

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
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

ШВЕЦЬ КОСТЯНТИН ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616-02 + 616.24

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.27 – пульмонологія
222 – медицина

Подается на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



К. В. Швець

Науковий керівник – Островський Микола Миколайович, доктор медичних наук,
професор

Івано-Франківськ – 2019

АНОТАЦІЯ

Швець К. В. Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті: захворюваність, поширеність, коморбідність, клінічні форми, стадії та результати лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.27 – «Пульмонологія» (222 – медицина). – ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; захист відбудеться в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

До сьогоднішнього дня саркоїдоз залишається захворюванням із невідомою етіологією. В літературі виділяють основні фактори, котрі впливають на епідеміологію, розвиток та важкість перебігу цієї патології: екологічний, генетичний, кліматичний, географічний, расовий та професійний. Оцінка цих факторів, вивчення вікових особливостей, позалегеневих проявів та супутньої патології дає можливість поглибити розуміння етіологічних та патогенетичних аспектів саркоїдозу, а відтак допоможе сконцентрувати діагностичні зусилля для вчасного виявлення та лікування хворих.

Вираженість клінічної симптоматики, характер перебігу та лікувальна тактика при саркоїдозі наряду залежать від локалізації процесу, наявності екстрапульмональних проявів та ступеня активності запального процесу. Активність системного запалення і ступінь його вираженості – важливі характеристики саркоїдозу; їх оцінка дає змогу проводити контроль перебігу захворювання, підбирати правильну лікувальну тактику, визначати дієвість і достатність вже призначеної терапії.

На основі відомостей районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів про вперше виявлених хворих на саркоїдоз органів дихання і пацієнтів з активною формою захворювання, матеріалів карт амбулаторних та стаціонарних хворих направлених в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний

центр вперше проведено порівняльне вивчення епідеміології саркоїдозу органів дихання на Прикарпатті у період з 2011 по 2015 роки, проаналізовано географічні та промислові аспекти захворюваності в регіоні.

В середньому показник захворюваності склав 2,8 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.

Рівень поширеності саркоїдозу на Прикарпатті значно перевищує показники по Україні. Кількість хворих із активним саркоїдозом коливалась від 4,3 до 5,5 на 100 тис. дорослого населення, та в середньому на протязі 5-ти років становила 5,0 на 100 тис. дорослого населення.

Найвищі показники захворюваності (в середньому 7,0 на 100 тис. дорослого населення) зафіксовано у Коломийському та Калуському районах, відомі своїми хімічними виробництвами, газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю.

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. дорослого населення, що дещо нижче середнього показника по області, зі значною перевагою чоловіків, які власне і задіяні в деревообробній галузі.

При оцінці кліматичного фактору встановлено: в північній частині області (Рогатинський, Галицький та Калуський райони) середнє значення показника захворюваності становило 3,1 на 100 тис. дорослого населення, а в південній (Снятинський, Косівський та Верховинський райони) – 2,1 на 100 тис. дорослого населення. В північних регіонах показник в 1,5 рази вищий, що відповідає тенденціям в Україні та світі.

За даними ретроспективного аналізу амбулаторних та стаціонарних карт 278 хворих Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру за період 2011–2015 років досліджено структуру хворих на саркоїдоз органів дихання.

Діагноз саркоїдозу було підтверджено у 41 пацієнта (14,7 %) гістологічно та у 237 пацієнтів (85,3 %) за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (КТ ОГП). 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) склав 16,0 % вперше діагностованих випадків: найбільша кількість хворих (56,8 % випадків) виявлено в м. Калуш (15 випадків) та в м. Коломия (10 випадків).

Проведено аналіз рентгенологічних проявів захворювання: найрідше діагностували III стадію саркоїдозу – 10,8 % випадків (30 пацієнтів), а найчастіше виявляли хворих з другою стадією – 56,1 % (156 пацієнтів). У понад 80 % 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 пацієнта (11,2 %), серед яких було 18 чоловіків (58,1 %) та 13 жінок (41,9 %). Найчастіше діагностували ураження периферійних лімфатичних вузлів – 29 випадків (93,5 % хворих). Також слід відмітити, що серед супутніх патологій найчастіше зустрічались ураження системи кровообігу (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) та захворювання органів дихання (хронічні бронхіти, ХОЗЛ).

Для розв'язання проблеми пошуку надійних критеріїв, які дадуть можливість прогнозувати перебіг захворювання, ми провели поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 68 пацієнтів (37 жінок та 31 чоловік) із саркоїдозом легень. У процесі дослідження окрім загально клінічних методів обстеження всім хворим проводили фібробронхоскопію з одночасним взяттям бронхоальвеолярного вмісту (БАВ) та КТ ОГП, а також визначали рівень

С-реактивного білка, інтерлейкіну-2 та TNF- α в БАВ і сироватці периферійної крові.

Після 3-х місячного курсу ГКС-терапії 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 відсутня позитивна динаміка змін, або спостерігалось збільшення щільності легеневої дисемінації.

Критеріями ефективності проведеного лікування саркоїдозу органів дихання були: скарги пацієнта, дані фізикального обстеження, результати КТ ОГП. Також всім хворим з I і II підгруп повторно проводили фібробронхоскопію, визначали концентрації ІЛ-2, СРБ, TNF- α у сироватці периферійної крові та бронхоальвеолярному вмісті.

Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб без наявних ознак пульмонологічних захворювань та іншої патології внутрішніх органів.

Проведено вивчення клінічної семіотики саркоїдозу органів дихання II і III стадії у 68 пацієнтів – 37 жінок (54,4 %) та 31 чоловік (45,6 %).

Встановлено, що у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання найчастішими суб'єктивними проявами патології є:

- кашель – у 52 (76,5 %) пацієнтів, у більшості випадків – 37 (71,2 %) сухий, а у 15 випадках (28,9 %) – з виділенням незначної кількості слизової мокроти;
- задишка – у 40 (58,8 %) пацієнтів: в 26 (65,0 %) – при надмірних фізичних навантаженнях; в 13 (32,5%) – при звичайних; в 1 (2,5 %) – при незначних.
- болі та дискомфорт в грудній клітці – у 6 (8,8 %) хворих;
- загальна слабкість та швидка втомлюваність – у 28 (41,2 %) пацієнтів.

Після 3-х місячного лікування неефективність призначеної терапії (II підгрупа) спостерігалась у 21 пацієнта (30,9 % випадків). Середній вік хворих складав ($44,3 \pm 3,2$) роки, а у пацієнтів I підгрупи – ($37,6 \pm 2,8$) роки.

На відміну від I підгрупи, де жінки становили 29 осіб (61,7 %), в структурі пацієнтів II підгрупи значно переважали чоловіки – 13 осіб (61,9 %). Негативну клініко-рентгенологічну динаміку зафіксовано у 70,0 % пацієнтів з III рентгенологічною стадією саркоїдозу органів дихання та у 24,2 % з II стадією.

На II підгрупу, де спостерігалась негативна клініко-рентгенологічна динаміка, припало 84,6 % (11 випадків) всіх позалегенових проявів, більшість із яких становили ураження периферійних лімфатичних вузлів – 7 випадків (63,6 %).

Потрібно звернути увагу, що у пацієнтів із невдачею лікування (II підгрупа) зафіксована висока частота супутньої серцево-судинної патології – 9 пацієнтів (42,9 %), порівняно з I підгрупою, де захворювання системи кровообігу зустрічались лише у 10 пацієнтів (21,3 %).

У хворих II підгрупи спостерігали посилення кашлю 66,8 %; задишку 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.

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 і клінічними ознаками захворювання.

При вивченні особливостей локальної і системної імуннозапальної відповіді встановлено, що при активному саркоїдозі органів дихання у сироватці периферійної крові таких хворих, на фоні показників щільності легеневої тканини вище (-893,5) одиниць Хаунсфільда за даними КТ ОГП, відмічається, порівняно з даними у практично здорових осіб, підвищення рівня СРБ у 9,0 рази ($p < 0,05$), яке корелює ($r = 0,96$; $p < 0,05$) як зі зростанням його рівня в 17,6 рази ($p < 0,05$) у БАВ, так і з одночасним збільшенням рівнів ІЛ-2 у 2,6 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p <$

0,05) та TNF- α у 3,2 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,95$; $p < 0,05$) у сироватці периферійної крові.

У пацієнтів із прогресуванням саркоїдозу органів дихання (II підгрупа) через 3 місяці лікування на фоні збереження показників щільності легеневої тканини на рівні (-893,5) і вище одиниць Хаунсфілда за даними КТ ОГП, відмічається підвищення в 3,0 рази рівня СРБ, порівняно з даними хворих у яких терапія була успішною ($p < 0,05$), що корелює з підвищення рівня 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 БАВ 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 ($p < 0,05$) ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Отримані результати дослідження продемонстрували, що 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.

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

ABSTRACT

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

Thesis for the Candidate Degree in Medical Science (The Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.27 – “Pulmonology” (222-medicine) – Public Higher Education

Institution – Ivano-Frankivsk National Medical University; the thesis defence will be at the State Organization “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky National academy of medical science of Ukraine”, Kyiv, 2019.

Sarcoidosis remains a disease with an unknown aetiology up to this day. The literature distinguishes the main factors influencing the epidemiology, the development, and the severity of the course of this pathology. These factors are ecological, genetic, climatic, geographical, racial, and professional ones. The evaluation of these factors, the study of age characteristics, the extrapulmonary manifestations, and the concomitant pathology give us the possibility to deepen the understanding of the aetiological and pathogenic aspects of sarcoidosis and thus, it will help to concentrate the diagnostic efforts for early detection of the disease and treatment of patients.

The clinical symptom expression, the clinical course, and the therapeutic tactic for sarcoidosis directly depend on the localization of the process, the presence of extrapulmonary manifestations, and the degree of the inflammatory process activity. The activity of systematic inflammation and the degree of its manifestation are important characteristics of sarcoidosis; their evaluation allows us to control the course of the disease, to choose the correct therapeutic tactic, to determine the effectiveness and adequacy of the prescribed therapy.

According to the information obtained from the district and city's pulmonologists, phthisiologists and therapists about the first detected patients suffered from sarcoidosis of the respiratory organs and patients with the active form of the disease, due to the cards of out-patients and in-patients sent to Ivano-Frankivsk Phthisic-Pulmonary Centre, we, for the first time, have carried out a comparative study of the epidemiology of respiratory sarcoidosis in Prykarpattia from 2011 to 2015 and analysed the geographical and industrial aspects of the morbidity in the region.

The average rate of morbidity equalled to 2.8 per 100 thousand of the adult population and showed a certain tendency to increase from 1.7 in 2011 to 3.9 per 100 thousand of the adult population in 2014.

The prevalence of sarcoidosis in Prykarpattia has significantly higher indexes than in Ukraine in general. The number of patients with active sarcoidosis ranged from 4.3 to

5.5 for 100 thousand of the adult population and on average, it was 5.0 per 100 thousand of the adult population within 5 years.

The highest rates of morbidity (on average 7.0 per 100 thousand of the adult population) were recorded in Kolomyia and Kalush districts known for their chemical production, oil-and-gas recovery, and machine building industry.

One of the non-infectious aetiological factors of sarcoidosis is wood dust. Wood processing industry is highly developed in Prykarpattia. In the region, there are about 40 large/medium-sized and 300 small enterprises, which are mainly located in Nadvirna, Rozhnativ, Kosiv and Verkhovyna districts. The average rate of morbidity in the districts was 2.7 per 100 thousand of the adult population that is slightly lower than the average rate in the region, with a significant dominance of the men, who are actually involved in the wood processing industry.

While evaluating the climatic factor, it was found that the average rate of morbidity amounted to 3.1 per 100 thousand of the adult population in the northern areas of the region (Rohatyn, Halych, and Kalush districts) and equalled to 2.1 per 100 thousand of the adult population in the southern areas of the region (Sniatyn, Kosiv and Verkhovyna districts). The rate was 1.5 times more in the northern areas, which corresponds to the trends in Ukraine and in the world.

According to data of the retrospective analysis of outpatients and in-patients' cards of 278 patients Ivano-Frankivsk Phthisic–Pulmonary Centre, we studied the structure of the respiratory organs affected by sarcoidosis during 2011–2015.

The diagnosis of sarcoidosis was confirmed in 41 (14.7%) patients histologically and in 237 (85.3%) patients by means of CT scan of the chest organs. The study cohort included 148 (53.2%) women and 130 (46.8%) men.

The morbidity is increasing in women at the age of 18 to 40 and rapidly decreasing after the age of 49. The peak of morbidity happens in men at the age of 20 to 29 and becomes lower to the age of 60. This pathology rarely happens in aged people and just single cases of sarcoidosis may occur at the age of 18–20.

The acute debut of the disease (Löfgren syndrome) equalled to 16% of the primarily diagnosed cases. The largest number of patients (56.8%) was detected in the town of Kalush (15 cases) and in the town of Kolomyia (10 cases).

We have analysed the X-ray manifestations of the disease. Sarcoidosis at stage three was the most rarely diagnosed, only 30 cases (10.8%). Sarcoidosis at stage two was detected the most often, in 156 (56.1%) patients. In more than 80% of the cases, we have noticed the lesions of lung parenchyma.

82.6% of the patients did not smoke and had never smoked before, thus it was not possible to trace any link between the tobacco smoking and the morbidity of sarcoidosis.

Non-pulmonary manifestations of sarcoidosis were diagnosed in 31 (11,2 %) patients, among of which there were 18 (58,1 %) men and 13 (41,9 %) women. The lesions of peripheral lymph nodes were diagnosed the most often. There were 29 cases (93,5% patients). We should note that among the concomitant pathologies, the lesions of the circulatory system (coronary heart disease, hypertension) and respiratory diseases (chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease) were the most common.

In order to solve the problem of finding the reliable criteria enabling us to predict the course of the disease, we have conducted the in-depth clinical and laboratory-instrumental examination of 68 patients (37 women and 31 men) suffered from lung sarcoidosis. In the course of the study, in addition to the general clinical examination methods, all patients underwent the fibre-optic bronchoscopy with simultaneous collection of bronchoalveolar lavage and CT scan of the chest organs as well as it was detected the level of C-reactive protein, interleukin-2 and TNF- α in the bronchoalveolar lavage and the serum of peripheral blood.

After the three-month course of the glucocorticoid therapy, the patients were divided into two groups depending on the effectiveness of the conducted treatment: the first subgroup with the successful treatment (n = 47) included the patients, who had preserved a positive clinical and X-ray picture; the second subgroup with the resistance to the glucocorticoid therapy (n = 21) included the patients, in whom the clinical

symptoms were preserved or worsen and there was no positive dynamics of changes in CT scan or we could observe the increased density of lung dissemination.

The criteria for the effective treatment of sarcoidosis of the respiratory organs included as follows: a patient's complaints, data of physical examination, and results of CT scan of the chest organs. The patients of the first and second subgroups underwent the repeated fibre-optic bronchoscopy. We have detected the concentration of IL-2, CRP, TNF- α in the serum of peripheral blood and the bronchoalveolar lavage.

