography, diffusion lung capacity by single breath method), laboratory (ionized calcium blood level).

CT-signs of spontaneous regression of the disease among patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis of stage II without clinical manifestations and PFT disorders were observed only in 32.7% of patients. In 30,8% of cases there were no noticeable changes in the dynamics of the process, and 36,5% of patients had progression.

In the group of patients treated with GCS-therapy, the regression was achieved in the absolute majority of patients – 80.2%. In 15.1% of patients, stabilization of the process was noted, and only 4.7% of cases revealed progression of sarcoidosis.

In 21.7% of patients on CT, sarcoidosis recurrence was detected – all during the first year after the end of the treatment period. In asymptomatic patients who did not receive treatment on the first visit, recurrences were observed in 4 cases – $(12.1 \pm 5.6)\%$, in patients who were already on the first visit, relapses were observed significantly ($p \leq 0,05$) more often: in 6 cases – $(46,1 \pm 13,8)\%$.

Serious side effects of GCS have developed in 5 patients, which has led to the cancellation of methylprednisolone and the appointment of methotrexate. Resistance to GCS-therapy was observed in 32 patients (17.3%).

It was established that the presence of the clinical manifestations of the disease in the debut of the pulmonary sarcoidosis with the parenchyma involvement does not affect the rate of regression of the pathological process during GCS therapy.

Study of the rate of sarcoidosis regression, depending on the density of dissemination in lung parenchyma, was performed basing on visual assessment of the intensity and prevalence of the process, as well as using the method of computed tomographic densitometry of lung parenchyma.

The first group consisted of 24 patients with low and moderate density of dissemination (≤ -800 HU), group 2 – 56 patients with high-density dissemination (> -800 HU). The boundary, denoted by -800 HU, was chosen empirically based on the experience of visual assessment.

Index T in patients of the 2-nd group (42.5 ± 1.6) was significantly ($p \leq 0.05$) higher than that of patients in group 1 (36.6 ± 2.1). Thus, under the same regimens of GCS therapy in patients with high-density dissemination, clinical recovery is achieved an average of 5.9 weeks (1.4 months) later than in patients with low or moderate density of dissemination.

We also analyzed the correlation of the rate of sarcoidosis regression (T) from the density of dissemination in the lung parenchyma (D). As a result, the direct dependence of the time of achievement of clinical recovery on the density of dissemination ($r = 0.42$; $p \leq 0.001$).

According to spirometry, lung function decrease was observed in 18 patients (2-nd group) – 22.5% of the total. The criterion for diagnosing of ventilation disorders was VC $\leq 80\%$ reduction, indicating restrictive disorder and / or a decrease in the rate FEV1 / FVC ≤ 0.7 indicating the presence of bronchial obstruction. In 62 patients (group 1), spirometry results were normal.

Patients with ventilation disorders experienced a significantly slower rate of regression – with the same regimens of GCS therapy, clinical recovery averaged 7.5 weeks (1.75 months) later than in patients with normal spirometry.

Determination of the blood ionized calcium level on the first visit was carried out in 63 patients, of which 41 patients (group 1), had this index normal, in 22 patients (group 2) hypercalcemia was detected, in all cases – mild (> 1.31 mmol / L and 1.43 mmol / L).

The groups of patients did not differ by the time of the achievement of clinical recovery. The average parameters of lung parenchyma densitometry were also approximately the same in both groups.

Thus, the rate of sarcoidosis regression does not depend on the presence or absence of hypercalcemia in the disease debut.

We have analyzed the correlation of the rate of regression of sarcoidosis from the blood calcium level on the first visit. As a result, there is no reliable dependence ($r = -0.02$; $p > 0.5$).

Summing up the results of the studies, conclusion can be made that the factors of unfavorable prognosis regarding the rate of regression of lung sarcoidosis should include the presence of CT-signs of high-density parenchyma dissemination (> -800 HU) and / or lung ventilation disorders. The presence of these factors in the debut of the disease is accompanied by a slowdown in the rate of sarcoidosis regression by an average of 1.4-1.75 months, which may be the reason for the use of more intensive regimens of GCS therapy in this contingent of patients. However, from our point of view, making such a decision is more justified in establishing the risk of sarcoidosis recurrence in patients with high-density dissemination and pulmonary ventilation disorders, which requires additional research.

One of the possible causes of early relapses of lung sarcoidosis is incomplete recovery, which is not fixed on the last visit of the treatment period. It is known that various manifestations of sarcoidosis on CT are a reflection of the accumulation of granulomas in conglomerates of different sizes. If the dimensions of these clusters are less than 0.5 mm, they are usually not visually determined on CT.

We conducted a retrospective analysis of lung parenchyma density by densitometry method in 24 patients after GCS therapy on the last visit of the treatment period. In 9 patients, 2 years after the end of treatment (in most cases 6 months later) sarcoidosis recurrence was detected, in 15 patients there were no relapses.

The value D was compared to that in the control group of healthy people ($n = 18$), which was (-903.8 ± 5.6) HU. To estimate the index in each individual case, the norms were used, calculated as $M \pm 2\sigma$ with a 95% confidence interval. Thus, the density of the parenchyma of the hilar zone of the right lung was considered normal in the range from -950 HU to -860 HU.

Despite the fact that the density of lung parenchyma in patients with relapse on the final visit was not significantly different from that of a group of patients without relapses, the analysis of the value D in each particular case showed

significant differences – in patients with relapses, D at the time of treatment finish was higher the upper limit of the norm (-860 HU) in 4 out of 9 cases, while in the group without relapses, exceeding the norm of density of parenchyma was observed only in 1 out of 15 patients.

The obtained data confirm the assumption that one of the possible causes of early relapses of sarcoidosis may be an incomplete recovery, which is not fixed on CT at the last visit of the treatment period.

From our point of view, the visual assessment of CT after the end of treatment should be supplemented with densitometry of lung parenchyma, while the excess of the upper limit of the norm of density (-860 HU) is the reason for the continuation of GCS therapy.

The practical value of the results of the study is to study the effectiveness of glucocorticosteroid therapy in patients with the newly diagnosed sarcoidosis with lung parenchyma involvement and to develop recommendations for optimizing the management of these patients.

Key words: pulmonary sarcoidosis, glucocorticosteroids, contraindications, serious side effects, resistance, factors of regression rate, recurrence.

Список публікацій здобувача:

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 органов дыхания / 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. Gavrtsyuk 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: сьогодення 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.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ (огляд літератури)	25
1.1. Визначення, класифікація.....	25
1.2.Епідеміологія, патогенез, діагностика.....	26
1.3. Можливі причини і патогенез.....	28
1.4. Діагностика саркоїдозу.....	31
1.5. Засоби фармакотерапії хворих на саркоїдоз	36
1.6. Загальні принципи системної глюкокортикостероїдної терапії ..	40
1.7. Відомості про застосування ГКС у лікуванні хворих на саркоїдоз	48
1.8. Висновок.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	54
2.1. Загальна характеристика хворих.....	54
2.2. Методи досліджень.....	55
РОЗДІЛ 3. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ.....	62
3.1. Частота і характер клінічних симптомів, порушень ФЗД у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.....	62
3.2. Частота спонтанної регресії та прогресування саркоїдозу II стадії з безсимптомним дебютом захворювання.....	67

3.3. Частота рецидивів саркоїдозу у хворих без клінічних проявів і порушень ФЗД протягом дворічного спостереження після закінчення ГКС-терапії.....	75
3.4. Узагальнення результатів дослідження.....	101
РОЗДІЛ 4. ЧАСТОТА ПРОТИПОКАЗАНЬ, СЕРЙОЗНИХ ПОБІЧНИХ ЕФФЕКТІВ ТА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ГКС-ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ.....	105
4.1. Протипоказання до призначення ГКС.....	106
4.2. Серйозні побічні ефекти ГКС.....	106
4.3. Резистентність до ГКС-терапії.....	107
4.4. Узагальнення отриманих результатів.....	120
РОЗДІЛ 5. ТЕМПИ РЕГРЕСІЇ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ В ПРОЦЕСІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ І МОЖЛИВІ ФАКТОРИ ЇХ ПРОГНОЗУ.....	122
5.1. Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання.....	124
5.2. Щільність дисемінації паренхіми легень.....	124
5.3. Порушення функції зовнішнього дихання.....	127
5.4. Гіперкальціємія.....	129
5.5. Узагальнення результатів дослідження.....	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	136
ВИСНОВКИ.....	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155
ДОДАТОК 1.....	169
ДОДАТОК 2.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ	— артеріальний тиск
БАЛ	— бронхоальвеолярний лаваж
ГКС	— глюкокортикостероїди
ЕКГ	— електрокардіографія
ІЗЛ	— інтерстиціальні захворювання легень
КТ	— комп'ютерна томографія
КТ ОГП	— комп'ютерна томографія органів грудної порожнини
ЛГ	— легенева гіпертензія
ЛН	— легенева недостатність
ФЗД	— функція зовнішнього дихання
ЦЗ	— цитостатичні засоби
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів
DL	— дифузійна здатність легень
DLCO	— дифузійна здатність легень за оксидом вуглецю
FEV ₁	— об'єм форсованого видиху за 1 секунду
FVC	— форсована життєва ємність легень
Ht	— гематокрит
PaO ₂	— парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PaCO ₂	— парціальний тиск двооксиду вуглецю в артеріальній крові
PEF	— пікова об'ємна швидкість видиху
pH	— від'ємний десятковий логарифм концентрації іонів водню
RV	— залишковий об'єм
TLC	— загальна ємність легень
VC	— життєва ємність легень

ВСТУП

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; Velthkamp 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; Vaughman R. P., Drent M., 2014).

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень (Schutt, 2010; Vaughman, 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 виявлений 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 виявлений 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 виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Об'єкт дослідження: хворі на вперше виявлений 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 виявлений 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 клінічноговилікування, 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 HU) 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 неповневилікування, 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 HU) 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 легені з максимальними змінами на першому візиті, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) 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: сьогодення 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 та 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.

Розділ 1

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ (огляд літератури)

1.1. Визначення, класифікація

Саркоїдоз – полісистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах епітеліоїдноклітинних гранульом, що не казеїфікуються [17].

Зазвичай саркоїдоз уражає людей молодого та середнього віку і часто проявляється двобічною лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми 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 [17].

Тривалий час для позначення саркоїдозу використовувався епонімічний термін «хвороба Бенъє-Бека-Шумана», проте у 1948 році на конференції у Вашингтоні був прийнятий термін «саркоїдоз», який у теперішній час використовується в міжнародній класифікації хвороб.

Міжнародним документом Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) Statement on Sarcoidosis (1999) [17] була прийнята класифікація саркоїдозу органів дихання, заснована на даних рентгенографії органів грудної порожнини (таблиця 1.1).

До 0 стадії віднесені пацієнти, у яких відсутні зміни на рентгенограмах органів грудної порожнини, але є екстраторакальні прояви саркоїдозу. Проте, у значної частини цих хворих можуть бути виявлені гранульоми в біопсійному матеріалі легеневої тканини.

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	Двобічна прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ).
II	ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі.
III	Зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ.
IV	Фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «стільникової» легені.

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 % [17].

1.2.Епідеміологія, патогенез, діагностика

Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз в усьому світі, в тому числі і в Україні [1-4]. У Франції, Німеччині і Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз [5, 6].

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 [20], у Греції – 34,1 % [21], в Італії – 33,7 % [22], у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – понад 50 % [23]. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності хворих [2, 6, 24].

Захворюваність на саркоїдоз в різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення в рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [25]. Саркоїдоз зустрічається у всьому світі, але частіше спостерігається в географічних зонах з холодним літом, холодною і помірною зимою [25, 26]. В цілому, поширеність саркоїдозу у всіх регіонах світу збільшується з півдня на північ [27, 28, 29].

Найбільш високий рівень захворюваності та поширеності саркоїдозу спостерігається в країнах північної Європи. За відомостями N. Milman, O. Selroos [28], захворюваність на саркоїдоз в Данії та Норвегії становить 14-15 випадків на 100 000 населення, а в Швеції – 24 на 100 000.

У Фінляндії в 1984 році було зареєстровано 1378 хворих на саркоїдоз, поширеність становила 28,2 на 100 тис. населення, захворюваність – 11,4 на 100 тис. населення [30].

Проведено дослідження можливих факторів, що сприяють розвитку захворювання, в результаті не встановлено впливу куріння і забруднення довкілля на захворюваність на саркоїдоз [31].

Відзначено високий рівень захворюваності і більш важкий перебіг саркоїдозу серед чорношкірих жителів США і Великобританії, у зв'язку з чим був зроблений висновок про расові особливості епідеміології саркоїдозу. Однак в країнах Африки не виявлено більш високої поширеності і ступеня тяжкості саркоїдозу серед чорношкірих жителів [32].

Практично в усіх епідеміологічних дослідженнях відзначено, що серед хворих на саркоїдоз переважають жінки (приблизно 65 %). Максимальний рівень захворюваності на саркоїдоз спостерігається у віці від 35 до 55 років, особи у віці до 25 і старше 75 років хворіють рідко. У чоловіків пік захворюваності відзначається у віці 30-35 років, у жінок реєструється два вікових піки – 35-40 років і приблизно 55 років [33].

Частота гострої форми саркоїдозу значно варіює в різних країнах – від 9 % в Польщі до 48 % в Іспанії [34, 35].

В Україні проведено порівняльне вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному (АР Крим) і північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернення та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році [36].

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

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності у південному та північному регіонах з великою часткою ймовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дає підставу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн. Якщо врахувати, що доросле населення країни становить близько 38 млн осіб, то можна припустити, що щорічно в Україні реєструється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить близько 2500 тис. Остання цифра відображає поширеність тільки зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися по медичну допомогу або виявлені при профілактичному рентгенологічному обстеженні. Випадки безсимптомного перебігу хвороби із спонтанним одужанням залишаються поза увагою лікарів [36].

1.3. Можливі причини і патогенез

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

Протягом багатьох десятиліть в літературі домінувало уявлення про саркоїдоз як про особливу форму туберкульозу. Однак в 50-70-х роках минулого століття багато вчених стали розглядати саркоїдоз як самостійну нозологічну форму, що спричиняється якимось іще невідомим фактором.

У нинішній час прийнято вважати, що саркоїдоз викликають зовнішні агенти, які є тригерами характерної імунної відповіді у генетично схильних людей [25, 37]. Роль інфекції в патогенезі саркоїдозу розглядається як постійна антигенна стимуляція, що призводить до порушення регуляції продукції цитокінів [38]. До інфекційних тригерів відносять мікобактерії туберкульозу, хламідії, борелії, пропіонокислі бактерії, *Helicobacter pylori*, рикетсії.

На користь наявності спадкових факторів саркоїдозу свідчать випадки сімейного саркоїдозу [32].

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 гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, що розвиваються в умовах запалення [39].

Оскільки гранульоми при саркоїдозі містять велику кількість лімфоцитів, їх ще називають «імунними», оскільки в них відбуваються імунні реакції, спрямовані на елімінацію невстановлених поки антигенів [40]. На відміну від «неімунних» гранульом, що утворюються у відповідь на вплив неорганічних агентів (кремній, берилій та ін.), утворення «імунних» гранульом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Можна вважати, що при саркоїдозі ініціюючий агент має властивості антигенності, знаходиться в нижніх відділах респіраторного тракту, поглинається альвеолярними макрофагами і презентується в імуногенній формі Т-лімфоцитам [37]. Ці припущення підтверджуються результатами

досліджень, у яких введення фрагментів мембран альвеолярних макрофагів хворих на саркоїдоз легень в шкіру експериментальних тварин викликало розвиток шкірних саркоїдних реакцій, а також здатністю гранульом персистувати в ураженій тканині [41].

Основна структурна одиниця гранульоми – макрофаг, моноцитарний фагоцит, що виникає як похідне стовбурової клітини кісткового мозку. Недостатньо перетравлений антигенний подразник презентується макрофагом лімфоциту-хелперу (CD4 +) з наступною продукцією комплексу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІФН- γ), що стимулюють трансформацію моноцитів і макрофагів в епітеліюїдні і багатоядерні гігантські клітини. По мірі трансформації макрофагів підвищується продукція ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α , що стимулює появу в вогнищі запалення нових моноцитів [17, 25, 31, 42].

Продукти секреції активованих лімфоцитів і макрофагів впливають на синтетичну активність фібробластів, що має значення для наслідку запалення (обмеження вогнища запалення, фібротизація) [25].

Для саркоїдозу характерний перигранульомний тип фіброзування [41]. Оскільки процес фіброзування легеневої тканини має незворотний характер, з метою його можливого запобігання проводиться пошук маркерів інтенсивності процесу фіброутворення при саркоїдозі, який, на жаль, ще не призвів до позитивних результатів. Такі показники, як активність колагенази, гіалуронідази, вміст проколагенового пептиду III типу і продуктів деградації фібриногену, не можуть служити достовірними диференційними критеріями між процесом фіброзування і нормальним обміном сполучнотканинних структур легеневої тканини [43].

Прогресування гранулематозного запалення і збільшення фіброзу сприяють погіршенню прогнозу захворювання. Фактори, що спричиняють фіброз гранульоми, наразі мало вивчені. Ймовірно, це пов'язано з локальною зміною продукції ІЛ-4 і ІЛ-5, збільшенням експресії фактора росту, включаючи трансформуючий фактор росту β , основний фактор росту фібробластів та інсуліноподібний фактор росту 1 [25].

1.4. Діагностика саркоїдозу

Клінічна семіотика

Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання залежать від стадії захворювання. Саркоїдоз I стадії перебігає, як правило, безсимптомно і виявляється в результаті профілактичного рентгенологічного обстеження або при рентгенографії у зв'язку з наявністю екстрапульмональних проявів [8], [31, 44]. У хворих на саркоїдоз II і III стадії клінічні прояви відсутні приблизно у 20-30 % хворих [44].

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

Симптомокомплекс, що включає двобічну прикореневу лімфаденопатію, підвищення температури тіла, вузлувату еритему і суглобовий синдром, називається синдромом Лефгрена на честь шведського клініциста Свена Лефгрена (Sven Löfgren, 1910-1978), який не тільки описав цей симптомокомплекс [45], а й зробив великий внесок у вчення про саркоїдоз.

Вузлувата еритема являє собою гіперергічну реакцію. Еритематозні вузлики, дещо 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 розсмоктуються протягом 3-4 тижнів [31].

Саркоїдоз з гострим дебютом у більшості випадків (70-80 %) закінчується спонтанним одужанням [46, 47].

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

У більшості випадків захворювання починається поступово і малопомітно. Хворі відзначають загальну слабкість, підвищену

втомлюваність. Може бути сухий кашель, іноді з виділенням мізерної кількості слизової мокроти. У міру прогресування хвороби може виникнути задишка, що проявляється під час звичного фізичного навантаження. Іноді хворі відзначають біль і деякий дискомфорт за грудиною. Виражена задишка спостерігається у хворих на саркоїдоз IV стадії.

Саркоїдоз здатен уражати всі органи і системи, при цьому органи дихання залучаються в патологічний процес в 95 % випадків [7, 25, 31].

Рентгенографія і комп'ютерна томографія

На рентгенограмах органів грудної порожнини лімфаденопатія характеризується симетричним збільшенням лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних справа [17, 48, 49]. Також може визначатися збільшення лімфатичних вузлів з аортопульмональної групи. Однобічне збільшення лімфатичних вузлів кореня легені виявляється менш ніж у 5 % випадків, що нерідко призводить до діагностичних помилок (лімфома, туберкульозний лімфаденіт) [17, 31]. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфатичних вузлів (за величиною, локалізацією, симетричністю) зустрічається приблизно в 10-18 % випадків [17].

Найбільш характерними рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові або вогнищеві тіні [50, 51]. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру, множинні, добре сформовані вузли. Ділянки «матового скла» спостерігаються рідко. В термінальній стадії можуть відзначатися широкі септальні лінійні тіні із зміною архітектури, ретракцією, ознаками «стільникової легені» [52].

Комп'ютерна томографія у даний час є найбільш точним і високоспецифічним методом діагностики внутрішньогрудного саркоїдозу [53, 54, 55]. Сучасні методичні прийоми і програми комп'ютерної томографії у більшості випадків дозволяють встановити діагноз саркоїдозу без застосування різних варіантів біопсії легень [53, 56, 57].

Комп'ютерна томографія (КТ) дозволяє виявити не лише вузликову дисемінацію в легенях, але і встановити типову для саркоїдозу перилімфатичну локалізацію вогнищ, що є важливим критерієм в диференційній діагностиці з іншими дисемінованими процесами, такими як туберкульоз, бронхіоліт [53].

Бронхоскопія

Зміни слизової оболонки бронхів при проведенні бронхоскопії виявляються в 30-70 % випадків [31, 58]. Найчастіше спостерігаються ділянки еритеми, потовщення слизової оболонки у вигляді горбків, при цьому поверхня слизової нерідко має вигляд бруківки ("cobblestone appearance") [8]. Біоптати в області потовщень слизової оболонки містять значну кількість гранульом. Необхідно підкреслити, що біопсія навіть візуально нормальних ділянок слизової оболонки дозволяє ідентифікувати гранульоми майже у 30 % хворих [59].

Показанням до проведення бронхоскопії є необхідність, за даними клінічного обстеження та комп'ютерної томографії, проведення диференційної діагностики з лімфаденопатією та / або легеневою дисемінацією іншого походження [60].

Біопсія та гістологічні методи дослідження

Положення "Statement on Sarcoidosis" [17] передбачає обов'язкову верифікацію діагнозу саркоїдозу за допомогою трансбронхіальної або хірургічної біопсії. Положення було прийняте в 1999 році, коли можливості комп'ютерної томографії були вельми обмежені. В теперішній час 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 та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів при інтерстиціальних захворюваннях легень. Так 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 стиснення верхньої порожнистої вени, зміщення 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) [60].

Гістологічно саркоїдоз можна визначити як захворювання, що характеризується формуванням у багатьох органах і тканинах епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозного некрозу [31].

Епітеліоїдноклітинна гранульома складається з високодиференційованих моноклеарних (одноядерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) та 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 периферичній зоні [17, 25].

У саркоїдній гранульомі можуть розвиватися фіброзні зміни, які зазвичай починаються з периферії, поширюються до центру і завершуються повним фіброзом і / або гіалінізацією [7, 17, 61].

Саркоїдні гранульоми локалізуються в лімфатичних вузлах (особливо внутрішньогрудних), паренхімі легень, в печінці, селезінці. У легенях приблизно 75 % гранульом тісно прилягають або знаходяться в середині сполучнотканинних структур поблизу бронхіол, субплевально або в перилобулярних просторах. Залучення лімфатичних судин спостерігається більш ніж у половини хворих при відкритій біопсії легень або аутопсії [17].

Морфологічний діагноз саркоїдозу легень базується на трьох головних ознаках: наявність добре сформованої гранульоми з обідком з лімфоцитів і фіброblastів по зовнішньому краю; перилімфатичний інтерстиціальний розподіл гранульом (саме це робить трансбронхіальну біопсію чутливим діагностичним методом) і виключення інших причин утворення гранульом [17].

Вентиляційна функція і дифузійна здатність 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 розлади вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [31, 62, 63]; у хворих з IV стадією захворювання важкі, переважно рестриктивні, порушення присутні у кожного пацієнта [64].

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 з прогресуючим саркоїдозом розвиваються рестриктивні порушення, однак ендобронхіально розташовані гранульоми можуть призводити до бронхіальної обструкції. Тип порушень не має суворої кореляції із 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 [65].

Рестриктивні порушення при прогресуючому внутрішньогрудному саркоїдозі цілком очікувані і пояснюються насамперед фіброзом легеневої тканини, що наростає. Встановлено достовірний зв'язок між значеннями форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і ступенем патологічних змін за даними відкритої біопсії [66].

Протягом останніх 30 років ведуться роботи по дослідженню бронхіальної прохідності при саркоїдозі.

За даними A. F. Shorr et al. [58], приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів, пов'язана з присутністю іммуноактивних гранульом в слизовій оболонці.

Дифузійна здатність легень – показник, який входить в стандарт обов'язкового обстеження при інтерстиціальних (дифузних, дисемінованих) захворюваннях легень [67].

При саркоїдозі DLCO є високоінформативним і динамічним параметром. За даними Волкової К. І. [68], більш часте порушення дифузійної здатності легень спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання II і III стадії і обумовлено дисемінацією саркоїдних вузликів і розвитком пневмофіброзу. При цьому автори не виключали вплив також 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 важкої респіраторної недостатності характерна для IV стадії саркоїдозу [64]. В роботі Barros W. G. et al. [69] показано розвиток гіпоксемії у хворих на саркоїдоз II і III стадії при виконанні помірного фізичного навантаження.

1.5. Засоби фармакотерапії хворих на саркоїдоз

Основні засоби лікування хворих на саркоїдоз органів дихання розподіляються на дві групи – препарати першої лінії і препарати другої лінії (табл. 1.2) [13, 60, 70].

Таблиця 1.2

Основні препарати для лікування хворих на саркоїдоз

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

Системні ГКС і до теперішнього часу залишаються основними препаратами у лікуванні саркоїдозу [12, 14]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [15, 16], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції та дифузії під впливом ГКС.

В середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) отримують лікування з використанням ГКС [12, 71].

Протималярійні препарати хлорохін та гідроксихлорохін застосовуються в лікуванні саркоїдозу з 60-х років минулого століття [72]. Лікування цими препаратами пов'язане з можливістю розвитку серйозного

побічного ефекту – незворотньої ретинопатії, у зв'язку з чим хворі повинні постійно спостерігатися офтальмологом.

У теперішній час у лікуванні хворих на саркоїдоз застосовується, в основному, гідроксихлорохін, що має значно меншу ретинотоксичність у порівнянні з хлорохіном [73].

Гідроксихлорохін призначають в якості монотерапії хворим, які мають протипоказання до застосування ГКС, при відсутності ефекту через 3 місяці лікування призначають препарати другої лінії, а також в комбінації з ГКС при недостатньому ефекті від ГКС-терапії.

Інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE-4) мають здатність пригнічувати спонтанну та індуковану продукцію альвеолярними макрофагами фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) [74, 75] – прозапального цитокіну, що відіграє істотну роль в патогенезі саркоїдозу. Пентоксифілін є першим препаратом цієї групи, ефективність якого була вивчена при саркоїдозі [76]: представлені свідчення ефективності препарату в дозі 1200 мг / добу як у вперше виявлених хворих, так і у рефрактерних до застосування ГКС. Опубліковані результати рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності застосування пентоксифіліну в поєднанні з ГКС, результати якого показали позитивний клінічний ефект терапії, проте він не супроводжувався значним поліпшенням функції зовнішнього дихання [77].

У лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання пентоксифілін призначається в комбінації з ГКС при недостатній ефективності ГКС-терапії. Слід відзначити, що пригнічувальний вплив препарату на продукцію TNF- α виявляється при використанні його в максимальній дозі – 1200 мг / добу.

Цитотоксичні засоби (ЦЗ) відносяться до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГКС, при наявності протипоказань або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії [13, 60, 70, 78].

Із групи імуносупресантів найбільш вивчений при саркоїдозі метотрексат (MTX) [14].

Проведено дослідження з вивчення ефективності МТХ в комбінації з глюкокортикостероїдами при їх недостатньому ефекті, а також в якості монотерапії при наявності протипоказань до застосування ГКС.

Одне обмежене ($n = 24$), але високої якості рандомізоване дослідження показало, що при лікуванні хворих на саркоїдоз метотрексатом у дозі 10 мг на тиждень були потрібні значно менші дози ГКС у порівнянні з групою placebo [79]. Ефект взаємного потенціювання МТХ і ГКС відзначався також в декількох серіях спостережень [78, 80, 81, 82].

Декілька серій випадків демонструють позитивний ефект МТХ у вигляді монотерапії у хворих із стероїдною рефрактерністю або з наявністю побічних ефектів ГКС-терапії [83, 84, 85].

Ефект МТХ проявляється зазвичай через 6 місяців терапії. В роботі E. E. Lower і R. P. Vaughman [81] 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 [78] в групі хворих (91), лікування яких включало МТХ протягом 6 міс, у 80 % випадків збільшувалася форсована життєва ємність легень і в 65 % – показник дифузійної здатності легень.

Відомості про застосування азатіоприну в якості монотерапії представлені в літературі в одиничних повідомленнях [86], частіше препарат застосовували у поєднанні з ГКС [67, 87, 88].

Лікування азатіоприном потребує контролю кількості лейкоцитів і тромбоцитів у крові. Азатіоприн характеризується також 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 [17].

Лефлуномід мало відрізняється від МТХ за характером фармакодинамічних ефектів, але характеризується значно меншою

токсичністю відносно шлунково-кишкового тракту. У серії спостережень була показана досить висока клінічна ефективність лефлуноміду в лікуванні хворих на саркоїдоз легень у поєднанні з покращенням показників легеневої вентиляції [89, 90].

Інфліксимаб має високий афінітет до фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), який є цитокіном із широким спектром біологічної дії, а також посередником запальної відповіді і бере активну участь у процесах патогенезу саркоїдозу. Інфліксимаб швидко зв'язується і утворює стабільне з'єднання з TNF- α , при цьому відбувається зниження його функціональної активності [91-93].

Ефективність інфліксимабу доведена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [92, 93].

Препарат вводять внутрішньовенно із швидкістю не більше 2 мл / хв протягом не менше 2 годин. Разова доза – 3-5 мг / кг. Потім препарат вводять в тій же самій дозі через 2 та 6 тижнів після першого введення (фаза індукції) і в подальшому кожні 8 тижнів (підтримуюча фаза лікування). Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювання [60].

Слід зазначити, що всі препарати другої лінії за ефективністю значно поступаються глюкокортикостероїдам і призначаються тільки у випадках протипоказань, серйозних побічних ефектів ГКС і при наявності резистентності до ГКС-терапії.

1.6. Загальні принципи системної глюкокортикостероїдної терапії

Історія застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) налічує трохи більше півстоліття, хоча «антиревматична субстанція X» була відома ще з 20-х років XX століття. Детальне вивчення клінічної значущості гормонів кори надниркових залоз, яке почали Edward Calvin Kendall і Tadeus Reichstein, було продовжено тільки після того, як Philip Hench в кінці 40-х років звернув увагу на поліпшення перебігу ревматоїдного артрити при

жовтяниці і вагітності. У 1950 році всі троє отримали Нобелівську премію за «... відкриття стосовно гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів».

В теперішній час системна ГКС-терапія широко застосовується у різних областях клінічної медицини, в тому числі в пульмонології – ГКС складають основу патогенетичного лікування хворих на інтерстиціальні захворювання легень, застосовуються при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми [94-96].

До ГКС належать як природні гормони кори надниркових залоз з переважно глюкокортикоїдною функцією – кортизон та гідрокортизон (кортизол), так і їх синтезовані аналоги – преднізон, преднізолон, метилпреднізолон та ін., включаючи галогеновані (фторовані) похідні – тріамцинолон, дексаметазон, бетаметазон та ін. Кортизон – біологічно неактивна сполука, яка в печінці перетворюється на гідрокортизон. Обидва природних глюкокортикостероїди мають мінералокортикоїдну активність, але слабшу, ніж справжні мінералокортикоїди. У дорослої людини у звичайних умовах на добу виробляється 10-20 мг гідрокортизону, але при стресі продукція його може зростати до 200 мг. Вихід ГКС з надниркових залоз у кров протягом доби відбувається не рівномірно, а у вигляді 8-12 імпульсів, які підкоряються циркадному ритму. Особливістю циркадного ритму глюкокортикостероїдів є те, що максимальна секреція гідрокортизону відбувається в ранні ранкові години (6-8^а година) з поверненням до базального рівня о 12 годині дня і різким її зниженням у вечірні та нічні години. Цей циркадний ритм необхідно враховувати при призначенні ГКС. З метою зменшення пригнічення продукції власних гормонів всю або більшу частину дози застосовуваного ГКС слід призначати рано вранці і завершувати прийом препарату до полудня [95, 97].

На сучасному етапі використовуються переважно синтетичні молекули, які мають виражену протизапальну та імуносупресивну дію при слабкій мінералокортикоїдній активності. Залежно від періоду напіввиведення

розрізняють препарати короткої (гідрокортизон), середньої (преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон) і тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон). Біологічний період напіввиведення відображає тривалість впливу на тканини-мішені і приблизно корелює з протизапальною активністю.

Біологічна дія ГКС

Відповідно до сучасних уявлень, розрізняють два механізми дії ГКС – геномний та негеномний [98], [99].

Геномний механізм дії реалізується шляхом зв'язування ГКС з цитоплазматичним рецептором і проникнення цього комплексу до ядра клітини. Активованій комплекс «ГКС-рецептор» з'єднується з ДНК і стимулює утворення інформаційної РНК. В результаті трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки.

Одним із найбільш важливих є ліпокортин, який пригнічує фермент фосфоліпазу А₂ і тим самим пригнічує синтез простагландинів та лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у розвитку запальної реакції. На даний час в якості одного з найбільш важливих ініціаторів запальної реакції розглядають також монооксид азоту (NO). ГКС зменшують продукцію оксиду азоту шляхом пригнічення активності ферменту NO-синтетази. Для прояву повного геномного ефекту ГКС необхідно не менше 30 хвилин, причому ефект спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі [100].

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

пригніченням міграції та акумуляції лейкоцитів у вогнищі запалення, гальмуванням росту фібробластів, пригніченням синтезу колагену та ін. [96, 98].

З практичної точки зору слід відзначити, що препарати ГКС розрізняються відносно реалізації геномних і негеномних ефектів. Однак слід пам'ятати, що негеномна дія препарату починає проявляється в дозі понад 30 мг преднізолонового еквіваленту і неухильно зростає з підвищенням дози. Навпаки, геномні ефекти розвиваються при мінімальних дозах, тобто менше 7,5 мг преднізолонового еквіваленту, зростають у міру досягнення 100 мг преднізолонового еквіваленту на добу, і надалі залишаються стабільними. При застосуванні ГКС у дуже високих дозах – 250 мг преднізолонового еквіваленту на добу (пульс-терапія) ключова роль у досягненні потужного і швидкого терапевтичного ефекту належить саме негеномним ефектам [97, 98, 99].

Дози системних ГКС

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

- Низькі дози $\leq 7,5$ мг на добу
- Середні дози $> 7,5$ мг і ≤ 30 мг на добу
- Високі дози > 30 мг і ≤ 100 мг на добу
- Дуже високі дози > 100 мг на добу
- Пульс-терапія ≥ 250 мг на добу одноразово або протягом декількох днів

Всі дозування представлені в еквіваленті до преднізолону. Використання преднізолонового еквіваленту обумовлене історично – саме цей препарат був першим синтетичним ГКС, введеним в клінічну практику. Запропонована градація доз заснована на різному ступені насичення ГКС-рецепторів, враховує частоту розвитку і вираженість побічних ефектів, а

також негеномні ефекти, які починають проявлятися в дозі понад 100 мг по преднізолоновому еквіваленту [99].

Системна терапія ГКС

Зазвичай препарати ГКС призначають щодня, в дозі, що відповідає активності патологічного процесу. Надалі доза поступово знижується до повної відміни препарату або переходу на підтримуючу дозу. При необхідності системного прийому кортикостероїдів перевага віддається пероральному.

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

Подібний режим застосовують зазвичай до ліквідації основної симптоматики захворювання (в середньому 2-3 тижні). Потім починають поступове зниження дози кортикостероїдів, причому зменшувати дозу починають з останньої порції препарату. Поступово переходять на одноразовий прийом гормонального препарату вранці. У більшості випадків терапія, спрямована на індукцію ремісії, в короткі терміни призводить до помітного терапевтичного ефекту [95].

При проведенні пероральної ГКС-терапії середніми і високими дозами окрім безперервної методики прийому, описаної вище, використовуються переривчасті методики – альтернуюча та інтермітуюча. Суть альтернуючої методики полягає в прийомі 48-годинної дози кортикостероїдів одномоментно вранці через день. Такий режим прийому ГКС асоціюється із

зменшенням кількості побічних дій і меншим пригніченням функції кори надниркових залоз. Однак на практиці така методика часто виявляється недостатньо ефективною. Її застосовують після купірування основних проявів патологічного процесу на етапі відміни ГКС або переходу до підтримуючої терапії. При інтермітуючій методиці ГКС-терапії прийом сумарної тижневої дози ГКС здійснюється 3-4 дні поспіль, а в дні тижня, що залишилися, робиться перерва. При цьому режимі також відзначають зниження вищеописаних побічних ефектів ГКС [95].

Для проведення тривалого лікування ГКС оптимальним препаратом є метилпреднізолон. Він має найкращу переносимість, в меншій мірі викликає атрофію шкіри і м'язів, рекомендований у пацієнтів з надмірною масою тіла, артеріальною гіпертензією і психічними порушеннями. Наявність метильної групи в молекулі забезпечує безпеку щодо гастроінтестинальних ускладнень [95]. Препарати групи тріамцинолону і дексаметазону бажано застосовувати лише короткочасно при загостренні процесу або при непереносимості преднізолону і метилпреднізолону. Введення молекули фтору в синтетичні ГКС (дексаметазон, бетаметазон) значно підвищило їх протизапальний ефект, але погіршило профіль безпеки. Дексаметазон і бетаметазон значно пригнічують функцію кори надниркових залоз, більшою мірою сприяють збільшенню маси тіла, розвитку остеопорозу, артеріальної гіпертензії, пептичних виразок, ускладнень з боку шкіри. Тріамцинолон не має переваг перед метилпреднізолоном та преднізолоном, але достовірно частіше викликає аміотрофію, кушингоїд і психічні порушення [94, 95, 97].

Тактика зниження дози та відміни глюкокортикостероїдів

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

- До зниження дози кортикостероїдів приступають в той період, коли досягнуто клініко-лабораторного поліпшення або певного терапевтичного ефекту.
- Режим зниження дози і відміни ГКС залежить від тривалості прийому і від вихідної дози препарату. При курсі від декількох тижнів до декількох місяців припустиме зниження дози на 2,5 мг кожні 3-5 днів. При більш тривалому застосуванні необхідно знижувати дозу більш повільно – на 2,5 мг кожні 10-14 днів. Чим вище вихідна доза ГКС, тим швидше можуть бути темпи зниження. При досягненні середньої дози ГКС, темп зниження сповільнюється. Особливу обережність слід дотримуватися при зниженні добової дози менше 10 мг.
- Короткочасна ГКС-терапія (до 10 діб) може не викликати значного пригнічення кори надниркових залоз, у зв'язку з цим можлива швидка відміна гормонального препарату [94].

За необхідності проведення тривалої підтримуючої терапії, визначають мінімальну підтримуючу дозу. Мінімальною підтримуючою дозою є та доза ГКС, при якій контролюється перебіг патологічного процесу, зберігається досягнутий адекватний клінічний ефект і відсутнє погіршення клінічного стану. Краще, якщо мінімальна підтримуюча доза справді є мінімальною (2,5-5 мг). Якщо ж вона становить 15-20 мг на добу, необхідний пошук оптимальних рішень [95, 97].

Моніторинг побічних дій ГКС-терапії

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

тиску, внутрішньоочного тиску, рівня ліпідів і глюкози в крові, наявності набряків, задишки [101].

Необхідний контроль ГКС-індукованого остеопорозу. Відомо, що втрата кісткової маси в хребті спостерігається навіть при прийомі 7,5 мг преднізолону на добу і розвивається найшвидше на першому році лікування. При початковій терапії ГКС в дозі $\geq 7,5$ мг по преднізолону на добу терміном більше 3 місяців, необхідно призначати препарати кальцію (1500 мг елементарного кальцію) і вітаміну D (800 МО) щодня. Дослідження мінеральної щільності кістки рекомендується проводити щорічно при тривалій ГКС-терапії, а при наявності клінічних показань – частіше. Однак такі добавки не запобігають повною мірою остеопорозу, викликаному ГКС, на відміну від бісфосфонатів, які є кращими в цьому відношенні [97, 102].

Всім пацієнтам, які отримують ГКС більше місяця, при наявності показань до оперативного лікування необхідно проводити адекватну замісну терапію з метою запобігання можливої недостатності функції кори надниркових залоз. Лікування ГКС тривалістю до 3 місяців або за схемою прийому через день не виключає ризику пригнічення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, і цей ризик залежить від дози. При втручаннях, фізичний стрес від яких оцінюється середнім ступенем тяжкості, рекомендується разова доза 100 мг гідрокортизону внутрішньовенно, а при більш серйозних операціях – 100 мг гідрокортизону внутрішньовенно перед анестезією і 4 рази кожні 8 год – після неї. Після закінчення такої терапії доза може бути зменшена до 50 мг в день [101].

При використанні ГКС під час вагітності потрібно враховувати безпеку їх застосування як у матері, так і у дитини. Дексаметазон практично не метаболізується в плаценті, у зв'язку з цим в організм плоду можливе попадання достатніх доз препарату. Преднізолон і метилпреднізолон потрапляють в кровотік плоду в меншій концентрації (10% від дози, прийнятої вагітною), тому цим препаратами слід віддавати перевагу для лікування захворювань матері. Продовжувати грудне вигодовування на тлі

ГКС-терапії небажано. Однак в материнське молоко ГКС надходять в мінімальних дозах, у зв'язку цим існує думка, що грудне вигодовування на фоні застосування низьких доз ГКС (до 5 мг за преднізолоном) можливе. Більш високі дози препаратів і їх тривалий прийом можуть викликати затримку росту і пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Вплив ГКС на організм дитини може бути зменшений шляхом уникнення годування в перші 4 години після прийому ГКС, оскільки в цей час спостерігається баланс між концентрацією ГКС в молоці і сироватці крові матері [97].

1.7. Відомості про застосування ГКС у лікуванні хворих на саркоїдоз

Перше повідомлення про успішне застосування ГКС у хворих на саркоїдоз опубліковано в 1954 році [103]. Системні ГКС і до теперішнього часу залишаються основними препаратами у лікуванні саркоїдозу [12, 14]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [15, 16], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшенні показників легеневої вентиляції і дифузії під впливом ГКС. В середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) отримують лікування з використанням ГКС [12, 71].

Разом з тим відомості літератури про результати застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Це обумовлено відсутністю чітких показань, уніфікованих схем і режимів терапії у чинному Положенні про саркоїдоз (Statement on Sarcoidosis), опублікованому Американським торакальним товариством (ATS), Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) в 1999 році [17].

Положення містить гранично обережні рекомендації щодо лікування. Початкова доза преднізолону складає 20-40 мг на добу. Слід зазначити, що

величина 20 мг відповідає категорії середніх доз, а 40 мг належить до розряду високих, застосування яких пов'язане з частим розвитком побічних явищ. Крім того, в 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 термінів, поза сумнівом, знижує об'єктивність оцінки ефективності ГКС-терапії.

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

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 вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії [4].

Разом з тим в літературі відсутні відомості про частоту 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.

Частота спонтанних регресій залежить від стадії захворювання: у хворих на саркоїдоз I стадії спонтанні регресії відзначаються в 55-90 % випадків, II стадії – в 40-70 %, III стадії – у 10-20 % [67]. Гостра форма саркоїдозу (синдром Лефгрена) у 90 % хворих сприятливо завершується протягом 6-12 місяців [31].

При позитивній відповіді на проведену терапію в перебігу захворювання настає фаза клінічноговилікування, яка характеризується відсутністю клінічних симптомів і морфологічних ознак саркоїдозу за даними РГ і КТ органів грудної порожнини. Разом з тим встановлення 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 й окремі гранульоми ще зберігаються в легенях і при відміні терапії можуть стати причиною реактивації процесу. Короткі і незавершені курси ГКС-терапії несприятливо впливають на подальший хід саркоїдозу і сприяють рецидивам [19, 104-106]. За даними Б. І. Даурова [107] частота рецидивів при тривалості терапії 4-6 міс склала 42,2 %, в той час як при курсі лікування понад 8 міс – 12,4 %.

Після досягнення фази клінічного вилікування ГКС-терапія в дозі 0,1 мг / кг метилпреднізолону має тривати не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних настає зазвичай на 3-му візиті (через 6 місяців лікування), загальна тривалість ГКС-терапії має 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 [25, 60].

Рецидиви, за даними різних авторів, спостерігаються у 15-68 % хворих з хронічною формою захворювання [67]. Настільки значний діапазон показників пов'язаний з багатьма факторами: формою і стадією процесу, режимом і методом лікування, супутніми фоновими захворюваннями та ін. Не останню роль відіграє тривалість спостереження – чим довше спостереження, тим частіше вдається зареєструвати рецидив [25].

Триває дискусія про взаємозв'язок частоти рецидивів з проведенням ГКС-терапії. У 1986 році С. J. Johns et al. [108] при спостереженні за 181 пацієнтом з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС зустрічаються в 75 % випадків, причому у кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

При спостереженні протягом 4 років за 337 хворими на саркоїдоз були виявлені виражені відмінності в частоті рецидивів між пацієнтами, які отримували лікування (74 %), і нелікованими (8 %) пацієнтами, що дозволило припустити, що ГКС-терапія сприяє розвитку рецидивів [19]. Однак самі автори в цьому судженні були обережними і відмітили, що, можливо, ГКС були призначені первинно більш важким, схильним до рецидивів, хворим.

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

У Санкт-Петербурзькому протитуберкульозному диспансері під наглядом перебувало 5332 хворих на саркоїдоз, з них 4256 пацієнтів отримували лікування. 1820 хворих спостерігалися протягом 20 років, і рецидиви були відзначені у 3,5 % випадків переважно у осіб з вираженими залишковими змінами в легенях [18]. Якщо при саркоїдозі I стадії рецидиви спостерігалися в 1,2 % випадків, то при саркоїдозі з ураженням паренхіми легень і генералізованій формі – в 10,7 % [109].

Прогресування захворювання з формуванням дифузного пневмосклерозу і «стільникової» легені (IV стадія) відзначається у 5-8 % хворих на саркоїдоз [31].

Частим результатом саркоїдозу II-III стадії є формування обмеженого фіброзу в легенях. За даними вивчення стану хворих на саркоїдоз через 10 років після встановлення діагнозу [110], тільки у 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 [25, 70].

1.8. Висновок

Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз в усьому світі, в тому числі і в Україні. У Франції, Німеччині і

Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз.

За останні 15 років суттєво зросли можливості комп'ютерної томографії, яка за результатами морфологічної діагностики патологічних змін у легенях в теперішній час успішно конкурує з патогістологічними методами. Це дозволило значно поліпшити діагностику саркоїдозу органів дихання і практично відмовитись від застосування методу хірургічної біопсії легень. При цьому не зазначається істотних досягнень в області фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною в пульмонології.

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях. Разом з тим відомості літератури про результати застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Це обумовлено відсутністю чітких показань, 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 гранулематозних 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 діями ГКС, які вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії.

Разом з тим в літературі відсутні дані про частоту 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.

Крім того, потребують вивчення темпи регресії саркоїдозу в процесі ГКС-терапії і можливі фактори їх прогнозу.

Вельми суперечливі також дані про віддалені результати лікування хворих – частота рецидивів саркоїдозу з ураженням паренхіми легень коливається від 10,7 % протягом 20 років спостереження до 74 % протягом 4 років після закінчення лікування.

Все вищевикладене зумовило необхідність планування даної дисертаційної роботи, визначило її мету та завдання.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика хворих

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 був 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.

Групування пацієнтів залежно від віку представлено в таблиці 2.1.

Як видно з таблиці, серед обстежених хворих переважали особи у віці від 30 до 49 років. Пацієнти похилого віку (від 60 до 67 років) склали лише 7 % від загальної кількості хворих.

Детально принципи групування хворих представлені у відповідних розділах.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих залежно від віку (n = 185)

Вік (років)	Кількість хворих	
	абс.	%
20–29	36	19,5
30–39	49	26,5
40–49	47	25,4
50–59	40	21,6
≥ 60	13	7,0

Схема застосування метилпреднізолону передбачає призначення препарату в дозі 0,4 мг / кг маси тіла протягом 4 тижнів (для хворого масою 60 кг доза препарату складе 24 мг на добу). Потім дозу знижують протягом 8 тижнів такими темпами, щоб до кінця третього місяця вона склала 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 наступного періоду лікування дозу зберігають незмінною. Після досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних ГКС-терапія в дозі 0,1 мг / кг метилпреднізолону триває не менше 6 міс. З огляду на те, що у більшості пацієнтів нормалізація клінічного стану і КТ-даних наступала на третьому візиті (через 6 місяців лікування), загальна тривалість ГКС-терапії зазвичай становила не менше одного року.

2.2. Методи досліджень

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

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 [8]:

Класичні зміни, потенційно зворотні

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

Атипові зміни, потенційно зворотні

- 1) лімфаденопатія: однобічна 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 з'єднуються в конгломерати, «galaxy»-симптом і «cluster»-симптом.

Атипові зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і паренхіми легень при комп'ютерній томографії у переважній більшості випадків поєднувалися з класичними високоспецифічними симптомами, у зв'язку з чим не створювали особливих труднощів для діагностики. Однак в 5 випадках атипові КТ-симптоми були єдиними проявами захворювання, що зумовило необхідність застосування відеоторакоскопічної біопсії (відділення

торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики, зав. – д-р мед. наук М. С. Опанасенко) з наступним гістологічним дослідженням біоптатів (лабораторія патоморфології, зав. – д-р мед. наук 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 (крайової 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-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.

Щільність тканин визначали у відносних одиницях (HU) за шкалою, запропонованою Г. Хаунсфілдом [111]. Шкала дозволяє 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 у 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») з відповідними модулями.

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

швидкість видиху на рівні 25–75 % FVC (MMEF_{25-75} , % до належн.), пікову об'ємну швидкість (PEF, % до належн.), швидкість видиху на рівні 25 % FVC (MEF_{25} , % до належн.), 50 % FVC (MEF_{50} , % до належн.), 75 % FVC (MEF_{75} , % до належн.).

Вивчення структури загальної ємності легень (TLC, % до належн.) за даними бодіплетизмографії проводилося з розрахунком функціональної залишкової ємності легень (ITGV, % до належн.), залишкового об'єму легень (RV, % до належн.), показника RV % TLC, резервного об'єму видиху (ERV, % до належн.), загального бронхіального опору (R_{tot} , % до належн.). В якості ілюстрації на рис. 2.1 представлений протокол бодіплетизмографії.

Дифузійна здатність легень оцінювалася за допомогою методу одиничного вдиху з розрахунком показника дифузії (DLCO, % до належн.), альвеолярного об'єму (VA, % до належн.), трансфер-коефіцієнта (КСО – співвідношення DLCO до VA, % до належн.). На рис. 2.2. представлений протокол дослідження дифузійної здатності легень.

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».

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

Bodyplethysmography

Прізвище:

ШОВ031265

Ім'я:

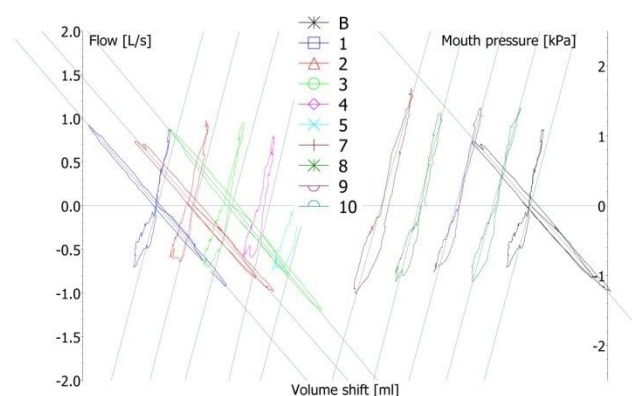
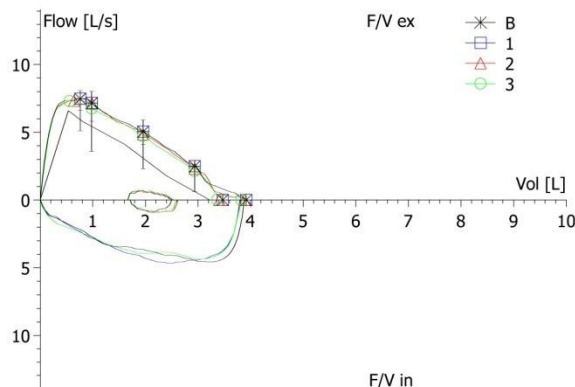
Дата народження: 03.12.1965

Вік: 46 років

Стать: жінка

Вага: 55,0 kg

Зріст: 163,0 cm



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

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

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

Diffusion Single-Breath

Прізвище:

ШОВ031265

Ім'я:

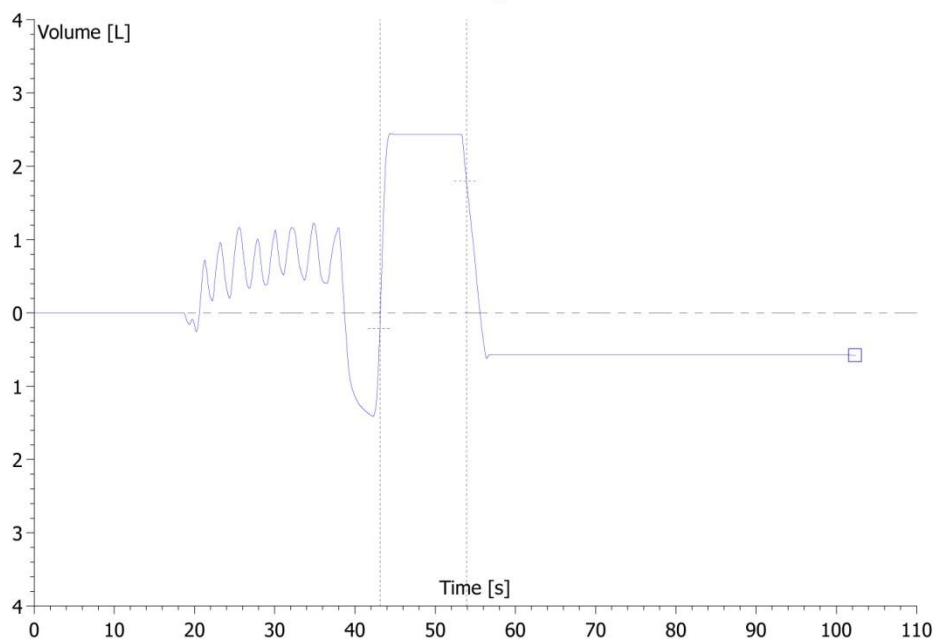
Дата народження: 03.12.1965

Вік: 43 років

Стать: жінка

Вага: 55,0 kg

Зріст: 163,0 cm



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

Рис. 2.2. Протокол дослідження дифузійної здатності легень.

