

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

ШВЕЦЬ КОСТЯНТИН ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616-02 + 616.24

**САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ НА ПРИКАРПАТТІ: ЗАХВОРЮВАНІСТЬ,
ПОШИРЕНІСТЬ, КОМОРБІДНІСТЬ, КЛІНІЧНІ ФОРМИ, СТАДІЇ ТА
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидат медичних наук



Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Островський Микола Миколайович

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Басанець Анжела Володимирівна,

Державна установа «Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України»,

завідувач відділу професійної патології

доктор медичних наук

Гуменюк Галина Львівна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,

професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «13» травня 2019 р. об 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

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

Автореферат розісланий «12» квітня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Саркоїдоз – одне з найбільш поширених інтерстиціальних захворювань легень, що привертає пильну увагу науковців через постійний ріст захворюваності, проблеми діагностики та лікування (Фещенко Ю. І. та співавт., 2006; Гуменюк Г. Л., 2014; Гаврисюк В. К. та співавт., 2015).

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу коливається в межах від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 тис. населення в рік, розповсюдженість становить від 1 до 64 на 100 тис. населення (Kurata A., 2012). Безперечний вплив на захворюваність здійснює кліматичний фактор – в країнах Африки, Азії і Центральної Америки показники захворюваності саркоїдозом найнижчі, а в країнах з помірним та холодним кліматом – найвищі. Захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 тис. населення в рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії, Фінляндії, Норвегії та Швеції (Milman N., 1990). Отримано статистичне підтвердження прямої залежності захворюваності на саркоїдоз в різних країнах від їх географічної широти (Гаврисюк В. К. та співавт., 2015).

В Україні також захворюваність на саркоїдоз в північних регіонах перевищує аналогічний показник в південних областях (Гуменюк Г. Л., 2017). Разом з тим епідеміологічне дослідження, проведене в передгір'ї Альп в Швейцарії показало, що захворюваність на саркоїдоз в цій місцевості (7 випадків на 100 тис.) значно перевищує аналогічний показник у сусідніх країнах (Deubelbeiss U. et al., 2010), що, на думку авторів, може бути пов'язано з особливостями клімату в передгірній місцевості, а також впливом окремих інгредієнтів сільськогосподарського виробництва.

Все це склало передумови для вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу серед жителів Прикарпаття, структури хворих залежно від форми і стадії захворювання та частоти екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз та його ефективність дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. В міжнародній угоді, прийнятій Американським торакальним товариством (ATS), Європейським респіраторним товариством (ERS) та Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG), відсутні чіткі рекомендації щодо застосування протизапальних засобів, зокрема глюкокортикостероїдів, не визначені їх оптимальні дози, що може бути причиною рецидивуючого перебігу та прогресування захворювання.

У 2014 році в Україні розроблений і активно впроваджується в практику Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.), який регламентує стандартні дози і режими глюкокортикостероїдної (ГКС) та імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. З огляду на особливості клімату Прикарпаття, наявність значного числа підприємств хімічної, газонафтовидобувної, деревообробної промисловості з забрудненням повітряного середовища органічними алергенами (можливими факторами патогенезу

захворювання – Vaughman R. P., 2008), вивчення ефективності стандартної терапії хворих є досить актуальним.

За даними Гаврисюка В. К. та співавт. (2018), несвоєчасне виявлення резистентності саркоїдозу до традиційної ГКС-терапії є однією з основних причин подальшого прогресування хвороби з посиленням процесів фіброзування, погіршення вентиляційної функції і дифузійної здатності легень і розвитком респіраторної недостатності.

Комп'ютерна томографія (КТ) високої роздільної здатності є найважливішим методом в оцінці ефективності лікування хворих на саркоїдоз органів дихання. Разом з тим можливості її багаторазового використання дуже обмежені.

В якості біомаркерів активності саркоїдозу використовуються показники вмісту кальцію в крові, ангіотензин-перетворюючого фактору (АПФ) (Sharma O. P. et al., 2005; Judson M. A., 2014). Разом з тим в останні роки доведено, що гіперкальціємія при саркоїдозі легень не асоціює зі ступенем тяжкості, характером перебігу захворювання та ефективністю терапії (Гаврисюк В. К. та співавт., 2016), а тест на АПФ характеризується високою специфічністю, але при цьому недостатньо чутливий (Judson M. A., 2014).

Одним з найважливіших цитокінів, які беруть активну участь в патогенезі саркоїдозу, є тумор-некротичний фактор- α (TNF- α), в зв'язку з чим препарат на основі моноклональних антитіл до цього цитокіну інфліксимаб є найбільш ефективним в лікуванні саркоїдозу (Judson M. A., 2014). Важливу роль у розвитку гранульоматозного процесу при саркоїдозі грає і ІЛ-2 (Gerce A. K., 2008). Відзначено також високий рівень С-реактивного білка (СРБ) в активну фазу процесу (Візель А. А., 2009).

У зв'язку з цим представляється перспективним вивчення рівнів TNF- α , ІЛ-2 і СРБ в процесі лікування з метою визначення можливості їх використання в якості маркерів активності саркоїдозу і критеріїв прогнозування характеру перебігу захворювання.

Все вищевикладене склало передумови для виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Підвищення ефективності лікування захворювань органів дихання при дії екзо- та ендогенних факторів на підставі вивчення їх патогенетичних ланок розвитку, прогресування та обґрунтування фармакологічної корекції» (державний реєстраційний № 0116U066777).