The control group consisted of 16 apparently healthy people without any signs of pulmonary diseases and other pathology of the internal organs.

We have studied the clinical semiotics of sarcoidosis of the respiratory organs at stages two and three in 68 patients: 37 women (54.4 %) and 31 men (45.6 %).

It was found that the patients with active sarcoidosis of the respiratory organs have most frequent subjective manifestations of the pathology:

- the cough was detected in 52 (76,5 %) patients, in the most cases -37 (71,2 %) the cough was non-productive and in 15 cases (28,9 %) the cough contained the small amount of mucous expectoration;

- the shortness of breath was seen in 40 (58,8 %) patients: in 26 (65,0 %) cases it was at excessive physical activity, in 13 (32,5%) cases it was at ordinary physical activity, in 1 (2,5%) it was at a slight physical activity;

- the pain and discomfort in the chest were detected in 6 (8.8%) patients;

- the general weakness and rapid fatigability were detected in 28 (41,2 %) patients.

After the three-month treatment, the ineffectiveness of the prescribed therapy (in the second subgroup) was observed in 21 patients (30.9% of cases). The average age of these patients was 44.3 ± 3.2 . The average age of the patients of the first subgroup was 37.6 ± 2.8 .

In contrast to the first subgroup including 29 women (61.7%), 13 men (61.9%) significantly dominated in the patients' structure of the second subgroup. The negative clinical and X-ray dynamics was observed in 70% of patients with X-ray stage three of sarcoidosis of the respiratory organs and in 24.2% of patients with stage two of sarcoidosis of the respiratory organs.

The second subgroup, where we could observe the negative clinical and X-ray dynamics, included 84.6% (11 cases) of all extrapulmonary manifestations, the most of which were lesions of peripheral lymph nodes (7 cases – 63.6%).

We should note that patients undergone the unsuccessful treatment (the second subgroup) were noted a high incidence of concomitant cardiovascular disease. There were nine patients (42.9%) in the second subgroup, in comparison with the first subgroup where the circulatory system diseases were observed in ten patients (21.3 %) only.

We observed in the patients of the second subgroup the increased cough 66.8%; the progressive shortness of breath was seen in 85.7%; 1 patient (4.8%) was disturbed by the chest pain; 6 patients complained of general weakness and rapid fatigability. These clinical symptoms corresponded to the tendencies of the results of general clinical examinations and changes in CT scan of the chest cavity, indicating the augmenting of the process and the need to correct the pharmaceutical treatment regimes.

We have evaluated the possibility of using the rates of SRP, IL-2, TNF- α in the bronchoalveolar lavage and the serum of peripheral blood as the additional markers of activity of the inflammatory process by means of their comparison with the data of dynamics of CT scans of the chest cavity and the clinical signs of the disease.

While studying the features of the local and system immuno-inflammatory response we have established that in comparison with apparently healthy people, in the serum of peripheral blood of the patients suffered from active sarcoidosis of the respiratory organs (with the background of pulmonary density rates above (-893.5) of Hounsfield units according to CT scan of chest organs) there was increasing of SRP rate 9.0 times ($p < 0,05$), correlating ($r = 0,96$; $p < 0,05$) both with increasing of its rate 17.6 times ($p < 0,05$) in BAS and with the simultaneous increase of IL-2 rates 2.6 times ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) and TNF- α 3,2 times ($p < 0,05$) ($r = 0,95$; $p < 0,05$) in the serum of peripheral blood.

In patients with progression of sarcoidosis of the respiratory organs (the second subgroup) after three months of treatment with the background of pulmonary density indexes at the rate of (-893.5) and above of Hounsfield units, according to CT scan of

chest organs, we could detect the increase 3.0 times the rate of SRP in comparison with patients undergone the successful therapy ($p < 0,05$) correlating with the increase of IL-2 rate 4.0 times ($p < 0,05$) ($r = 0,93$; $p < 0,05$), TNF- α y 2.7 times ($p < 0,05$) ($r = 0,97$; $p < 0,05$) in the serum of peripheral blood with the increase of BAS SRP 3.1 times ($p < 0,05$) ($r = 0,98$; $p < 0,05$); IL-2 2.2 times ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) and TNF- α 5.1 times ($p < 0,05$) ($r = 0,94$, $p < 0,05$).

The obtained results of study demonstrated that in order to provide timely diagnostics of resistance to the glucocorticoid therapy and progression of sarcoidosis of the respiratory organs, we, along with the evaluation of dynamics of the objective clinical performance, data of general-clinical examinations, should monitor the rate of C-reactive protein, which is available for common practice, in the serum of peripheral blood and if its values are $(55,2 \pm 2,7)$ mg/l we should consider the possibility of unscheduled CT scan with evaluation of the dynamics of pulmonary dissemination density of the lung parenchyma.

Keywords: sarcoidosis of the respiratory organs, criteria of progression, a consequence of treatment, bronchoalveolar lavage, serum of the peripheral blood, interleukin-2, C-reactive protein, TNF- α .

Список публікацій здобувача:

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 $\text{TNF-}\alpha$ / К. В. Швець, М. М. Островський // Архів клінічної медицини. – 2017. – №2(23). – С. 18–22. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index CopernicusSM. 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). – P. 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. Ostrovsky, 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.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ, ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	27
1.1. Епідеміологічні особливості саркоїдозу в світі та Україні.....	27
1.2. Етіологічні та імунологічні аспекти саркоїдозу.....	42
1.3. Діагностика, формування прогнозу, оцінка активності запального процесу та вибір тактики ведення хворих із саркоїдозом органів дихання.....	47
1.3.1. Формування прогнозу та визначення активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання.....	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1. Об'єкт і методи клінічного дослідження.....	60
2.2. Комплекс проведених обстежень при спостереженні за пацієнтами з саркоїдозом органів дихання II-III стадії.....	63
2.3.Схеми лікування хворих із саркоїдозом органів дихання II-III стадії.....	65
РОЗДІЛ 3. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У 2011-2015 РОКАХ НА ПРИКАРПАТТІ.....	67
3.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання в Івано-Франківській області.....	73
3.2. Екстрапульмональні прояви та супутня патологія саркоїдозу органів дихання у хворих мешканців Івано-Франківської області.....	76
3.3. Узагальнення результатів дослідження.....	79
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ	

САРКОЇДОЗОМ ОРГАНІВ ДИХАННЯ II–III СТАДІЇ.....	82
4.1. Характеристика пацієнтів із саркоїдозом органів дихання.....	82
4.2. Розподіл пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання в залежності від віку, статі, стадії, позалегеневих уражень та супутньої патології.....	85
4.3. Узагальнення результатів дослідження.....	95
РОЗДІЛ 5. ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 ТА TNF- α ДЛЯ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.....	98
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
ВИСНОВКИ.....	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	136
ДОДАТКИ.....	159
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації	
Додаток Б. Копії актів впровадження та патента України на корисну модель	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ	–ангіотензинперетворюючий фермент
БАВ	–бронхоальвеолярний вміст
ГКС	–глюкокортикостероїди
ІЗЛ	–інтерстиційні захворювання легень
ІЛ	–інтерлейкін
КТ ОГП	–комп'ютерна томографія органів грудної порожнини
МТХ	–метотрексат
ПЗО	–практично здорові особи
СРБ	–С-реактивний білок
ФЗД	–функція зовнішнього дихання
ХОЗЛ	–хронічне обструктивне захворювання легень
ШОЕ	–швидкість осідання еритроцитів
ЦЗ	–цитотоксичні засоби
ACCESS	–A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis
CD4	–кластер диференціації Т-хелперів
CD8	–кластер диференціації Т-супресорів
DLCO	–дифузійна здатність легень за окисом вуглецю
IFN- γ	–інтерферон γ
SpO ₂ –	–saturation of O ₂ (насиченість крові киснем)
TNF α	–фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність теми. Серед різноманітних проблем пульмонології інтерстиційні захворювання продовжують привертати пильну увагу науковців через постійний ріст захворюваності, проблеми діагностики та лікування [3, 4, 8, 43, 87, 88, 127]. Причому, саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиційних захворювань легень [19, 53].

У всьому світі відзначається невпинне зростання захворюваності та поширеності саркоїдозу. Захворюваність у різних країнах світу коливається від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення в рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 тис. населення [100, 109, 156, 223].

Етіологія саркоїдозу не відома. Вчені вважають, що це захворювання мультифакторне, а поєднання ряду спадкових факторів, впливу навколишнього середовища та інфекційних агентів призводить до особливої імунної відповіді, яка проявляється як саркоїдоз [109].

Одним з провідних факторів розвитку саркоїдозу, поширеності та захворюваності, вважається кліматичний. Відомо, що дана патологія найбільш поширена у географічних зонах із помірним і холодним кліматом. Відповідно, у країнах Африки, Азії, Центральної та Південної Америки показники захворюваності саркоїдозом – найнижчі, в скандинавських країнах – найвищі [31]. 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 в сусідніх, що, на думку авторів, може бути пов'язано з особливостями клімату в передгірній місцевості, а також впливом окремих інгредієнтів сільськогосподарського виробництва [135].

В.К. Гаврисюком та співавторами [28, 30, 37] проведено масштабне епідеміологічне дослідження в північних та південних регіонах України. При аналізі отриманих результатів встановлено, що найнижчі показники захворюваності (1,1 на 100 тис.) та поширеності (4,6 на 100 тис.) в АР Крим, а

найвищі в Житомирській області (захворюваність – 2,6 на 100 тис., поширеність – 7,9 на 100 тис.).

Вивчення структури саркоїдозу дає можливість поглибити розуміння етіологічних та патогенетичних чинників, які впливають на розвиток захворювання, а відтак і підвищити ефективність терапії.

За даними зарубіжних досліджень, серед супутніх патологій саркоїдозу найчастіше зустрічаються: захворювання системи органів кровообігу, хронічні бронхіти, цукровий діабет, ураження щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту [55, 74, 80, 218]. Аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури свідчить, що у світі переважає саркоїдоз внутрішньогрудної локалізації [5, 7, 9, 28, 196]. Проте, у 30,0–50,0 % випадків зустрічаються і позалегеневі прояви захворювання, серед яких найпоширенішими є саркоїдоз шкіри, очей, ураження печінки, селезінки, центральної нервової системи [6, 60, 63, 64, 71, 73, 79, 136, 144, 155, 167].

Екстраторакальні ураження при саркоїдозі відіграють важливу роль у формуванні прогнозу перебігу захворювання, вибору терапевтичної тактики, а також мають значний вплив на якість життя пацієнтів та смертність від даної патології [17, 31, 47, 59, 60, 71, 144, 154, 175, 190].

Зазвичай, захворювання має наступні варіанти перебігу: спонтанний регрес, регрес на фоні лікування, стабілізація, прогресування, хвилеподібний перебіг та рецидив [22,26, 41].

Одною із головних проблем прогнозування являється частота рецидивів після відміни протизапальних препаратів, яка, за даними різних авторів, коливається в межах 13,0–74,0 % в залежності від популяції [77].

Не дивлячись на розвиток променевих та лабораторних методів діагностики, пошук надійних критеріїв, які дадуть можливість дати прогноз перебігу захворювання, оцінити дієвість терапії був і продовжує залишатись вкрай актуальним.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. З 1999 року «Золотим

стандартом» в лікуванні саркоїдозу залишаються глюкокортикостероїди, хоча до тепер не існує єдиної думки, коли, в яких випадках і з яких доз варто розпочинати ГКС-терапію [86, 112, 159].

Активність процесу при саркоїдозі – це наявність тих чи інших клінічних або лабораторних проявів запального процесу, пов'язаного з формування епітеліоїдно-клітинних гранульом. Наявність чітких критеріїв активності гранульоматозного запалення може бути показанням для призначення патогенетичної терапії, тому актуальним завданням залишається пошук високочутливих специфічних маркерів активності запального процесу при саркоїдозі [10].

Найважливішим методом оцінки ефективності лікування хворих саркоїдоз є комп'ютерна томографія високої роздільної здатності. Разом з тим можливості її багаторазового використання дуже обмежені.

Активність системного запалення і ступінь його вираженості – важливі характеристики саркоїдозу; їх оцінка дає змогу проводити контроль перебігу захворювання, підбирати правильну лікувальну тактику, визначати дієвість і достатність вже призначеної терапії.

В якості біомаркерів активності саркоїдозу використовуються показники вмісту кальцію в крові, ангіотензин-перетворюючого фактору – АПФ. 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.

Визначення активності запального процесу при саркоїдозі має важливе практичне значення, оскільки дає можливість практикуючому лікарю розробити індивідуальний прогноз для кожного пацієнта, підібрати адекватну терапевтичну тактику та оцінити ефективність проведеного лікування.

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 IL-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 IL-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 IL-2 мають односпрямований характер: у хворих з регресією саркоїдозу поряд зі зменшенням щільності паренхіми спостерігається достовірне зниження рівнів СРБ, TNF- α і IL-2, у хворих з резистентністю до ГКС-терапії показники зберігаються практично на колишньому рівні. Отримані дані дають підставу розглядати СРБ, TNF- α і IL-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).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ, ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури)

1.1. Епідеміологічні особливості саркоїдозу в світі та Україні.

Однією із актуальних проблем сучасної медицини стало значне поширення хвороб органів дихання, що спричинило ріст захворюваності, інвалідності та смертності від цієї патології [3, 4, 87, 88, 127].

Серед різноманітних патологій органів дихання інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) продовжують привертати пильну увагу науковців через постійний ріст захворюваності (на інтерстиційні процеси припадає близько 20,0 % всіх необструктивних захворювань легень), проблеми діагностики та лікування [57, 58, 75].

Інтерстиційні захворювання легень – гетерогенна група захворювань, частіше невідомої етіології, які характеризуються прогресуючим ураженням легень із наявністю запально-склеротичних змін у структурі легеневого інтерстицію [65]. Згідно прогнозів ВООЗ, у ХХІ столітті кількість втрачених років життя від ІЗЛ буде співставима з такими при раку легень [118, 217].

На даний час, саркоїдоз – одне з найбільш поширених інтерстиційних захворювань легень невстановленої природи. Для прикладу, в Бельгії дана патологія становить 27,0 % усіх випадків ІЗЛ [194], в Греції – 34,1 % [163], в Італії – 33,7 % [103, 117].

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.

Саркоїдоз органів дихання зустрічається у всіх вікових, расових та етнічних групах, а поліморфізм клінічних проявів тісно пов'язаний із кліматичними,

географічними, гендерними та професійними факторами [76, 126, 127, 143]. Зважаючи на це, на сьогоднішній день залишається актуальним вивчення епідеміології та клініки саркоїдозу в окремих країнах чи регіонах.

Жінки хворіють саркоїдозом дещо частіше (6,3 на 100 тис. населення), ніж чоловіки (5,9 на 100 тис. населення). За результатами спостереження пацієнтів у 1946–2013 роках у Мінесоті (США), вчені відмітили зростання вікових піків захворюваності серед жінок – в 1950 році пік захворюваності припадав на 40–59 років, а у 2010 році – 50–69 років. Аналогічна картина спостерігалась і серед чоловіків: у 1950 році пік захворюваності припадав на вік 30–49 років, а у 2010 році цей показник підвищився до 40–59 років [139, 142, 214, 215, 216].