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 Стюдента за допомогою програми Microsoft[®] Excel[®] 2000 (№ ліцензії 17016297). Відповідність закону нормального розподілу варіант перевіряли за допомогою методу «трьох сигм» [112].

Розділ 3

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

У відповідності до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [60], хворим на саркоїдоз III стадії ГКС-терапія призначається невідкладно 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 призначають хворим з клінічними симптомами та / або порушеннями ФЗД, а також пацієнтам з гіперкальціємією [11, 12, 31, 60, 67, 70]. Разом з тим залишається дискусійним питання про показання до проведення ГКС-терапії хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу легень, оскільки у значної частини хворих після тримісячного періоду спостереження без застосування ГКС розвивається прогресування захворювання [94].

Наявність клінічних симптомів, порушень легеневої вентиляції і дифузії є визначальною у виборі тактики лікування. Разом з тим, відомості про частоту і характер клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень представлені в літературі в одиничних публікаціях.

3.1. Частота і характер клінічних симптомів, порушень ФЗД у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень

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 у віці 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 %).

У таблиці 3.1 наведені дані опитування хворих. Найбільш частим симптомом була загальна слабкість, що узгоджується з даними літератури [113, 114]. Загальна слабкість і підвищена втомлюваність є не тільки найбільш частими, але і в значній частині випадків єдиними суб'єктивними проявами саркоїдозу в дебюті захворювання.

Таблиця 3.1

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

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

Друге місце за частотою займали респіраторні симптоми – кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на болі в грудній клітці відзначалися порівняно рідко (5,5 % випадків), що не відповідає повідомленням низки

дослідників, які спостерігали цей симптом значно частіше – у 19 % хворих [115] і навіть у 40 % [116].

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

Синдром Лефгрена був виявлений у 8 пацієнтів (5,5 %).

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

У цілому респіраторні симптоми у поєднанні з лихоманкою і загальною слабкістю спостерігалися у 113 хворих (77,4 %), у 33 випадках (22,6 %) діагноз був встановлений на підставі даних рентгенологічного обстеження.

У таблиці 3.2 представлені перелік і частота екстрапульмональних проявів у хворих на саркоїдоз органів дихання II і III стадії, яких ми спостерігали.

Таблиця 3.2

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

Екстрапульмональні ураження	Частота	
	абс.	%
Суглобовий синдром (артралгії / артрити)	18	12,3
Гепатомегалія	13	8,9
Вузлувата еритема	11	7,5
Спленомегалія	7	4,8
Шкіра (макуло-папулярні 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 найбільш часто спостерігалися суглобовий синдром, гепатомегалія та вузлувата еритема.

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 розлади вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків, за даними різних авторів [31, 62, 63]; у хворих з IV стадією захворювання важкі, переважно рестриктивні, порушення присутні у кожного пацієнта [64].

За даними A. F. Short et al. [58], приблизно у 20 % хворих визначається гіперреактивність бронхів, пов'язана з наявністю іммуноактивних гранульом в 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 методом одиночного вдиху (табл. 3.3).

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.

Нарівні з клінічними симптомами саркоїдозу, порушеннями легеневої вентиляції і дифузії, показанням для призначення ГКС хворим на саркоїдоз II стадії є екстрапульмональні прояви – ураження серця, центральної нервової системи, очей, а також гіперкальціємія [60].

Таблиця 3.3

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

Показник	1 В цілому по групі (n = 146)	2 Хворі без порушень вентиляції (n = 116)	3 Хворі з обструктив- ними розладами (n = 17)	4 Хворі з рестриктив- ними порушення ми (n = 13)	P
TLC (% до 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 (% до 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 (% до належн.)	101,6 ± 2,3	98,7 ± 2,3	108,2 ± 8,5	109,0 ± 9,7	
VC (% до 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 (% до 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 (% до 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 (% до належн.)	81,3 ± 1,5	84,3 ± 1,2	75,0 ± 5,3	61,8 ± 5,8	P _{1,2-4} < 0,001

Примітка: TLC – загальна ємність легень, RV – залишковий об'єм, VC – життєва ємність легень, FVC – форсована VC, FEV₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, FEV₁ / FVC – індекс Генслера, DLCO – показник дифузійної здатності.

В результаті тільки у 15 із 146 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (10,2 %) були відсутні показання до призначення ГКС-терапії.

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.

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

3.2. Частота спонтанної регресії та прогресування саркоїдозу II стадії з безсимптомним дебютом захворювання

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 міс 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 із 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 (25 чоловіків і 27 жінок у віці від 21 до 58 років) – 1-а група.

2-у групу склали 86 хворих (40 чоловіків і 46 жінок у віці від 20 до 62 років) на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II стадії, які мають показання до проведення ГКС-терапії (респіраторні симптоми, в 14 випадках – у поєднанні з порушеннями легеневої вентиляції). Всім пацієнтам після встановлення діагнозу був призначений метилпреднізолон в 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 рівня вмісту кальцію в крові. Верифікація діагнозу саркоїдозу і 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 в початковому стані і через 3 місяці спостереження / лікування з використанням програми K-Pacs. При цьому об'єктом порівняльного аналізу були ідентичні зрізи. З урахуванням клінічних та функціональних даних на підставі візуальної оцінки результатів КТ констатували регресію, стабілізацію (відсутність динаміки) і прогресування процесу.

З метою підвищення об'єктивності оцінки змін в паренхімі легень використовували комп'ютерну томографічну денситометрію – метод, успішно апробований при хронічному обструктивному захворюванні легень [117, 118] та емфіземі [119, 120]. Методика визначення динаміки щільності паренхіми легень полягає в наступному [121].

У серії зображень, отриманих на першому візиті хворого (V1) і розташованих у лівій частині екрана, підбирали зріз з максимальним ураженням паренхіми (як правило, в прикореневій зоні правої легені). Потім у правій половині екрану в серії зображень, отриманих на другому візиті (V2) підбирали ідентичний зріз. Після цього виділяли ідентичні за локалізацією та розмірами ділянки паренхіми з максимальним ураженням у вигляді вузликів,

вузлів або ділянок консолідації і визначали їх щільність в одиницях Хаунсфілда (HU).

На цьому ж зрізі подібним чином проводили порівняльний аналіз щільності паренхіми іншої легені. У разі відсутності ознак ураження виділяли ідентичну ділянку візуально інтактної паренхіми, допускаючи присутність дрібних скупчень гранульом, що не ідентифікуються оком (стадія 0 саркоїдозу).

Методику оцінки щільності паренхіми в процесі спостереження / лікування демонструє рисунок 3.1.

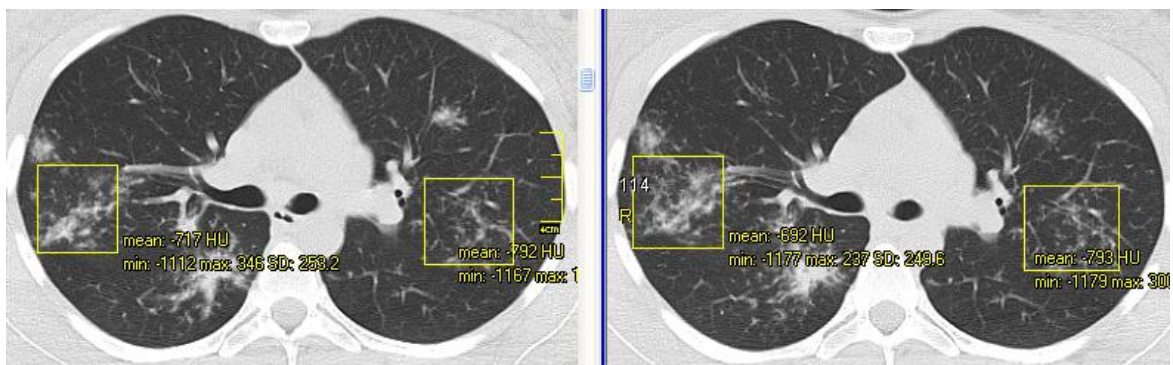


Рис. 3.1. КТ хворої К.: прогресування саркоїдозу II стадії після 3 місяців спостереження (зліва – у початковому стані, справа – через 3 міс). Збільшення щільності ділянки паренхіми правої легені з -717 HU до -692 HU.

Через 3 місяці спостереження / лікування проводили оцінку варіантів перебігу саркоїдозу, до яких відносили регресію, стабілізацію і прогресування. Нижче наведені формулювання, що розкривають зміст термінів «регресія», «стабілізація» і «прогресування» саркоїдозу з ураженням паренхіми легень [4].

Фаза регресії – зменшення ступеня вираженості клінічних проявів і КТ-ознак саркоїдозу. У разі відсутності клінічних симптомів у дебюті захворювання критерієм регресії є позитивна динаміка даних КТ.

Фаза стабілізації – відсутність будь-яких змін даних КТ органів грудної порожнини за попередні 3 місяці спостереження / лікування. При цьому може спостерігатися позитивна динаміка клінічних проявів.

Фаза прогресування – негативна динаміка даних КТ органів дихання за попередні 3 місяці спостереження / лікування. При цьому суб'єктивні ознаки погіршення перебігу захворювання можуть бути відсутні.

Динаміку перебігу саркоїдозу через 3 міс спостереження / лікування демонструють дані таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Варіанти перебігу саркоїдозу через 3 міс спостереження / лікування

Варіанти перебігу саркоїдозу	1-а група (спостереження) n = 52		2-а група (лікування) n = 86	
	абс.	%	абс.	%
Регресія	17	32,7	69	80,2
Стабілізація	16	30,8	13	15,1
Прогресування	19	36,5	4	4,7

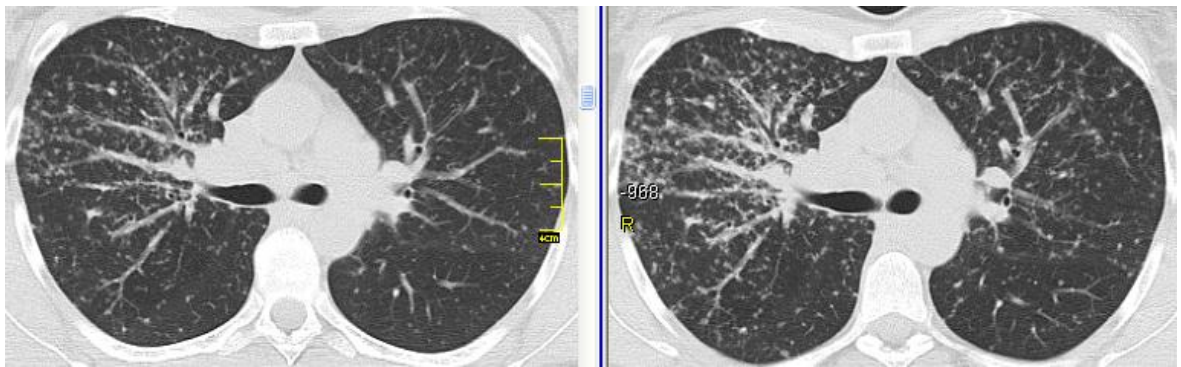


Рис. 3.2. КТ хворої О.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс спостереження). Прогресування саркоїдозу: збільшення вузликової дисемінації в обох легенях.

Як видно з таблиці, КТ-ознаки регресії захворювання у 1-й групі досліджуваних спостерігались 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 (рис. 3.2-3.4).

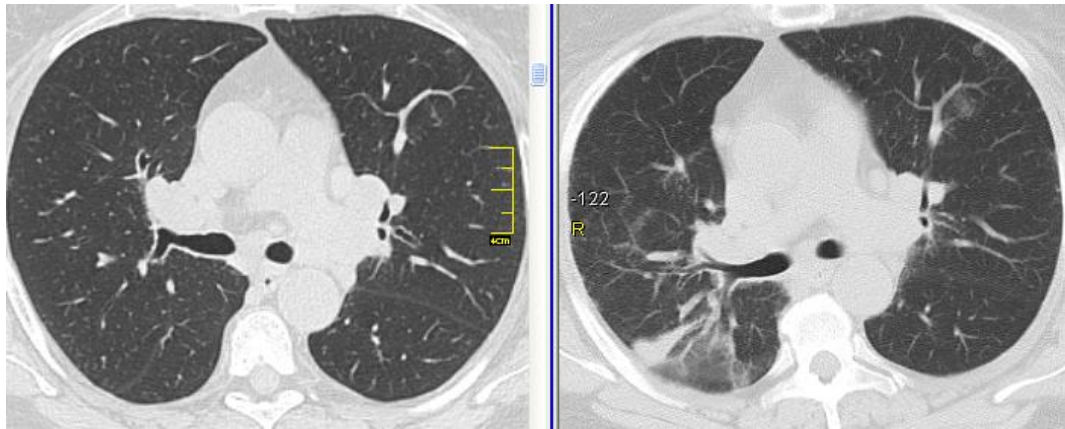


Рис. 3.3. КТ хворої Ц.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс спостереження). Прогресування саркоїдозу: поява ділянок консолідації та «матового скла» в S₆ правої легені.

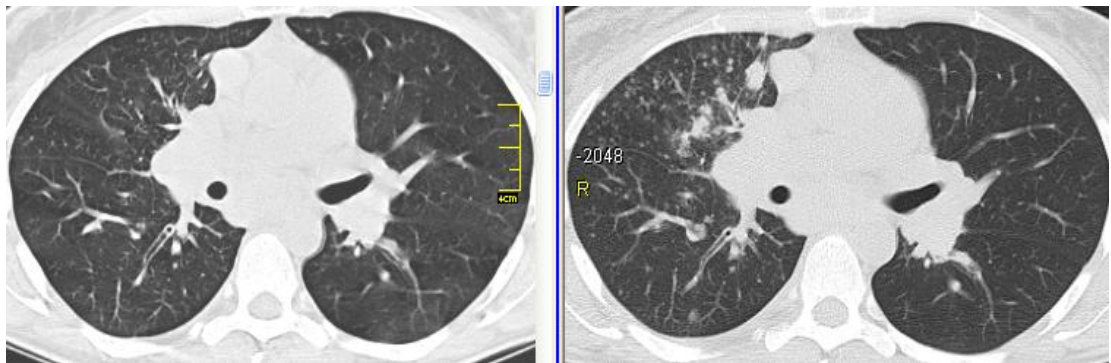


Рис. 3.4. КТ хворої П.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс спостереження). Прогресування саркоїдозу: збільшення вузликової дисемінації з появою вузлів в S_{4,5} правої легені.

Разом з тим клінічні прояви прогресування у вигляді респіраторних симптомів спостерігалися тільки в 10 випадках, порушення легеневої вентиляції – в 9, зменшення дифузійної здатності легень – в 5. Таким чином, клінічні та функціональні дані не є надійними критеріями оцінки динаміки перебігу захворювання.

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

Малюнки 5-7 ілюструють позитивну динаміку КТ-даних.

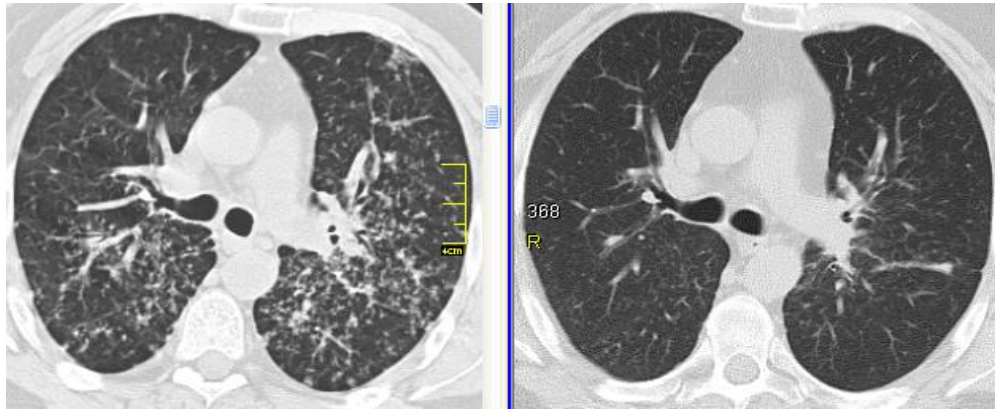


Рис. 3.5. КТ хворого С.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс ГКС-терапії). Фаза регресії саркоїдозу: майже повне зникнення вузликової дисемінації в легенях.

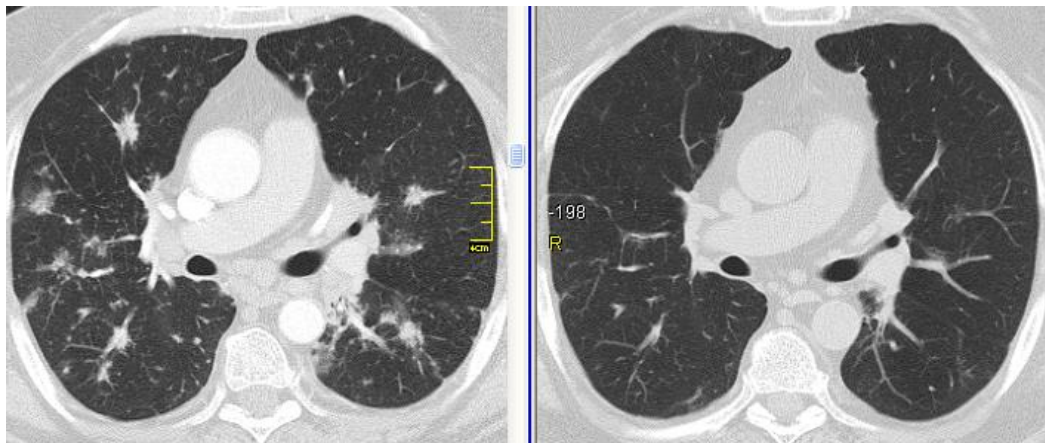


Рис. 3.6. КТ хворого Б.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс ГКС-терапії). Фаза регресії саркоїдозу: зникнення легневих вузлів та ділянок «матового скла».

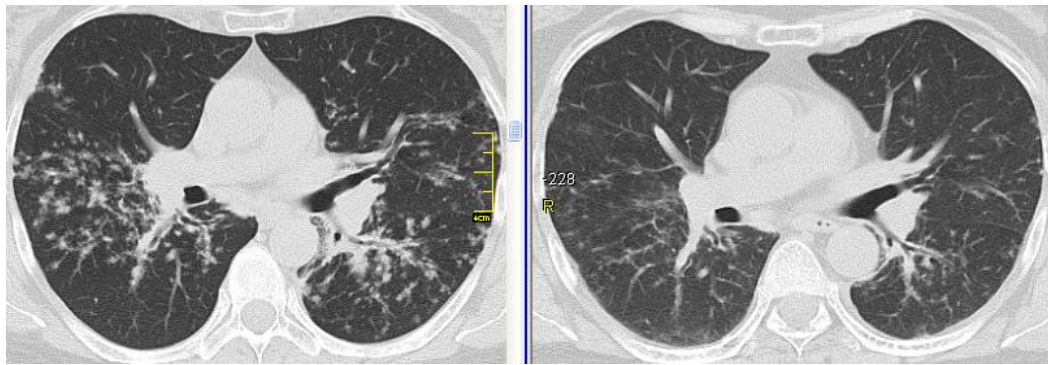


Рис. 3.7. КТ хворої Ш.: (зліва – вихідні дані, справа – через 3 міс ГКС-терапії). Фаза регресії саркоїдозу: зникнення рясних скупчень вузликів у прикореневих зонах («cluster»-симптом), зберігається вузликово-ретикулярний патерн за рахунок розподілу вузликів у міждолькових перетинках.

Денситометрія паренхіми легень на 1-му візиті та через 3 міс спостереження / лікування була проведена у 32 хворих 1-ї групи та у 32 хворих 2-ї групи. Контрольну групу склали особи, обстежені в період з 2009 по 2015 роки методом КТ за підозрою на різні патологічні процеси в легенях і визнані здоровими. Результати представлені в таблиці 3.5.

З таблиці видно, що в обох групах хворих на першому візиті 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 спостерігалася достовірне зменшення щільності паренхіми, що є об'єктивним підтвердженням результатів візуальної оцінки динаміки процесу, які свідчать про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

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 невідкладного

призначення ГКС вже на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Таблиця 3.5.

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

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

Примітка: * – динаміка показника (Δ) в процесі лікування статистично достовірна.

Однак не можна не брати до уваги відомості літератури про підвищення частоти рецидивів саркоїдозу у хворих, які тривалий час приймали ГКС.

У 1986 році С. J. Johns et al. [108] при спостереженні за 181 пацієнтом з'ясували, що рецидиви після закінчення лікування ГКС зустрічаються в 75 %

випадків, причому у кожного другого – неодноразові рецидиви. Серед хворих, які не отримували лікування, частота рецидивів не перевищувала 51 %.

У 1997 році J. T. Gottlieb і співавт. [19] опублікували статтю, в якій виклали результати спостереження 337 хворих з різними стадіями саркоїдозу протягом 4 років. Автори встановили більш високу частоту рецидивів у хворих, лікування яких включало ГКС, у порівнянні з пацієнтами, які не отримували препарати. При цьому дослідники знайшли часткове пояснення цьому факту, а саме: ГКС були призначені пацієнтам з початково більш тяжким перебігом хвороби, які мають більш високий 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.

ГКС-терапію відносять до факторів ризику рецидивів і в більш сучасній літературі [122].

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

3.3. Частота рецидивів саркоїдозу у хворих без клінічних проявів та порушень ФЗД протягом дворічного спостереження після закінчення ГКС-терапії

Обстежено 46 хворих на саркоїдоз органів дихання II стадії без клінічних проявів і порушень ФЗД. Чоловіків було 26, жінок – 20; вік – від 22 до 56 років.

Всі пацієнти були розподілені на дві групи (рис. 3.8): 1-у групу склали 33 особи (чоловіків – 21, жінок – 12; вік – $(33,5 \pm 1,6)$ року), 2-у групу – 13 пацієнтів (чоловіків – 5, жінок – 8; вік – $(41,8 \pm 2,9)$ року).

Пацієнтам 1-ї групи після встановлення діагнозу лікування не призначали. Через 3 міс спостереження на візиті 2 за хворими з ознаками

спонтанної регресії на КТ (підгрупа А – 22 пацієнта) продовжували спостереження, а хворим з відсутністю КТ-динаміки процесу або з ознаками прогресування (підгрупа Б – 11 пацієнтів) був призначений метилпреднізолон за стандартною схемою. Тривалість лікування була не менше одного року. Вона складалася з періоду від початку терапії до нормалізації КТ-даних і 6-місячного періоду підтримуючого лікування метилпреднізолоном в дозі 6 мг / добу.

Хворим 2-ї групи ГКС-терапія за стандартною схемою була призначена вже на першому візиті.

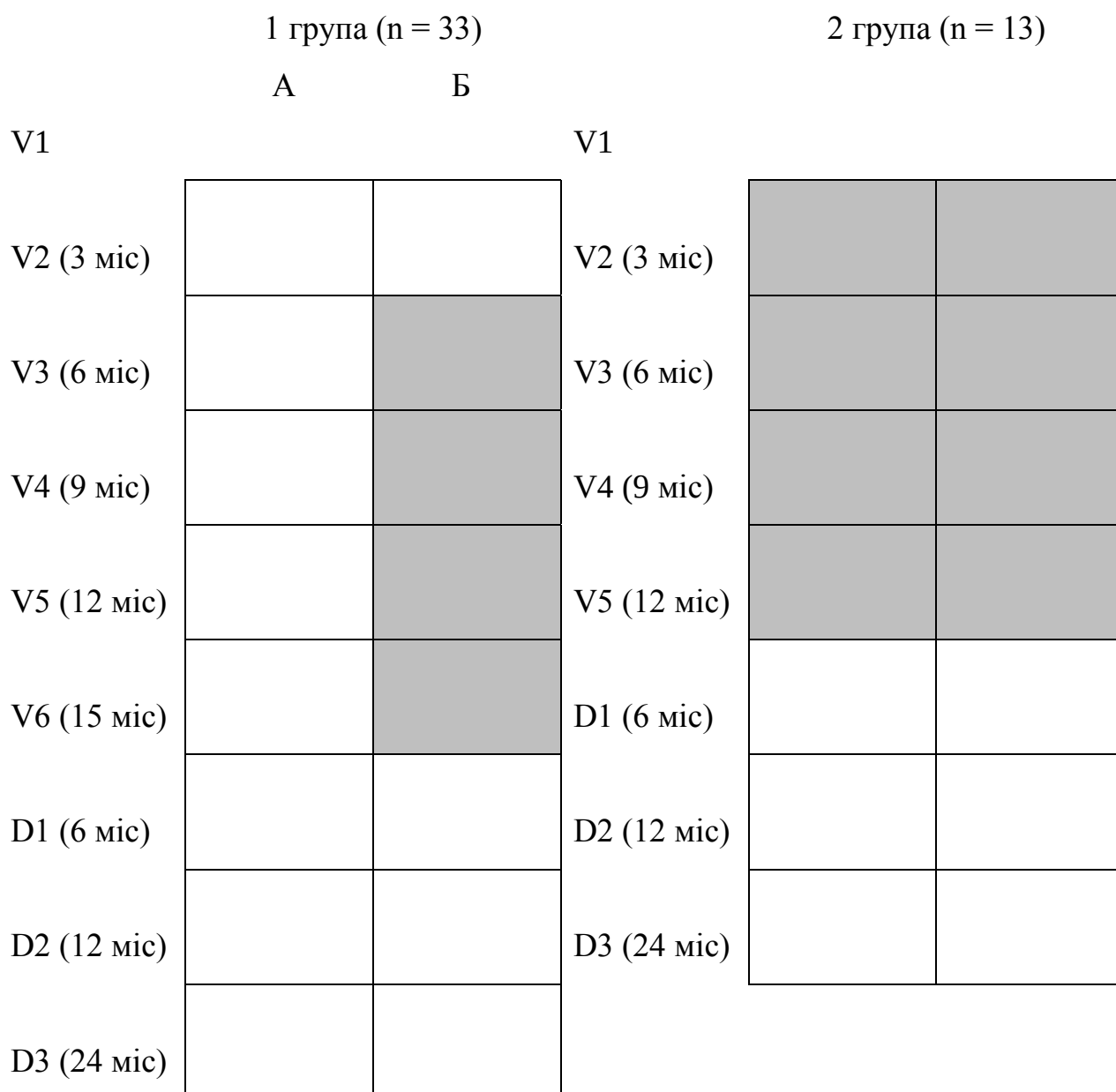
Після закінчення лікування пацієнтів активно запрошували в клініку для обстеження з використанням КТ через 6, 12 і 24 міс.