Мета дослідження: вивчити захворюваність, поширеність та структуру саркоїдозу органів дихання у Івано-Франківській області за 5-річний період, удосконалити діагностику резистентності до ГКС-терапії на основі розробки додаткових імунологічних критеріїв оцінки активності гранульоматозного процесу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити рівень захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області в період з 2011 по 2015 рік, зважаючи на кліматичні, географічні та індустріальні фактори.

2. Дослідити структуру хворих на саркоїдоз за статтю, віком, стадіями захворювання, екстрапульмональними ураженнями та наявністю супутньої патології на підставі вивчення документації за 5-річний період.

3. Вивчити ефективність стандартної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, визначити частоту випадків резистентності до лікування ГКС за 3-місячний період стартової ГКС-терапії.

4. Вивчити в залежності від результатів лікування динаміку рівня С-реактивного білка та цитокінів TNF- α і ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті й сироватці периферійної крові у хворих на саркоїдоз легень.

5. На основі комплексної оцінки результатів лікування, аналізу динаміки СРБ і цитокінів в процесі лікування розробити додаткові критерії діагностики резистентності саркоїдозу до ГКС-терапії.

Об'єкт дослідження: саркоїдоз органів дихання.

Предмет дослідження: захворюваність, поширеність, структура, ефективність лікування, стан імуннозапальної відповіді, причини незадовільних результатів терапії хворих на саркоїдоз органів дихання.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, рентгенографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітки – для верифікації діагнозу саркоїдозу та оцінки ефективності проведеного лікування, імуноферментні – для оцінки виразності локального та системного запалення, фібробронхоскопія – для забору бронхоальвеолярного вмісту, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено вивчення епідеміологічних показників захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у жителів передгірської області Карпат. Захворюваність на саркоїдоз в Івано-Франківській області (в середньому 2,8 нових випадків на 100 тис. дорослого населення в рік) перевищує аналогічний показник не тільки в південному (1,1 на 100 тис.), а й в північному (2,6 на 100 тис.) регіонах України, що підкреслює актуальність проблеми саркоїдозу серед жителів Прикарпаття.

Визначено, що поширеність активного саркоїдозу досягає 5,0 на 100 тис.; частота захворювання на півночі області в 1,5 рази вище в порівнянні з південними районами. На територіях із підвищеним техногенним навантаженням показник захворюваності в 2,5 рази перевищує середній по області, а поширеності – у 1,9 рази.

Встановлено, що на саркоїдоз частіше хворіють жінки (53,2 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу органів дихання спостерігається у віковому діапазоні 20–29 років, а у жінок – у віці 40–49 років. У осіб до 20 років та старше 60 років спостерігається надзвичайно низький рівень захворюваності.

Доповнено наукові дані про недостатню ефективність лікування хворих – резистентність до стандартної ГКС-терапії метилпреднізолоном в оцінці її найближчих результатів (3-місячне лікування) становить 30,8 %, що значно перевищує аналогічний показник в Україні (19,8 %) і вимагає вдосконалення її своєчасної діагностики.

Вперше проведено порівняльне вивчення динаміки показника щільності легеневої дисемінації за даними комп'ютерної денситометрії легень, маркера гострої фази запалення СРБ і прозапальних цитокінів TNF- α і ІЛ-2 у бронхоальвеолярному

вмісті і периферійної крові після 3-місячної ГКС-терапії. Встановлено, що після проведеного лікування динаміка радіологічних даних (щільність легеневої дисемінації в од. Хаунсфілда) і зміни показників СРБ, TNF- α і ІЛ-2 мають односпрямований характер: у хворих з регресією саркоїдозу поряд зі зменшенням щільності паренхіми спостерігається достовірно зниження рівнів СРБ, TNF- α і ІЛ-2, у хворих з резистентністю до ГКС-терапії показники зберігаються практично на колишньому рівні. Отримані дані дають підставу розглядати СРБ, TNF- α і ІЛ-2 в якості додаткових критеріїв активності гранульоматозного процесу в легенях.

Практичне значення отриманих результатів. Захворюваність на саркоїдоз в Івано-Франківській області перевищує середній рівень в Україні, що підкреслює актуальність проблеми саркоїдозу серед жителів Прикарпаття і обумовлює необхідність постійного вдосконалення рівня професійних знань пульмонологів, фтизіатрів, рентгенологів і терапевтів в цій області пульмонології.

Для своєчасної діагностики резистентності до ГКС-терапії і прогресування саркоїдозу органів дихання необхідно, поряд із оцінкою динаміки об'єктивної клінічної картини, даних загальноклінічних обстежень, моніторувати рівень доступного для широкої практики показника – С-реактивного білка у сироватці периферійної крові, та при його значеннях ($55,2 \pm 2,7$) мг/л і більше, розглядати необхідність позапланового контрольного КТ-дослідження з оцінкою динаміки щільності дисемінації легеневої паренхіми. При відсутності позитивної динаміки КТ-змін або при збільшенні щільності легеневої дисемінації пацієнтам необхідно призначити альтернативну імуносупресивну терапію.

Отримано патент України на корисну модель №104644 від 10.02.2016 р. «Спосіб діагностики активності запального процесу та загрози прогресування саркоїдозу легень».

За матеріалами дисертаційної роботи видано методичні рекомендації «Оцінка ефективності проведеного лікування саркоїдозу легень» (м. Київ, 2016 р.).