Частота захворюваності у різних країнах світу коливається в досить широкому діапазоні – від 0,2 до 64 випадків на 100 000 населення та має чітку тенденцію до зростання, так, в міжнародних погоджувальних документах наводяться дані, що кількість хворих на саркоїдоз у світі щорічно зростає на 2 % [100, 109, 156]. Необхідно відзначити, що серед темношкірих захворюваність саркоїдозом значно вища, ніж серед білих, і коливається в межах 35–80 випадків на 100 тис. [208]. При обстеженні військових ВМС США в період із 1958 по 1969 роки було встановлено, що захворюваність серед афроамериканців є в 10–17 разів вища, ніж у світлошкірих. При повторному аналізі захворюваності станом на 2001 рік було встановлено, що даний показник серед афроамериканців коливався в межах 24,9 на 100 тис. населення, а серед білих – 3,5 на 100 тис. [142, 203]. За даними епідеміологічного дослідження проведеного в Детройті (США) у 1990–1994 роках захворюваність серед афроамериканців становила 35,5 на 100 тис., а у світлошкірих даний показник коливався в межах 10,5 на 100 тис. Варто звернути увагу, що найвищі показники фіксувались у темношкірих жінок – 39,1 на 100 тис., а найнижчі у білих чоловіків – 9,6 на 100 тис. [199]. Аналіз результатів захворюваності серед темношкірих у Лондоні в 1969–1982 роках продемонстрував, що захворюваність серед афроамериканців (19,8 на 100 тис.) в понад 12 раз вища ніж у білих (1,5 на 100 тис.) [140, 146]. Також необхідно відмітити, що у темношкірих значно тяжчий перебіг захворювання, більш висока

ймовірність втягнення в процес шкіри і ЦНС, та розвиток генералізованих форм саркоїдозу [136, 141].

Показники поширеності саркоїдозу в світі суттєво коливаються в різних країнах і в середньому складають 1–40 випадків на 100 тис. населення [211].

В США розповсюдженість саркоїдозу має значні відмінності в залежності від статі, раси та професійних факторів. Захворюваність коливається від 2,5–7,6 на 100 тис. населення у білих чоловіків до 13,2–81,8 на 100 тис. населення у афроамериканців [208]. В Нью-Йорку показник поширеності серед світлошкірого населення складає 17 на 100 тис. населення, а серед інших популяцій – 64 на 100 тис. населення [133]. Серед працівників пожежної служби у 1985–1998 роках захворюваність у середньому склала 12,9 на 100 тис. населення, у 1995–1998 роках – 11,0 випадків на 100 тис. населення. Станом на 1 липня 2017р. поширеність у середньому складала 222 на 100 тис. населення, найвищий показник – 296 на 100 тис. населення відмічено серед афроамериканців [191]. Показник поширеності у працівників швидкої медичної допомоги склав 35 випадків на 100 тис. населення, причому у 1995–1998 роках не виявлено жодного пацієнта. Серед військових афроамериканців у віці 21–30 років спостерігалось зниження захворюваності з 73,3 до 13,2 випадків на 100 тис. населення у 1971–1993 роках. У віковій групі 31–40 років ситуація була аналогічною, показник склав 27,8 на 100 тис. населення станом на 1993 рік. У білих чоловіків показник захворюваності у 1990–1993 роках був значно нижчим та складав 2,5 на 100 тис. населення [203].

Найвищі показники поширеності фіксуються в країнах Північної Європи та Скандинавського півострова. Так, у Швеції, створено національний реєстр пацієнтів, до нього включено всі випадки госпіталізацій хворих із саркоїдозом із 1964 по 2013 роки та амбулаторні звернення у 2001–2013 роках. Поширеність становила 160 випадків на 100 тис. населення. Показник захворюваності коливався в межах 11,4 на 100 тис. населення, з найвищими значенням у північних регіонах країни. Пік захворюваності у чоловіків припадав на 30-50 років, а у жінок на 50–60 років [176].

Перший у світі національний реєстр саркоїдозу створено в Данії. У 1961–1962 роках в 10 із 24 центрів в країні зафіксовано 351 випадок. По узагальнених даних у 1950–1982 роках захворюваність у Данії, Фінляндії та Норвегії складала 14–15 випадків на 100 тис. населення, а у віці 18–20 років – 57 випадків на 100 тис. населення. Поширеність у Норвегії становила 27 випадків на 100 тис. населення, а в Швеції – 64 на 100 тис. населення. У 59 % хворих була присутня симптоматика, а у 49 % саркоїдоз виявлений випадково [107]. В 1960–1969 роках середній показник захворюваності в Данії складав 10,8 на 100 тис. населення, а найвищий показник – 15,0 на 100 тис. населення – зафіксовано у 1968–1969 роках. Загальна кількість обстежених пацієнтів – 238 осіб у віці 13–84 роки. Співвідношення жінок та чоловіків 1:1,2. У 75 пацієнтів були ізольовані легеневі прояви, у 158 – комбіновані легеневі та позалегеневі ураження, лише у 5 хворих – виключно позалегеневі прояви [124, 197].

У Фінляндії перше епідеміологічне дослідження проводилось у 1960 році, на основі госпіталізацій пацієнтів встановлено, що поширеність саркоїдозу становила 1,6 на 100 тис. населення. В південній Фінляндії в 1960–1962 роках за даними скринінгових рентгенологічних оглядів поширеність коливалась в межах 4,6 на 100 тис. населення. В 6-річному дослідженні проведеному в Південній Фінляндії повідомлялось, що захворюваність у різних районах у період із 1959 по 1966 роки коливалась від 2 до 16 нових випадків на 100 тис. населення. В південно-західній Фінляндії в 1965–1977 роках зареєстровано 356 випадків саркоїдозу, відмічено значно вищі показники захворюваності (17,6 на 100 тис. населення) та поширеності (102 на 100 тис. населення) у порівнянні з іншими регіонами країни. Одне з наймасштабніших епідеміологічних досліджень проводилось у північних регіонах країни, яке базувалось виключно на гістологічно верифікованих випадках. За його результатами встановлено, що захворюваність серед чоловіків становила 14,2, а серед жінок – 15,3 на 100 тис. населення. По узагальнених даних у 1984 році захворюваність у країні складала 11,4 на 100 тис. населення, а поширеність – 28,2 на 100 тис. населення. Дана популяція характеризується високою частотою кардіосаркоїдозу [189]. В 1988–

2012 роках під спостереженням знаходились 110 таких пацієнтів. Захворюваність на кардіосаркоїдоз у 2008–2012 роках склала 0,3 на 100 тис. населення. Поширеність у 2012 році становила 2,2 на 100 тис. населення [220].

В Швейцарії проведено детальний аналіз поширеності та захворюваності у 2002–2005 роках на основі амбулаторних звернень та госпіталізацій. Із 5 590 962 пацієнтів – 2925 (0,05 %) було госпіталізовано з діагнозом саркоїдоз. Середній вік у чоловіків – (52 ± 15) роки, у жінок – (58 ± 17) років. 899 випадків (31 %) – вперше виявлені пацієнти, середній вік (45 ± 15) роки. Захворюваність у цей період склала 7 випадків на 100 тис. населення. Загальний показник поширеності становив 121 випадок на 100 тис. населення, поширеність активного саркоїдозу склала 44 на 100 тис. населення, а кількість хворих, які потребували госпіталізації – 16 випадків на 100 тис. населення. Найвищі показники фіксувались серед працівників металургійної промисловості, повітряного транспорту та сільського господарства [176]. 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 в сусідніх країнах, що, на думку авторів, може бути пов'язано з особливостями клімату в передгірній місцевості, а також впливом окремих інгредієнтів сільськогосподарського виробництва [135].

З 1996 по 2005 рік у Республіці Ірландія в середньому виявляли 990 випадків саркоїдозу на рік, а в Північній Ірландії – 186 випадків на рік. Середній показник поширеності в країні коливався від 11,6 до 38,7 випадків на 100 тис. населення. Найвищий показник поширеності – 44,9 випадків на 100 тис. населення зареєстровано у північно-західній частині Республіки Ірландія. Пік поширеності відзначали у 1999–2000 роках у західному регіоні країни, там показник становив 96,6 на 100 тис. населення [182].

Проведений у 1997–2002 рр. аналіз звернень громадян Хорватії показав, що захворюваність у різних регіонах країни становила від 2,5 до 8,1 на 100 тис. населення. Найвищі показники зафіксовано в регіонах з континентальним кліматом. Співвідношення жінок та чоловіків 1,4:1. Пік захворюваності припадав

на вік 20–39 років. Середній показник захворюваності у жінок становив 4,5 на 100 тис. населення, а у чоловіків 3,7 на 100 тис. населення [104].

У 1998 році в Італії створено реєстр ідіопатичних захворювань легень. У 2000 році реєстр налічував 1382 випадки ІЗЛ у 15 регіонах країни. Найчастіше діагностували ідіопатичний легеневий фіброз – 37,6 % та саркоїдоз – 29,6 % [103]. Станом на 2005 рік у реєстр потрапило 3152 пацієнти у 20 регіонах країни. Найбільшу кількість хворих – 2343 (75 %) – зафіксовано у північних регіонах країни. З них 1063 випадки – пацієнти з саркоїдозом. В поле зору лікарів провінції Парма у 2000–2013 роках потрапило 223 пацієнти, 130 жінок – 58,3 % та 93 чоловіки – 41,7 %. Середній вік хворих – 50,6 років. 93 % пацієнтів – світлошкірі. В середньому показник поширеності склав 49 випадків на 100 тис. населення, та коливався від 196 випадків у гірських регіонах до 25 випадків на 100 тис. населення у низинних регіонах провінції [117].

На III міжнародному конгресі по саркоїдозу в Стокгольмі у 1963 році повідомлялись, що найрідше в Європі саркоїдоз зустрічається в Португалії та Іспанії. Так, приміром, в Португалії захворюваність складала 0,2 на 100 тис. населення [105, 121].

В Іспанії висока частота гострої форми саркоїдозу – синдрому Лефгрена (підвищення температури тіла, артралгії, вузлова еритема, лімфаденопатія середостіння) – близько 48 %. За даними скринінгових рентгенологічних обстежень у 1969 році показник захворюваності становив всього 0,04 на 100 тис. населення. В регіоні Леон проведено аналіз епідеміологічної ситуації в 1993–2001 роках, захворюваність склала 1,4 на 100 тис. населення [105]. В 1990–2014 роках спостерігалось 175 пацієнтів (110 жінок та 65 чоловіків) в Барселоні. Середній вік пацієнтів ($47,31 \pm 15,46$) років. Серед позалегенових уражень найчастіше реєстрували саркоїдоз шкіри та опорно-рухового апарату, найрідше – саркоїдоз нирок [121].

В 2004 році в Греції проведено масштабне епідеміологічне дослідження, яке охопило 60 % населення країни. За рік виявлено 967 випадків ідіопатичних захворювань легень. Співвідношення чоловіків та жінок 1:1,15. У структурі

патологій переважав саркоїдоз (34,1 %) та ідіопатичний легеневий фіброз (19,5 %). У середньому захворюваність на ІЗЛ склала 4,6 нових випадки на 100 тис. населення, а поширеність – 17,3 на 100 тис. населення [163].

Про перший випадок саркоїдозу в Туреччині повідомляв Аккаунак у 1953 році. По узагальнених даних 29 публікацій пульмонологів Туреччини у період із 1954 по 2000 рік у країні описано 1327 випадків саркоїдозу. В більшості пацієнтів на момент встановлення діагнозу була I або II стадія захворювання. У 137 пацієнтів спостерігалась нодозна еритема [151]. Demirkok та співавтори звітували про 278 пацієнтів у період із 1966 по 2004 роки. Наймасштабніше епідеміологічне дослідження проведено в Туреччині в 2004–2006 роках, участь в якому прийняло 25 науковців із 6 регіонів країни. Всього за 2 роки виявлено 293 нових випадки саркоїдозу (198 жінок та 95 чоловіків), середній вік серед жінок складав – (48 ± 13) роки, а серед чоловіків – (38 ± 12) роки. Найрідше саркоїдоз зустрічався у віці старше 70 років. За їхніми підрахунками показник захворюваності в країні склав 4,0 на 100 тис. населення. Зареєстровано 3 випадки сімейного саркоїдозу в родичів першої лінії. Не встановлено зв'язку саркоїдозу з професійним фактором, оскільки 50 % пацієнтів були непрацюючими жінками [180].

Рідко саркоїдоз зустрічається в Китаї, Індії, Австралії, Новій Зеландії та країнах Східної Азії та Південної Америки [152, 192].

В Філіппінах про перший випадок саркоїдозу серед китайської популяції повідомлялось у 1954 році [188].

В Сингапурі в період з 1998 по 2004 роки виявлено всього 59 хворих на саркоїдоз. Показник захворюваності в цій країні склав 0,56 на 100 тис. населення. Пік захворюваності припадав на вік 30–39 та 50–59 років. В структурі хворих переважали пацієнти з 0 та I рентгенологічною стадією захворювання – 74,4 % [108].

За результатами проведеного ретроспективного дослідження в Тайвані в період із 1960 по 1995 роки діагностовано 38 випадків саркоїдозу. Захворюваність склала: 0,0025 на 100 тис. населення у 1960 році, 0,004 у 1980 році та 0,027 в 1990–1995 роках [188]. В 1988-2002 роках у Chang Gung Memorial Hospital,

Південний Тайвань, зареєстровано всього 12 пацієнтів із саркоїдозом, 3 жінки та 8 чоловіків [222].

Про перший випадок саркоїдозу серед громадян Китаю повідомлялось у 1964 році. В 1992р. повідомлялось про 64 нових випадки саркоїдозу в 17 лікарнях Китаю. Проте вчені із США, пов'язують такі низькі показники з гіподіагностикою та, характерним для цієї популяції, безсимптомним перебігом захворювання, оскільки лише в одній із клінік Нью-Йорка за 11,5 років спостерігалось 7 пацієнтів, емігрантів із Китаю [207].

В Японії також зафіксовано невисокий рівень поширеності саркоїдозу. В 1972–1984 роках захворюваність коливалась у межах 1,2 на 100 тис. населення у чоловіків та 1,4 на 100 тис. населення у жінок. Станом на 2004 рік показник захворюваності складав 1,01 на 100 тис. населення (0,73 серед чоловіків та 1,28 серед жінок). Чоловіки частіше хворіли у віці 20–34 роки, а жінки – 50-60 років. Серед позалегеневих проявів переважали зміни з боку очей (54,8 %), шкіри (35,4 %) та серця (23,0 %) [170, 177].

В сучасній літературі зустрічаються лише одиничні публікації про ситуацію із саркоїдозом на території Саудівської Аравії. За 11-річний період (1998–2008 роки) в головному госпіталі західного регіону країни зареєстровано всього 69 випадків саркоїдозу. Поширеність склала близько 13 на 100 тис. населення [106].