В результаті у 10 пацієнтів (21,7 %) на КТ були виявлені рецидиви саркоїдозу – всі протягом першого року після закінчення лікувального періоду (через 6 міс – 7, через 12 міс – 3).

У хворих 1-ї групи рецидиви спостерігалися в 4 випадках – $(12,1 \pm 5,6)\%$, при цьому в підгрупі Б (прогресування / стабілізація на 2-му візиті) вони були виявлені у 3 з 11 пацієнтів $(27,3 \%)$, а в підгрупі А (спонтанна регресія) – тільки у 1 з 22 $(4,6 \%)$.

У пацієнтів 2-ї групи рецидиви спостерігалися значно ($p \leq 0,05$) частіше: у 6 випадках – $(46,1 \pm 13,8) \%$.

Аналіз отриманих результатів показав, що висока частота рецидивів у 2-й групі хворих не могла бути обумовлена тільки випадками рецидивів у хворих з потенційним прогресуванням процесу на 2-му візиті. Просте порівняння частоти рецидивів у 1-й і 2-й групах досліджуваних показує, що активація процесу після закінчення терапії значною мірою торкнулася і тих пацієнтів, у яких і без лікування наступило би клінічне вилікування. При цьому єдиним поясненням цього факту є саме медикаментозне втручання.

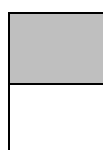


А – спонтанна регресія

Б – прогресування / стабілізація

V – візит періоду лікування /
спостереження

D – диспансерний візит



– ГКС-терапія

– без лікування

Рис. 3.8. Дизайн дослідження.

Таким чином, віддалені результати лікування підтверджують відомості літератури [19, 108, 122] про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу.

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

В якості ілюстрації нижче наведено опис клінічних спостережень рецидивів саркоїдозу.

Клінічний випадок 1

Пацієнт Т., 1989 року народження (амб. карта № 9872, IX № 5418), 16.10.2014 р. звернувся до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за скеруванням з Івано-Франківської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

На момент надходження скарг не мав.

Анамнез захворювання. У вересні 2014 року під час профілактичного медичного огляду при вступі на роботу були виявлені зміни на флюорограмі. В Івано-Франківській обласній лікарні був дообстежений – на оглядовій рентгенограмі та комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини було виявлено збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність дрібновузликової дисемінації.

Анамнез життя. У ранньому віці ріс і розвивався нормально. Зазначає часті бронхіти в анамнезі. Ніколи не кував. Близько 3-х місяців (з листопада 2013 по лютий 2014 року) працював на птахофермі (наявність в повітрі лупи, пир'я птахів, часточок кормових добавок). Алергологічний анамнез не

обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання – кіфосколіоз.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 °С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 72 на хв. АТ – 120 / 75 мм рт. ст. Аускультация – над легеньми дихання з жорстким відтінком, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. набряків немає.

КТ ОГП від 26.10.14 (рис. 3.9): білатерально в легеньх, переважно в середніх легеньевих полях, визначається дрібновузликоса дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків до 1,2-1,3 см в діаметрі, паратрахеальні справа до 2,0 см в діаметрі. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

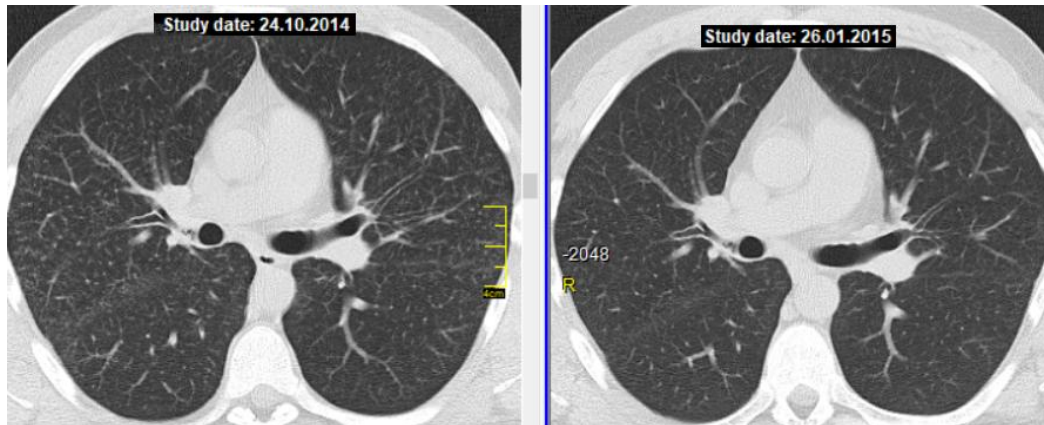


Рис. 3.9. КТ хворого Т., 25 років. Зліва – до лікування, справа – через 3 міс ГКС-терапії.

Бодіплетизмографія від 16.10.14: TLC – 108,2 % належн., RV – 111,2 %, RV / TLC – 101,2 %, VC – 106,6 %, FEV₁ – 107,8%, FVC – 109,3 %, FEV₁ / FVC – 81,4 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легень від 16.10.14: DLCOc – 72,0 %. Показник в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,31 ммоль / л (показник незначно підвищений).

Показники клінічного та біохімічного аналізів крові – без відхилень від норми.

ЕКГ від 17.10.2014: Ритм синусовий, правильний, ЧСС – 85 уд / хв. Часті шлуночкові екстрасистоли.

Огляд офтальмолога: простий міопічний астигматизм. Ознаки саркоїдозу очей не виявлені.

УЗД органів черевної порожнини від 22.10.2014: УЗ-ознаки помірної спленоменгальї без виражених змін ехоструктури селезінки, капілярної гемангіоми селезінки.

УЗД щитоподібної залози від 22.10.2014: УЗ-ознаки гіперплазії щитоподібної залози I-II ступеня.

Газовий склад крові від 20.10.14: PaCO₂ – 34 мм рт. ст., PaO₂ – 70 мм рт. ст., SaO₂ – 94 %.

Хворому встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, вперше виявлений, II стадія.

Призначена глюкокортикостероїдна терапія: метилпреднізолон по 20 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 10 мг на добу. Повторний візит до НІФП через 3 місяці.

26.01.2015 р. Візит 2.

Скарг не мав.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту отримувал метилпреднізолон в дозі 10 мг / добу. Дані лабораторних аналізів у межах норми.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, невелика кількість гнійничкових висипань на шкірі спини. Периферичні лімфатичні вузли не

збільшені. Температура тіла – 36,5 °С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 76 на хв. АТ – 122 / 74 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

За даними КТ ОГП від 26.01.2015 (рис. 3.9): у порівнянні з КТ-дослідженням від 24.10.14 відзначається позитивна динаміка процесу: розсмоктування дрібновузликової дисемінації. Зберігається дещо посилений сітчасто деформований легеневий малюнок. Спостерігається нормалізація розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Бодіплетизмографія: TLC – 110,5 % належн., RV – 132,8 %, RV / TLC – 118,4 %, VC – 103,0 %, FEV₁ – 103,0%, FVC – 107,8 %, FEV₁ / FVC – 80,9 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 75,6 %. Показник дещо покращився у порівнянні з візитом 1.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,23 ммоль / л (норма).

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення дози 6 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

13.08.2015 р. Візит 3 (10 місяців ГКС-терапії).

На момент огляду скарг не має.

Переносимість терапії задовільна. На час візиту 3 приймав метилпреднізолон в дозі 6 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 °С. ЧД – 16 на хв. ЧСС – 70 на хв. АТ – 123 / 71 мм рт. ст. Дихання везикулярне,

хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 13.08.2015: легеневі поля прозорі, без вогнищево-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищево-інфільтративних і об'ємних утворень легень та межистіння не виявлено.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення 4 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

01.02.2016 р. Візит 4 (17,5 місяців ГКС-терапії).

Скарг не має.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 4 приймав метилпреднізолон в дозі 4 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 °С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 74 на хв. АТ – 121 / 72 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 01.02.2016 (рис. 3.10): легеневі поля прозорі, без вогнищево-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищево-інфільтративних і об'ємних утворень легень і межистіння не виявлено.

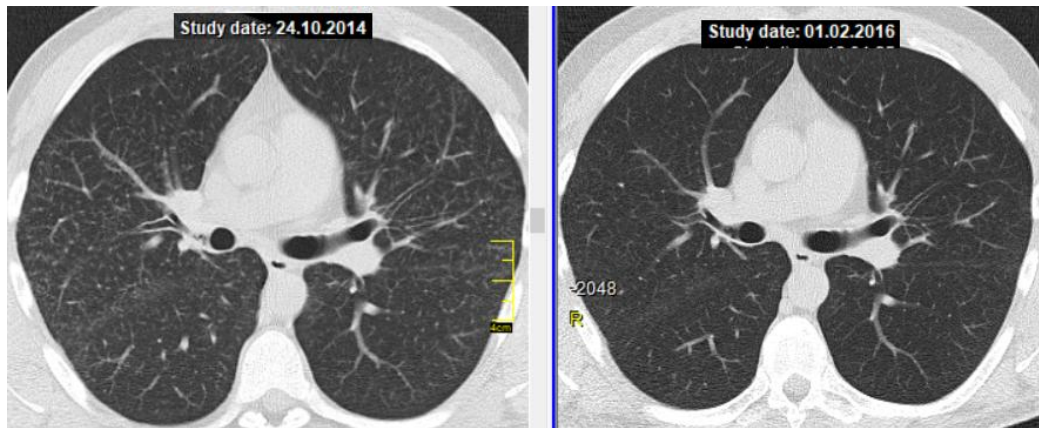


Рис. 3.10. КТ хворого Т., 25 років. Зліва – до лікування, справа – по завершенні курсу ГКС-терапії, клінічне вилікування.

Спірометрія: VC – 121,0 %, FEV₁ – 120,9%, FVC – 126,5 %, FEV₁ / FVC – 80,9 %. Показники вентиляційної функції легень покращились у порівнянні з першим візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, клінічне вилікування.

Пацієнту рекомендовано зменшити дозу метилпреднізолону до 2 мг на добу на 2 тижні, після чого закінчити прийом препарату. Повторне обстеження - через 6 місяців.

17.06.2016 р. Візит D1 (4 місяці після завершення ГКС-терапії).

Пацієнт звернувся в клініку дещо раніше призначеного терміну у зв'язку з появою скарг на кашель, сухий або з виділенням мізерної кількості слизової мокроты, відчуття дискомфорту в грудній клітці.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 76 на хв. АТ – 124 / 70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

КТ ОГП від 17.06.16 (рис. 3.11): білатерально в легенях, переважно в середніх легеневих полях, визначаються численні дрібні вузлики, розмірами 2-3 мм, які місцями мають зливний характер, на тлі посиленого, сітчасто деформованого легеневого малюнку за рахунок ущільнення міждолькових перетинок. У середостінні лімфатичні вузли паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної груп мають розміри від 5 до 8 мм в діаметрі (не збільшені). Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, III стадія.

Спірометрія: VC – 112,2 %, FEV₁ – 112,6%, FVC – 117,4 %, FEV₁ / FVC – 81,1 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми, однак дещо погіршились у порівнянні з попереднім візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, III стадія, рецидив.

Пацієнту призначено повторний курс глюкокортикостероїдної терапії: метилпреднізолон по 20 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 10 мг на добу.

Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

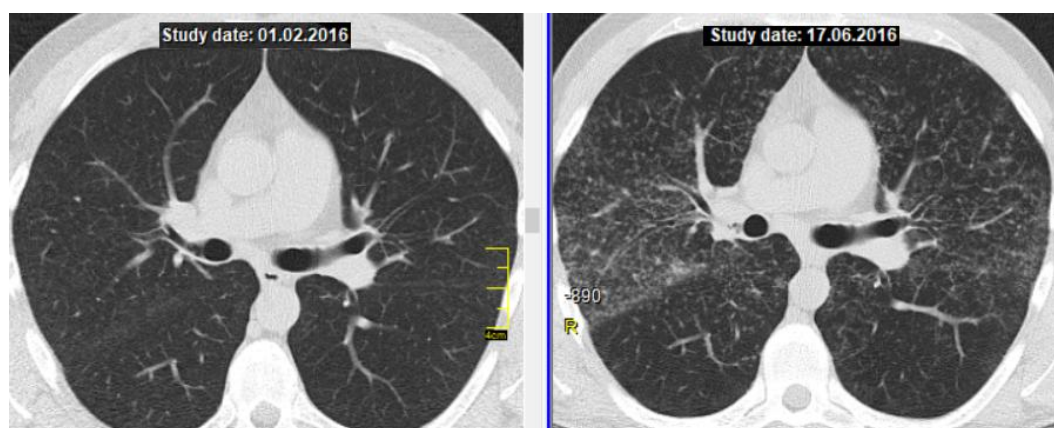


Рис. 3.11. КТ хворого Т., 25 років. Зліва – по завершенні курсу ГКС-терапії, клінічне вилікування, справа – через 4 міс після відміни ГКС, рецидив.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Ш., 1976 року народження (амб. карта № 15059), 30.09.2014 р. звернулась до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за скеруванням з поліклініки за місцем проживання для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

На момент надходження скарг не пред'являла.

Анамнез захворювання. У вересні 2014 року під час планового профілактичного медичного огляду виявлено зміни на флюорограмі. За місцем проживання була дообстежена – на оглядовій рентгенорамі та комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини було виявлено збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність дрібновузликової дисемінації.

Анамнез життя. У ранньому віці росла і розвивалась нормально. В анамнезі – негоспітальна лівобічна пневмонія в 1997 році. Курила близько 2-х років (1995-1997 рр.), по півпачки на день. Роботу в несприятливих умовах не відзначає. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання – хронічний гайморит, аліментарне ожиріння.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 19 на хв. ЧСС – 64 на хв. АТ – 135 / 72 мм рт. ст. Аускультация – над легеньми дихання з жорстким відтінком, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП від 29.09.14 (рис. 3.12): білатерально в легеньх, переважно в середніх легеневиx полях, визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, паратрахеальні справа, визначаються множинні парааортальні лімфатичні вузли. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не

визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

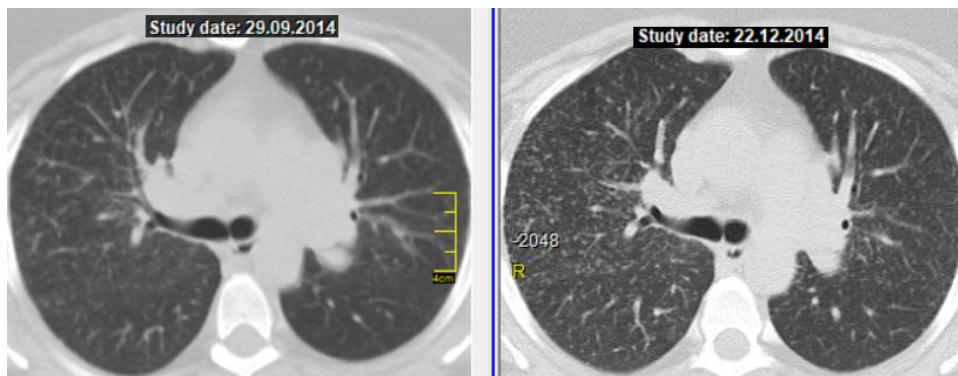


Рис. 3.12. КТ хворої Ш., 38 років. Зліва – візит 1, рекомендовано клініко-рентгенологічне спостереження, справа – візит 2 через 3 міс, стабілізація, призначення ГКС-терапії.

Бодіплетизмографія: TLC – 83,1 % належн., RV – 80,2 %, RV / TLC – 94,3 %, VC – 84,6 %, FEV₁ – 76,1%, FVC – 78,6 %, FEV₁ / FVC – 83,8 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 78,0 %. Показник в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,28 ммоль / л (показник в межах норми).

Показники клінічного та біохімічного аналізів крові – без відхилень від норми.

Рівень ангіотензинперетворюючого ферменту від 03.10.14: 113 Од / л, показник значно підвищений (норма – від 12 до 68 Од / л).

УЗД органів черевної порожнини від 03.10.2014: УЗ-ознаки хронічного холециститу, дифузних змін підшлункової залози.

Газовий склад крові від 30.09.14: PCO₂ – 36 мм рт. ст., PO₂ – 75 мм рт. ст., SaO₂ – 95 %.

Хворій встановлений клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений.

З огляду на відсутність клінічних проявів захворювання і порушень ФЗД, було прийнято рішення не призначати пацієнтці ГКС-терапію. Рекомендовано клініко-рентгенологічне спостереження. Повторний візит в НІФП через 3 місяці.

22.12.2014 р. Візит 2.

Протягом 2-х тижнів до візиту відзначала появу незначного кашлю з відходженням невеликої кількості слизової мокроти. Пов'язувала появу кашлю з переохолодженням.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 19 на хв. ЧСС – 60 на хв. АТ – 130 / 74 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, дещо приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

За даними КТ ОГП від 22.12.2014 (рис. 3.12): білатерально в легенях, переважно у верхньо-середніх легеневи́х полях, визначається масивна дрібновузликова дисемінація (2-3 мм в діаметрі) на тлі посиленого, сітчасто деформованого легеневого малюнка. Збільшено розміри внутрішньогрудних лімфатичних вузлів паратрахеальної, парааортальної груп (1,0-1,2 см), бронхопульмональної групи (до 1,7 см). Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце, судини – без особливостей. У порівнянні з КТ-дослідженням від 29.09.14 відзначається відсутність динаміки процесу. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Бодіплетизмографія: TLC – 84,7 % належн., RV – 97,8 %, RV / TLC – 112,7 %, VC – 79,1 %, FEV₁ – 75,4%, FVC – 80,6 %, FEV₁ / FVC – 81,0 %. Відзначається незначне підвищення показника FVC, а також збільшення залишкового об'єму легень.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 77,8 %. Показник зберігається на попередньому рівні.

Вміст іонізованого кальцію в крові зріс до 1,32 ммоль / л і перевищив межі норми.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза стабілізації.

Призначено глюкокортикостероїдну терапію: метилпреднізолон по 24 мг на добу протягом 1 міс з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 12 мг на добу. Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

06.04.2015 р. Візит 3.

Скарги на незначну задишку при фізичному навантаженні, яку пов'язує з набором ваги (за 3 місяці лікування маса тіла пацієнтки зросла на 4 кг).

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 3 приймала метилпреднізолон в дозі 16 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 62 на хв. АТ – 129 / 79 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 06.04.2015: у порівнянні з КТ-дослідженням від 22.12.14 відзначається позитивна динаміка процесу: розсмоктування дрібновузликової дисемінації. Зберігаються нерізко виражені ділянки зниження пневматизації за типом «матового скла». Відзначається нормалізація розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (0,5-1,0 см). Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищово-інфільтративних і об'ємних утворень легень і межистіння не виявлено.

Бодіплетизмографія: TLC – 81,8 % належн., RV – 77,4 %, RV / TLC – 92,3 %, VC – 84,1 %, FEV₁ – 85,4%, FVC – 85,3 %, FEV₁ / FVC – 86,6 %.

Відзначається підвищення показників VC, FEV₁, FVC, а також зниження залишкового об'єму легень у порівнянні з попереднім візитом.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 70,7 %. Показник дещо знизився, однак залишається в межах норми.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,28 ммоль / л (показник в межах норми, знизився у порівнянні з попереднім візитом).

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнтці рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення 6 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

13.07.2015 р. Візит 4.

Пацієнтка відзначає зменшення задишки.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 4 приймала метилпреднізолон в дозі 6 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 60 на хв. АТ – 131 / 82 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 13.07.2015: у порівнянні з КТ-дослідженням від 06.04.15 відзначається позитивна динаміка процесу: повне відновлення пневматизації паренхіми легень. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми.

Спірометрія: VC – 95,5 %, FEV₁ – 97,4 %, FVC – 92,6%, FEV₁ / FVC – 82,3 %. Показники вентиляційної функції легень покращилися у порівнянні з попереднім візитом.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 73,6 %. Показник підвищився у порівнянні з попереднім візитом.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,26 ммоль / л (показник знизився у порівнянні з попереднім візитом).

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнтці рекомендовано продовжити прийом метилпреднізолону в дозі 6 мг на добу ще 6 міс. Повторне обстеження – через 6 місяців.

20.01.2016 р. Візит 5.

Скарг не мала.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 62 на хв. АТ – 130 / 78 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

КТ ОГП від 20.01.16 (рис. 3.13): легеневі поля прозорі, без вогнищевово-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознак вогнищевово-інфільтративних і об'ємних утворень легень і середостіння не виявлено.

Спірометрія: VC – 88,1 %, FEV₁ – 91,6%, FVC – 90,0 %, FEV₁ / FVC – 88,1 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

УЗД органів черевної порожнини від 16.11.2015: УЗ-ознаки хронічного холециститу, дифузних змін печінки, підшлункової залози.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, клінічно вилікуваний.

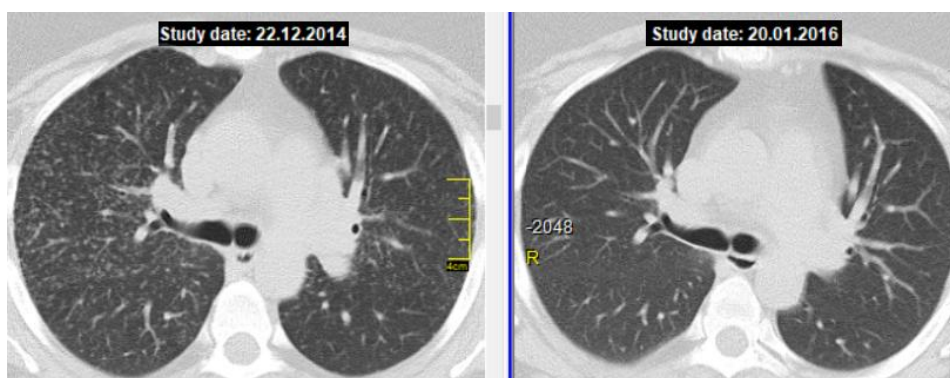


Рис. 3.13. КТ хворої Ш., 38 років. Зліва – візит 2, призначення ГКС-терапії, справа – клінічне вилікування, відміна ГКС-терапії.

Пацієнтці рекомендовано поступово зменшувати дозу метилпреднізолону до повної відміни препарату. Повторне обстеження – через 6 місяців.

19.07.2016 р. Візит D1.

Скарг не мала.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 60 на хв. АТ – 128 / 76 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

КТ ОГП від 19.07.16: легеневі поля прозорі, без вогнищово-інфільтративних змін. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли розмірами 5-10 мм. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, клінічне вилікування.

Пацієнтці рекомендовано продовжити клініко-рентгенологічне спостереження. Повторне обстеження – через 6 місяців.

01.02.2017 р. Візит D2.

Скарг не мала.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 64 на хв. АТ – 132 / 76 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

КТ ОГП від 01.02.17 (рис. 3.14): білатерально в легенях, переважно у верхньо-середніх легеневи́х полях, визначаються численні дрібні вузлики розмірами 2-4 мм на тлі посиленого, сітчасто деформованого легеневого малюнка за рахунок ущільнення міждолькових перетинок. У середостінні спостерігаються лімфатичні вузли паратрахеальної, парааортальної, бронхопультмональної груп розмірами 5-10 мм. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

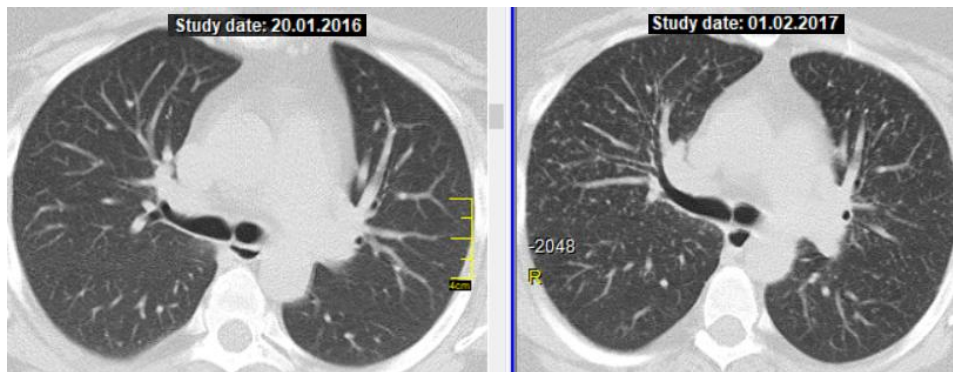


Рис. 3.14. КТ хворої Ш., 38 років. Зліва – візит 5, клінічне вилікування, відміна ГКС-терапії, справа – рецидив через 1 рік після відміни ГКС-терапії.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, рецидив.

Пацієнтці призначений повторний курс глюкокортикостероїдної терапії: метилпреднізолон по 28 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим

поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 14 мг на добу до кінця 3-го місяця.

Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

Клінічний випадок 3

Пацієнт В., 1988 року народження (амб. карта № 18525), 25.11.2014 р. звернувся в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за скеруванням з Івано-Франківської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

На момент надходження скарг не мав.

Анамнез захворювання. У вересні 2014 року під час планового профілактичного медичного огляду виявлено зміни на рентгенограмі органів грудної порожнини. За місцем проживання був додатково обстежений – на комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини було виявлено збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, наявність дрібновузликової дисемінації.

Анамнез життя. У ранньому віці ріс і розвивався нормально. В анамнезі – простудні захворювання, ангіни. Не курить і не кутив. У несприятливих умовах не працював. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання – пролапс мітрального клапана, без регургітації.