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес профільних відділень обласного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ), комунальної установи Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 13», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня», КЗОЗ «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер № 1», КУ «Одеська обласна клінічна лікарня», а також в педагогічний процес на профільних кафедрах ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України», ДВНЗ «Харківський національний медичний університет МОЗ України», ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ДВНЗ «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою здобувача. Автором дисертаційної роботи самостійно проведено планування дослідження, клінічний відбір пацієнтів, особисто приймав участь у виконанні лікувально-діагностичного процесу, реалізації поставлених завдань, формуванні наукових положень і впровадженні результатів дослідження в клінічну практику. Дисертант самостійно проводив формування контингенту дослідної та контрольної груп

хворих, клінічні та лабораторні обстеження пацієнтів, первинну обробку результатів клінічних і спеціальних біохімічних та імунологічних методів дослідження. Автором самостійно проведено патентний пошук, огляд літератури, статистичну обробку отриманих результатів. Дисертант спільно із науковим керівником сформулював висновки та практичні рекомендації, отримані на основі проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження викладені та обговорені на II Міжнародній науково-практичній конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка) (м. Івано-Франківськ, 2016 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (м. Харків, 2016 р.); на 27-му Міжнародному Конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Мілан, 2017 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017 р.); ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (м. Одеса, 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвяченій пам'яті академіка Г.О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2017 р.); щорічному звіті про науково-практичну діяльність Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, 2015–2017 рр.).

Публікації. Матеріали дисертації висвітлені в 12 друкованих працях, у тому числі 4 статті – у фахових медичних наукових виданнях України, з яких 4 статті у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 2 статті в закордонному виданні (Індія), 6 робіт у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертації викладені на 161 сторінках друкованого тексту, містять 16 таблиць та 17 рисунків. 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 227 джерел (з них 33 вітчизняних, 194 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти та методи дослідження. Проведено вивчення захворюваності і поширеності саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області. Статистичні дані отримано при опрацюванні відомостей районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів Івано-Франківської області (2011–2015 роки) про вперше виявлених хворих на саркоїдоз органів дихання і пацієнтів з активною формою захворювання, матеріалів медичних карт амбулаторних та стаціонарних хворих, направлених в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр.

За даними ретроспективного аналізу медичних амбулаторних та стаціонарних карт 278 хворих Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру за

період 2011–2015 роки досліджено структуру хворих на саркоїдоз органів дихання за статтю, віком, стадіями захворювання, екстрапульмональними ураженнями та наявністю супутньої патології на підставі вивчення документації.

З метою аналізу частоти та структури незадовільних результатів лікування, проведено поглиблене обстеження 68 хворих на саркоїдоз органів дихання II–III стадії до моменту призначення терапії та після проведеного 3-місячного лікування. Середній вік пацієнтів склав $(35,7 \pm 6,6)$ роки. У 16 (23,5 %) хворих діагноз було підтверджено гістологічно, у 52 (76,5 %) випадках – за допомогою КТ ОГП.

Глюкокортикостероїдна терапія метилпреднізолоном проводилась з використанням схеми, розробленої в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Схема включена в Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз».

Схема передбачає призначення препарату в дозі 0,4 мг/кг/добу – 4 тижні, потім в режимі поступового зниження дози до 0,2 мг/кг/добу до кінця 3-го міс і до 0,1 мг/кг/добу (підтримуюча) до кінця 6-го міс. Після досягнення клінічноговилікування підтримуюча ГКС-терапія триває не менше 6 міс.

Усім хворим проводилося повне клінічне обстеження згідно з вимогами надання спеціалізованої пульмонологічної допомоги в лікувально-профілактичних закладах: загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, включаючи комп'ютерну томографію органів грудної порожнини (КТ ОГП), а також додатково всім обстеженим пацієнтам проводили фібробронхоскопію.

Усім пацієнтам до моменту початку лікування та в динаміці проведено фібробронхоскопію зі взяттям бронхоальвеолярного змиву для дослідження СРБ, ІЛ-2 та TNF- α . Паралельно проводили визначення їх рівня у сироватці периферійної крові.

Після 3-місячного курсу лікування пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від ефективності проведеного лікування: I підгрупа – успішна терапія ($n = 47$) – пацієнти, у яких спостерігалась позитивна клініко-рентгенологічна картина; II підгрупа – резистентність до ГКС ($n = 21$) – пацієнти, у яких зберігалась або наростала клінічна симптоматика та на КТ була відсутня позитивна динаміка змін або спостерігалось збільшення щільності легеневої дисемінації.

З метою підвищення об'єктивності радіологічної оцінки ефективності терапії використовували метод комп'ютерної денситометрії паренхіми легень. Якщо щільність дисемінації після лікування (в од. Хаунсфільда) зберігалася на колишньому рівні або збільшувалася, констатували наявність резистентності до ГКС-терапії.

Також всім хворим із I та II підгруп повторно проводили фібробронхоскопію, визначали концентрації СРБ, ІЛ-2, TNF- α у сироватці периферійної крові та бронхоальвеолярному вмісті.

Фібробронхоскопію проводили за допомогою фібробронхоскопу фірми «Olympus BF-20» (Японія) із одночасним взяттям бронхоальвеолярного вмісту.

Визначення рівнів показників ІЛ-2 та TNF- α оцінювали методом імуноферментного аналізу на приладі «StatFax 303 Plus» за допомогою реагентів «Human TNF-alpha ELISA» «Diacclone» (Франція).