В 2003–2008 роках під наглядом пульмонологів у Пакистані перебувало 47 пацієнтів із саркоїдозом, середній вік ($42,0 \pm 12,7$) років. В структурі хворих переважали жінки – 55 %. Лише 10 % пацієнтів мали безсимптомний перебіг. Найчастіше виявляли пацієнтів із II стадією захворювання (53 %), дещо рідше з I стадією – 36,2 %, а з III стадією лише 10 %. Не зареєстровано жодного пацієнта з IV стадією захворювання [152].

В Південній Бразилії, м. Порто Алегро, Hospital Santa Casa, проведено ретроспективне дослідження, за даними якого, у період із 1990 по 2003 роки зареєстровано 92 випадки саркоїдозу (42 % чоловіки та 58 % жінки) [130]. Середній вік складав ($41,8 \pm 14,1$) років, 87 % пацієнтів у віці 20–60 років. У 12 % пацієнтів спостерігався безсимптомний перебіг, у 18 % пацієнтів були скарги

характерні для саркоїдозу органів дихання, у 22 % були тільки позалегеневі прояви, у 48 % були присутні як легеневі, так і позалегеневі прояви. У 30 % пацієнтів була I рентгенологічна стадія, у 48 % – II стадія, а у 22 % – III стадія захворювання. В Ріо-де-Жанейро, Pedro Ernesto University Hospital, звітували про 100 обстежених пацієнтів у 2008–2012 роках. В структурі хворих переважали жінки (56 %), у яких спостерігалось 2 піки захворюваності: 35–40 років та старші 55 років. Рентгенологічна картина: 15 % пацієнтів – стадія 0; 19 % – I стадія; 43 % – II стадія; 20 % – III стадія; 3 % – IV стадія захворювання [169].

Вперше діагноз саркоїдозу в Уругваї встановлено у 1939 році. В 1949–1956 роках повідомлялось про 31 випадок саркоїдозу. За даними реєстру Hospital de Clinicas “Dr. Manuel Quintela” серед 50 тис. пацієнтів хворі з саркоїдозом складають 0,06 % [192].

За даними госпіталю Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Мехіко, в поле зору лікарів із 1989 по 2012 рік потрапив лише 21 пацієнт із саркоїдозом. Переважали жінки – 52 % (11 пацієток). Середній вік пацієнтів – 31 рік. У 66,6 % випадків у процес втягнуті легені, 42,8 % - шкіра, 23,4 % – спинний мозок, периферійні лімфатичні вузли, печінка або очі – в 19 % пацієнтів. У 29 % пацієнтів діагностовано гострий дебют захворювання – синдром Лефгрена [125].

В сучасній літературі практично відсутні дані стосовно епідеміологічної ситуації в Аргентині. В Буенос-Айресі, Hospital Universitario de la Fundación Favaloro, в 1993–2008 роках обстежено 26 пацієнтів із саркоїдозом. Середній вік пацієнтів складав $(42,6 \pm 12,7)$ років. Серед хворих переважали жінки – 53,8 %. У 88,4 % пацієнтів спостерігались легеневі прояви, у 30,7 % були позалегеневі ураження. Найчастіше діагностували II стадію захворювання – 34,7 % випадків, а I стадія, на відміну від інших міжнародних досліджень, зустрічалась лише у 3,8 % випадків. У 56,5 % хворих спостерігали зниження DLCO. У 37,4 % пацієнтів була легенева гіпертензія. На протязі (98 ± 73) місяців внаслідок прогресуючої серцево-легеневої недостатності померло 3 пацієнти, яким було діагностовано кардіосаркоїдоз [145].

Перші, в Республіці Білорусь, епідеміологічні дослідження саркоїдозу показали, що захворюваність із 1965 по 1977 рік зросла в 21,7 рази і становила 1,3 на 100 тис. населення. За даними інших авторів захворюваність у Білорусії у 80–90 роках зросла в більш як 3 рази в порівнянні з 1975 роком, що пов'язують із вдосконаленням діагностики саркоїдозу. В 2001 році зафіксовано захворюваність на рівні 3,5–4,3 на 100 тис. населення, а поширеність складала 38,0 на 100 тис. населення. Поширеність саркоїдозу в Республіці Білорусь в 2002 році становила 36,1 на 100 тис. населення, для порівняння, в 1997 році цей показник становив 28,7. Аналіз захворюваності показав, що в 2,5–3 рази частіше хворіє міське населення. В 2004 році кількість нових випадків зросла до 6,0 на 100 тис. населення, що свідчить про зростання захворюваності у порівнянні з 1977 р. у 4,5 рази, а це означає, що середньорічний темп росту складав 17,1 % [7, 9]. Загальна кількість хворих у 2004 році дещо знизилась, показник поширеності склав 32,1 на 100 тис. населення, що пов'язують із виключенням із обліку пацієнтів, у яких не було реактивації процесу на протязі 5 років. Встановлено, що серед вперше виявлених хворих 1,1–2,6 % мають стійку втрату працездатності та стають інвалідами [8].

У 80-х роках ХХ століття у Польщі фіксувались одні з найнижчих показників захворюваності в Європі (1,26 на 100 тис. населення), що більшість вчених пов'язують із гіподіагностикою. На даний час, цей показник становить близько 10 на 100 тис. населення. У результаті проведеного епідеміологічного дослідження в Сілезії (Південно-Західна Польща) встановлено: показник захворюваності на протязі 5 років (2006–2010 роки) коливався в межах 3,8 – 4,5 на 100 тис. населення. В структурі хворих у Сілезькому воєводстві переважали чоловіки, рівень захворюваності серед яких коливався в межах 3,2 – 5,0 на 100 тис. населення, а пік захворюваності припадав на 25–34 роки. Серед жінок переважали пацієнтки старше 50 років. В техногенно обтяжених гірничовидобувних районах Сілезії (Żywiec, Gliwice, Częstochowa and Bielsko Biala) показник захворюваності практично в 1,5 рази перевищував середній по регіону і становив 6,5 на 100 тис. населення [166].

В Чехословачинні в 1974 році захворюваність на саркоїдоз коливалась у межах 2,0 – 6,1 випадків на 100 тис. населення, хоча й були окремі регіони, де дана патологія не діагностувалась взагалі. В Західній Словачії на основі проведених скринінгових рентгенологічних обстежень населення сільськогосподарських регіонів у 1963–1970 роках встановлено, що захворюваність складала 1,0 на 100 тис. населення, а поширеність 9,6 на 100 тис. населення [223].

У 1950 році в Румунії розпочато масштабне епідеміологічне дослідження в північно-західному регіоні країни. До 1974 року зареєстровано 162 випадки саркоїдозу. Захворюваність склала 3,3 на 100 тис. населення. Популяція характеризувалась високою частотою позалегеневих проявів (42,7 %) [195].

Перші випадки саркоїдозу в Угорщині зареєстровані в 1951–1956 роках у пацієнтів з нодозною еритемою. З 1956 по 1962 рік на кафедрі фтизіатрії медичного університету Дебрецена та у протитуберкульозному диспансері проведено перше епідеміологічне дослідження. В цей період у поле зору лікарів потрапило 71 пацієнт з саркоїдозом легень та 4 пацієнта з ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. В кінці XX століття рівень захворюваності складав близько 4,3 випадків на 100 тис. населення [173].

В 1958 році латвійські лікарі повідомили про перший випадок саркоїдозу в Прибалтиці. До 1999 року всього було зареєстровано 2750 випадків. У країні спостерігаються хвилеподібні зміни захворюваності: стрімке зростання показника від 0,3 в 1958–1965 роках до 4,7 на 100 тис. населення в 1977–1986 роках; з 1987 по 1992 рік показник знизився до 3,2 на 100 тис. населення; в 1993–1999 роках він вже складав 2,2 на 100 тис. населення, а в 2000 році стабілізувався на рівні 2,5 на 100 тис. населення. На особливу увагу заслуговує той факт, що провівши паралелі з епідеміологією туберкульозу, захворюваність якого з 1987 по 1999 рр. зросла від 28,3 до 58,5 на 100 тис. населення, вчені відкинули теорію про спільне етіологічне походження цих захворювань [119].

Стосовно Литви в сучасній літературі практично відсутні дані щодо поширеності саркоїдозу. Спираючись на праці Gaidamoniene D. та співавторів

(2002 рік), захворюваність у 1970–1971 роках становила 2,4 на 100 тис. населення, а до 1979 року цей показник зріс до 5,4 на 100 тис. населення [223].

В Росії дані щодо захворюваності та поширеності саркоїдозу різняться в окремих регіонах країни [84]. В Москві в період із 1961 по 1971 рік захворюваність коливалась у межах 0,9 – 1,1 на 100 тис. населення, в 1995–1996 роках показник становив 3,3 на 100 тис. населення, а в 2000–2001 роках зріс до 4,8 на 100 тис. населення. В Санкт-Петербурзі даний показник в аналогічний період часу складав 2,0 – 2,3 на 100 тис. населення, а в 1998–2008 роках відзначено зростання захворюваності з 2,6 до 3,9 на 100 тис. населення, поширеність коливалась у межах 16,5 – 21,5 на 100 тис. населення. Одні з найвищих показників захворюваності в Росії зафіксовано в Омську, де показник захворюваності в 2003–2010 роках зріс від 4,1 до 18,9 на 100 тис. населення [61]. В Челябінській області вчені відмічали залежність захворюваності від природно-географічних умов: так в гірських районах показник становив 3,9 на 100 тис. населення, а в степових – 0,9 на 100 тис. населення. За період із 1991 по 1999 рік у Воронежі спостерігалось зниження захворюваності з 4,9 на 100 тис. населення до 2,0 на 100 тис. населення. У 1980–1995 роках у Смоленській області відмічено зростання захворюваності у 2,2 рази, з 1,35 на 100 тис. населення до 2,96 на 100 тис. населення відповідно [66].

У Республіці Татарстан проведено ретроспективне епідеміологічне дослідження в період із 1969 по 2015 рік, і з послідуочим створенням єдиного реєстру хворих. Станом на 31 грудня 2014 року захворюваність становила – 2,7 на 100 тис. населення, а поширеність – 51,4 на 100 тис. населення. В популяції хворих переважали жінки – 71,1 %, проте слід відмітити тенденцію до зниження захворюваності серед жінок, так у 1994 році – в структурі хворих жінки становили 79,6 %, а в 2014р. – 63,8 %. Серед вперше виявлених хворих переважали пацієнти з I стадією захворювання – 47,2 %. В 3,8 % випадків діагностовано позалегеневі прояви саркоїдозу: саркоїдоз шкіри, увеїт, нейросаркоїдоз [18, 20].

Практично єдиними фундаментальними дослідженнями проблеми саркоїдозу на теренах України являються роботи професора Гаврисюка В.К. та співавторів

(2013 рік), в яких висвітлено загальнодержавну та, частково, регіональну епідеміологію захворювання, структуру хворих, основні методики діагностики, проаналізовано наслідки лікування та головні помилки при призначенні терапії [30].

Щорічно в Україні реєструється більше 700 нових випадків саркоїдозу, а кількість хворих із активним процесом перевищує 2500. Приблизно в 5–7 % випадків захворювання набуває безперервного рецидивуючого характеру і завершується поширеним пневмосклерозом, що, в наслідку, призводить до важкої дихальної недостатності [30].

На основі проведеного порівняльного вивчення захворюваності і розповсюдженості саркоїдозу органів дихання в південному (АР Крим) та північному (Житомирська область) регіонах України за даними звернень та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження у 2011 році було встановлено: в АР Крим показник захворюваності становив 1,08 на 100 тис. дорослого населення, показник розповсюдженості — 4,59 на 100 тис.. В Житомирській області показник захворюваності (2,62 на 100 тис.) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 рази. Розповсюдженість (7,86 на 100 тис.) була вищою, ніж в АР Крим, в 1,7 рази. Враховуючи, що кліматичний фактор в розвитку саркоїдозу являється одним із ключових, зроблено висновок що захворюваність в Україні коливається в межах від 1,1 до 2,6 випадків на 100 тис. населення, а розповсюдженість – від 4,6 до 7,9 випадків на 100 тис. населення [30].

При проведенні аналізу амбулаторних карт та історій хвороб 1776 пацієнтів, скерованих в ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського» в 2008–2012 роках, встановлено, що в структурі хворих переважають жінки (56,5 %). Чоловіки (43,5 %) частіше хворіють у віці від 20 до 39 років, а серед жінок пік захворюваності зафіксовано у старшому віці – від 40 до 59 років. Випадків дитячого саркоїдозу не зареєстровано, а серед підлітків у віці 14–17 років зафіксовано 9 випадків – 0,5 % від загальної кількості обстежених хворих. Низький рівень захворюваності також відмічено серед осіб у віці 18–20 років та у людей старше 60 років [37].

Також було оцінено структуру хворих на саркоїдоз у залежності від перебігу захворювання та по рентгенологічних стадіях. Гостра форма саркоїдозу органів дихання (синдром Лефгрена) спостерігалась у 8,3 % пацієнтів, хронічна – у 91,7 % випадків. Враховуючи рентгенологічну картину розподіл хворих був наступним: I стадія (двостороння лімфаденопатія коренів легень) – 41,6 %; II стадія (двостороння лімфаденопатія коренів легень плюс інфільтрація легень) – 43,7 %; III стадія (тільки інфільтрація легень) – 9,9 %; IV стадія (фіброз легень) – 4,8 %. Потрібно відмітити, що практично у 60 % хворих наявне ураження паренхіми легень (II-IV стадії захворювання), що є основою розвитку порушення процесів газообміну [35].

Аналіз наслідків лікування показав, що найбільша частота незадовільних результатів спостерігається у хворих із III стадією захворювання. Це пов'язано з несвоєчасним призначенням специфічної терапії, виставленням помилкового діагнозу дисемінованого туберкульозу, невідповідності якості терапії сучасним стандартам (ГКС призначені в недостатній дозі, використання в якості стартової терапії хлорохіну без використання ГКС, пацієнтам із резистентністю до ГКС не призначають препарати другої лінії) [26].

За результатами проведеного ретроспективного дослідження в Харківській медичній академії післядипломної освіти встановлено, що захворюваність у Харкові в 2010 році склала 7 на 100 тис. населення, а поширеність – 20 на 100 тис. населення. Серед хворих переважали жінки – 64 %. Вік – від 22 до 70 років, більшість (94 %) – до 50 років. 30 % хворих не працюючі. 86 % хворих ніколи не курили, 8 % припинили куріння за 5–6 років до початку захворювання. У 1/3 хворих зміни виявлені при профогляді. У 32 % пацієнтів захворювання протікало безсимптомно, у 48 % хворих початок захворювання був поступовим, а у 20 % – гострим (у всіх був синдром Лефгрена). Основні скарги – кашель (20 % хворих) та задишка (у 56 % хворих). У 30 % відсотків пацієнтів відмічалось ожиріння різного ступеня. Серед екстрапульмональних проявів переважало ураження периферійних лімфатичних вузлів (12 % хворих), у 8 % пацієнтів спостерігали саркоїдне ураження шкіри у вигляді папул, бляшок, підшкірних вузликів [67].