Загальний стан пацієнта задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 68 на хв. АТ – 115 / 75 мм рт. ст. Аускультация – над легеньми дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП від 10.11.14 (рис. 3.15): білатерально в легеньх, переважно в середніх легеневиx полях, визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені (незначно) бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків,

паратрахеальні справа, біфуркаційні, області аортального вікна. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце, діафрагма – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

Хворому встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений.

Медикаментозне лікування не призначалося, хворий направлений під нагляд пульмонолога за місцем проживання з рекомендаціями повторного візиту через 3 міс.



Рис. 3.15. КТ хворого В., 26 років. Зліва – візит 1, рекомендовано клініко-рентгенологічне спостереження, справа – візит 2 через 3 міс, прогресування, призначення ГКС-терапії.

09.02.2015 р. Візит 2

Скарг не мав.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 70 на хв. АТ – 118 / 72 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, дещо приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

За даними КТ ОГП від 09.02.2015 (рис. 3.15): білатерально в легенях визначається дрібновузликоса дисемінація (2-4 мм в діаметрі), з

переважанням в середніх відділах, на тлі посиленого, сітчасто деформованого легеневого малюнка. Збільшено розміри внутрішньогрудних лімфатичних вузлів паратрахеальної групи (до 15 мм), в аорто-пульмональному вікні (10 мм), субкарінальні (до 35 мм). Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце, судини – без особливостей. У порівнянні з КТ-дослідженням від 10.11.14 відзначається негативна динаміка процесу: наростання дрібновузликової дисемінації. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Бодіплетизмографія: TLC – 96,5 %, RV – 107,6 %, RV / TLC – 107,7 %, VC – 93,1 %, FEV₁ – 75,4%, FVC – 88,6 %, FEV₁ / FVC – 79,3 %. Відзначається незначне зниження показника FEV₁, інші показники в межах норми.

Дифузійна здатність легень: DLCOc – 91,2 %. Показник в межах норми.

Огляд офтальмолога: простий астигматизм. Ознаки саркоїдозу очей не виявлені.

УЗД органів черевної порожнини від 04.02.2015: патології не виявлено.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Призначено глюкокортикостероїдну терапію: метилпреднізолон по 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 12 мг на добу. Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

19.05.2015 р. Візит 3.

Скарг не мав.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 3 приймав метилпреднізолон в дозі 12 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД

– 17 на хв. ЧСС – 72 на хв. АТ – 120 / 70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними МСКТ ОГП від 19.05.2015: у порівнянні з КТ-дослідженням від 09.02.15 відзначається позитивна динаміка процесу: білатерально в легенях відмічається виражене розсмоктування дрібновузликової дисемінації. Відзначається нормалізація розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (0,3-0,9 см). Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II ст., у фазі регресії.

Спірометрія: VC – 101,4 %, FEV₁ – 96,4 %, FVC – 102,2 %, FEV₁ / FVC – 79,4 %. Показники вентиляційної функції легень покращились у порівнянні з попереднім візитом.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Пацієнту рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення 6 мг на добу. Повторне обстеження – через 6 місяців.

07.12.2015 р. Візит 4.

Скарг немає.

Переносимість терапії задовільна. На момент візиту 4 отримував метилпреднізолон в дозі 6 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,5 ° С. ЧД – 16 на хв. ЧСС – 68 на хв. АТ – 121 / 72 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 07.12.2015 (рис. 3.16): у порівнянні з КТ-дослідженням від 19.05.15 відзначається відновлення пневматизації паренхіми легень. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми.

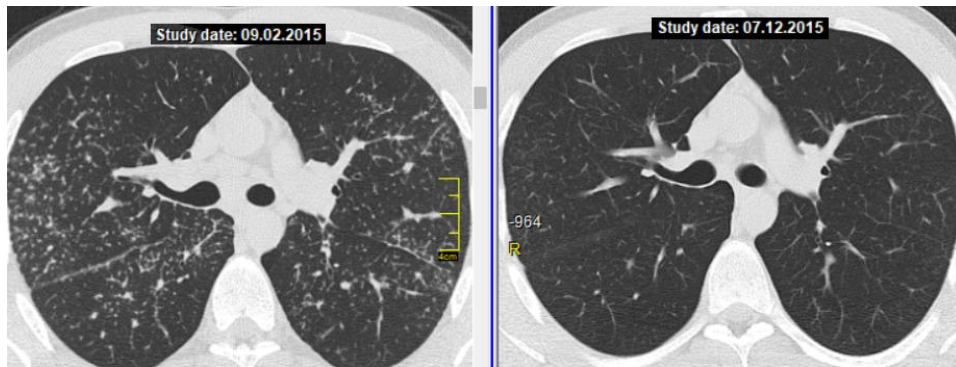


Рис. 3.16. КТ хворого В., 26 років. Зліва – візит 2, прогресування, призначення ГКС-терапії, справа – візит клінічного вилікування, відміна ГКС-терапії.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза клінічного вилікування.

Пацієнту рекомендовано поступово знижувати дозу метилпреднізолону до повної відміни препарату в лютому 2016 (рік прийому ГКС). Повторне обстеження – через 6 місяців.

10.05.2016 р. Візит D1.

Скарг не мав.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 17 на хв. ЧСС – 66 на хв. АТ – 118 / 71 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ясні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

КТ ОГП від 10.05.16 (рис. 3.17): білатерально в легенях визначається дрібновузликоса дисемінація (2-3 мм в діаметрі), з переважанням в середньо-нижніх відділах, на тлі підсиленого, сітчасто деформованого легеневого малюнка. Збільшено розміри внутрішньогрудних лімфатичних вузлів паратрахеальної, парааортальної, бронхопульмональної груп 5-15 мм. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідина не визначається. Серце – в межах норми. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу органів дихання II стадії.

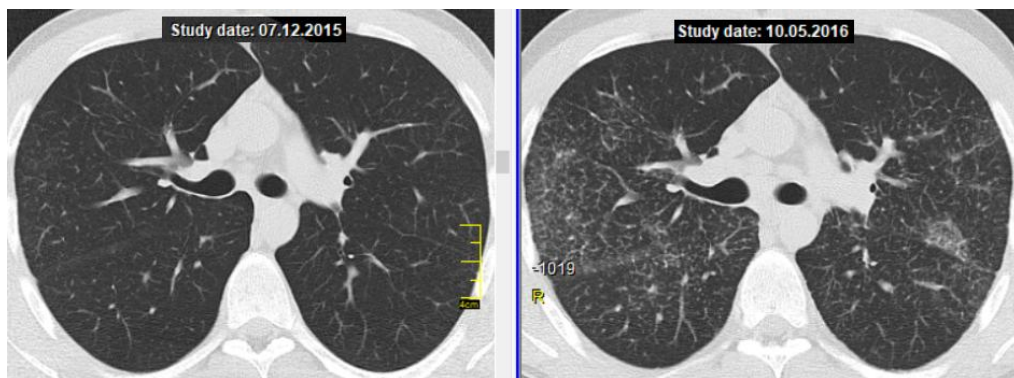


Рис. 3.17. КТ хворого В., 26 років. Зліва – візит клінічного вилікування, відміна ГКС-терапії, справа – рецидив.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, рецидив.

Пацієнту було призначено повторний курс глюкокортикостероїдної терапії: метилпреднізолон по 20 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 10 мг на добу.

Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

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 (дрібновузликоса дисемінація, множинні вузли різних розмірів, ділянки консолідації,

нерівномірне чоткоподібне потовщення інтерстиціальних структур [128]) 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 легені методом денситометрії у 24 хворих після ГКС-терапії на останньому візиті лікувального періоду. У 9 хворих протягом 2 років після закінчення лікування (в 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 прикореневій зоні правої легені, у якій дрібновузликоса дисемінація зазвичай виражена максимально.

Величину D порівнювали з аналогічним показником в 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 зони правої легені вважали нормальною в діапазоні від -950 HU до -860 HU.

Середньостатистичні значення щільності паренхіми легень у хворих досліджуваних груп представлені в таблицях 3.6 та 3.7.

Як видно із таблиці 3.6, в групі хворих без рецидивів середнє значення D паренхіми легені на візиті 1 майже на 100 HU перевищувало аналогічний показник в групі здорових. Після проведення ГКС-терапії щільність паренхіми значно зменшилась, проте показник D ще достовірно відрізнявся від норми.

Таблиця 3.6

Щільність паренхіми легені на останньому візиті лікувального періоду у хворих без рецидивів протягом 2 років спостереження

Показник	Група здорових (n = 18) 1	Хворі без рецидивів (n = 15)		p
		V1	VF	
		2	3	
D, HU	-903,8 ± 5,6	-808,5 ± 8,7	-881,9 ± 8,4	$P_{1-2} \square 0,01$ $P_{1-3} \square 0,05$ $P_{2-3} \square 0,01$

Примітка: V1 – візит до початку ГКС-терапії, VF – фінальний візит лікувального періоду.

Таблиця 3.7

Щільність паренхіми легені на останньому візиті лікувального періоду у хворих з рецидивами протягом 2 років спостереження

Показник	Група здорових (n = 18) 1	Хворі без рецидивів (n = 9)			p
		V1	VF	VR	
		2	3	4	
D, HU	-903,8 ± 5,6	-794,3 ± 24,9	-874,1 ± 9,1	-784,3 ± 21,9	$P_{1-2,4} \square 0,01$ $P_{1-3} \square 0,05$ $P_{3-2,4} \square 0,05$

Примітка: V1 – візит до початку ГКС-терапії, VF – фінальний візит лікувального періоду, VR – візит, на якому був діагностований рецидив.

Приблизно аналогічна динаміка D спостерігалася в групі хворих з рецидивами. Незважаючи на те, що щільність паренхіми легень у хворих з рецидивами на фінальному візиті достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в 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 із 9 випадків, в той час як в групі без рецидивів перевищення норми щільності паренхіми спостерігалось тільки у 1 із 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.

3.4. Узагальнення результатів дослідження

У хворих на саркоїдоз II стадії з безсимптомним початком захворювання через 3 міс спостереження без медикаментозного лікування спонтанна регресія спостерігалася тільки у 32,7 % пацієнтів, у 30,8 % випадків змін в динаміці процесу не було, а у 36,5 % 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 (80,2 %), у 15,1 % хворих відзначалася стабілізація процесу, і тільки в 4,7 % випадків було виявлено прогресування захворювання.

На відміну від хворих з 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, які свідчать про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

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 невідкладного призначення ГКС вже на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Однак не можна не брати до уваги відомості літератури про підвищення частоти рецидивів саркоїдозу у хворих, які тривалий час приймали ГКС. У зв'язку з цим у нашій роботі було проведено вивчення частоти рецидивів саркоїдозу у 46 хворих з безсимптомним дебютом захворювання після закінчення ГКС-терапії у двох групах досліджуваних.

Пацієнтам 1-ї групи після встановлення діагнозу лікування не призначали. Через 3 міс спостереження на візиті 2 за хворими з ознаками спонтанної регресії на КТ продовжували спостереження, а хворим з відсутністю КТ-динаміки процесу або з ознаками прогресування був призначений метилпреднізолон за стандартною схемою. 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 міс.

У пацієнтів 2-ї групи рецидиви спостерігалися значно частіше, ніж у хворих 1-ї групи – $(46,1 \pm 13,8) \%$ і $(12,1 \pm 5,6) \%$, відповідно; $p \leq 0,05$.

Таким чином, віддалені результати лікування підтверджують відомості літератури [19, 108, 122] про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу легень є неповневилікування, яке не фіксується на останньому візиті лікувального періоду. Відомо, що різноманітні прояви саркоїдозу на КТ (дрібновузликоса дисемінація, множинні вузли різних розмірів, ділянки консолідації, нерівномірне чоткоподібне потовщення інтерстиціальних структур [128]) 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 легені методом денситометрії у 24 хворих після ГКС-терапії на останньому візиті лікувального періоду. У 9 хворих протягом 2 років після закінчення лікування (в більшості випадків через 6 міс) були виявлені рецидиви саркоїдозу, у 15 пацієнтів рецидивів не було.

У групі хворих без рецидивів середнє значення щільності паренхіми легені (D) на візиті 1 майже на 100 HU перевищувало аналогічний показник у групі здорових осіб. Після проведення ГКС-терапії щільність паренхіми значно зменшилася, проте показник D ще достовірно відрізнявся від норми.

Приблизно аналогічна динаміка D спостерігалась у групі хворих з рецидивами. Незважаючи на те, що щільність паренхіми легень у хворих з рецидивами на фінальному візиті достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в 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) у 4 із 9 випадків, в той час як в групі без рецидивів перевищення норми щільності паренхіми спостерігалось тільки у 1 із 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 легені, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) є підставою для продовження ГКС-терапії.

Підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновок, що, 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.

Однією з можливих причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке не фіксується на КТ на останньому візиті лікувального періоду. Візуальна оцінка КТ після закінчення лікування повинна бути доповнена денситометрією паренхіми легені, при цьому перевищення верхньої межі норми щільності (-860 HU) є підставою для продовження ГКС-терапії.

Розділ 4

ЧАСТОТА ПРОТИПОКАЗАНЬ, СЕРЙОЗНИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ГКС-ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ САРКОЇДОЗ З УРАЖЕННЯМ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу [12, 14, 123, 124]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [15, 16], результати яких свідчили про позитивну динаміку клінічних та рентгенологічних симптомів саркоїдозу, поліпшення показників легеневої вентиляції і дифузії під впливом ГКС. В середньому близько 50 % хворих на саркоїдоз (від 30 до 80 %) отримують лікування з використанням ГКС [12, 71, 125].

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 вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії [4].

Разом з тим в літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз II і III стадії, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній 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 встановлена у 173 (93,5 %) хворих, III стадія – у 12 (6,5 %). У всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу органів дихання був верифікований результатами КТ ОГП.

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 тривалим перебігом захворювання, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень.

4.1. Протипоказання до призначення ГКС

Протипоказаннями до призначення ГКС є: алергія до синтетичних стероїдів, цукровий діабет, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, важка артеріальна гіпертензія, глаукома, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, тромбофлебіти, системні мікози, хронічна гнійна інфекція, туберкульоз, вірусні інфекції, системний мікоз, психічні захворювання, синдром Кушинга, тромбоемболічний синдром [60].

У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів – 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 хворим була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом.

4.2. Серйозні побічні ефекти ГКС

До серйозних побічних дій, що вимагають відміни ГКС, належать: алергія до синтетичних стероїдів, остеопороз, переломи, асептичний некроз кісток, стероїдний діабет, стероїдні виразки шлунку і кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, психози, симптоми менінгізму, ейфорія, депресія, безсоння, стероїдний васкуліт, загострення хронічних інфекцій, в тому числі туберкульозу; приєднання вторинної інфекції, задня субкапсулярна катаракта, глаукома [60].

Серйозні побічні дії ГКС розвинулись 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) причиною відміни ГКС був остеопороз. Захворювання клінічно проявлялось болями в ділянці нирок, крижах, у кульшових та інших великих суглобах, а також у м'язах. Спочатку болі турбували тільки при фізичних навантаженнях, в подальшому вони набували більш стійкого, часто цілодобового характеру.

Діагноз остеопорозу був підтверджений у спеціалізованих ортопедичних установах на підставі рентгенологічних даних, а також результатів денситометрії. Хворим була призначена специфічна терапія.

Причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта (чоловік 33 років) був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування метилпреднізолоном.

4.3. Резистентність до ГКС-терапії

Резистентність до ГКС-терапії розподіляється на абсолютну та відносну [9].

До випадків абсолютної резистентності належать: 1) хворі з ознаками прогресування саркоїдозу за даними клініко-функціонального обстеження і результатами комп'ютерної томографії (КТ) через 3 міс лікування метилпреднізолоном (МП) за схемою: МП в дозі 0,4 мг / кг / добу протягом першого місяця з подальшим зниженням дози до 0,2 мг / кг / добу до кінця третього місяця; 2) пацієнти з відсутністю ознак регресії через 6 місяців лікування за схемою: МП протягом перших 3 місяців лікування в зазначеному вище режимі, МП протягом наступних 3 міс в дозі 0,2 мг / кг / добу в поєднанні з гідроксихлорохіном по 200 мг 2 рази на добу. Таким чином, абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії.

Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до

підтримуючої (0,1 мг / кг / добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні початково більш високих доз МП.

У випадках наявності протипоказань, серйозних побічних дій і резистентності до ГКС-терапії призначаються препарати другої лінії, основне місце серед яких займають імуносупресанти – метотрексат, азатіоприн та лефлуномід [60].

Резистентність до ГКС-терапії спостерігалась у 32 хворих (17,3 %), при цьому у 9 пацієнтів відзначалась абсолютна резистентність, у 23 – відносна. Усім пацієнтам з резистентністю були призначені препарати другої лінії (метотрексат або лефлуномід).

Нижче представлено опис двох клінічних спостережень, що ілюструють абсолютну і відносну резистентність до ГКС-терапії.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Ф., 1964 року народження (амб. карта № 13967/17242), 29.12.2014 р. звернулася до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім Ф. Г. Яновського НАМН України» за скеруванням з Чернігівської обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

Скарг не мала. При детальному опитуванні повідомила, що періодично відзначала почуття дискомфорту в грудях.

Анамнез захворювання. У серпні 2014 року під час профілактичного медичного огляду були виявлені зміни на флюорограмі. Зі слів пацієнтки, рік тому змін на флюорограмі не було.

Анамнез життя. У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Захворювань органів дихання в анамнезі немає. Ніколи не курила. Професійних шкідливостей в минулому не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання – при УЗ-обстеженні виявлені ознаки вузлового зобу.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки без змін. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 68 на хв. АТ – 120 / 70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП (рис. 4.1): білатерально в легенях, в основному, в середніх відділах – виявляються вузлики, діаметром від 2 до 8 мм. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, паратрахеальні справа, біфуркаційні. Бронхи вільно прохідні. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

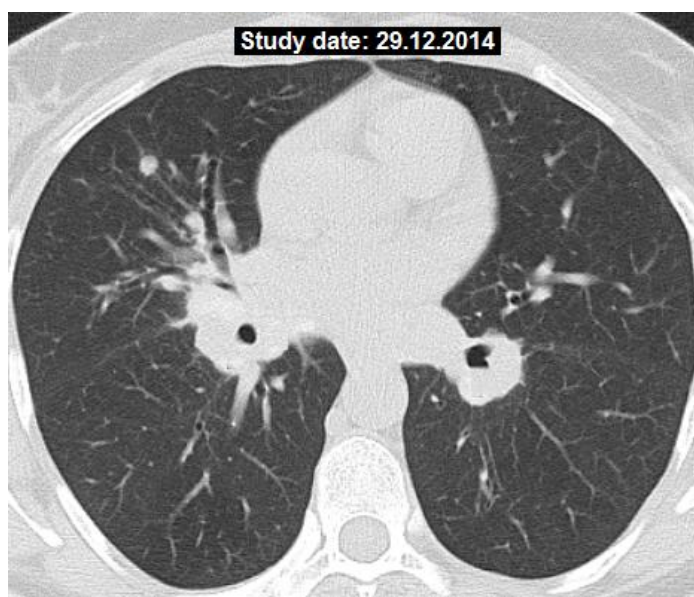


Рис. 4.1. КТ хворої Ф., саркоїдоз органів дихання II стадії: двобічне збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів, нерясна дрібновузликова дисемінація з периваскулярним розподілом, великі вузлики у правій легені вздовж бронхів і судин.

Бодіплетизмографія: TLC – 110,1 % належн., RV – 128,3 %, RV / TLC – 113,8 %, VC – 103,6 %, FEV₁ – 94,8 %, FVC – 95,2 %, FEV₁ / FVC – 85,1 %. Вентиляційна функція легень не порушена.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 92,7 % (в межах норми).

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,28 ммоль / л (норма).

Огляд офтальмолога: пресбіопія; змін саркоїдозного характеру не виявлено.

Хворій встановлено клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений.

З огляду на відсутність скарг, нормальні показники ФЗД і дифузійної здатності легень, пацієнтка була направлена під спостереження пульмонолога за місцем проживання без медикаментозного лікування. Повторна консультація в НІФП – через 3 місяці.

16.03.2015 р. *Vizit 2.*

Скарг не має.

Об'єктивно: шкіра і видимі слизові оболонки без змін. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 18 за хв. ЧСС – 70 за хв. АТ – 121 / 75 мм рт ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП: білатерально в легенях визначаються вогнища різних розмірів і щільності, яких не було 2,5 місяці тому. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, паратрахеальні справа, парааортальні, біфуркаційні (від 1,5 до 3 см в діаметрі). Бронхи вільно прохідні. У плевральній порожнині рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Рисунок 4.2 демонструє динаміку КТ-даних, що свідчить про прогресування процесу.

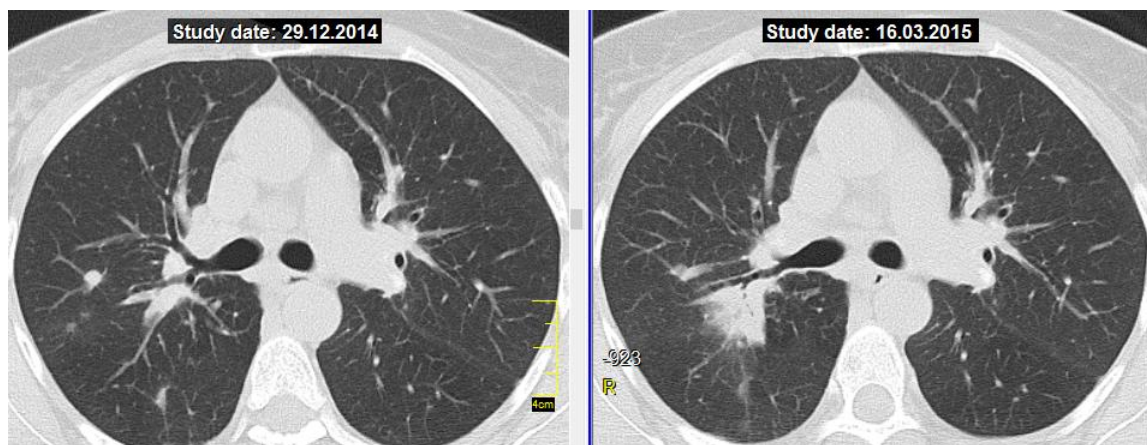


Рис. 4.2. КТ хворої Ф. (аксіальні зрізи на рівні головних бронхів), саркоїдоз органів дихання II стадії; зліва – КТ на першому візиті, справа – через 2,5 міс спостереження: збільшення ділянки консолідації у правій легені.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,32 ммоль / л (гіперкальціємія).

Бодіплетизмографія: TLC – 97,6 % належн., RV – 117,3 %, RV / TLC – 117,3 %, VC – 89,9 %, FEV1 – 84,5 %, FVC – 92,5 %, FEV1 / FVC – 77,9 %.

У порівнянні з даними на візиті 1 відзначається зменшення статичних об'ємів, загальної ємності легень і показників бронхіальної прохідності.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 91,8 % (на попередньому рівні).

Клінічний діагноз: Саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування.

Пацієнтці призначена ГКС-терапія: метилпреднізолон 24 мг на добу протягом 1 міс, потім в режимі зниження дози на 2 мг кожні два тижні до 12 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

13.07.2015 р. *Vizit 3.*

Скарг не має.

Переносимість терапії задовільна, небажаних явищ не було. На момент візиту приймала метилпреднізолон в дозі 12 мг / добу.

Дані лабораторних аналізів у межах норми.

За даними КТ ОГП: білатерально в легенях, а також по ходу листків міжчасткової плеври, визначаються численні дифузно розташовані вузлики округлої форми діаметром 5-15 мм. У порівнянні з попереднім обстеженням кількість вогнищ справа збільшилася, зліва – без змін. Виявляється розсмоктування ділянок консолідації в проекції правого кореня і середньої частки справа. В динаміці також відзначається поява в S2 правої легені ділянок підсиленого, деформованого легеневого малюнка з нерізким зниженням пневматизації цієї зони. Висновок: прогресування процесу.

На малюнку 4.3 представлені КТ-ознаки прогресування саркоїдозу на фоні ГКС-терапії.

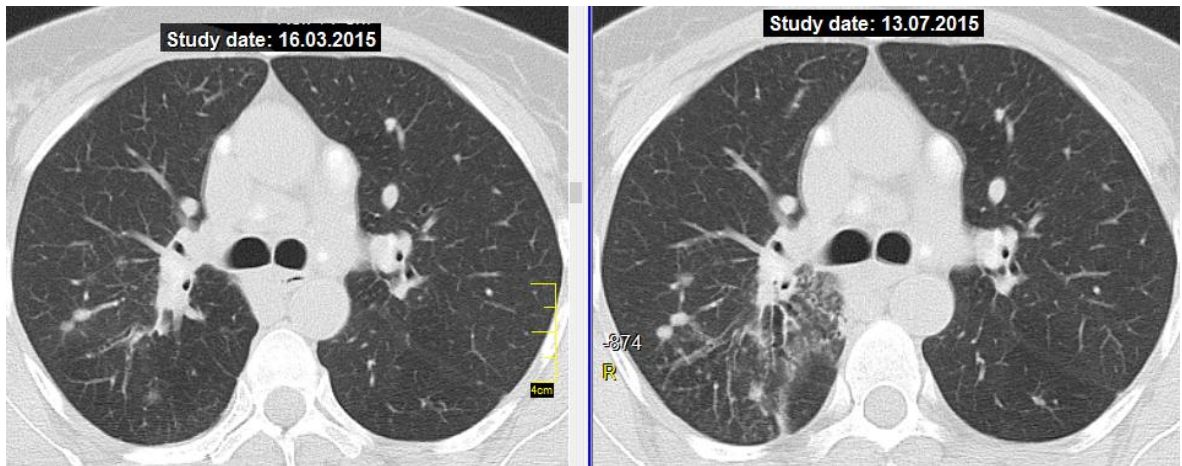


Рис. 4.3. КТ хворої Ф. (аксіальні зрізи на рівні біфуркації трахеї), саркоїдоз органів дихання II стадії; зліва – КТ до початку лікування, справа – через 4 міс ГКС-терапії: поява великої ділянки зниження прозорості паренхіми за типом «матового скла» з дрібновузликowymi включеннями в S₆ правої легені.

Спірометрія: VC – 111,6 % належн., FEV₁ – 104,6 %, FVC – 114,8 %, FEV₁ / FVC – 77,78 % (норма).

Дифузійна здатність легень: DLCO – 92,4 %.

З огляду на прогресування саркоїдозу на фоні лікування метилпреднізолоном, що свідчить про наявність абсолютної резистентності до ГКС-терапії, хворій була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Л., 1971 року народження (амб. карта № 263/587), 15.01.2014 р. звернулася до ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім Ф. Г. Яновського НАМН України» за скеруванням з обласної лікарні для уточнення діагнозу і визначення тактики лікування.