Рівень СРБ визначали напівкількісним методом латекс-аглотинації за допомогою набору реактивів «Dialab» (Австрія).

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини проводилась на апараті фірми Toshiba «Aquilion Prime» (Японія).

Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, із використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc», серійний номер AGAR909E415822FA).

Результати досліджень та їх обговорення. В середньому показник захворюваності саркоїдозом органів дихання у Івано-Франківській області склав 2,8 нових випадків на 100 тис. дорослого населення та засвідчив певну тенденцію до зростання від 1,7 – у 2011 році до 3,9 на 100 тис. дорослого населення у 2014 році. Одержано докази впливу на показники епідеміології саркоїдозу органів дихання географічного чинника – у північних районах показник перевищував дані півдня у 1,5 рази та був у 1,1 рази вище середнього по області. Кількість хворих із активним саркоїдозом становила 5,0 на 100 тис. дорослого населення та була вищою на півночі області у 1,6 рази в порівнянні з південними районами.

Таким чином, захворюваність на саркоїдоз в Івано-Франківської області перевищила аналогічний показник не тільки в південному (1,1 на 100 тис.), а й в північному (2,6 на 100 тис.) регіонах України (дані по країні Гаврисюка В. К. та співавт., 2015), що підкреслює актуальність проблеми саркоїдозу серед жителів Прикарпаття.

Калуський та Коломийський райони, відомі своїми хімічними виробництвами, газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю, за даними управління охорони навколишнього природного середовища області, вважаються територіями з підвищеним техногенним навантаженням, оскільки там щорічно в атмосферному повітрі виявляють високі вмісти таких речовин, як діоксид азоту, оксид вуглецю, формальдегід, які в рази перевищують гранично допустимі концентрації. Середній показник захворюваності в цих районах становить 7,0 на 100 тис. населення, що в 2,5 рази перевищує середній по області.

За даними Vaughnan R. P. (2011), одним із етіологічних неінфекційних факторів саркоїдозу є деревний пил. На Прикарпатті широко розвинена деревообробна промисловість. В області нараховується близько 40 великих і середніх та 300 малих підприємств, які зосереджені в основному в Надвірнянському, Рожнятівському, Косівському та Верховинському районах. Середній показник захворюваності тут склав 2,7 на 100 тис. населення, що дещо нижче середнього показника по області, зі значною перевагою чоловіків, які власне і задіяні в деревообробній галузі.

При оцінці кліматичного фактору, який вважається одним з провідних у розвитку захворювання, встановлено: в північній частині області (Рогатинський, Галицький та Калуський райони) середнє значення показника захворюваності становило 3,1 на 100 тис. населення, а в південній (Снятинський, Косівський та

Верховинський райони) – 2,1 на 100 тис. населення. В північних регіонах показник в 1,5 рази вищий, що відповідає тенденціям в Україні та світі.

Всього, за 5-річний період, в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр (заклад, де концентруються такі пацієнти) за допомогою зверталось 278 осіб із встановленим діагнозом саркоїдозу віком від 18 років.

В досліджувану когорту ввійшли 148 жінок (53,2 %) та 130 чоловіків (46,8 %).

У жінок захворюваність зростає у віці від 18 до 40 років та стрімко знижується після 49 років. У чоловіків пік захворюваності припадає на вік 20–29 років і знижується до 60-річного віку. Рідко дана патологія виявляється у літніх людей, а у віці 18–20 років зустрічаються лише поодинокі випадки саркоїдозу.

Гострий дебют захворювання (синдром Лефгрена) спостерігався в 16,0 % вперше діагностованих випадків (44 пацієнти), а в 84,0 % випадків (234 пацієнти) визначався малосимптомний або безсимптомний початок хвороби.

При аналізі рентгенологічних проявів захворювання встановлено: найрідше діагностували III стадію саркоїдозу – 10,8 % випадків (30 пацієнтів), а найчастіше виявляли хворих з другою стадією – 56,1 % (156 пацієнтів). У понад 80,0 % випадків відмічено ураження паренхіми легень.

Серед хворих 82,6 % не курять і ніколи не курили, тому не прослідковується ніякого зв'язку між тютюнопалінням та захворюваністю на саркоїдоз.

Позалегеневі прояви саркоїдозу діагностовано у 31 (11,2 %) пацієнта. Серед них було 18 чоловіків (58,1 %) та 13 жінок (41,9 %). Найчастіше діагностували ураження периферійних лімфатичних вузлів – 29 (93,5 %) хворих. Не виявлено жодного випадку саркоїдозу нервової та сечовидільної систем. Саркоїдоз органів дихання найчастіше поєднувався з патологією системи кровообігу (30,5 %), дихальної системи (15,0 %) та надмірною вагою (33,0 %).

Проведено поглиблене обстеження 68 хворих на саркоїдоз органів дихання. Неefективність призначеної терапії (резистентність до ГКС) спостерігалась у 30,9 % пацієнтів (21 випадок), серед яких 61,9 % становили чоловіки. Негативну клініко-рентгенологічну динаміку зафіксовано у 70,0 % пацієнтів з III рентгенологічною стадією саркоїдозу органів дихання та у 24,1 % з II стадією.