У Харківському національному медичному університеті проведено обстеження працівників машинобудівних підприємств, які мають постійний контакт із промисловим пилом та аерозолями, та були скеровані в установу з підозрою на професійне захворювання. Діагноз саркоїдозу виставлено 17 пацієнтам, у 8 з них захворювання виникло на фоні силікозу. Вчені продемонстрували необхідність пошуку екстрапульмональних проявів саркоїдозу для проведення диференційної діагностики з пневмоконіозами [50].

Підсумовуючи вище сказане, необхідно відмітити, що об'єктивна оцінка поширеності саркоїдозу становить труднощі, оскільки в різних країнах по різному відносяться до спостереження за хворими: в одних країнах їх знімають із обліку через 3 роки після досягнення ремісії, в інших – такі хворі знаходяться під наглядом позитивно; в одних випадках постановка діагнозу базується на сукупності клініко-рентгнологічних та лабораторних даних, а в інших у статистику включають тільки гістологічно верифіковані випадки.

Показники захворюваності та/або поширеності саркоїдозу залежать від методик отримання й обробки статистичних даних на державному рівні, а зокрема: доступності медичної допомоги для громадян; охопленості населення скринінговими рентгнологічними оглядами; створення національних реєстрів та баз даних; анкетування та опитування населення в національному масштабі; аналізів даних із реєстрів автопсії.

Та все ж в останні роки, значно зросла кількість робіт присвячених проблемам поширеності та захворюваності на дану патологію. Для отримання об'єктивних даних щодо епідеміологічної ситуації в деяких країнах світу створюються спеціальні національні реєстри. В Румунії створено два пілотні центри для реєстру хворих, а також розпочато перегляд критеріїв включення, доопрацювання рекомендацій щодо діагностики та лікування, створення сайту реєстра, що в подальшому дасть можливість впровадити такі центри по всій країні та створити єдиний національний реєстр[195].

В 15 регіонах Італії у 1998–2005 роках лікарі проводили реєстрацію та статистичний аналіз всіх випадків ідіопатичних захворювань легень, із метою

оцінки реальної епідеміологічної картини саркоїдозу та інших легеневих патологій нез'ясованої етіології в країні.

Масштабні епідеміологічні дослідження, які проводяться на протязі останніх років не демонструють реальної картини, та все ж свідчать про те, що саркоїдоз давно перестав бути рідкісним захворюванням [161]. В Україні питання саркоїдозу вивчалось в північних, південних та східних областях, проте відсутні дані щодо епідеміологічних особливостей даної патології в Західному регіоні держави.

1.2. Етіологічні та імунологічні аспекти саркоїдозу.

За більш як сторічну історію вивчення, незважаючи на бурхливий розвиток медицини та впровадження молекулярно-біологічних методів досліджень у клінічну практику, саркоїдоз до тепер залишається захворюванням з невстановленою етіологією. Гранулематозне запалення в легенях може виникнути з багатьох причин. Серед них виділяють три провідні: інфекційні агенти, фактори рослинного і тваринного походження та метали. Крім цього, існує група гранулематозів нез'ясованої етіології, до них і відноситься саркоїдоз [198, 212].

До середини XX століття більшість вчених розцінювали цю патологію як один із видів туберкульозу, і тільки в 50–70 роках науковці почали розглядати саркоїдоз, як окрему нозологічну форму, викликану невідомим агентом. Більшість вчених припускає, що особлива імунна відповідь, що проявляється як саркоїдоз, виникає внаслідок комплексного дії генетичних факторів, впливу навколишнього середовища та інфекційних агентів. У зв'язку з цим існує ряд гіпотез, але жодна з них не є загальною припущеною і не дає чіткого етіологічного розуміння даної патології [109].

Таким чином, ймовірні етіологічні фактори саркоїдозу можна розділити на 3 групи: інфекційні, неінфекційні (вплив навколишнього середовища) та генетичні [23, 212].

Великий вклад у вивчення етіопатогенезу саркоїдозу зробили генетики. Перші випадки сімейного саркоїдозу описані в 1920-х роках. Багато робіт присвячені вивченню сімейного саркоїдозу, як доказу генетичної етіології захворювання. Встановлено, що в Німеччині сімейний саркоїдоз становив 7,5 %, в Японії – 2,9–4,3 %, у Великобританії – 1,7 %, в Фінляндії – 3,6–4,7 %, в Ірландії – 9,6 %, в Нідерландах – 16,3 %, серед афроамериканців – 17 % випадків [187, 200].

За даними S. Dubrey та співавторів (2014 рік), серед найбільш ймовірних спадкових факторів виділяють: локуси хромосом, які відповідають за лейкоцитарні антигени головного комплексу гістосумісності людини (HLA); поліморфізм генів фактора некрозу пухлин – TNF-альфа; поліморфізм гена ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ); поліморфізм генів рецепторів до вітаміну D (VDR) [138].

У якості можливих причин розвитку саркоїдозу розглядають багато інфекційних та неінфекційних тригерів. Всі вони не заперечують того, що це захворювання виникає внаслідок гіперреакції клітинного імунітету на певний клас антигенів [23].

В останніх міжнародних погоджувальних документах відмічається, що саркоїдна гранульома формується у відповідь на персистуючий антигенний стимул, який індукує локальну імунну відповідь Th-1 типу. Внаслідок хронічної стимуляції макрофаги продукують медіатори запалення локально, що сприяє накопиченню Th1-клітин у місці запалення і розвитку гранульоми [109, 137].

Гранулематозний характер запальної відповіді при саркоїдозі говорить про те, що інфекція може грати певну роль у патогенезі цього захворювання [23, 212]. Серед інфекційних гіпотез найбільше число робіт присвячено мікобактеріям. Часто потенційним етіологічним фактором, який впливає на імунну реактивність організму називають типові та атипові мікобактерії – *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* та *M. paratuberculosis*. Причина багатьох досліджень ролі мікобактерій – схожість патогістологічної картини. Деяким вченим вдалось виділити атипові форми мікобактерії із саркоїдної гранульоми, проте у таких пацієнтів не спостерігалось продукції нейтралізуючих антифагових антитіл [174].

Проте, проведені епідеміологічні дослідження так і не змогли кінцево підтвердити наявність зв'язку між саркоїдозом і туберкульозом [203].

В мультицентровому контрольованому дослідженні ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) проводилось дослідження зразків крові на наявність мікобактерій із ознаками дефіциту клітинної стінки. Як показав аналіз, тільки у 38 % хворих із активним саркоїдозом у посіві крові було виявлені такі штами бактерій, у групі контролю показник не перевищував 41 %. Отож, дане дослідження також не змогло підтвердити етіологічну роль мікобактерій у розвитку саркоїдозу [123].

На думку О.А. Візеля, проти мікобактеріальної етіології саркоїдозу також свідчать наступні факти [16, 23]:

–протитуберкульозні препарати не демонструють ефетивності при лікуванні саркоїдозу, а іноді, навіть мають негативний вплив на подальший перебіг захворювання;

–«золотий стандарт» лікування саркоїдозу – преднізолон – використання якого при туберкульозі привело б до згубних наслідків.

Відомо ряд робіт присвячених іншим інфекційним тригерам, котрі здатні здійснювати постійну антигенну стимуляцію. Деякі вчені робили спроби довести роль хламідій, борелій, пропіонокислих бактерій, *Helicobacter pylori*, рикетсій у розвитку саркоїдозу. Проте, поява методів ідентифікації мікробних ДНК та РНК у тканинах таки спростували дане інфекційне походження саркоїдозу [202].

В 2002 р. Нільсон та співавтори опублікували статтю, в якій пов'язали етіологію саркоїдозу з рикетсіями. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в зразках, отриманих при аутопсії двох пацієнтів із саркоїдозом, ідентифікували генетичний матеріал *Rickettsia helvetica*. Проте, в подальших дослідженнях, у зразках сироватки крові 20 пацієнтів із гістологічно верифікованим діагнозом, не виявлено титру антитіл імуноглобуліну G до рикетсій. Таким чином, було спростовано роль і цих мікроорганізмів у розвитку саркоїдозу [184].

Описані випадки передачі саркоїдозу від донора до реципієнта при пересадженні різних органів і стовбурових клітин [187, 200].

Як ми бачимо, патогенез саркоїдозу дискутується і до сьогодні, залишається вивченим не повністю, проте наявні дані свідчать, що розвиток захворювання схожий з іншими гранулематозними захворюваннями, етіологічні чинники яких теж залишаються невідомими.

Основа імунопатогенезу саркоїдозу органів дихання – реакція гіперчутливості сповільненого типу [178]. Розвиток при саркоїдозі гранульом імунного типу (як наслідок дисбалансу субпопуляцій імунорегуляторних клітин і ослаблення Т-клітинної ланки імунітету) свідчить на користь припущення, що дана патологія є результатом імунологічних порушень внаслідок впливу на організм різних факторів екзогенного походження, що змінюють імунний статус, або є результатом уже первинно зміненого імунного статусу [114, 153].

Початковим етапом, який із часом призводить до пошкодження паренхіми легень, є скупчення запальних та імунних клітин в органах і тканинах. У легенях ключова роль відводиться альвеолярним макрофагам, які беруть участь як в індуктивній, так і в ефекторній фазі імунної відповіді [45, 34, 178].

Хемокіни та цитокіни є важливими компонентами патогенезу при саркоїдозі, саме ці медіатори призводять до альвеоліту, формування гранульом та ураження тканин [150].

Альвеолярні макрофаги є головним клітинним джерелом TNF- α , продукують фактор росту, що стимулює проліферацію міофібробластів, фібробластів і В-лімфоцитів, а також IL-1, що привертає в осередок запалення Т-лімфоцити. Активація Т-хелперів є обов'язковою умовою формування гранульом, оскільки вони відіграють ключову роль у патофізіології саркоїдозу [101].

У свою чергу, Т-лімфоцити, а саме Th1-клітини, продукують IL-2, який активує диференціювання ефекторних клітин, стимулює виділення фактору позитивного хемотаксису моноцитів та проліферацію Т-клітин, що у наслідку інфільтрують паренхіму легень, лімфатичних вузлів та інших уражених саркоїдозом тканин [137, 205].

IL-2 – потужний індуктор проліферації Т-клітин та синтезу IFN- γ , відіграє ключову роль в імунній відповіді при саркоїдозі. Окрім цього, на думку деяких

вчених, підвищення рівнів IL-2 та IFN- α (цитокін, який сприяє Th1 відповіді) в бронхоальвеолярному вмісті може бути раннім предиктором активації запального процесу та свідчити на користь прогресування процесу при саркоїдозі [153]. В світовій літературі представлено ряд робіт, у яких продемонстровано чітку кореляцію між концентрацією розчинного рецептора IL-2 та Т-хелперів. Підвищення рівня розчинного рецептора IL-2 в сироватці периферійної крові є маркером активності у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання та екстраторакальними ураженнями (окрім синдрому Лефгрена) [148, 149, 213].

IL-1, який синтезується активованими макрофагами, також здатний стимулювати Т-лімфоцити, що внаслідку призводить до постійної стимуляції імунної запальної реакції [226].

Підвищене вивільнення цитокінів, що утворюються в макрофагах (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α), і хемокінів (MIP- α , IL-16) сприяє утворенню саркоїдозної гранульоми й ураженню легень. Підвищена продукція макрофагами фіброгенних цитокінів (TGF- α і пов'язані з ним цитокіни, PDGF і IGF-1) призводить до розвитку фіброзу [210].

TNF- α – неспецифічний, проте потужний прозапальний цитокін, який синтезує великий спектр імунних клітин [46]. На думку вчених, TNF- α ключовий цитокін, що бере участь у формуванні гранульоми при саркоїдозі. Він індукує синтез IL-1 та IL-6, сприяє збільшенню рухливості лейкоцитів, проникності судин мікроциркуляторного русла та інтенсифікації апоптозу [225]. Японські вчені продемонстрували, що TNF- α відповідає за підвищену експресію адгезивних молекул-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1 або ICAM-1) на альвеолярних макрофагах, а утворення запальних гранульом пов'язано з агрегацією макрофагів. Пригнічення синтезу TNF- α знижує здатність утворення гранульом [177].

Морфологічно саркоїдоз проявляється Т-лімфоцитарно-моноцитарною інфільтрацією з формуванням неказеозних гранульом в уражених органах. Саркоїдна гранульома складається з епітеліоїдно-клітинних гістіоцитів, багатоядерних гігантських клітин Пірогова-Лангханса та Т-лімфоцитів по

периферії. В центрі гранульоми розміщуються Т-хелпери, а по периферії –Т-кіллери [122].

Процес формування саркоїдної гранульоми можна схематично поділити на 3 етапи [122]:

- 1) активація Th-1антигенпрезентуючими макрофагами;
- 2) вивільнення цитокінів із різноманітними та перехресними функціями;
- 3) накопичення імунокомпетентних клітин у вогнищах запалення в уражених органах.

Реалізація імунних зсувів при саркоїдозі на органному рівні призводить до формування трьох взаємопов'язаних (хоча і не обов'язкових для конкретного хворого) стадій: альвеоліт (лімфоцитарна інфільтрація) – гранулематоз (епітеліоїдно-клітинна гранульома) – фіброз.

Як бачимо, етіологічні чинники та патогенетичні ланки саркоїдозу залишаються не до кінця зрозумілими, що унеможлиблює розробку адекватних методів лікування даної патології. Вивчення патогенетичних особливостей захворювання на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії за допомогою сучасних лабораторно-інструментальних методів діагностики, безсумнівно, дасть можливість знайти чіткі критерії активності запального процесу, формувати обґрунтований прогноз і підбирати адекватну випереджувальну лікувальну тактику для кожного пацієнта індивідуально.

1.3. Діагностика, формування прогнозу, оцінка активності запального процесу та вибір тактики ведення хворих із саркоїдозом органів дихання

У зв'язку з труднощами у постановці діагнозу саркоїдозу органів дихання, вирішальна роль в його діагностиці належить методам медичної візуалізації, які включають в себе традиційні рентгенологічні методики, мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки, а також гістологічній верифікації діагнозу [13, 54].

Діагноз ґрунтується на таких критеріях [52]:

- 1) сумісна клінічна та рентгенологічна картина відповідає діагнозу саркоїдоз;
- 2) гістологічне підтвердження наявності неказеозних епітеліоїдно-клітинних гранульом;
- 3) виключення інших причин медіастинальної лімфаденопатії і/або дисемінації в паренхімі легень.

Рентгенографія органів грудної клітки.

Традиційні рентгенологічні методи важливі при первинній діагностиці саркоїдозу органів дихання, усім пацієнтам проводиться оглядова рентгенографія в двох проекціях. На рентгенограмі хворого із саркоїдозом органів дихання виявляють симетричне збільшення лімфатичних вузлів коренів легень, а також паратрахеальних праворуч. Також може визначатися збільшення лімфатичних вузлів аортопульмональної групи. Одностороннє збільшення лімфатичних вузлів кореня легені виявляється менш ніж у 5 % випадків, що нерідко призводить до діагностичних помилок. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфатичних вузлів (за величиною, локалізацією, симетричністю) спостерігається приблизно в 10–18 % випадків [38, 39, 131].