Скарги на незначну загальну слабкість, появу висипу на шкірі обличчя, тильній поверхні кистей, передньої грудної стінки. Елементи висипу не викликали неприємних відчуттів (біль, свербіння).

Анамнез захворювання. У 2010 році пацієнтка відзначила появу висипань на мочці лівого вуха. Поступово висип розповсюдився на шкіру носа, щік, а потім на тильну поверхню кистей рук, передню грудну стінку. Хвора не може пов'язати появу і прогресування висипань з будь-яким причинним фактором. Пацієнтка звернулася до дерматолога: була запідозрена стрептодермія, потім демодекоз. Лікувалася топічними антибактеріальними, антисептичними засобами, без ефекту.

У 2013 році при проходженні профілактичного медичного огляду в поліклініці за місцем проживання у пацієнтки були виявлені зміни на флюорограмі у вигляді розширення коренів легень, наявності дисемінації. Пацієнтку направили в протитуберкульозний диспансер за місцем проживання для виключення туберкульозу. При багаторазовому дослідженні мокротиння мікобактерії виявлені не були.

Анамнез життя. У ранньому віці росла і розвивалася нормально. Захворювань органів дихання в анамнезі немає. Ніколи не курила. 13 років працює продавцем на ринку на вулиці (вплив несприятливих погодних умов).

Алергологічний анамнез не обтяжений. Відомостей про хронічні захворювання легень у родичів немає. Супутні захворювання не виявлені.

Загальний стан пацієнтки задовільний. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору. На шкірі носа, щік, мочок вух, тильній поверхні кистей, зони декольте визначаються еритематозні висипання, при пальпації безболісні, не ущільнені, з гладенькою поверхнею, до 1 см в діаметрі. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,7 ° С. ЧД – 18 за хв. ЧСС – 90 за хв. АТ – 110 / 70 мм рт. ст. Дихання везикулярне, жорстке над нижніми відділами білатерально, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Набряків немає.

КТ ОГП від 21.01.14 (рис. 4.4): білатерально в легенях, переважно у верхніх і середніх легеневи́х полях, визначається дрібновузликова дисемінація. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, паратрахеальні справа, біфуркаційні. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія.

Бодіплетизмографія: TLC – 82,3 % належн., RV – 53,5 %, RV / TLC – 63,1 %, VC – 97,4 %, FEV₁ – 87,8 %, FVC – 95,0 %, FEV₁ / FVC – 79,8 %. Показники вентиляційної функції легень в межах норми.

Газовий склад крові: рН – 7,37; РаСО₂ – 42 мм рт. ст.; РаО₂ – 59 мм рт. ст.; SaO₂ – 90 %.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,31 ммоль / л (норма).

Показники клінічного та біохімічного аналізів крові – без відхилень від норми.

Огляд офтальмолога: міопія слабкого ступеня; периферична дистрофія сітківки лівого ока; змін саркоїдозного характеру не виявлено.

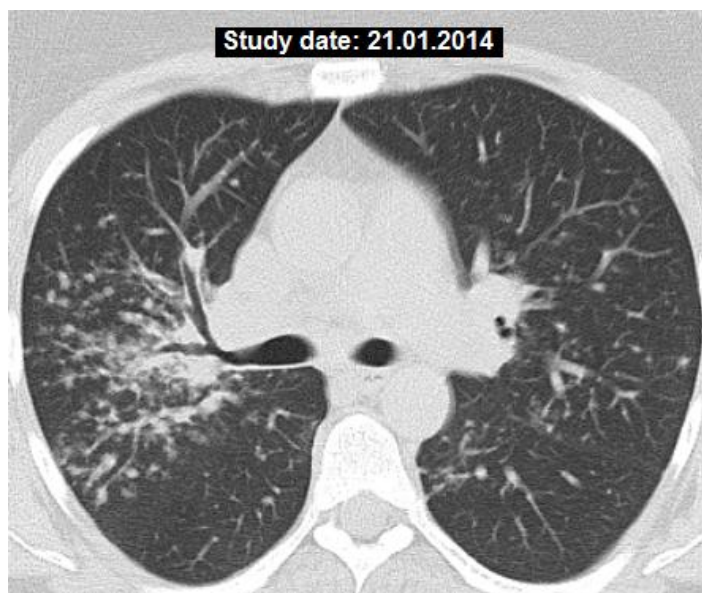


Рис. 4.4. КТ хворої Л., саркоїдоз органів дихання II стадії: рясна дрібновузликова дисемінація з розподілом вздовж бронхів і судин переважно у правій легені.

УЗД органів черевної порожнини від 22.01.2014: УЗ-ознаки перегину жовчного міхура в області шийки.

УЗД щитовидної залози від 22.01.2014: патології щитовидної залози не виявлено.

20.01.2014 року пацієнтці була виконана біопсія зміненої ділянки шкіри. Патогістологічний висновок: саркоїдоз шкіри.

Хворій встановлено клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, вперше виявлений. Саркоїдоз шкіри.

Призначено глюкокортикостероїдну терапію: дексаметазон 8 мг + розчин Рінгера 200,0 внутрішньовенно крапельно №7, потім метилпреднізолон (МП) по 24 мг на добу протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2 тижні до 12 мг на добу. Повторний візит в НІФП – через 3 місяці.

21.05.2014 р. *Vizum 2.*

Скарги на незначний сухий кашель, незначну задишку при фізичному навантаженні (підйом на 5-й поверх).

Переносимість терапії, в цілому, задовільна, хоча пацієнтка відзначила збільшення маси тіла на 5 кг за останні 3 місяці. На момент візиту приймала метилпреднізолон в дозі 12 мг / добу.

Дані лабораторних аналізів у межах норми.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, відзначається значне зменшення інтенсивності кольору висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 78 на хв. АТ – 118 / 75 мм рт. ст. Дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає.

За даними КТ ОГП від 23.05.2014: у порівнянні з КТ-дослідженням від 21.01.2014 відзначається позитивна динаміка процесу (рис. 4.5). Білатерально в легенях спостерігається значне зменшення вузликової дисемінації, нормалізація розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії.

Бодіплетизмографія: TLC – 108,5 % належн., RV – 142,0 %, RV / TLC – 127,3 %, VC – 93,6 %, FEV₁ – 77,5 %, FVC – 82,0 %, FEV₁ / FVC – 81,6 %.

У порівнянні з даними на візиті 1 відмічається незначне зменшення життєвої і форсованої життєвої ємності легень, показників бронхіальної прохідності, в той час як загальна ємність легень і залишковий об'єм зросли.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 107,1 % (норма).

Газовий склад крові: рН – 7,41; РаСО₂ – 40 мм рт. ст. ; РаО₂ – 81 мм рт. ст. ; SaO₂ – 96 %. У порівнянні з даними на візиті 1 відзначається поліпшення показників.

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза регресії. Саркоїдоз шкіри, фаза регресії.

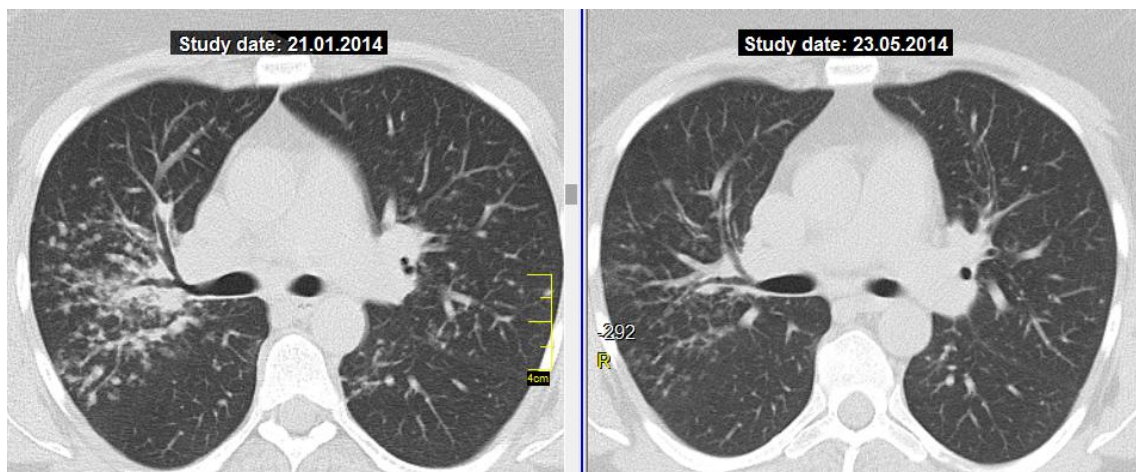


Рис. 4.5. КТ хворої Л. (аксіальні зрізи на рівні головних бронхів), саркоїдоз органів дихання II стадії; зліва – КТ на першому візиті, справа – через 4 міс ГКС-терапії: значне зменшення дрібновузликової дисемінації.

Пацієнтці рекомендовано зменшувати дозу метилпреднізолону на 2 мг кожні два тижні до досягнення 6 мг на добу. Повторне обстеження – через 3 місяці.

23.09.2014 р. *Візит 3.*

Скарги на задишку при фізичному навантаженні (підйом на 3-й поверх), посилення висипу.

Переносимість терапії задовільна. З часу візиту 1 маса тіла збільшилася на 8 кг. На момент візиту 3 приймала метилпреднізолон в дозі 6 мг / добу.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, відзначається значне посилення яскравості еритематозних висипань, нових елементів у порівнянні з візитом 1 не з'явилося. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла – 36,6 ° С. ЧД – 18 на хв. ЧСС – 80 на хв. АТ – 120 / 72 мм рт. ст. Дихання везикулярне, жорстке в нижніх відділах білатерально, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, безболісний при пальпації. набряків немає.

Дані клінічного і біохімічного аналізів крові в межах норми.

За даними КТ ОГП від 23.09.2014: У порівнянні з дослідженням від 23.05.2014 відзначається прогресування процесу у вигляді збільшення кількості вузликів, найбільш вираженого в середніх легеневиx полях, на тлі посиленого деформованого легеневого малюнка (рис. 4.6). Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. Трахея, головні бронхи вільно прохідні. У плевральних порожнинах рідини немає. Серце – в межах норми. Висновок: саркоїдоз органів дихання, II стадія, прогресування.

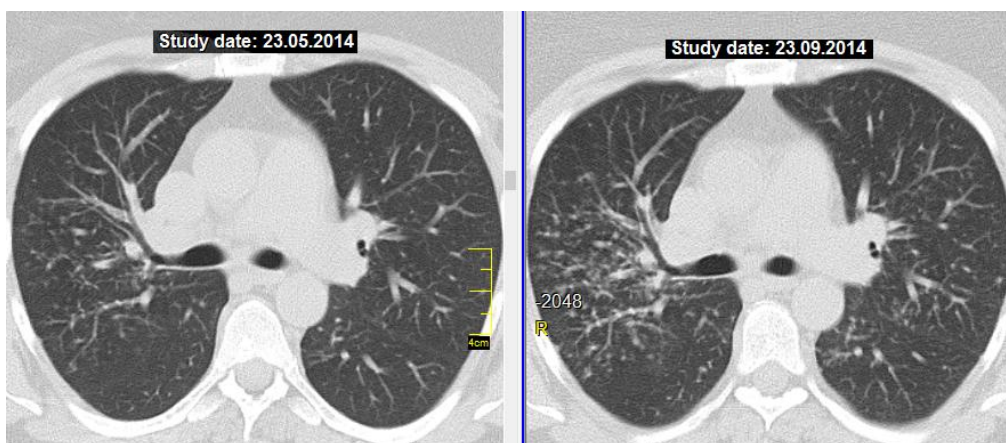


Рис. 4.6. КТ хворої Л. (аксіальні зрізи на рівні головних бронхів), саркоїдоз органів дихання II стадії; зліва – КТ на другому візиті (доза МП – 12 мг / добу), справа – на третьому візиті після зниження дози МП до 6 мг / добу: прогресування у вигляді збільшення густини дрібновузликової дисемінації.

Бодіплетизмографія: TLC – 109,0 % належн., RV – 137,2 %, RV / TLC – 122,3 %, VC – 96,7 %, FEV₁ – 82,2 %, FVC – 91,5 %, FEV₁ / FVC – 77,5 %.

У порівнянні з даними на візиті 2 відзначається збільшення життєвої і форсованої життєвої ємності легень, поліпшення показників бронхіальної прохідності.

Дифузійна здатність легень: DLCO – 77,6 % (показник залишається в межах норми, однак, значно знизився в порівнянні з візитом 2).

Газовий склад крові: рН – 7,42; PaCO₂ – 36 мм рт. ст. ; PaO₂ – 68 мм рт. ст. ; SaO₂ – 94 %. У порівнянні з даними на візиті 2 відмічається незначне погіршення показників.

Вміст іонізованого кальцію в крові – 1,31 ммоль / л (норма).

Клінічний діагноз: саркоїдоз органів дихання, II стадія, фаза прогресування; саркоїдоз шкіри, фаза прогресування.

З огляду на прогресування саркоїдозу на фоні прийому підтримуючих доз метилпреднізолону, що свідчить про наявність відносної резистентності до ГКС-терапії, хворій була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом.

У таблиці 4.1 і на рисунку 4.7 представлено розподіл хворих залежно від частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії.

Таблиця 4.1

Протипоказання до призначення або продовження ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II–III стадії

Групи хворих	Кількість хворих	
	абс.	%
Протипоказання до призначення ГКС	23	12,4
Серйозні побічні дії ГКС	5	2,7
Резистентність до лікування ГКС	32	17,3
Хворі з успішним завершенням курсу ГКС-терапії	125	67,6
Всього пацієнтів з вперше виявленим саркоїдозом II-III стадії	185	100

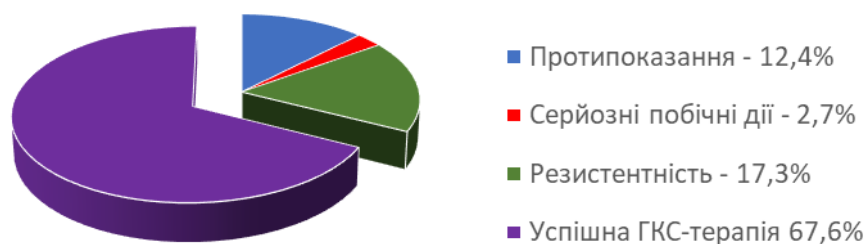


Рис. 4.7. Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II–III стадії

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

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.

4.4. Узагальнення отриманих результатів

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.

На час встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів, у зв'язку з чим в якості стартового лікування цим хворим була призначена імуносупресивна терапія метотрексатом.

Серйозні побічні дії ГКС розвинулись у 5 (2,7 %) пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату.

Резистентність до ГКС-терапії спостерігалась у 32 хворих (17,3 %), при цьому у 9 пацієнтів відзначалась абсолютна резистентність, у 23 – відносна. Всім пацієнтам з резистентністю були також призначені препарати другої лінії (метотрексат або лефлуномід).

В цілому 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 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6 %).

Розділ 5

ТЕМПИ РЕГРЕСІЇ САРКОЇДОЗУ ЛЕГЕНЬ В ПРОЦЕСІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ ТА МОЖЛИВІ ФАКТОРИ ЇХ ПРОГНОЗУ

Нами 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 встановлена у 173 (93,5 %) хворих, III стадія – у 12 (6,5 %). У всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу органів дихання був верифікований результатами КТ.

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 тривалим перебігом захворювання, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень.

ГКС-терапія була призначена 162 (87,6 %) хворим – у 23 (12,4 %) пацієнтів були протипоказання до призначення ГКС, у зв'язку з чим вже з моменту встановлення діагнозу проводилось лікування імуносупресантами.

Глюкокортикостероїдна терапія (метилпреднізолон) проводилась відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз» [60].

Метилпреднізолон призначали в добовій дозі 0,4 мг / кг маси тіла протягом 4 тижнів, потім дозу знижували протягом 8 тижнів такими темпами, щоб вона склала 0,2 мг / кг до кінця 3 місяця від початку лікування. При позитивній динаміці клінічних і КТ-даних дозу поступово знижували до 0,1 мг / кг до кінця 6-го місяця, далі дозу зберігали незмінною. Після

досягнення клінічного вилікування з нормалізацією КТ-даних лікування в дозі 0,1 мг / кг тривало протягом 6 міс.

У процесі лікування у 5 (2,7 %) випадках відзначалися серйозні побічні дії ГКС, що вимагали відміни препарату, а у 32 (17,3 %) пацієнтів спостерігалась резистентність до лікування ГКС, що також стало причиною призначення імуносупресивної терапії.

Таким чином, ГКС-терапія з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ, була успішно завершена тільки у 125 хворих (67,6%).

Одним з 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. Початковою точкою відліку був день першого КТ-дослідження, що співпадає, як правило, з початком терапії, кінцевою точкою – день проведення КТ, при якій спостерігалась нормалізація стану паренхіми легень при відсутності клінічних проявів саркоїдозу.

Одним із завдань роботи було вивчення ролі найбільш імовірних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Згідно з даними літератури [7, 12, 14, 15, 17, 126-132], 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.

Із 125 пацієнтів з успішним результатом ГКС-терапії з дослідження були виключені 45 осіб – хворі на саркоїдоз III стадії, як правило, схильні до затяжного перебігу патологічного процесу, і пацієнти з нетиповою КТ-семіотикою (консолідації, легеневі вузли, зміни за типом «матового скла»

без вузликової дисемінації). Решта 80 пацієнтів були однорідними за характером патологічних змін в паренхімі легень (вузликовий патерн легеневої дисемінації), але відрізнялись між собою за ступенем їх вираженості.

5.1. Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання

Клінічна семіотика саркоїдозу органів дихання включає три основні симптоми – загальну слабкість, кашель і задишку [4, 7, 44, 63, 113, 114, 133-136]. Рідше спостерігається підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, біль в грудях, біль у суглобах. Всі ці симптоми належать до суб'єктивних проявів захворювання. Дані фізикального обстеження, як правило, відповідають нормі [4, 7, 63].

Клінічні прояви саркоїдозу спостерігались у 60 пацієнтів – 1 група (чоловіків – 26, жінок – 34, вік – від 20 до 64 років). 2 групу склали 20 хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу (чоловіків – 13, жінок – 7, вік – від 21 року до 57 років). Пацієнти 1 групи були достовірно старше хворих 2 групи – $(41,9 \pm 1,4)$ і $(35,2 \pm 2,6)$ року, відповідно; $p \leq 0,05$.

Час досягнення клінічного вилікування (Т, тижнів) у хворих 1-ї групи $(38,9 \pm 2,5)$ достовірно не відрізнявся від аналогічного показника у хворих 2-ї групи $(41,1 \pm 3,6)$; $t = 0,50$.

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

5.2. Щільність дисемінації паренхіми легень

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 [137-142].

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

Визначення щільності паренхіми проводили з використанням зрізу із максимально вираженими змінами (як правило, в прикореневих зонах) і виділенням ділянки розмірами 5×5 см (рис. 5.1).

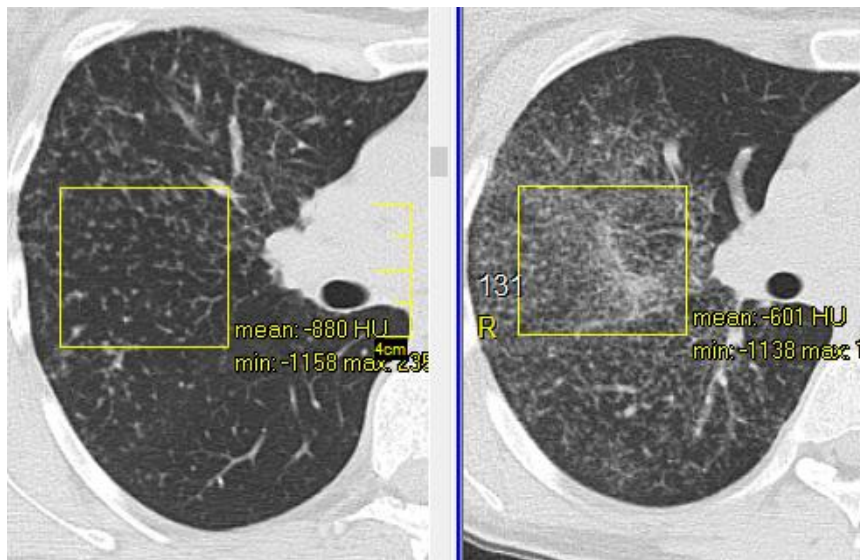


Рис. 5.1. КТ хворої О., саркоїдоз II стадії (зліва): дрібновузликоса дисемінація низької щільності (-880 HU); КТ хворого С., саркоїдоз II стадії (справа): дрібновузликоса дисемінація високої щільності (-601 HU).

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

Серед пацієнтів 1-ї групи чоловіків було 13, жінок – 11 у віці від 20 до 54 років. У 2-й групі досліджуваних чоловіків було 26, жінок – 30, вік – від 21 року до 64 років. Пацієнти 2-ї групи були достовірно старше хворих 1-ї групи – $(42,5 \pm 1,6)$ і $(36,6 \pm 2,1)$ року, відповідно; $p \leq 0,05$.

Результати вивчення темпів регресії саркоїдозу залежно від щільності дисемінації паренхіми легень в дебюті захворювання представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Час досягнення клінічного вилікування залежно від щільності дисемінації паренхіми легень ($M \pm m$)

Показник	1-а група (n = 24)	2-а група (n = 55)	t
D (НУ)	$-848,9 \pm 6,6$	$-698,1 \pm 10,9$	11,8*
T (тиж)	$36,6 \pm 2,1$	$42,5 \pm 1,6$	2,23*

Примітка: * – відмінності статистично достовірні.

З таблиці видно, що показник T у хворих 2-ї групи достовірно перевищує аналогічний показник у хворих 1-ї групи. Таким чином, при однакових режимах ГКС-терапії у пацієнтів з дисемінацією високої щільності клінічне вилікування настає в середньому на 5,9 тижнів (1,4 міс) пізніше, ніж у хворих з дисемінацією низької або помірної щільності.

Нами проведено 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 ($r = 0,42$; $p \leq 0,001$). Малюнок 5.2 демонструє графік регресійної залежності.

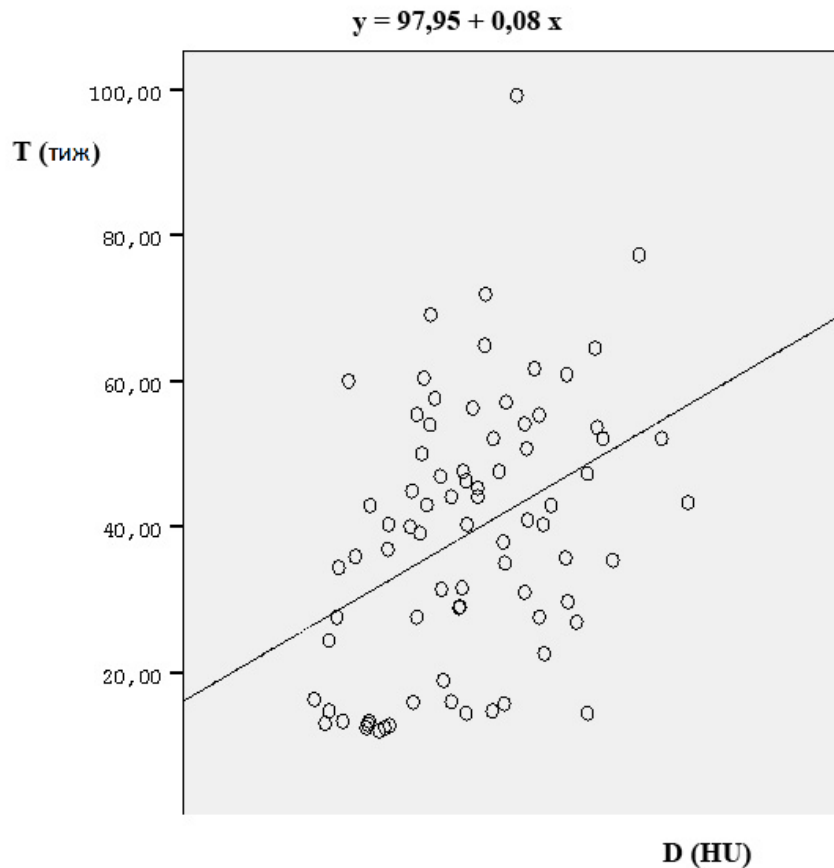


Рис. 5.2. Графік регресійної залежності T від D.

Таким чином, результати кореляційного аналізу підтвердили дані, отримані при аналізі залежності темпів регресії саркоїдозу від щільності дисемінації в дебюті захворювання, проведеному в паралельних групах.

5.3. Порушення функції зовнішнього дихання

За даними різних авторів [31, 62, 63], у хворих на саркоїдоз II-III стадії виявляються переважно обструктивні розлади вентиляційної функції легень з частотою від 25 до 50 % випадків. Порушення вентиляційної функції і дифузійної здатності легень включені до переліку показань для проведення ГКС-терапії [12, 17, 60].

За даними спірометрії, порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 18 хворих (2-а група) – 22,5 % загальної кількості хворих. Критерієм діагностики вентиляційних розладів було зменшення життєвої

ємності легень ($VC \square 80 \%$), що свідчить про рестриктивні порушення, і / або зменшення індексу Генслера ($FEV_1 / FVC \square 0,7$), що вказує на наявність бронхіальної обструкції. У 62 пацієнтів (1-а група) показники спірометрії відповідали нормі.

З числа пацієнтів 1-ої групи чоловіків було 34, жінок – 28 у віці від 20 до 64 років. У 2-ій групі досліджуваних чоловіків було 5, жінок – 13, вік – від 26 до 64 років. Пацієнти 2-ої групи були достовірно старше хворих 1 групи – ($44,9 \pm 2,2$) і ($39,1 \pm 1,5$) року, відповідно; $p \square 0,05$.

Результати вивчення темпів регресії саркоїдозу залежно від стану вентиляційної функції легень представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Час досягнення клінічного вилікування залежно від стану
вентиляційної функції легень ($M \pm m$)**

Показник	1-а група (n = 62)	2-а група (n = 18)	t
T (тиж)	$37,7 \pm 1,5$	$45,2 \pm 3,2$	2,12*
D (НУ)	$-763,0 \pm 12,3$	$-685,8 \pm 19,1$	3,43*

Примітка: * – відмінності статистично достовірні.

З таблиці видно, що у хворих з порушеннями вентиляційної функції легень спостерігались 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.

У таблицю 5.2 також включені показники денситометрії паренхіми – у хворих з порушеннями вентиляційної функції легень відзначалась більш висока щільність дисемінації, що, з найбільшою імовірністю, і було причиною розвитку вентиляційних розладів.