Дана підгрупа хворих характеризувалась посиленням кашлю у 66,7 %; задишкою прогресуючого характеру у 85,7 %, 1 пацієнта (4,8 %) турбували болі в грудній клітці, 6 хворих скаржились на загальну слабкість та швидку втомлюваність. Ці клінічні симптоми відповідали тенденціям результатів загально-клінічних обстежень та змінам на комп'ютерній томографії органів грудної порожнини, свідчили про наростання процесу та необхідність корекції режимів медикаментозного лікування. Всім пацієнтам з резистентністю до ГКС була призначена альтернативна імуносупресивна терапія метотрексатом (10 мг / тиждень).

Також потрібно відмітити, що значно частіше захворювання демонструвало резистентність до лікування серед хворих старше 40 років із екстраторакальними ураженнями, супутньою патологією системи органів кровообігу та ожирінням.

Можливість використання рівнів СРБ, ІЛ-2 та TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті та сироватці периферійної крові у якості додаткових маркерів активності запального процесу оцінювали шляхом їх співставлення із даними динаміки КТ

ОГП, результатами загально-клінічних обстежень і клінічними проявами захворювання.

На момент первинного обстеження нами було верифіковано різке наростання концентрації СРБ у бронхоальвеолярному вмісті: даний показник був в 17,6 рази вище у порівнянні з групою контролю і становив $(28,3 \pm 2,5)$ мг/л. Характерною ознакою активації процесу у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання було й достовірне підвищення в 5,0 рази порівняно з даними практично здорових осіб (ПЗО) ($p < 0,05$), титру TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті, який склав $(142,1 \pm 7,6)$ пг/мл. Поряд із цим, рівень ІЛ-2 в бронхоальвеолярному вмісті у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання становив $(196,7 \pm 8,1)$ пг/л ($p < 0,05$), що в 2,6 рази вище, ніж у практично здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка С-реактивного білка та цитокінів у бронхоальвеолярному вмісті й сироватці периферійної крові у хворих на саркоїдоз легень, ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n = 16)	Хворі на саркоїдоз легень				
		до лікування (n = 68)	I підгрупа (n = 47)		II підгрупа (n = 21)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рівень у бронхоальвеолярному вмісті						
СРБ, мг/л	$1,6 \pm 0,2$	$28,3 \pm 2,5^*$	$26,5 \pm 2,1^*$	$10,3 \pm 1,2^\#$	$30,2 \pm 2,8^*$	$31,9 \pm 2,6^\#$
ІЛ-2, пг/л	$75,5 \pm 5,3$	$196,7 \pm 8,1^*$	$194,9 \pm 6,5^*$	$94,6 \pm 4,2^\#$	$198,5 \pm 9,8^*$	$208,5 \pm 10,1^\#$
TNF- α , пг/мл	$28,5 \pm 5,4$	$142,1 \pm 7,6^*$	$131,9 \pm 6,6^*$	$36,8 \pm 4,4^\#$	$152,3 \pm 8,6^*$	$189,2 \pm 5,2^\#$
Рівень у сироватці периферійної крові						
СРБ, мг/л	$5,4 \pm 0,8$	$47,6 \pm 2,3^*$	$48,8 \pm 2,1^*$	$18,5 \pm 1,1^\#$	$46,5 \pm 2,6^*$	$55,2 \pm 2,7^\#$
ІЛ-2, пг/л	$26,1 \pm 2,5$	$236,7 \pm 9,3^*$	$222,3 \pm 8,7^*$	$64,3 \pm 5,2^\#$	$251,2 \pm 9,8^*$	$259,8 \pm 10,4^\#$
TNF- α , пг/мл	$90,8 \pm 5,3$	$290,4 \pm 8,3^*$	$293,8 \pm 8,0^*$	$141,2 \pm 7,0^\#$	$287,1 \pm 8,6^*$	$382,1 \pm 15,4^\#$

Примітки:

- * – статистично достовірна різниця показника при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$);
- # – статистично достовірна різниця показника при порівнянні даних до і після лікування ($p < 0,05$).

На нашу думку заслуговує на увагу й факт кореляції між різким підвищенням титрів ІЛ-2 і TNF- α ($r = 0,92$; $p < 0,05$), що є чіткою ознакою напруження локальних

імунних механізмів у пацієнтів із саркоїдозом легень при активації/прогресуванні запального процесу.

Паралельно проводилася й оцінка рівня досліджуваних параметрів у сироватці периферійної крові хворих із активним саркоїдозом органів дихання.

Наші дослідження виявили чітку тенденцію до достовірного підвищення в 9,0 рази вмісту СРБ білка і TNF- α у 3,2 рази в сироватці периферійної крові до моменту початку терапії порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Особливо цінними, на наш погляд, є встановлені нами кореляції між наростанням рівнів TNF- α і СРБ у бронхоальвеолярному вмісті ($r = 0,88$; $p < 0,05$) та між збільшенням СРБ у бронхоальвеолярному вмісті та сироватці периферійної крові ($r = 0,96$; $p < 0,05$) при активації/прогресуванні запального процесу у хворих із саркоїдозом органів дихання, що відповідало й даним КТ ОГП та оцінці щільності легеневої тканини в одиницях Хаунсфілда.

В той же час, нами встановлено, що концентрація ІЛ-2 у пацієнтів із активним саркоїдозом легень у сироватці периферійної крові була в 9,1 рази вище ніж у практично здорових осіб ($26,1 \pm 2,5$) пг/л ($p < 0,05$), і складала ($236,7 \pm 9,3$) пг/л ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

На 90-ту добу лікування в I підгрупі дослідження відмітили позитивну динаміку: рівень СРБ у бронхоальвеолярному вмісті становив ($10,3 \pm 1,2$) мг/л, що було у 2,8 рази нижче у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$), причому в сироватці периферійної крові даний показник теж паралельно ($r = 0,94$; $p < 0,05$) знизився до ($18,5 \pm 1,1$) мг/л ($p < 0,05$), що було у 2,6 рази нижче, аніж до початку лікування.