Типовими рентгенологічними ознаками ураження паренхіми легень при саркоїдозі є ретикулярні, ретикуло-вузликові, або вогнищеві тіні [38, 39]. Рідше зустрічаються тіні зливного характеру, множинні, добре сформовані вузли, іноді спостерігаються ділянки «матового скла». Ознаки «стільникової легені», широкі септальні лінійні тіні зі зміною архітектури, ретракцією, формуються у термінальній стадії захворювання [85].

В даний час в клінічній практиці широко використовується класифікація саркоїдозу органів дихання, що розроблена саме на основі рентгенологічної картини (табл. 1.1) [82].

Таблиця 1.1

**Класифікація саркоїдозу органів дихання за даними рентгенографії
органів грудної порожнини**

Стадії	Характер змін
0	зміни на рентгенограмах відсутні.
I	двобічна прикоренева лімфаденопатія
II	двобічна прикоренева лімфаденопатія та зміни в легеневій паренхімі.
III	зміни в легеневій паренхімі без двобічної прикореневої лімфаденопатії
IV	фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «стільникової легені».

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини.

Найбільш точним і високоспецифічним методом для діагностики саркоїдозу органів дихання є комп'ютерна томографія органів грудної порожнини [27, 102, 171, 183, 193].

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити не тільки вогнищеву дисемінацію в легенях, а й установити типovu для саркоїдозу внутрішньочасточкову локалізацію вогнищ [120, 132, 171].

Прояви паренхіматозного ураження при саркоїдозі органів дихання на КТ ОГП залежать від стадії захворювання. Вузлики розміром від 2 мм до 1 см – найбільш поширена ознака ураження паренхіми. Ці вузлики є сукупністю гранульом з або без перибронхіального фіброзу. Вони зазвичай добре сформовані, мають нерівні краї і, як правило, розташовані вздовж великих і малих

бронховаскулярних пучків, меншою мірою субплеврально, у міжчасточкових перегородках, викликаючи нерівномірне «чоткоподібне» потовщення інтерстиціальних структур легенів [85, 102, 132].

Найбільш виражені зміни при саркоїдозі визначаються на рівні коренів легень: у задніх та передніх сегментах верхніх часток, у середній частці та язичкових сегментах, а також у верхівкових сегментах нижніх часток [120, 171, 186].

Менш поширеним проявом активного саркоїдозу при КТ ОГП є синдром «матового скла», який вкрай рідко візуалізується під час традиційного рентгенівського дослідження через недостатню роздільну здатність методу. В типових випадках відзначаються ділянки підвищення щільності легеневої тканини різної форми та розмірів, а їх локалізація не відрізняється від вогнищевої дисемінації [102, 132].

Великовогнищеві зміни в легенях виявляють порівняно рідко – близько 10% випадків. Великі вогнища, зазвичай, із чіткими контурами розташовуються уздовж листків костальної плеври, що зумовлює необхідність диференціювати їх із вторинним метастатичним ураженням легень [29, 120].

Ще однією формою ураження легень при саркоїдозі є інтерстиціальні зміни, які зустрічаються дуже рідко і є не типовим проявом даного захворювання [120, 183].

На КТ-томограмах спостерігається аналогічна неспецифічній інтерстиціальній пневмонії, ситоподібна деформація легеневого малюнка, зумовлена інфільтрацією інтерстиціальних структур легені [132, 183].

У пацієнтів із четвертою стадією саркоїдозу органів дихання формуються великі ділянки пневмосклерозу у вигляді зон ущільнення легеневої тканини з розширеними й деформованими повітряними просвітами бронхів, спостерігається фіброзна трансформація легеневої тканини, інтерстиціальний фіброз [49, 171].

Гуменюк Г. Л. та співавторами запропоновано методику оцінки ефективності лікування саркоїдозу органів дихання, який передбачає динамічне визначення

щільності легеневої тканини в одиницях Хаунсфілда під час проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки [36].

Фібробронхоскопія.

Згідно з уніфікованим протоколом ведення саркоїдозу [86], показаннями для проведення бронхоскопії у хворих на саркоїдоз є:

1. На першому візиті хворого на етапі верифікації діагнозу – наявність підстав, за даними клінічного обстеження та КТ ОГП високої роздільної здатності, для проведення диференційної діагностики з лімфаденопатією та / або легеневою дисемінацією іншого походження.

2. На другому візиті (через 3 місяці) – прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах.

Бронхоскопія дає можливість [86]:

– Оцінити наявність характерних для саркоїдозу змін на слизовій оболонці бронхів (виявляються в 30–70 % випадків у вигляді невеликих ущільнень із прилеглими ділянками розширених судин);

– Оцінити склад бронхоальвеолярного вмісту (збільшення вмісту лімфоцитів при гострій формі хвороби може досягати 35–40 %); підвищення співвідношення $CD4 + / CD8 +$ клітин $\geq 3,5$ (у здорових – 2: 1);

– Провести біопсію слизової оболонки бронхів з наступним цитологічним і / або гістологічним дослідженням (саркоїдні гранульоми розташовуються найчастіше субепітеліально).

Гістологічна верифікація саркоїдозу органів дихання.

На сьогодні значно зросли можливості комп'ютерної томографії, у зв'язку з чим звужено показання для проведення біопсії лімфатичних вузлів та легень при інтерстиціальних захворюваннях легень.

Згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.), трансбронхіальна або хірургічна біопсія легень або лімфатичних вузлів при підозрі на саркоїдоз органів дихання повинна проводитися в таких випадках [86]:

1.Наявність вагомих підстав, за даними КТ ОГП на першому візиті, для проведення диференційної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями (асиметричне збільшення медіастинальних лімфатичних вузлів, ознаки здавлення верхньої порожнистої вени, зміщення стравоходу, трахеї, бронхів та ін.).

2.Прогресування або відсутність ознак регресії патологічних змін у легенях після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

3.Екстрапульмональні ураження з локалізацією в шкірі і периферійних лімфатичних вузлах вимагають безумовного проведення біопсії.

Біопсію вузлової еритеми пацієнтам із синдромом Лефгрена не проводять, так як, її гістологічна картина демонструє неспецифічне запалення і васкуліт, а не гранульоми [160].

Основні види трансбронхіальної біопсії [40, 92]:

–Трансбронхіальна біопсія легень – виконується під час бронхоскопії спеціальними мікрощипцями, які просуваються в підплевральний простір під рентгенівським контролем або без такого, і там проводиться біопсія легеневої тканини. Як правило, проводять при наявності дисемінації в легеневій тканині.

–Класична трансбронхіальна голкова біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів –проводиться під час бронхоскопії спеціальними голками, місце пункції через стінку бронха і глибина проникнення вибираються заздалегідь, за даними комп'ютерної томографії. Проводиться тільки при значному збільшенні внутрішньогрудних лімфатичних вузлів певних груп.

–Ендоскопічна тонкоголкова пункція лімфатичних вузлів середостіння під контролем ендосонографії – здійснюється під час ендоскопії УЗД-бронхоскопом або УЗД-гастроскопії, спеціальними голками, «наведення на ціль» і сама пункція контролюються ультразвуковим скануванням. Застосовують тільки при збільшених внутрішньогрудних лімфатичних вузлах.

При саркоїдозі органів дихання використовують наступні види біопсій [40, 92]:

1) трансбронхіальна тонкогolkова аспіраційна біопсія під контролем ендобронхіальної сонографії (міжнародна аббревіатура - EBUS-TBNA). Здійснюється під час бронхоскопії УЗД-бронхоскопом.

2) тонкогolkова аспіраційна біопсія під контролем ендосонографії (міжнародна аббревіатура - EUS-FNA) (черезстравохідна з використанням ультразвукового гастроскопа). Здійснюється під час езофагоскопії УЗД-гастроскопії.

3) Тонкогolkова аспіраційна біопсія під контролем ендосонографії (міжнародна аббревіатура - EUS-b-FNA) (черезстравохідна з використанням ультразвукового бронхоскопу). Здійснюється під час езофагоскопії УЗД-бронхоскопом.

4) пряма біопсія слизової бронхів проводиться безпосередньо під час бронхоскопії. Застосовується тільки при наявності змін слизової, характерних для саркоїдозу.

5) Щіточкова біопсія слизової бронхів (браш-біопсія). Проводиться скарифікація і зняття шару слизової бронхів спеціальною щіткою. Застосовується тільки при наявності характерних для саркоїдозу змін слизової.

При гістологічному дослідженні біоптатів характерною патологічною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, неказеїфікована епітеліоїдно-клітинна гранульома. Епітеліоїдно-клітинна гранульома складається з високодиференційованих мононуклеарних (одноядерних) фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення, такі як астероїдні тільця і тільця Шаумана [48].

Порушення ФЗД і газообміну при саркоїдозі.

Обов'язковим і досить інформативним методом діагностики ФЗД у хворих на саркоїдоз органів дихання є спірометрія. У більшості випадків ступінь функціональних порушень залежать від стадії захворювання [44, 93]. У хворих з I стадією саркоїдозу показники ФЗД зазвичай не виходять за межі норми [93]. При прогресуванні захворювання виникають зміни, характерні для інтерстиціальних

уражень легень. У більшості хворих з прогресуючим саркоїдозом розвиваються рестриктивні порушення, однак ендобронхіально розташовані гранульоми можуть призводити до розвитку незворотньої бронхіальної обструкції. Рестриктивні зміни відзначаються приблизно у 20 % хворих [44, 172].

Другим важливим методом є вимірювання дифузійної здатності легень методом одиночного вдиху по оцінці ступеня поглинання окису вуглецю (DLco) [93].

З даними В.К. Гаврисяка, Г.Л. Гуменюк та співавторів порушення ФЗД та зниження DLCO спостерігається у понад 20% пацієнтів із ураженням легеневої паренхіми, а при IV стадії захворювання практично в усіх хворих спостерігаються зміни легеневої механіки або за рестриктивним, або за змішаним типом, поєднані зі значним або різким зниженням DLCO, розвитком гіпоксемії і гіперкапнії [33, 35].

1.3.1 Формування прогнозу та визначення активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання

Активність процесу при саркоїдозі – це наявність тих чи інших клінічних або лабораторних проявів запального процесу, пов'язаного з формування епітеліоїдно-клітинних гранулом. Наявність чітких критеріїв активності гранулематозного запалення може бути показанням для призначення таргетної терапії, тому актуальним завданням залишається пошук високочутливих специфічних маркерів активності запального процесу при саркоїдозі [10].

Зазвичай, вчені виділяють наступні варіанти перебігу саркоїдозу: спонтанний регрес, регрес на фоні лікування, стабілізація, прогресування, хвилеподібний (абортивний) перебіг та рецидив. Аналіз літератури свідчить про неоднозначність прогнозу при саркоїдозі [12, 14].

Частота спонтанних регресів залежить від рентгенологічних проявів захворювання: при I стадії захворювання спонтанні регреси спостерігають у 60–90 % пацієнтів, при II – у 40–70 %, при III – 10–20 %. У більшості випадків

спонтанні ремісії спостерігаються в перші два роки після встановлення діагнозу, а пізні рецидиви у таких хворих відмічають лише у 2–8 % випадків [14, 15]. За даними японських вчених, спонтанні регреси у пацієнтів з I–II стадією захворювання спостерігались у 80–90 % випадків [164].

Можна виділити ряд факторів, що свідчать на користь виникнення спонтанних ремісій: гострий початок захворювання (синдром Лефгрена), відсутність позалегеневих проявів, молодий вік, безсимптомний перебіг, нормальні показники ФЗД та дифузійної здатності легень, I–II стадії захворювання, чоловіча стать [21, 22, 24].

В 10–15 % випадків саркоїдоз має прогресуючий або рецидивуючий характер [89].

На думку вітчизняних та закордонних дослідників, прогресування клінічної симптоматики та функціональних порушень, не можна вважати чіткими критеріями наростання процесу, оскільки вони не завжди корелюють із даними мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки [32, 193].

Проте, аналізуючи дані літературних джерел, у підсумку можна виділити ряд прогностично несприятливих факторів перебігу саркоїдозу [15, 41, 47, 111]:

- III стадія захворювання;
- чоловіча стать та вік > 40 років;
- афроамериканська раса;
- синдром Хеєрфордта-Вальденстрема (підвищення температури тіла, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, паротит, увеїт, парез лицевого нерва);
- екстрапульмональні ураження (особливо саркоїдний увеїт, нейросаркоїдоз, кардіосаркоїдоз, втягнення в процес периферійних лімфатичних вузлів, шкіри);
- рентгенологічні зміни (поява «матового скла», потовщення міждольових та міжальвеолярних перегородок, поява широких септальних лінійних тіней зі зміною архітектури та рефракцією, формування «грубих» ретикулярних затемнень, «сотової легені», тракційних бронхоектазів);

–зниження показників ФЗД та дифузійної здатності легень (більш характерними є рестриктивні зміни; проте, у багатьох пацієнтів спостерігається обструктивний та змішаний тип порушення бронхіальної прохідності, у 20% пацієнтів відмічають гіперреактивність бронхів, що пов'язують із присутністю гранульом у слизовій оболонці бронхів; також важливе значення має показник DLCO, який знижується пропорційно до наростання змін у легеневій паренхімі);

–прогресування клінічної симптоматики (наростання сухого кашлю та задишки, поява болю в грудній клітці, довготривалий субфібрилітет);

–відсутність або мала ефективність при призначенні протизапальної терапії системними глюкокортикостероїдами;

–ожиріння, остеопороз.

Однією з головних проблем прогнозування є частота рецидивів після відміни протизапальних препаратів, яка, за даними різних авторів, коливається в межах 13–74 % у залежності від популяції [160]. Зазвичай, рецидиви процесу спостерігають через 1–12 місяців після відміни ГКС або ж зниження їх дози. Найбільш низький ризик виникнення рецидивів спостерігається у пацієнтів із 5-річними ремісіями [160,172].

У більшості досліджень визначення самої суті рецидиву саркоїдозу було не чітким. В деяких випадках, рецидив розглядали як наростання процесу після повного регресу клініко-рентгенологічної картини. В інших випадках, коли не було досягнуто повного контролю над захворюванням, наростання симптоматики спостерігалось при найменшому зниженні дози ГКС [46].

Robert P. Vaughan та співавтори у 2014 році запропонували наступні критерії прогресування саркоїдозу [110]:

1. Необхідність призначення/збільшення дози глюкокортикостероїдів або приєднання інших препаратів (наприклад метотрексат, інфліксимаб).
2. Наростання рентгенологічних проявів, що спостерігається у більшості пацієнтів із погіршенням клінічної картини та корелює з падінням ФЗД.
3. Порушення функції легень, що проявляється зниженням форсованої життєвої ємності та дифузійної здатності.

4. Поява задишки – вважається головним предиктором необхідності призначення системної терапії.

Наявність одного чи більше із даних критеріїв, на думку авторів, свідчить на користь прогресування захворювання.