5.4. Гіперкальціємія

Гіперкальціємія при саркоїдозі розвивається внаслідок гіперпродукції сироваткового 1,25-дегідроксівітаміна D3 – кальцитріолу активованими макрофагами в саркоїдній гранульомі [143].

Кальцитріол контролює обмін кальцію. У клітинах кишечника він індукує синтез білків-переносників Ca^{2+} , які забезпечують всмоктування іонів кальцію і фосфатів з порожнини кишечника в епітеліальну клітину кишечника і далі транспорт з клітини в кров проти концентраційного градієнта на мембранах кишечника. У нирках кальцитріол стимулює реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів. При низькій концентрації іонів кальцію кальцитріол сприяє мобілізації кальцію з кісткової тканини [144].

З гіперкальціємією частково пов'язують такі симптоми саркоїдозу, як загальна слабкість і підвищена стомлюваність [143].

Гіперкальціємія розглядається як ускладнення саркоїдозу [143] і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [17, 60].

Проведені нами раніше дослідження [145] показали, що при саркоїдозі органів дихання з ураженням паренхіми легень гіперкальціємія відзначається в середньому тільки у 37 % хворих, при цьому у абсолютної більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня. Хворі з саркоїдною дисемінацією високої щільності в легенях достовірно не відрізняються від пацієнтів з дисемінацією низької та помірної щільності по частоті гіперкальціємії, при цьому рівень кальцію в крові у хворих з більш вираженим саркоїдозним ураженням легеневої паренхіми незначно перевищує аналогічний показник у пацієнтів з дисемінацією низької та помірної щільності. Частота і ступінь гіперкальціємії не залежить від характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись 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».

Разом з тим не проводилося досліджень з вивчення прогностичної ролі гіперкальціємії щодо уповільнення темпів регресії саркоїдозу.

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).

Серед пацієнтів 1-ї групи чоловіків було 21, жінок – 20 у віці від 20 до 64 років. У 2-й групі досліджуваних чоловіків було 11, жінок – 11, вік – від 22 до 55 років. Групи досліджуваних достовірно не відрізнялися за віком – $(41,9 \pm 1,9)$ року в 1-й групі і $(39,2 \pm 2,5)$ року в 2-й групі ($p > 0,05$)

Результати вивчення темпів регресії саркоїдозу залежно від наявності гіперкальціємії представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Час досягнення клінічного вилікування залежно від наявності гіперкальціємії ($M \pm m$)

Показник	1-а група (n = 62)	2-а група (n = 18)	t
Вміст Ca^{++} в крові (ммоль / л)	$1,268 \pm 0,006$	$1,351 \pm 0,005$	10,63*
T (тиж)	$38,5 \pm 3,1$	$38,7 \pm 3,5$	0,04
D (HU)	$-745,9 \pm 16,6$	$-740,8 \pm 19,7$	0,20

Примітка: * – відмінності статистично достовірні.

Як видно із таблиці, групи досліджуваних не відрізнялись одна від одної за часом досягнення клінічного вилікування. Середньостатистичні показники денситометрії паренхіми були також приблизно однаковими в обох групах хворих.

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

Нами проведено аналіз кореляційної залежності темпів регресії саркоїдозу (Т) від вмісту кальцію (Ca^{++}) в крові хворих на першому візиті. У результаті достовірної залежності не встановлено ($r = -0,02$; $p > 0,5$; рис. 5.3).

Проведено також кореляційний аналіз залежності показника денситометрії паренхіми легень (D) від вмісту кальцію в крові (Ca^{++}). Результати виявилися аналогічними – ($r = -0,02$; $p > 0,5$; Мал. 5.4).

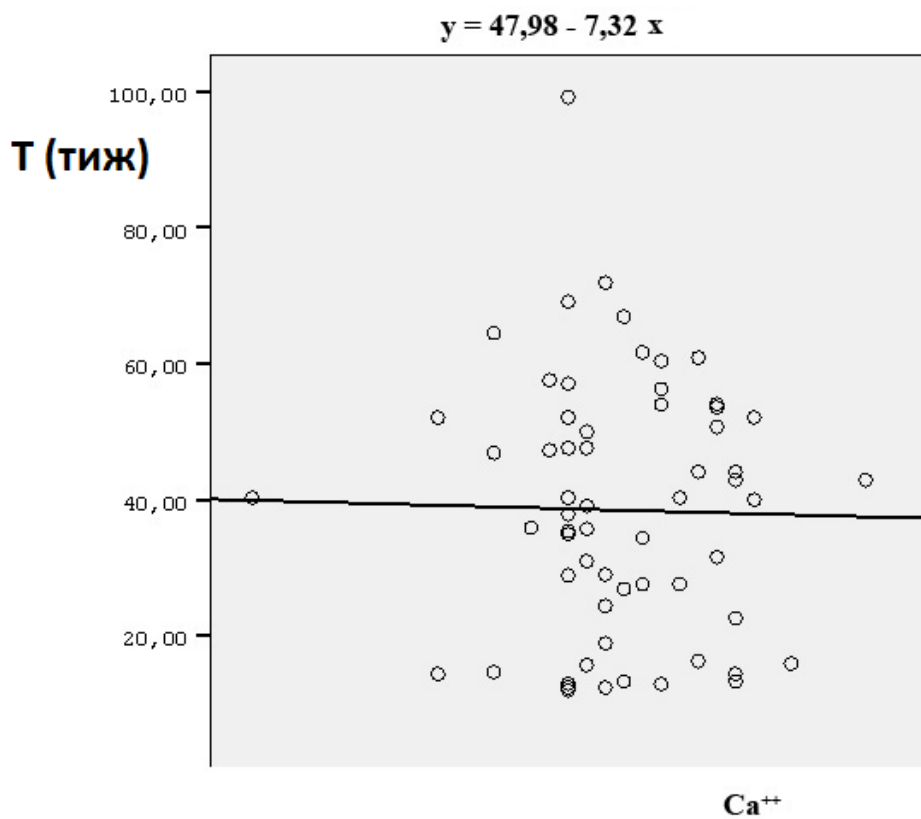


Рис. 5.3. Графік регресійної залежності Т від Ca^{++} .

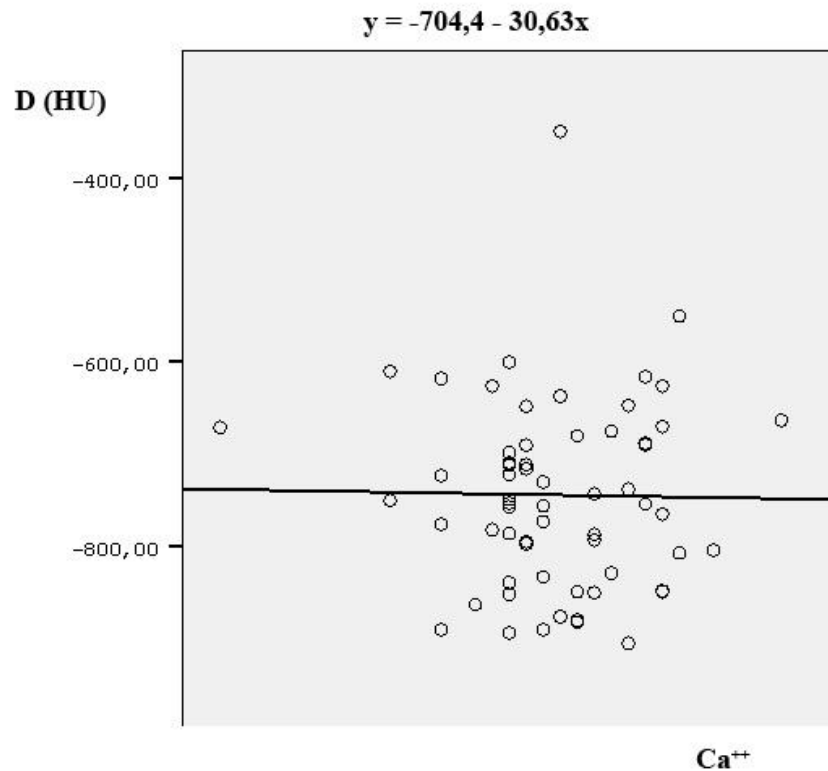


Рис. 5.4. Графік регресійної залежності D від Ca^{++} .

5.5. Узагальнення результатів дослідження

Метою даного фрагмента роботи було вивчення ролі найбільш імовірних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. З урахуванням даних літератури до таких факторів були віднесені:

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

Із 125 пацієнтів з успішним результатом ГКС-терапії з дослідження були виключені 45 осіб – хворі на саркоїдоз III стадії, як правило, схильні до затяжного перебігу патологічного процесу, і пацієнти з нетиповою КТ-семіотикою (консолідації, легеневі вузли, зміни за типом «матового скла»

без вузликової дисемінації). Решта 80 пацієнтів були однорідними за характером патологічних змін в паренхімі легень (вузликовий патерн легеневої дисемінації), але відрізнялися між собою за ступенем їх вираженості.

Як показник, що відображає темпи регресії саркоїдозу, використовували період часу від початку лікування до досягнення клінічного вилікування. Цей показник (Т, тижнів) розраховували на підставі ретроспективного аналізу серії КТ-досліджень, проведених в процесі лікування з інтервалом 3 місяці.

Клінічні прояви саркоїдозу спостерігалися у 60 пацієнтів, у 20 хворих клінічних симптомів захворювання не було. Порівняльний аналіз термінів досягнення клінічного вилікування показав, 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.

У 24 пацієнтів відзначалася дисемінація низької та помірної щільності (≤ -800 HU), у 56 хворих – дисемінація високої щільності (> -800 HU). У результаті встановлено, що при однакових режимах ГКС-терапії у пацієнтів з дисемінацією високої щільності клінічне вилікування настає в середньому на 5,9 тижнів (1,4 міс) пізніше, ніж у хворих з дисемінацією низької або помірної щільності.

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

За даними спірометрії, порушення вентиляційної функції легень спостерігалися у 18 хворих, у 62 пацієнтів показники спірометрії відповідали нормі. Встановлено, що 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.

Визначення рівня іонізованого кальцію в крові на першому візиті було проведено у 63 хворих, з них у 41 пацієнта цей показник відповідав нормі, у 22 хворих була виявлена гіперкальціємія, у всіх – легкого ступеня ($> 1,31$ ммоль / л і $\leq 1,43$ ммоль / л). Порівняльний аналіз термінів досягнення клінічного вилікування показав, що темпи регресії саркоїдозу не залежать від наявності або відсутності гіперкальціємії в дебюті захворювання.

Проведено аналіз кореляційної залежності темпів регресії саркоїдозу (Т) від вмісту кальцію (Ca^{++}) у крові хворих на першому візиті. В 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 НУ) 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 збільшенні ризику рецидивів саркоїдозу у пацієнтів з дисемінацією високої щільності і порушеннями легеневої вентиляції. Вивчення частоти рецидивів у цій групі хворих складе фрагмент науково-дослідної роботи по вивченню віддалених результатів

глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії саркоїдозу, яка планується у клініко-функціональному відділенні НІФП НАМН України.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз в усьому світі, в тому числі і в Україні [1, 2, 3, 4]. У Франції, Німеччині і Великобританії захворюваність на саркоїдоз досягла, а в країнах Північної Європи значно перевищила рівень захворюваності на туберкульоз [5, 6].

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 відмовитись від застосування методу хірургічної біопсії легень [7, 8, 9, 10]. При цьому не зазначається істотних досягнень в області фармакотерапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування хворих є досить актуальною в пульмонології [11, 12].

Системні глюкокортикостероїди (ГКС) є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень [13, 14]. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях [15, 16]. Разом з тим відомості літератури про результати застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Це обумовлено відсутністю чітких показань, уніфікованих схем і режимів терапії у чинному Положенні про саркоїдоз (Statement on Sarcoidosis), опублікованому Американським торакальним товариством (ATS), Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) в 1999 році [17].

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 вимагають відміни препарату, до третьої – хворі з резистентністю до ГКС-терапії [4].

Разом з тим в літературі відсутні відомості про частоту 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 про темпи регресії саркоїдозу та віддалені результати лікування хворих – частота рецидивів саркоїдозу з ураженням паренхіми легень коливається від 10,7 % протягом 20 років спостереження [18] до 74 % протягом 4 років після закінчення лікування [19].

У зв'язку з вищевикладеним метою даної роботи було вивчення ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень на основі дослідження частоти серйозних побічних ефектів, випадків резистентності і факторів несприятливого прогнозу темпів регресії.

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 виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.
4. На підставі результатів аналізу залежності періоду лікування від клінічної семіотики, щільності легеневої дисемінації, стану 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 виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [60], хворим на саркоїдоз III стадії ГКС-терапія призначається невідкладно 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 призначають хворим з клінічними симптомами і / або порушеннями ФЗД, а також пацієнтам з гіперкальціємією [11, 12, 31, 60, 67, 70]. Разом з тим залишається дискусійним питання про показання до проведення ГКС-терапії хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу легень, оскільки у значної частини хворих після тримісячного періоду спостереження без застосування ГКС розвивається прогресування захворювання [94].

Наявність клінічних симптомів, порушень легеневої вентиляції і дифузії є визначальною у виборі тактики лікування. Разом з тим, відомості про частоту і характер клінічних симптомів, функціональних порушень системи дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень представлені в літературі в одиничних публікаціях.

В роботі 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 у віці 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 %).

Найбільш частим симптомом була загальна слабкість, що узгоджується з даними літератури [113, 114]. Загальна слабкість і підвищена

втомлюваність є не лише найбільш частими, але і в значній частині випадків єдиними суб'єктивними проявами саркоїдозу в дебюті захворювання.

Друге місце по частоті займали респіраторні симптоми – кашель, переважно сухий, і задишка. Скарги на болі в грудях відзначалися порівняно рідко (5,5 % випадків), що не відповідає повідомленням ряду дослідників, які спостерігали цей симптом значно частіше – у 19 % хворих [115] і навіть у 40 % [116].

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

Синдром Лефгрена спостерігався у 8 пацієнтів (5,5 %).

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

В цілому респіраторні симптоми у поєднанні з лихоманкою і загальною слабкістю спостерігались у 113 хворих (77,4 %), у 33 випадках (22,6 %) діагноз був встановлений на підставі даних рентгенологічного обстеження.

Екстрапульмональні прояви саркоїдозу спостерігались у 30,8 % хворих. При цьому найбільш часто спостерігались суглобовий синдром, гепатомегалія і вузлувата еритема.

У цій же групі хворих проведена оцінка стану функції зовнішнього дихання на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, даних бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень методом одиночного вдиху.

Помірно виражені порушення вентиляційної функції легень спостерігались 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.

Нарівні 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 [60].

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.

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

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

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 міс 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 (25 чоловіків і 27 жінок у віці від 21 до 58 років) – 1-а група.

2-у групу склали 86 хворих (40 чоловіків і 46 жінок у віці від 20 до 62 років) на вперше виявлений саркоїдоз органів дихання II стадії, які мають показання до проведення ГКС-терапії (респіраторні симптоми, в 14 випадках – у поєднанні з порушеннями легеневої вентиляції). Всім пацієнтам після встановлення діагнозу був призначений метилпреднізолон у добовій дозі 0,4 мг / кг маси тіла протягом 4 тижнів з наступним зниженням дози до 0,2 мг / кг до кінця третього місяця.

Паралельно з клінічним обстеженням проводили оцінку ФЗД (бодіплетизмографія, дослідження дифузійної здатності легень), визначення рівня вмісту кальцію в крові.

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 досліджуваних 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.

Разом з тим клінічні прояви прогресування у вигляді респіраторних симптомів спостерігалися тільки в 10 випадках, порушення легеневої вентиляції – у 9, зменшення дифузійної здатності легень – у 5. 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 – 69 (80,2 %). У 13 пацієнтів (15,1 %) відзначалася стабілізація процесу, і лише в 4 випадках (4,7 %) виявлено прогресування саркоїдозу.

В обох групах хворих на першому візиті 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, які свідчать про високу ефективність проведеної ГКС-терапії.

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 до невідкладного призначення ГКС вже на першому візиті незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання.

Однак не можна не брати до уваги відомості літератури про підвищення частоти рецидивів саркоїдозу у хворих, які тривалий час приймали ГКС [19, 108, 122].

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. Чоловіків було 26, жінок – 20; вік – від 22 до 56 років. Всі пацієнти були розподілені на дві групи.

Пацієнтам 1-ї групи після встановлення діагнозу лікування не призначали. Через 3 міс спостереження на візиті 2 хворі з ознаками спонтанної регресії на КТ (підгрупа А – 22 пацієнта) продовжували спостереження, а хворим з відсутністю КТ-динаміки процесу або з ознаками прогресування (підгрупа Б – 11 пацієнтів) був призначений метилпреднізолон за стандартною схемою. Тривалість лікування була не менше одного року. Вона складалася з періоду від початку терапії до нормалізації КТ-даних і 6-місячного періоду підтримуючого лікування метилпреднізолоном в дозі 6 мг / добу.

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 міс.

В результаті у 10 пацієнтів (21,7 %) на КТ були виявлені рецидиви саркоїдозу – всі протягом першого року після закінчення лікувального періоду (через 6 міс – 7, через 12 міс – 3).

У хворих 1-ї групи рецидиви спостерігалися в 4 випадках – $(12,1 \pm 5,6) \%$, при цьому в підгрупі Б (прогресування / стабілізація на 2-му візиті) вони відзначалися у 3 з 11 пацієнтів $(27,3 \%)$, а в підгрупі А (спонтанна регресія) – тільки у 1 з 22 $(4,6 \%)$.

У пацієнтів 2-ї групи рецидиви спостерігалися значно ($p \leq 0,05$) частіше: в 6 випадках – $(46,1 \pm 13,8) \%$.

Аналіз отриманих результатів показав, що висока частота рецидивів у 2-й групі хворих не могла бути обумовлена тільки випадками рецидивів у хворих з потенційним прогресуванням процесу на 2-му візиті. Просте порівняння частоти рецидивів у 1-й та 2-й групах досліджуваних показує, що активація процесу після закінчення терапії значною мірою торкнулася і тих пацієнтів, у яких і без лікування наступило би клінічне вилікування. При цьому єдиним поясненням цього факту є саме медикаментозне втручання.

Таким чином, віддалені результати лікування підтверджують відомості літератури [19, 108, 122] про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу.

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що, незважаючи на високу ефективність ГКС-терапії в оцінці її найближчих результатів, висока 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 [4].

Разом з тим в літературі відсутні відомості про частоту протипоказань, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз II і III стадії, у зв'язку з чим не відомі істинні показники ефективності ГКС-терапії, а також не встановлена реальна потреба в імуносупресивній 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 всіх пацієнтів діагноз саркоїдозу органів дихання був верифікований результатами КТ.

При відборі хворих суворо дотримувалися двох принципів: по-перше, в дослідження включалися 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 тривалим перебігом захворювання, була відсутність КТ-ознак інтерстиціального фіброзу легень.

У момент встановлення діагнозу протипоказання до призначення ГКС були виявлені у 23 (12,4 %) пацієнтів – 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.

Серйозні побічні дії ГКС розвинулись 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) причиною відміни ГКС був остеопороз. Захворювання клінічно проявлялося болями в ділянці нирок, крижах, в кульшових та інших великих суглобах, а також у м'язах. Спочатку болі турбували тільки при фізичних навантаженнях, в подальшому вони набували більш стійкого, часто цілодобового характеру.

Діагноз остеопорозу був підтверджений у спеціалізованих ортопедичних установах на підставі рентгенологічних даних, а також результатів денситометрії. Хворим була призначена специфічна терапія.

Причиною відміни ГКС у п'ятого пацієнта (чоловік 33 років) був розвиток цукрового діабету на тлі тривалого лікування метилпреднізолоном (МП).

Резистентність до ГКС-терапії підрозділяється на абсолютну і відносну [9]. Абсолютна резистентність означає відсутність будь-якого позитивного ефекту при використанні адекватних доз препаратів і режимів терапії. Відносна резистентність до ГКС-терапії констатується у випадках прогресування або стабілізації процесу при зниженні дози МП до підтримуючої (0,1 мг / кг / добу) при наявності ознак регресії на етапах стартової терапії при використанні спочатку більш високих доз МП.

Резистентність до ГКС-терапії спостерігалась у 32 хворих (17,3 %), при цьому у 9 пацієнтів відзначалася абсолютна резистентність, у 23 – відносна. Всім пацієнтам з резистентністю були призначені препарати другої лінії (метотрексат або лефлуномід).

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 міс з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого 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. Початковою точкою відліку був день першого КТ-дослідження, що співпадає, як правило, з початком терапії, кінцевою точкою – день проведення КТ, при якій спостерігалася нормалізація стану паренхіми легень при відсутності клінічних проявів саркоїдозу.

Одним із завдань роботи було вивчення ролі найбільш імовірних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Згідно з даними літератури [7, 12, 14, 15, 17, 126-132], 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.

Із 125 пацієнтів з успішним результатом ГКС-терапії з дослідження були виключені 45 осіб – хворі на саркоїдоз III стадії, як правило, схильні до затяжного перебігу патологічного процесу, і пацієнти з нетиповою КТ-семіотикою (консолідації, легеневі вузли, зміни по типу матового скла без вузликової дисемінації). Решта 80 пацієнтів були однорідними за характером патологічних змін в паренхімі легень (вузликовий патерн легеневої дисемінації), але відрізнялися між собою за ступенем їх вираженості.

Клінічні прояви саркоїдозу (респіраторні симптоми, загальна слабкість) спостерігались у 60 пацієнтів – 1 група (чоловіків – 26, жінок – 34, вік – від

20 до 64 років). 2 групу склали 20 хворих з безсимптомним дебютом саркоїдозу (чоловіків – 13, жінок – 7, вік – від 21 року до 57 років). Пацієнти 1 групи були достовірно старше хворих 2 групи – $(41,9 \pm 1,4)$ і $(35,2 \pm 2,6)$ року, відповідно; $p \leq 0,05$.

Час досягнення клінічного вилікування (Т, тижнів) у хворих 1-ї групи $(38,9 \pm 2,5)$ достовірно не відрізнявся від аналогічного показника у хворих 2-ї групи $(41,1 \pm 3,6)$; $t = 0,50$.

Таким чином, 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 [137-142].

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

Показник Т у хворих 2-ї групи достовірно перевищував аналогічний показник у хворих 1-ї групи. Таким чином, при однакових режимах ГКС-терапії у пацієнтів з дисемінацією високої щільності клінічне вилікування настає 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 (Т) від щільності дисемінації паренхіми легень (D). У результаті отримана пряма залежність часу досягнення клінічного вилікування від щільності дисемінації ($r = 0,42$; $p \leq 0,001$).

Таким чином, результати кореляційного аналізу підтвердили дані, отримані при аналізі залежності темпів регресії саркоїдозу від щільності дисемінації в дебюті захворювання, проведеному в паралельних групах.

За даними спірометрії, порушення вентиляційної функції легень спостерігались у 18 хворих (2-а група) – 22,5 % загальної кількості хворих. Критерієм діагностики вентиляційних розладів було зменшення життєвої ємності легень ($VC \leq 80\%$), 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 [143] і є одним з показань до призначення глюкокортикостероїдної терапії [17, 60].

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

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

Нами проведено аналіз кореляційної залежності темпів регресії саркоїдозу (Т) від вмісту кальцію (Ca^{++}) в крові хворих на першому візиті. У результаті достовірної залежності не встановлено ($r = -0,02$; $p > 0,5$; рис. 5.3).

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 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 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 збільшенні ризику рецидивів саркоїдозу у пацієнтів з дисемінацією високої щільності і порушеннями легеневої вентиляції. Вивчення частоти рецидивів у цій групі хворих складе фрагмент науково-дослідної роботи по вивченню віддалених результатів глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії саркоїдозу, яка планується в клініко-функціональному відділенні НІФП НАМН України.

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 (дрібновузликоса дисемінація, множинні вузли різних розмірів, ділянки консолідації, нерівномірне чоткоподібне потовщення інтерстиціальних структур [128]) 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 легені 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

прикореневій зоні правої легені, 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 зони правої легені вважали нормальною в діапазоні від -950 HU до -860 HU.

У групі хворих без рецидивів середнє значення D паренхіми легені на візиті 1 майже на 100 HU перевищувало аналогічний показник у групі здорових. Після проведення ГКС-терапії щільність паренхіми значно зменшилася, проте показник D ще достовірно відрізнявся від норми.

Приблизно аналогічна динаміка D спостерігалася в групі хворих з рецидивами. 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 із 9 випадків, в той час як в групі без рецидивів перевищення норми щільності паренхіми спостерігалася тільки у 1 із 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 легені, 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 щодо вивчення ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень та розробки рекомендацій з 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 клінічного вилікування 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 клінічного вилікування, що відображає темпи регресії захворювання.

5. В середньому у 30 % хворих на саркоїдоз легень в дебюті захворювання визначається гіперкальціємія легкого ступеня ($\text{Ca}^{++} > 1,31 \text{ ммоль / л}$ і $\leq 1,43 \text{ ммоль / л}$). 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 клінічного вилікування 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 ($> -800 \text{ HU}$) і / або порушень вентиляційної функції легень. Наявність цих факторів в дебюті захворювання супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4-1,75 міс.

7. Незважаючи на те, що щільність паренхіми легені (D) у хворих з рецидивами на фінальному візиті лікувального періоду ($(-874,1 \pm 9,1) \text{ HU}$) достовірно не відрізняється від аналогічного показника у групі хворих без рецидивів ($(-881,9 \pm 8,4) \text{ HU}$), 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 в 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 міс, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко Ю.І., Процик Л. М., Чередник Ю. О. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми // Укр. пульмонол. журнал. 2006. № 3 С. 5–10.
2. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population / B. S. Erdal et. al. // Respir. Med. 2012. Vol. 106 (6). P. 893–899.
3. Гуменюк Г. Л. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному та північному регіонах України / Медичні перспективи. 2014. № 2 Том XIX. С. 159–161.
4. Саркоидоз органов дыхания / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2015. 192 с.
5. Epidemiology of interstitial lung diseases / D. Valeyre et al. // Presse Med. 2010. Vol. 39 (1). P. 53–59.
6. M. E. Duncan, M. J. Goldacre. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012. Vol. 16 (1). P. 38–42.
7. Judson, M. A. Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician / Humana Press, brand of Springer, 2014. 222 p.
8. Veltkamp, M. The pulmonary manifestations of sarcoidosis / M. Veltkamp, J. C. Grutters // Pulmonary sarcoidosis. M. A. Judson Editor. Humana Press – brand of Springer, 2014. Ch. 2. P. 19–40.
9. Очерки клинической пульмонологии / В. К. Гаврисюк и др. Киев, 2016. 336 с.
10. Гуменюк Г. Л. Саркоїдоз органів дихання в Україні: епідеміологія, структура, семіотика, алгоритми діагностики та лікування : автореф. дис. ...докт. мед наук : 14.01.27 / Гуменюк Галина Львівна ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Київ, 2017. 33 с.
11. M. A. Judson, A. D. Boan, D. T. Lackland. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black

cohort in the United States // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2012. Vol. 29. P. 119–127.