Встановлено, що характерною ознакою ефективності призначеної терапії було зниження у бронхоальвеолярному вмісті в 3,9 рази рівня TNF- α на 90-ту добу лікування, концентрація якого становила ($36,8 \pm 4,4$) пг/мл ($p < 0,05$). Ці позитивні результати корелювали ($r = 0,89$; $p < 0,05$) зі змінами в сироватці периферійної крові, де концентрація даного цитокіну становила ($141,2 \pm 7,0$) пг/мл, що було у 2,1 рази нижче вихідних даних ($p < 0,05$), причому в той же час зменшення рівня TNF- α у сироватці периферійної крові корелювало ($r = 0,82$; $p < 0,05$) із зменшенням СРБ у периферійній крові хворих на саркоїдоз органів дихання.

У пацієнтів II підгрупи спостерігалось підвищення в 3,0 рази рівня СРБ, порівняно з даними хворих, у яких терапія була успішною ($p < 0,05$), що корелювало з підвищеними рівнями ІЛ-2 у 4,0 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,93$; $p < 0,05$), TNF- α у 2,7 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,97$; $p < 0,05$) у сироватці периферійної крові та з наростанням у бронхоальвеолярному вмісті СРБ у 3,1 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,98$; $p < 0,05$), ІЛ-2 у 2,2 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) та TNF- α у 5,1 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Результати наших досліджень продемонстрували високий потенціал використання СРБ, ІЛ-2 та TNF- α у діагностиці активності запального процесу у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання. Причому динамічне (на початку терапії та через 3 місяці) визначення рівнів ІЛ-2, TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові, паралельна оцінка щільності легеневої тканини, отриманої при проведенні комп'ютерної томографії органів грудної порожнини у хворих із саркоїдозом легень, дає можливість максимально персоналізувати тактику

ведення пацієнтів, а співставлення цих високотехнологічних, проте дороговартісних критеріїв із рутинним визначенням С-реактивного білка дозволить максимально наблизити процес до первинної медичної ланки та здешевити його.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі узагальнено теоретичні передумови та нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове завдання пульмонології щодо вивчення захворюваності, поширеності, структури саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області та удосконалення діагностики прогресування гранульоматозного процесу.

1. Захворюваність на саркоїдоз на Прикарпатті становить в середньому 2,8 нових випадків на 100 тис. дорослого населення в рік, що перевищує аналогічний показник не тільки в південному (1,1 на 100 тис.), а й в північному (2,6 на 100 тис.) регіонах України. Поширеність активного саркоїдозу досягає 5,0 на 100 тис.; частота захворювання на півночі області в 1,5 рази вище в порівнянні з південними районами. На територіях із підвищеним техногенним навантаженням показник захворюваності в 2,5 рази перевищує середній по області, а поширеності – у 1,9 рази.

2. На саркоїдоз частіше хворіють жінки (53,2 %). Серед чоловіків найбільша кількість випадків саркоїдозу органів дихання спостерігається у віковому діапазоні 20–29 років, а у жінок – у віці 40–49 років. У осіб до 20 років та старше 60 років спостерігається надзвичайно низький рівень захворюваності.

3. Гострий дебют саркоїдозу органів дихання спостерігається в середньому у 16,0 % вперше виявлених хворих, а в 84,0 % випадків початок захворювання є малосимптомним або безсимптомним. Майже у 67,0 % хворих наявне ураження паренхіми легень II–III стадії, а екстрапульмональні ураження відзначаються у 11,2 % пацієнтів, причому у чоловіків на 38,0 % частіше. Саркоїдоз органів дихання найчастіше поєднується з патологією системи кровообігу (30,5 %), дихальної системи (15,0 %) та надмірною вагою (33,0 %).

4. Стандартна ГКС-терапія метилпреднізолоном в оцінці її найближчих результатів (3-місячне лікування) є ефективною в середньому у 70,0 % хворих, в 30,0 % випадків, переважно у хворих з III стадією саркоїдозу, позитивна динаміка змін на КТ відсутня або спостерігається прогресування процесу у вигляді збільшення щільності легеневої дисемінації.

5. У хворих на саркоїдоз органів дихання до початку лікування відзначається значне ($p < 0,05$) підвищення рівня СРБ в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові, а також достовірне збільшення вмісту цитокінів TNF- α і ІЛ-2, що є відображенням високої активності гранульоматозного процесу.

6. Після проведеного лікування динаміка радіологічних даних (щільність легеневої дисемінації в од. Хаунсфілда) і зміни показників СРБ, TNF- α і ІЛ-2 мають односпрямований характер – у хворих з регресією саркоїдозу поряд зі зменшенням щільності паренхіми спостерігається достовірне зниження рівнів СРБ, TNF- α і ІЛ-2, у хворих з резистентністю до ГКС-терапії показники зберігаються практично на

колишньому рівні. Отримані дані дають підставу розглядати СРБ, TNF- α і ІЛ-2 в якості додаткових критеріїв активності гранульоматозного процесу в легенях.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Захворюваність на саркоїдоз в Івано-Франківській області перевищує середній рівень в Україні, що підкреслює актуальність проблеми саркоїдозу серед жителів Прикарпаття і обумовлює необхідність постійного вдосконалення рівня професійних знань у пульмонологів, фтизіатрів, рентгенологів і терапевтів в цій області пульмонології.