Незважаючи на більш як 100-річну історію вивчення, лікування саркоїдозу залишається емпіричним [116, 129, 201, 221]. Вираженість клінічної симптоматики, характер перебігу та лікувальна тактика при саркоїдозі напряду залежать від локалізації процесу, наявності екстрапульмональних проявів та ступеня активності запального процесу. Активність системного запалення і ступінь його вираженості – важливі характеристики саркоїдозу; їх оцінка дає змогу проводити контроль перебігу захворювання, підбирати правильну лікувальну тактику, визначати дієвість і достатність вже призначеної терапії [116, 147, 168].

Проте, все таки можна виділити певні інструментальні та лабораторні маркери, які, потенційно, можуть дати змогу оцінити ступінь активності запальних змін при саркоїдозі та визначити подальшу тактику ведення пацієнта [41, 56, 115, 134, 131, 158, 165, 209]:

–сироватковий рівень ангіотензин-перетворюючого ферменту – при саркоїдозі синтезується гігантськими епітеліоїдними клітинами саркоїдної гранульоми; при прогресуванні захворювання підвищення рівня АПФ спостерігається у більш як 60 % пацієнтів; у міжнародному погоджувальному документі по саркоїдозу 1999 року рекомендується використовувати АПФ, як додатковий діагностичний критерій;

–гіперкальціємія та гіперкальційурія – виникає внаслідок синтезу кальцитріолу альвеолярними макрофагами хворих на саркоїдоз та надмірним потраплянням в організм вітаміну D;

–співвідношення CD4⁺ / CD8⁺ клітин у бронхоальвеолярному лаважі (в нормі становить 2:1, у пацієнтів із активним саркоїдозом підвищується у 3 і більше разів), спостерігається у більшості пацієнтів як із вираженою симптоматикою, так і при безсимптомному перебізі;

–рівень лімфоцитів у бронхо-альвеолярному лаважі – в цитограмі БАЛ при прогресуванні саркоїдозу спостерігається підвищення рівня лімфоцитів до 25 % і вище;

–концентрація розчинного рецептору ІЛ-2 в сироватці периферійної крові;

–симптом «матового скла» та сотової легені при проведенні КТ ОГП;

–гіперемія слизової бронхіального дерева, стеноз та деформація просвіту бронхів, гранульоми та бляшки в слизовій бронхів при проведенні фібробронхоскопії.

В сучасній літературі відсутні чіткі стандартизовані критерії необхідності призначення лікування та оцінки дієвості призначеної терапії, які б могли задовольнити потреби практичної охорони здоров'я і хворих [128]. Жоден біологічний маркер не може дати чіткого розуміння активності запальних змін при саркоїдозі, а запропоновані методики базуються на дороговартісних та складних у виконанні обстеженнях та маніпуляціях.

Не дивлячись на розвиток променевих та лабораторних методів діагностики, пошук надійних критеріїв, які дадуть можливість дати прогноз перебігу захворювання, оцінити дієвість терапії, дозволять максимально наблизити процес діагностики до первинної медичної ланки та здешевити його є вкрай актуальним.

На сьогодні немає даних щодо епідеміологічних особливостей саркоїдозу в Західних регіонах України, зокрема Прикарпатті. Результати зарубіжних та вітчизняних досліджень демонструють, що саркоїдоз давно перестав бути рідкісним захворюванням. При цьому у практичних лікарів з'являється все більше труднощів у веденні та лікуванні таких пацієнтів. Вивчення структури саркоїдозу дає можливість поглибити розуміння етіологічних та патогенетичних чинників, які впливають на розвиток захворювання.

В міжнародних погоджувальних документах відсутні чіткі критерії діагностики активності запального процесу та необхідності повторного призначення протизапальної терапії чи нарощення її дози при саркоїдозі. Таким чином, не дивлячись на інтенсивне вивчення молекулярних механізмів патогенезу

саркоїдозу, багато аспектів проблеми прогнозування перебігу захворювання залишаються маловивченими та спірними.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт і методи клінічного дослідження

Проведено вивчення захворюваності і поширеності саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області та оцінку критеріїв активності запального процесу, дієвості призначеної терапії та прогнозу для хворих. Статистичні дані отримано при опрацюванні відомостей районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів Івано-Франківської області про вперше виявлених хворих на саркоїдоз органів дихання і пацієнтів з активною формою захворювання, амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих пульмонологічного відділення Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру в період із 2011 по 2015 роки. Дослідження являється когортним, проспективним та ретроспективним у паралельних групах із загальною тривалістю 3 місяці.

З метою вивчення епідеміологічних особливостей саркоїдозу на Прикарпатті проведено ретроспективний аналіз стаціонарних та амбулаторних карт хворих Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру за 5-річний період.

Виявлено 278 осіб із встановленим діагнозом саркоїдозу, який було підтверджено у 41 пацієнта (14,7 %) гістологічно та у 237 пацієнтів (85,3 %) за допомогою КТ ОГП. В досліджувану когарту ввійшли 148 жінок (53,2 %) та 130 чоловіків (46,8 %).

Для оцінки вікової структури хворих їх було розподілено на 6 груп: 1) 18–20 років; 2) 20–29 років; 3) 30–39 років; 4) 40–49 років; 5) 50–59 років; 6) 60 років і старші.

Детальний аналіз розповсюдженості саркоїдозу у всіх районах Івано-Франківської області проводився для оцінки впливу на розвиток захворювання географічних та індустріальних факторів.

Проведено оцінку структури хворих у залежності від рентгенологічної стадії захворювання, шкідливих звичок, супутньої патології та екстрапульмональних проявів.

Верифікацію діагнозу саркоїдоз та його формулювання проводили згідно матеріалів Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Саркоїдоз" (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

Для розв'язання проблеми пошуку надійних критеріїв, які дадуть можливість оцінити активність запального процесу при саркоїдозі, дати прогноз перебігу захворювання та оцінити дієвість проведеної терапії, ми провели поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 68 пацієнтів (37 жінок та 31 чоловік) із саркоїдозом легень. Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ).

В таблиці 2.1 представлено розподіл хворих у залежності від рентгенологічної стадії захворювання.

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих на саркоїдоз у залежності від рентгенологічної стадії
захворювання**

Стадія	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
II	34	50,0	29	42,6
III	3	4,4	2	2,9

Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб без наявних ознак пульмонологічних захворювань та іншої патології внутрішніх органів.

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.

Усі обстеження хворих проводились за єдиною схемою: до моменту призначення протизапальної терапії та через 3 місяці лікування.

На першому етапі дослідження (до моменту початку лікування) обстежено 68 пацієнтів із активним саркоїдозом: оцінено характер початку захворювання, вираженість клінічних проявів і ступінь функціональних порушень. Усім хворим проводилося повне клінічне обстеження у відповідності з вимогами III рівня надання спеціалізованої пульмонологічної допомоги в лікувально-профілактичних закладах: загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, включаючи КТ ОГП, а також додатково за згодою всім обстеженим пацієнтам проводили фібробронхоскопію.

Для того, щоб з'ясувати стан ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності, оцінити локальні імунологічні порушення при активному саркоїдозі та зрозуміти, чи було проведене лікування дієвим і ефективним, всім пацієнтам до моменту початку лікування та в динаміці проведено фібробронхоскопію зі взяттям бронхоальвеолярного змиву для дослідження IL-2, СРБ та TNF- α . Паралельно, проводили визначення рівня цих прозапальних цитокінів у сироватці периферійної крові.

Після 3-х місячного курсу лікування пацієнти були розподілені на 2 підгрупи 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 відсутня позитивна динаміка змін або спостерігалось збільшення щільності легеневої дисемінації.

Критеріями ефективності проведеного лікування саркоїдозу органів дихання були: скарги пацієнта, дані фізикального обстеження, результати КТ ОГП з оцінкою щільності легеневої тканини в од. Хаунсфільда (коли щільність легеневої тканини в динаміці була меншою $(-893,5)$ од. Хаунсфільда лікування оцінювалось

як ефективно, якщо ж щільність легеневої тканини в порівнянні з вихідними показниками перевищувала (-893,5) лікування вважалось неефективним). Також всім хворим із I та II підгруп повторно проводили фібробронхоскопію, визначали концентрації ІЛ-2, СРБ, TNF- α у сироватці периферійної крові та бронхоальвеолярному вмісті.

З метою пошуку можливих причин хронізації та прогресування процесу при саркоїдозі органів дихання, проводився детальний аналіз усіх випадків невдачі лікування. При цьому враховували вік та стать пацієнтів, стадію захворювання, вираженість клінічної симптоматики, позалегенові ураження та супутню патологію.

Необхідно зауважити, що всі обстежені пацієнти були репрезентативні між собою за віком, клініко-інструментальними проявами патології, а також за вираженістю змін показників імунологічних досліджень, що дозволяє пов'язувати та аналізувати динаміку, отриману в процесі їх медикаментозної корекції.

2.2. Комплекс проведених обстежень при спостереженні за пацієнтами з саркоїдозом органів дихання II-III стадії.

У процесі дослідження проводили фібробронхоскопію за допомогою фібробронхоскопу фірми „Olympus BF-20” (Японія) із одночасним взяттям бронхоальвеолярного вмісту та оцінкою запальних змін трахеобронхіального дерева згідно загальноприйнятої методики за J. Lemoine у модифікації Г. І. Лукомського (1982р.).

Визначення рівнів показників ІЛ-2 та TNF- α проводили в сироватці периферійної крові та бронхіальному вмісті. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на приладі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів «Human TNF-alpha ELISA» “Diaclone” (Франція). Для визначення вмісту інтерлейкінів використовували твердофазний імуноферментний метод із застосуванням пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Один тип антитіл імобілізували на внутрішній поверхні ямок планшетів для

мікротитрування. Другий тип моноклональних антитіл до епітопу досліджуваних молекул інтерлейкінів знаходився в комплектах у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом був кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який має дуже високу спорідненість із біотином. Після інкубації та промивань в ямки вносили кон'югат пероксидази зі стрептавідином для подальшої інкубації, після чого – промивання, внесення субстрату та вимірювання зв'язаної пероксидази.

Визначення рівня СРБ у сироватці периферійної крові та бронхоальвеолярному вмісті. Рівень СРБ визначали напівкількісним методом латекс-аглютинації за допомогою набору реактивів “Dialab” (Австрія). Досліджуваний матеріал розводили 0,9 % NaCl шляхом титрування по вмісту загального білка.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини проводилась на апараті фірми Toshiba «Aquilion Prime» (Японія), з послідуочим записом результатів дослідження на цифровий носій та оцінкою щільності легеневої тканини в од. Хаунсфільда: коли щільність легеневої тканини в динаміці була меншою (-893,5) од. Хаунсфільда лікування оцінювалось як ефективне, якщо ж щільність легеневої тканини в порівнянні з вихідними показниками перевищувала (-893,5) лікування вважалось неефективним [36].

Методика статистичного аналізу результатів дослідження. Для об'єктивності судження про достовірність результатів дослідження ми використовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2010. 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). При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), вірогідність різниці

результатів дослідження (P). Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або рівний 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

2.3. Схеми лікування хворих із саркоїдозом органів дихання II-III стадії.

Комплексна терапія хворих із саркоїдозом органів дихання проводилась згідно матеріалів Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Саркоїдоз" (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 634 від 08.09.2014 р.).

Згідно Уніфікованого клінічного протоколу ГК-терапія призначається [86]:

1. При всіх стадіях саркоїдозу з екстраторакальними проявами – ураженнями серця, ЦНС, очей, а також із гіперкальціємією.

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

3. При III стадії захворювання, оскільки у цієї категорії пацієнтів спонтанні ремісії спостерігаються відносно рідко (10-20 % випадків). Крім того, у більшості пацієнтів із саркоїдозом III стадії відзначаються виражені клінічні прояви (задишка, кашель), порушення вентиляційної та дифузійної здатності легені.

Дози та режими глюкокортикоїдної терапії [32, 86, 112, 113, 159].

ГКС призначали за наступною схемою: початкова доза метилпреднізолону становила 0,4 мг/кг маси тіла, до кінця 3-го місяця дозу знижували до 0,2 мг/кг і проводили оцінку ефективності лікування. При позитивній динаміці клініко-рентгенологічних даних дозу поступово знижували до 0,1 мг/кг до кінця 6-го місяця, впродовж наступних 6 місяців дозу зберігали незмінною.

Добову дозу препарату розділяли на 2 прийоми – 2/3 добової дози вранці, 1/3 добової дози до полудня у відповідності до циркадних ритмів синтезу ендогенного кортизолу.

ГК-терапію комбінували з призначенням препаратів калію, а при відсутності гіперкальціємії – препаратів кальцію.

Цитотоксичні засоби (ЦЗ).

ЦЗ належать до препаратів другої лінії і призначаються у випадках резистентності до ГКС, при наявності протипоказань або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії [86].

Метотрексат показаний, як терапія другої лінії у випадках резистентності до стероїдів, при наявності несприятливих ефектів, пов'язаних зі стероїдами, або на додачу до стероїдів для потенціювання їх ефекту, а також у виняткових випадках, як варіант терапії першої лінії у вигляді комбінованої терапії з кортикостероїдами або у вигляді монотерапії [86,112, 113].

Початкова доза перорального метотрексату складала 5–15 мг щотижня. Додатково призначали фолієву кислоту 5 мг на тиждень або 1 мг на день.

РОЗДІЛ 3

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ПОШИРЕНІСТЬ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У 2011-2015 РОКАХ НА ПРИКАРПАТТІ

До сьогоднішнього дня саркоїдоз залишається захворюванням із невідомою етіологією. Літературні дані свідчать, що такі фактори як екологічний, генетичний, кліматичний, географічний, расовий та професійний відіграють ключову роль в епідеміології і розвитку цього захворювання, а також мають значний вплив на важкість перебігу, появу позалегеневих уражень, частоту спонтанних регресів та рецидивів даної патології.

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 передгірській місцевості, а також впливом окремих інгредієнтів сільськогосподарського виробництва [135].

Для вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу серед жителів Прикарпаття, структури хворих залежно від форми і стадії захворювання та частоти екстрапульмональних уражень, проведено оцінку епідеміологічних показників у регіоні.

Вперше проведено аналіз епідеміологічних показників саркоїдозу у передгірських районах Карпат. Статистичні дані отримано при опрацюванні відомостей районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів Івано-Франківської області про вперше виявлених хворих на саркоїдоз органів дихання і пацієнтів з активною формою захворювання, амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих пульмонологічного відділення Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру в період із 2011 по 2015 роки.

При оцінці епідеміологічних показників враховували вік та стать пацієнтів, методи верифікації діагнозу, рентгенологічну стадію захворювання, супутню патологію та позалегеневі прояви саркоїдозу органів дихання.

Для оцінки впливу географічних та індустріальних факторів на розвиток захворювання проведено детальний аналіз розповсюдженості саркоїдозу у всіх районах Івано-Франківської області.

В середньому показник захворюваності у Прикарпатському регіоні склав 2,8 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. Динаміка захворюваності представлена на рисунку 3.1.