12. Baughman, R. P. *The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis* / R. P. Baughman, M. Drent // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. Humana Press – brand of Springer, 2014. P. 41–64.

13. R. P. Baughman, U. Costabel, R. M. du Bois. Treatment of sarcoidosis / // *Clin. Chest. Med.* 2008. Vol. 29. P. 533–548.

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

15. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment / G. J. Gibson et al. // *Thorax*. 1996. Vol. 51. P. 238–247.

16. The Finish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of study II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function / A. Pietinalho et al. // *Chest*. 2002. Vol. 121. P. 24–31.

17. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 736–755.

18. З. И. Костина, Н. А. Браженко, Р. Н. Насорина. Отдаленные результаты наблюдения за лечеными больными саркоидозом органов дыхания // *Пробл. туб.* 1995. № 3. С. 34–37.

19. Outcome of sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy / J. E. Gottlieb et al. // *Chest*. 1997. Vol. 111(3). P. 623–631.

20. M. Roelandt, M. Demedts, W. Callebaut. 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 // *Acta Clin. Belg.* 1995. Vol. 50 (5). P. 260–268.

21. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece / A. Karakatsani et. al. // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103 (8). P. 1122–1129.

22. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report / C. Tinelli et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005. Vol. 22. Suppl. 1. P. s4–s8.
23. Epidemiology of interstitial lung diseases / D. Valeyre et al. // *Presse Med.* 2010. Vol. 39 (1). P. 53–59.
24. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007 / J. J. Swigris et. al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183 (11). P. 1524–1530.
25. Визель А. А. Саркоидоз // Пульмонология: Национальное руководство под ред. А. Г. Чучалина. Москва: ГЭОТАР-Media, 2009. Гл. 26. С. 681–695.
26. M. Thomeer, M. Demedts, W. Wuyts. Epidemiology of sarcoidosis // *European Respiratory Monograph. ERS Journal Ltd*, 2005. P. 13–22.
27. Бородина Г. Л. Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь // *Туберкулёз сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров.* Москва : Издательство БИНОМ, 2003. С. 340.
28. N. Milman, O. Selroos. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture // *Sarcoidosis.* 1990. Vol. 7 (1). P. 50–57.
29. J. A. Strausz, E. Zaray. Sarcoidosis epidemiological helyzette Megiarszogen // *Pneumonol. Lung.* 1987. Vol. 70, № 12. P. 531–537.
30. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study / A. Pietinalho et al. // *Sarcoidosis.* 1995. Vol.12 (1). P. 61–67.
31. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / М. М. Илькович и др. Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. 560 с.
32. ACCESS Group. Design of a case control etiological study of sarcoidosis (ACCESS) / ACCESS Research Group // *J. Clin. Epidemiol.* 1999. Vol. 52. P. 1173–1186.

33. Amoli K. Sarcoidosis in Iran, A Study of 253 cases // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. Abstr. № 21.
34. Djuric B. Sarcoidosis in Eastern Europe // Sarcoidosis. 1985. Vol. 2 (1). P. 35–37.
35. Sarcoidosis in Spain / J. Mana et al. // Sarcoidosis. 1992. Vol. 9 (2). P. 118–122.
36. Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, структура больных, результаты лечения / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. терапевт. журн. 2014. № 2. С. 95–100.
37. Moller D. R. Etiology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1977. Vol. 18, № 4. P. 695–706.
38. А. А. Визель, М. М. Илькович. Возможные причины возникновения саркоидоза // Саркоидоз: Монография. Москва: Атмосфера, 2010. С.51–65.
39. О. П. Баранова, Т. П. Сесь, М. М. Илькович. Патогенез саркоидоза // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. Москва: Атмосфера, 2010. С.80–87.
40. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Москва: Медицина, 1991. 240 с.
41. D. R. Moller, J. D. Forman, M. C. Liu. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis // J. Immunol. 1996. Vol. 156. P. 4952–4960.
42. A. K. Gerce, G. Hunninghake. The immunology of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29, № 3. P. 379–390.
43. E. Bargagli, A. Mazzi, P. Rottoli. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas // Clin. Chest Med. 2008. Vol. 29, № 3. P. 445–458.
44. J. P. Lynch, E. A. Kazerooni, S. E. Gay. Pulmonary sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1997. Vol. 18. P. 755–785.
45. Löfgren S. Erytema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases // Acta Med. Scand. 1946. Vol. 124. P. 1–197.

46. R. P. Baughman, O. P. Sharma, J. P. Lynch 3rd. Sarcoidosis: is therapy effective? // *Semin. Respir. Infect.* 1998. Vol. 13. P. 255–273.
47. Romer F. K. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes // *Dan. Med. Bull.* 1982. Vol. 29. P. 27–37.
48. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility / M. W. Brauner et al. // *Radiology.* 1992. Vol. 182. P. 349–354.
49. L. Sider, E. S. Jr. Horton. Hilar and mediastinal adenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography // *J. Thorac Imaging.* 1990. Vol. 5. P. 77–80.
50. N. L. Muller, R. R. Miller. Ground-glass attenuation, nodules, alveolitis, and sarcoid granulomas // *Radiology.* 1993. Vol. 189. P. 31–32.
51. A. Tazi, T. Desfemmes-Baleyte, P. Soler. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph // *Thorax.* 1994. Vol. 49. P. 793–797.
52. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function / M. Abehsera et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol. 174(6). P. 1751–1757.
53. И. Е. Тюрин, И. А. Соколина, А. А. Визель. Лучевая диагностика саркоидоза // *Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. Москва: Атмосфера, 2010. С.98–120.*
54. CT findings in severe thoracic sarcoidosis / A. S. Hennebicque et al. // *Eur. Radiol.* 2005. Vol. 15. P. 23–30.
55. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis / J. Mana et al. // *Thorax.* 1995. Vol. 50. P. 1264–1266.
56. CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis / K. Nishimura et al. // *Semin. Ultrasound CT MR.* 1995. Vol. 16. P. 361–370.
57. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment / M. Remy-Jardin et al. // *Radiology.* 1994. Vol. 191. P. 675–680.

58. A. F. Shorr, K. G. Torrington, O. W. Hnatiuk. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in pulmonary sarcoidosis // *Chest*. 2001. Vol. 120 (3). P. 881–886.

59. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study / A. F. Shorr et al. // *Chest*. 2011. Vol. 120. P. 109–114.

60. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

61. O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Jayupree Brothers Medical Publishers, 2014. 187 p.

62. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis / R. P. Baughman et. al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2001. Vol. 164 (10). P.1885–1889.

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

64. D. C. Patel, M. Budev, D. A. Culver. Advanced (“End-Stage”) Pulmonary Sarcoidosis // *Pulmonary sarcoidosis*. M. A. Judson Editor. Humana Press – brand of Springer, 2014. P. 79–110.

65. Богородская Е. М. Два варианта нарушений механики дыхания у больных саркоидозом легких // 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Реф. № XLIII.1. С. 225.

66. Pulmonary sarcoidosis: spirometric correlation with transbronchial biopsy / D. Gupta et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse lung Dis*. 1997. Vol. 14. P. 77–80.

67. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / A. U. Wells et al. // *Thorax*. 2008. Vol. 63. v.1–v.58.

68. К. И. Волкова, С. С. Колосов. Диффузия газов и перфузия в легких при саркоидозе, выявляемая сканированием // Клин. мед. 1976. № 3. С. 87–91.
69. Clinical, radiographic, and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis / W. G. Barros et al. // *Respiration*. 2004. Vol. 71. P. 367–373.
70. Лечение саркоидоза / А. Г. Чучалин и др. // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. Москва: Атмосфера, 2010. С. 349–359.
71. G. Rizzato, L. Montemurro, P. Colombo. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids // *Sarcoidosis*. 1998. Vol. 15. P. 52–58.
72. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association / *Tubercle*. 1967. Vol. 48. P. 257–272.
73. J. C. Yam, A. K. Kwok. Ocular toxicity of hydroxychloroquine // *Hong Kong Med. J.* 2006. Vol. 12. P. 294–304.
74. Theophylline suppresses the release of tumor necrosis factor- α by blood monocytes and alveolar macrophages / M. Spatafora et al. // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7. P. 223–228.
75. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone / Z. Tong et al. // *Chest*. 2003. Vol. 124. P. 1526–1532.
76. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis / P. Zabel et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 155. P. 1665–1669.
77. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis / M. K. Park et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006. Vol. 23. P. 51–57.
78. Vucinic V. M. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002. Vol. 8. P. 470–476.
79. R. P. Baugman, D. B. Winget, E. E. Lower. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of double blind, randomized trial // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000. Vol. 17. P. 60–66.

80. S. Dev, R. M. McCallum, G. J. Jaffe. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis // *Ophthalmology*. 1999. Vol. 106. P. 111–118.
81. E. E. Lower, R. P. Baughman. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. P. 846–851.
82. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy / H. A. Maust et al. // *Ophthalmology*. 2003. Vol. 110. P. 559–563.
83. Management of ocular sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2012. Vol. 29. P. 26–33.
84. E. E. Lower, R. P. Baughman. The use of low dose of methotrexate in refractory sarcoidosis // *Am. J. Med. Sci.* 1990. Vol. 299. P. 153–157.
85. Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis / A. D. Vorselaars et al. // *Chest*. 2013. doi: 10.1378/chest.12-1728.
86. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis / Y. Pacheco et al. // *Sarcoidosis*. 1985. Vol. 2. P. 107.
87. Baughman R. P. Pulmonary sarcoidosis // *Clin. Chest Med.* 2004. Vol. 25. P. 521–532.
88. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolon regimen / J. Müller-Quernheim et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. P. 1117–1122.
89. R. P. Baughman, E. E. Lower. Lefludomide for chronic sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004. Vol. 21. P. 43–48.
90. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis / D. H. Sahoo et al. // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38(5). P. 1145–1150.
91. Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow-up study / K. Hostettler et al. // *Eur. Resp. J.* 2008. Vol. 32 (Suppl. 52). Ref. 3175.
92. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial / M. A. Judson et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. P. 1189–1196.

93. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis / M. D. Rossman et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006. Vol. 23. P. 201–208.

94. Гаврисюк В. К. Принципы противовоспалительной терапии больных интерстициальными заболеваниями легких // Медична газета «Здоров'я України» : тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія». 2011. № 2. С. 31–33.

95. А. И. Дядык, А. Э. Багрий. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике // *Новости медицины и фармации.* 2010. № 6 (312). С. 16–19.

96. Яременко О. Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение // *Укр. ревматол. журн.* 2002. № 3 (9). С. 20–26.

97. Практическая ревматология : современные акценты / О. Б. Яременко и др. Киев : ООО «Доктор-Медиа», 2012. 482 с.

98. F. Buttgerit, C. Stahn. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 10. P. 525–533.

99. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens : current questions and tentative answers in rheumatology / F. Buttgerit et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61. P. 718–722.

100. T. Rhen, J. A. Cidlowski. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1711–1723.

101. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / J. N. Hoes et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1560–1567.

102. Glucocorticoid-induced osteoporosis : a systematic review and cost–utility analysis / J. A. Kanis et al. // *Health Technol. Assess.* 2007. Vol. 11 (7).

103. H. L. Israel, M. Sones, D. Harrell. Cortisone treatment of sarcoidosis: Experience with Thirty-six cases // *J. Amer. Med. Assoc.* 1954. Vol. 156. P. 461–466.

104. С. Е. Борисов, Е. А. Купавцева. Лечение саркоидоза // Сборник научных трудов, посвящённый 80-летию института. Москва: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, 1998. С. 62–68.
105. Бородина Г. Л. Кортикостероиды в лечении саркоидоза органов дыхания // Медицинские новости. 2006. № 10. С. 13–16.
106. Дауров Б. И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения // Пульмонология. 2002. Прилож. 12-й Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме: Реф. № XLIV. С. 255.
107. Дауров Б. И. Саркоидоз. Москва: Оверлей. 2006. 164 с.
108. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy: outcome and complications / C. J. Johns et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1986. Vol. 465. P. 702–712.
109. З. И. Костина, Н. А. Браженко, Е. В. Герасимова. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности лечения больных с рецидивирующими формами саркоидоза органов дыхания // Пробл. туб. 2001. № 3. С. 37–42.
110. Л. И. Дмитриева, И. Э. Степанян. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, рентгенодиагностики // Вестник рентгенологии и радиологии. 1998. № 4. С. 33–39.
111. Хофер М. Рентгенологическое исследование грудной клетки. Практическое руководство. Москва: Мед. лит, 2008. 224 с.
112. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : МОРИОН, 2001. 408 с.
113. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients / H. J. Mhielsen et al. // Chest. 2006. Vol. 130. P. 989–994.
114. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review / W. P. De Kleijn et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2009. Vol. 15. P. 499–506.
115. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population / E. Hoitsma et al. // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2003. Vol. 20. P. 33–39.

116. А. А. Визель, И. Н. Сафин, А. Г. Скрипина. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза // Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. Москва: Атмосфера, 2010. С.88–97.

117. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких / А. Ю. Васильев и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2003. № 2. С. 20–24.

118. Кузнецова Н. Ю. Мультиспиральная компьютерная томография с применением цифровой денситометрии и цветового картирования плотности в комплексной диагностике хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Кузнецова Наталья Юрьевна : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург, 2009. 24 с.

119. Нечаев В. И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких // Пульмонология. 2000. № 2. С. 46–50.

120. Comparison of Computed Density and Macroscopic Morphometry in Pulmonary Emphysema / Gevenois P. A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 152. P. 653–657.

121. Лобанов М. Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических параметров : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Лобанов Михаил Николаевич : Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, 2013. 22 с.

122. E. Panselinas, M. A. Judson. Acute Pulmonary Exacerbation of Sarcoidosis // Pulmonary sarcoidosis. Humana Press – brand of Springer, 2014. P. 65–78.

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

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

125. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review / S. H. Beegle et al. // *Drug Design, Development and Therapy*. 2013. Vol. 7. P. 325–338.
126. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment of sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // *QJM*. 2006. Vol. 99. P. 307–315.
127. Саркоїдоз. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Мультидисциплінарна робоча група. URL : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140422_1.html
128. Саркоидоз: Монографія / под ред. А. А. Визеля. Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии А. Г. Чучалин. Москва: Атмосфера, 2010. 416 с.
129. Визель А. А. Саркоидоз: обзор работ последних лет // *Пульмонология*. 2009. № 1. С. 83–89.
130. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике из ведения (мультицентровый анализ) / И. Ю. Визель и др. // *Пульмонология*. 2012. № 4. С. 29–33.
131. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство / Н.А. Мухин и др. Москва: Литтерра, 2007. 432 с.
132. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis / R. P. Baughman et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2002. Vol.19. P. 198–204.
133. Озерова Л. В. Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение // *Пробл. туб.* 1995. № 4. С. 51–54.
134. Поддубный А.Ф., Ерохина Л.Н. Клинико-рентгенологические проявления внутригрудных форм саркоидоза // *Пробл. туб.* 1982. № 4. С. 70–72.
135. Sarcoidosis in Singapore: epidemiology, clinical presentation and ethnic differences / D. Anantham et al. // *Respirology*. 2007. Vol. 12 (3). P. 355–360.
136. Judson M. A. The Diagnosis of Sarcoidosis // *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the practicing clinician*. M. A. Judson (Editor). Humana Press, brand of Springer, 2014. P. 1–18.

137. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1 (87). С. 27–31.

138. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких / А. Ю. Васильев и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2003. № 2. С. 20–24.

139. Кузнецова, Н. Ю. Мультиспиральная компьютерная томография с применением цифровой денситометрии и цветового картирования плотности в комплексной диагностике хронической обструктивной болезни легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Кузнецова Наталья Юрьевна : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2009. – 24 с.

140. Нечаев В. И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких // Пульмонология. 2000. № 2. С. 46–50.

141. Comparison of Computed Density and Macroscopic Morphometry in Pulmonary Emphysema / Gevenois P. A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 152. P. 653–657.

142. Лобанов, М. Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических параметров : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Лобанов Михаил Николаевич : Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2013. – 22 с.

143. O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis // Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Ed. Jayuppee Brothers Medical Publishers, 2014. P. 132–137.

144. Sharma O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia // Eur. Respir. Mon. 2005. Vol. 32. P.220–232.

145. Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью

терапии / В. К. Гаврисюк и др. // Укр. пульмонолог. журн. 2016. № 1 (91). С. 10–13.

Додаток А

Список публікацій здобувача:

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 органов дыхания / 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. Gavrtsyuk 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: сьогодення і майбутнє». Харків. 19 травня 2017. Усна доповідь і публікація тез.

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. 24 листопада 2017. Публікація тез.

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. 29-30 листопада 2017. Публікація тез.

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. 15 грудня 2017.
Публікація тез.

Додаток В

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар



ДУ «Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ»
Куцура-Кучеренко Л. В.

“27” грудня 2016 р

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Технологія призначення імуносупресивної терапії».

2. Установа-розробник: ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

Укладачі: Гаврисюк В.К., Ячник А.І., Лещенко С.І., Гуменюк Г.Л., Дзюблик Я.О., Меренкова Є.О., Беренда О.А., Морська Н.Д., Страфун О.В., Шадріна О.В., Биченко О. В.

3. Джерело інформації: Возможности глюкокортикостероидной терапии и показания к применению иммуносупрессантов у больных впервые выявленным саркоидозом с поражением паренхимы легких [Текст] / В. К. Гаврисюк [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2016. – № 3. – С. 21–24.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», відділення інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз з липня 2016 р. по грудень 2016 р.

5. Ефективність впровадження: у матеріалах публікації викладено частоту та можливі побічні дії від ГКС-терапії у хворих на саркоїдоз органів дихання. Розроблені показання до призначення імуносупресивної терапії хворим на саркоїдоз органів дихання із ураженням паренхіми легень.

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження

Страфун О.В.

Дата 27 грудня 2016 р





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Волинської обласної
клінічної лікарні
Г.М. Сидор
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Використання методу денситометрії в оцінці варіантів клінічного перебігу саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень під час стандартного курсу глюкокортикостероїдної терапії.

2. Установа, що пропонує впровадження: Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10); Биченко Олеся Валентинівна.

3. Джерело інформації про пропозицію: В. К. Гаврисюк, О.В. Быченко, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк. Факторы прогноза темпов регрессии саркоидоза легких в процессе глюкокортикостероидной терапии // Укр. пульмон. журнал. – 2017. – № 3. – С. 14-18.

4. Впроваджено в Волинській обласній клінічній лікарні.

5. Термін впровадження: з 01.07.2017 р. по 31.12.2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40 хворих.

7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження (% хворих)	установи, в якій впроваджена пропозиція (% хворих)
Регресія на фоні ГКС-терапії	80 %	75 %
Стабілізація на фоні ГКС-терапії	15 %	20 %
Прогресування на фоні ГКС-терапії	5 %	5 %

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
канд. мед. наук

« 19 » 01 2018 р.

О.К. Яковенко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар КУ «Одеська обласна
клінічна лікарня»
Ю.І. Гульченко
«21» 02 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами.

2. Установа, що пропонує впровадження: Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10); Биченко Олеся Валентинівна.

3. Джерело інформації про пропозицію: В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Биченко. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания // Укр. терапевт. журнал. – 2016. – № 1. – С. 91-96.

4. Впроваджено в КУ «Одеська обласна клінічна лікарня».

5. Термін впровадження: з 01.01.2017 р. по 31.12.2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 32 хворих.

7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження (% хворих)	установи, в якій впроваджена пропозиція (% хворих)
Регресія на фоні ГКС-терапії	80 %	80 %
Стабілізація на фоні ГКС-терапії	15 %	20 %
Прогресування на фоні ГКС-терапії	5 %	0 %

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
канд. мед. наук

«21» 02 2018 р.

Смоляний О.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Чернівецької обласної
клінічної лікарні
В.І. Ушаков
« 22 » 02 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Використання методу денситометрії в оцінці клінічного вилікування саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень після стандартного курсу глюкокортикостероїдної терапії.

2. Установа, що пропонує впровадження: Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10); Биченко Олеся Валентинівна.

3. Джерело інформації про пропозицію: В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко. Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания // Укр. терапевт. журнал. – 2016. – № 1. – С. 91-96.

4. Впроваджено в Чернівецькій обласній клінічній лікарні.

5. Термін впровадження: з 01.01.2017 р. по 15.01.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 32 хворих.

7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження (% хворих)	установи, в якій впроваджена пропозиція (% хворих)
Успішна ГКС-терапія	80 %	75 %
Стабілізація на фоні ГКС-терапії	15 %	20 %
Прогресування на фоні ГКС-терапії	5 %	10 %

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
д. мед. наук,
зав. відділення пульмонології

« 22 » 02 2018 р.



Коваленко С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар Вінницької обласної
клінічної лікарні
ім. М.І. Пирогова
О.Б. Жупанов
« 20 » 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування показника рівня кальцію в крові для оцінки перебігу саркоїдозу органів дихання з ураженням паренхіми легень на фоні ГКС-терапії.
2. Установа, що пропонує впровадження: Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10); Биченко Олеся Валентинівна.
3. Джерело інформації про пропозицію: В. К.Гаврисюк, О.В. Быченко, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии // Укр. пульмон. журнал. – 2016. – № 1. – С. 10-13.
4. Впроваджено у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова.
5. Термін впровадження: з 01.07.2016 р. по 29.12.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 40 хворих.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними			
	авторів, які пропонують впровадження (% хворих)		установи, в якій впроваджена пропозиція (% хворих)	
	Ефективність ГКС-терапії	Кореляція з рівнем кальцію в крові	Ефективність ГКС-терапії	Кореляція з рівнем кальцію в крові
Регресія	80 %	відсутня	75 %	відсутня
Стабілізація	15 %	відсутня	15 %	відсутня
Прогресування	5 %	відсутня	10%	відсутня

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

 Г.В. Побережечь

« 20 » 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар клінічної лікарні
«Феофанія»І. П. Семенів
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оцінка ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми легень із застосуванням методу комп'ютерної томографічної денситометрії.

2. Установа, що пропонує впровадження: Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (03038, Київ, вул. М. Амосова, 10); Биченко Олеся Валентинівна.

3. Джерело інформації про пропозицію: В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Биченко. Показання к применению глюкокортикостероидов в лечении больных саркоидозом органов дыхания // Укр. пульмон. журнал. – 2015. – № 4. – С. 5-8.

4. Впроваджено в клінічній лікарні «Феофанія».

5. Термін впровадження: з 01.07.2016 р. по 31.12.2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40 хворих.

7. Ефективність впровадження:

Варіанти перебігу саркоїдозу	За даними			
	авторів, які пропонують впровадження (% хворих)		установи, в якій впроваджена пропозиція (% хворих)	
	ГКС-терапія	Спостереження	ГКС-терапія	Спостереження
Регресія	80 %	33%	75 %	35%
Стабілізація	15 %	31%	20 %	30%
Прогресування	5 %	36%	5 %	35%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
канд. мед. наук

“ 20 ” березня 2018 р.

М'ясний І. С.



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97971 (13) U

(51) МПК (2015.01)

A61B 6/03 (2006.01)

A61K 38/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 12075**
 (22) Дата подання заявки: **10.11.2014**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.04.2015**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2015, Бюл. № 7**

(72) Винахідник(и):
 Гаврисюк Володимир Костянтинович (UA),
 Ячник Анатолій Іванович (UA),
 Гуменюк Галина Львівна (UA),
 Лещенко Сергій Іванович (UA),
 Меренкова Євгенія Олександрівна (UA),
 Дзюблик Ярослав Олександрович (UA),
 Морська Наталія Дмитрівна (UA),
 Беренда Олена Анатоліївна (UA),
 Литвиненко Ганна Вікторівна (UA),
 Шкуренко Ніла Сергіївна (UA),
 Биченко Леся Валентинівна (UA),
 Страфун Ольга Володимирівна (UA),
 Шадріна Ольга Володимирівна (UA)

(73) Власник(и):
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
 вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ СИСТЕМНИМИ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами полягає в динамічному, мінімум дворазовому, обстеженні органів грудної порожнини за допомогою комп'ютерної томографії високої роздільної здатності. Через 3 місяці від початку лікування проводять контрольне обстеження із записом результатів дослідження на цифровий носій та їх програмним опрацюванням. Аналізують ідентичні аксіальні зрізи вихідного та контрольного обстеження із розрахунком середнього значення щільності легеневої паренхіми у місцях їх максимальних змін і при середньому значенні щільності легеневої тканини через 3 місяці лікування менше (-885,9) од. Хаунсфілда у порівнянні з вихідними даними лікування оцінюють як ефективне. У випадку, коли величина середнього значення щільності легеневої тканини па заданій площі, у порівнянні з вихідними даними, знаходиться у межах (-824,1 до -885,9) од. Хаунсфілда або більше за (-824,1) од. Хаунсфілда-лікування оцінюють як неефективне, що потребує продовження терапії терміном не менше 3 місяців.



U
97971
U
UA



УКРАЇНА

(19) UA (11) 121726 (13) U

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

A61P 5/44 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 07055**
 (22) Дата подання заявки: **05.07.2017**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.12.2017**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.12.2017, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):
 Гаврисюк Володимир Костянтинович (UA),
 Ячник Анатолій Іванович (UA),
 Гуменюк Галина Львівна (UA),
 Лещенко Сергій Іванович (UA),
 Меренкова Євгенія Олександрівна (UA),
 Дзюблик Ярослав Олександрович (UA),
 Морська Наталія Дмитрівна (UA),
 Беренда Олена Анатоліївна (UA),
 Биченко Леся Валентинівна (UA),
 Страфун Ольга Володимирівна (UA),
 Шадріна Ольга Володимирівна (UA)

(73) Власник(и):
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ІНСТИТУТ ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
 ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
 АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
 вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ ПРИ НАЯВНОСТІ ПРОТИПОКАЗАНЬ ДО ТЕРАПІЇ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами, що полягає у призначенні метотрексату перорально дозою 10 мг один раз на тиждень у поєднанні із прийомом фолієвої кислоти дозою 5 мг один раз на тиждень, причому протягом 6 тижнів призначають метотрексат підшкірно дозою 7,5 мг один раз на тиждень з наступним переходом на пероральний прийом препарату до досягнення клінічної картини вилікування.

UA 121726 U