2. Для своєчасної діагностики резистентності до ГКС-терапії і прогресування саркоїдозу органів дихання необхідно, поряд із оцінкою динаміки об'єктивної клінічної картини, даних загальноклінічних обстежень, моніторувати рівень С-реактивного білка у сироватці периферійної крові, та при його значеннях ($55,2 \pm 2,7$) мг/л і більше, розглядати необхідність позапланового контрольного КТ-дослідження з оцінкою динаміки щільності дисемінації легеневої паренхіми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Швець, К. В. Епідеміологія та структура саркоїдозу на Прикарпатті / К. В. Швець, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – 4. – С. 19–21. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index CopernicusTM*. Здобувач проводив аналіз отриманих даних, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку.

2. Швець, К. В. Регіональні вікові, гендерні, геоіндустріальні аспекти поширеності та перебігу саркоїдозу у хворих мешканців Івано-Франківської області / К. В. Швець, М. М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 22(2). – С. 157–160. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index CopernicusTM*. Здобувач проводив аналіз отриманих даних, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку.

3. Shvets, K. Influence of complex therapy on the concentrations of C-reactive protein and interleukin-2 in patients with pulmonary sarcoidosis / K. Shvets // The Pharma Innovation Journal. – 2017. №6(3). – P. 84–87. Міжнародне видання.

4. Швець, К. В. Прогностична оцінка активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання: можливості використання С-реактивного білка і TNF- α / К. В. Швець, М. М. Островський // Архів клінічної медицини. – 2017. – №2(23). – С. 18–22. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index CopernicusTM*. Здобувач проводив аналіз отриманих даних, підбір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку.

5. Shvets, K. Epidemiological features and treatment regimen for sarcoidosis of respiratory organs in 2011–2015 in Subcarpathian region / K. Shvets, M. Ostrovskyy // The Pharma Innovation Journal. – 2018. – №7(3). – P. 490 – 494. Міжнародне видання. Здобувач проводив аналіз отриманих даних, підбір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку.

6. Швець, К. В. Результати лікування та критерії прогресування саркоїдозу органів дихання / К. В. Швець, М. М. Островський // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. – №3(23). – Р. 33–38. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index CopernicusTM. Здобувач проводив аналіз отриманих даних, підбір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, підготував статтю до друку.*

7. Швець, К. В. Епідеміологічні особливості саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області / К. В. Швець // Збірник тез II міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячені пам'яті академіка Нейка Є.М.): Івано-Франківськ, 2016. – С. 278–279.

8. Швець, К. В. Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті / К. В. Швець, М. М. Островський // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє»: Харків, 2016. – С. 242.

9. Interleukin-2 and C-reactive protein in assessing the effectiveness of pulmonary sarcoidosis treatment / M. Ostrovskyy, K. Shvets, I. Savelikhina, M. Kulynych-Miskiv, O. Varunkiv, K. Ostrovska // European Respiratory Society: Materials of annual congress, Milan, 9–13 September 2017: Milan, 2017. – V. 50. – P. 1677.

10. Швець, К. В. Захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання у 2011-2015 роках на Прикарпатті / К. В. Швець, М. М. Островський // Матеріали ювілейної науково-практичної конференції, присвяченої 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ. – Вісник морської медицини. – 2017. – №3(76). – С. 137–146.

11. Островський, М. М. Структура пацієнтів із саркоїдозом органів дихання на Прикарпатті / М. М. Островський, К. В. Швець // Збірник тез всеукраїнської науково-практичної конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я»: Запоріжжя, 2017. – С. 40.

12. Островський, М. М. Маркери активності запального процесу у хворих саркоїдозом органів дихання / М. М. Островський, К. В. Швець // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г. О. Бабенка: Івано-Франківськ, 2017. – С. 80.

АНОТАЦІЯ

Швець К. В. Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті: захворюваність, поширеність, коморбідність, клінічні форми, стадії та наслідки лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фізичної реабілітації і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Вперше проведено вивчення регіональних вікових, гендерних, географічних, індустриальних аспектів поширеності та перебігу саркоїдозу органів дихання у Прикарпатському регіоні. Встановлено, що в районах з підвищеним техногенним

навантаженням саркоїдоз зустрічається значно частіше, а також відмічено високу розповсюдженість захворювання серед чоловіків у районах з розвиненою деревообробною промисловістю. Доведено зв'язок між захворюваністю та кліматичними факторами.

Проведено аналіз частоти та структури незадовільних результатів лікування саркоїдозу органів дихання в залежності від статі, віку, стадії захворювання, супутньої патології та екстрапульмональних уражень.

Вперше проведено порівняльне вивчення динаміки показника щільності легеневої дисемінації за даними комп'ютерної денситометрії легень, маркера гострої фази запалення СРБ і прозапальних цитокінів TNF- α і ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті і периферійної крові після 3-місячної ГКС-терапії. Після проведеного лікування динаміка радіологічних даних (щільність легеневої дисемінації в од. Хаунсфілда) і зміни показників СРБ, TNF- α і ІЛ-2 мають односпрямований характер: у хворих з регресією саркоїдозу поряд зі зменшенням щільності паренхіми спостерігається достовірне зниження рівнів СРБ, TNF- α і ІЛ-2, у хворих з резистентністю до ГКС-терапії показники зберігаються практично на колишньому рівні. Отримані дані дають підставу розглядати СРБ, TNF- α і ІЛ-2 в якості додаткових критеріїв активності гранульоматозного процесу в легенях.

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, епідеміологія, критерії прогресування, результати лікування, бронхоальвеолярний вміст, сироватка периферійної крові, інтерлейкін-2, С-реактивний білок, TNF- α .

АННОТАЦІЯ

Швец К. В. Саркоидоз органов дыхания на Прикарпатье: заболеваемость, распространенность, коморбидность, клинические формы, стадии и последствия лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Впервые проведено изучение эпидемиологических показателей заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания среди жителей предгорных районов Карпат. Заболеваемость саркоидозом в Ивано-Франковской области (в среднем 2,8 новых случаев на 100 тыс. взрослого населения в год) превышает аналогичный показатель не только в южном (1,1 на 100 тыс.), но и в северном (2,6 на 100 тыс.) регионах Украины, что подчеркивает актуальность проблемы саркоидоза среди жителей Прикарпатья. Распространенность активного саркоидоза достигает 5,0 на 100 тыс.; частота заболевания на севере области в 1,6 раза выше по сравнению с южными районами. На территориях с повышенной техногенной нагрузкой показатель заболеваемости в 2,5 раза превышает средний по области, а распространенности – в 1,9 раза.

Саркоидозом чаще болеют женщины (53,2 %). Среди мужчин наибольшее количество случаев саркоидоза органов дыхания наблюдается в возрастном

диапазоне 20–29 лет, а у женщин – в возрасте 40–49 лет. У лиц до 20 лет и старше 60 лет наблюдается чрезвычайно низкий уровень заболеваемости.

Наряду с высоким уровнем заболеваемости саркоидозом на Прикарпатье, полученные данные о недостаточной эффективности лечения больных – резистентность к стандартной ГКС-терапии метилпреднизолоном в оценке ее ближайших результатов (3-месячное лечение) составляет 30,8 %, что значительно превышает аналогичный показатель в Украине (19,8 %) и требует совершенствования ее своевременной диагностики.

Впервые проведено сравнительное изучение динамики показателя плотности легочной диссеминации по данным компьютерной денситометрии легких, маркера острой фазы воспаления СРБ и провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-2 в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови после 3-месячной ГКС-терапии. После проведенного лечения динамика радиологических данных (плотность легочной диссеминации в ед. Хаунсфилда) и изменения показателей СРБ, TNF- α и ИЛ-2 имеют однонаправленный характер: у больных с регрессией саркоидоза наряду с уменьшением плотности паренхимы наблюдается достоверное снижение уровней СРБ, TNF- α и ИЛ-2 у больных с резистентностью к ГКС-терапии показатели сохраняются практически на прежнем уровне. Полученные данные дают основание рассматривать СРБ, TNF- α и ИЛ-2 в качестве дополнительных критериев активности гранулематозного процесса в легких.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, эпидемиология, критерии прогрессирования, результаты лечения, бронхоальвеолярный лаваж, периферическая кровь, интерлейкин-2, С-реактивный белок, TNF- α .

ABSTRACT

Shvets K. V. Sarcoidosis of the respiratory organs in Prykarpattia: morbidity, disease prevalence, comorbidity, clinical forms, stages, and consequence of treatment. – Manuscript.

Thesis for the Candidate Degree in Medical Science 14.01.27 – pulmonology. – State Organization “National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National academy of medical science of Ukraine”, Kyiv, 2019.

For the first time, we have studied regional age-related, gender, geographic, industrial aspects of prevalence and course of sarcoidosis of the respiratory organs in Prykarpattia. It is established, sarcoidosis is found much more often within the areas with a high man-caused load as well as we have noticed that the disease highly prevails in men in areas with the developed woodworking industry. The connection between morbidity and climatic factors is proved.

We have analysed the frequency and structure of poor results regarding the treatment of sarcoidosis of respiratory organs depending on gender, age, stage of the disease, concomitant pathology, and cardiopulmonary lesions.

There has been the first comparative study of the dynamics of density coefficient of lung dissemination according to the computer densitometry of lungs, the marker of the acute phase of inflammation of CRP and pro-inflammatory cytokines TNF- α and interleukin-2 in bronchoalveolar lavage and peripheral blood after the three-month

glucocorticoid therapy. After the conducted treatment, the dynamics of radiological data (the density of lung dissemination in Hounsfield units) and changes in CRP indexes, TNF- α and interleukin-2 have unidirectional character. A significant reduction in the levels of CRP, TNF- α and interleukin-2 is found in patients with sarcoidosis regression, along with the decrease in parenchyma density. The indexes remain practically at the same level in patients with the resistance to glucocorticoid therapy. The obtained data provide the basis for considering CRP, TNF- α and interleukin-2 as additional criteria for the activity of the granulomatous process in the lungs.

Key words: sarcoidosis of the respiratory organs, epidemiology, progression criteria, response to the treatment, bronchoalveolar lavage, peripheral blood serum, interleukin-2, C-reactive protein, TNF- α .

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАВ	– бронхоальвеолярний вміст;
ГКС	– глюкокортикостероїди;
ІЛ	– інтерлейкін;
КТ ОГП	– комп'ютерна томографія органів грудної порожнини;
ПЗО	– практично здорові особи;
СРБ	– С-реактивний білок;
TNF- α	– фактор некрозу пухлин.