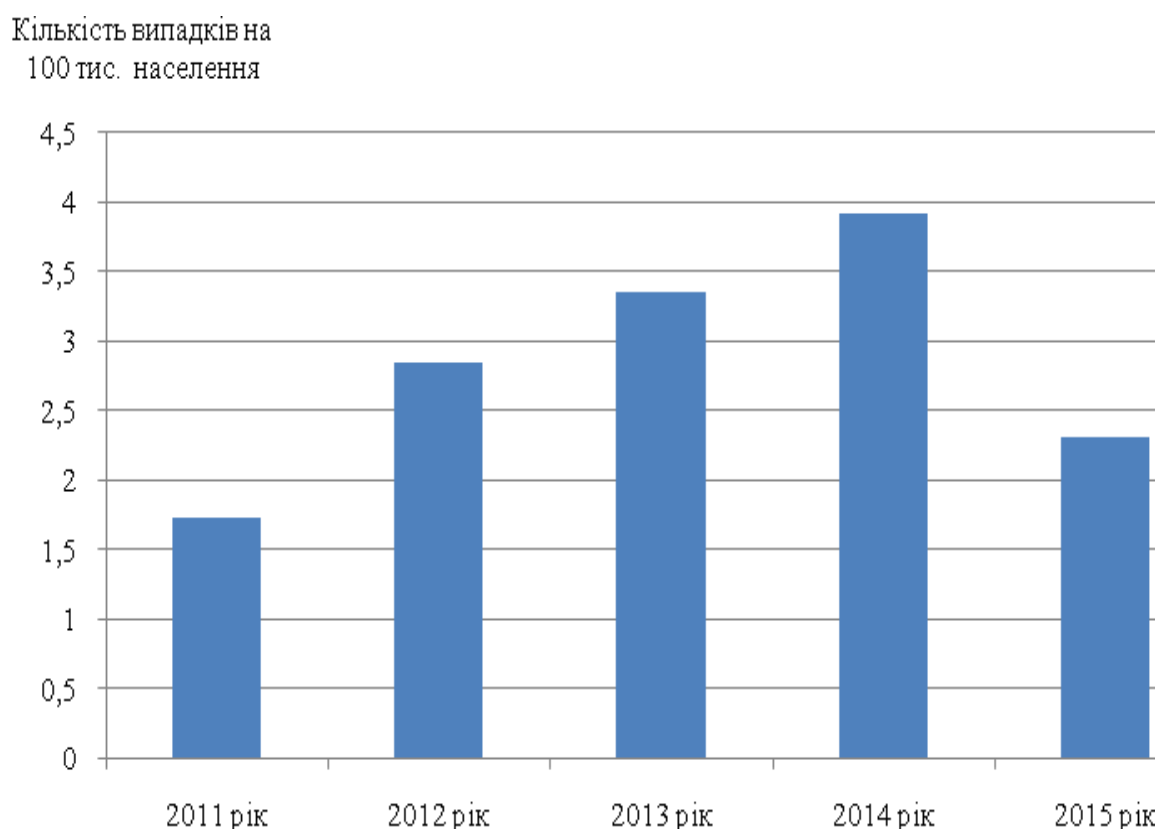


Рис. 3.1. Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в Івано-Франківській області (випадків на 100 тис. дорослого населення).

Рівень поширеності саркоїдозу в Івано-Франківській області перевищує показники по Україні, який складає від 4,6 до 7,9 в різних регіонах. 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. Тому, можна припустити, що показник поширеності саркоїдозу в різних фазах активності складає 20,1 на 100 тис. дорослого населення та в 2,5 рази перевищує максимальний в Україні (7,9 на 100 тис. дорослого населення).

Кількість хворих із активним саркоїдозом коливалась від 4,3 у 2014 році до 5,5 на 100 тис. дорослого населення у 2015 році, та в середньому на протязі 5-ти років становила 5,0 на 100 тис. дорослого населення (рис. 3.2).

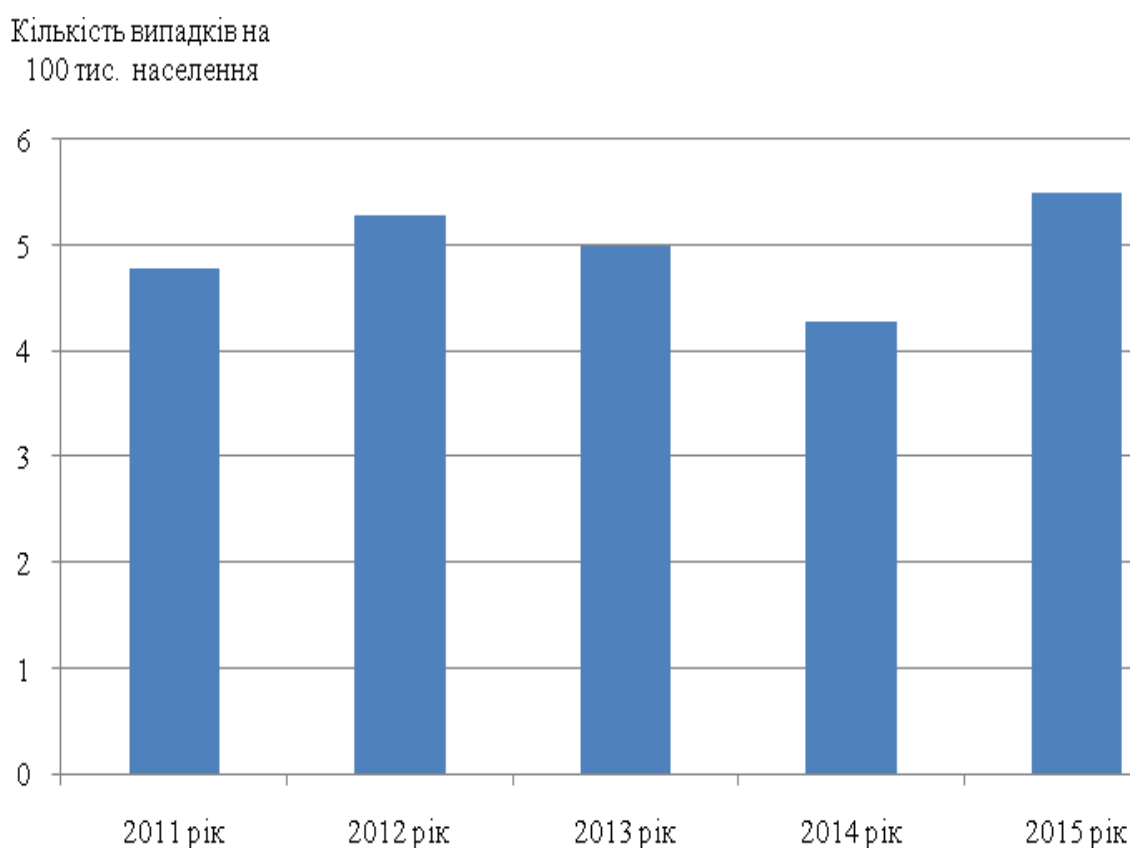


Рис. 3.2. Поширеність активного саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області (випадків на 100 тис. дорослого населення).

Проаналізувавши детально показники по районах області встановлено, що найбільша захворюваність була в Калуському (7,0 на 100 тис. дорослого населення) та Коломийському районах (6,9 на 100 тис. дорослого населення), найнижча – в Снятинському (0,4 на 100 тис. дорослого населення) та Галицькому

(0,4 на 100 тис. дорослого населення). Рівні захворюваності у різних районах Івано-Франківської області демонструє рисунок 3.3.

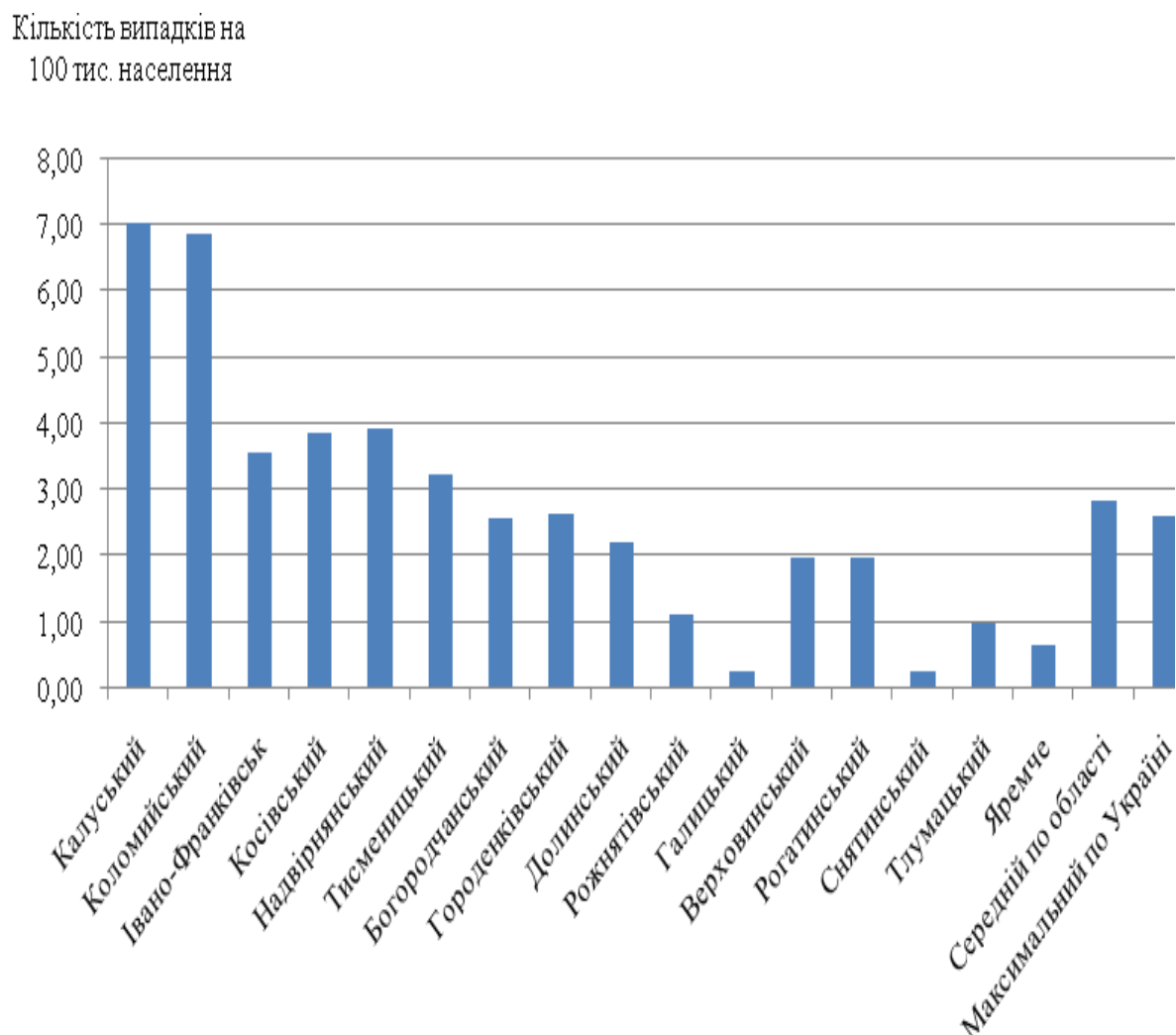


Рис. 3.3. Захворюваність в районах Івано-Франківської області (випадків на 100 тис. дорослого населення).

Як бачимо на рисунку 3.4, при аналізі поширеності активного саркоїдозу в районах області, найвищі показники зафіксовано в Калуському та Коломийському районах, 9,8 та 10,0 на 100 тис. дорослого населення відповідно, а найнижчі – в Снятинському та Тлумацькому – 0,9 та 1,3 на 100 тис. дорослого населення.

Кількість випадків на
100 тис. населення

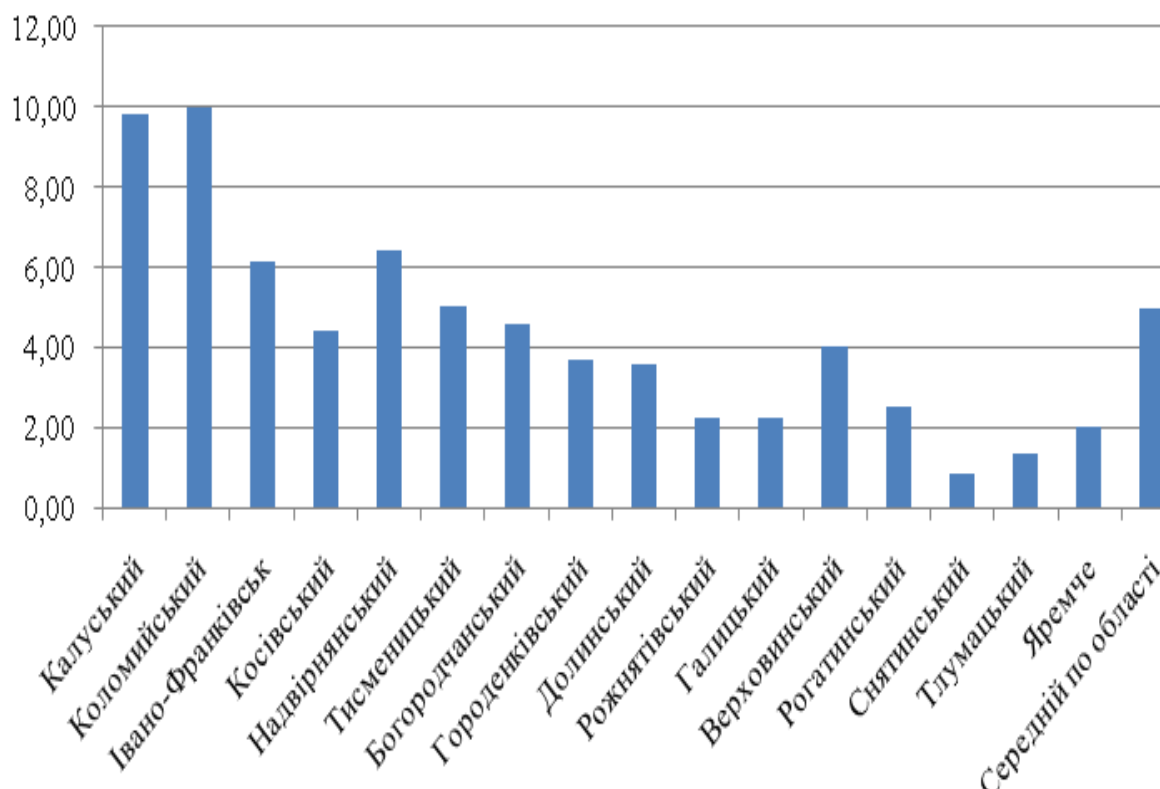


Рис. 3.4. Поширеність активного саркоїдозу у районах Івано-Франківської області (випадків на 100 тис. дорослого населення).

При оцінці кліматичного фактору, який вважається одним із провідних у розвитку захворювання, встановлено: в північній частині області (Рогатинський, Галицький та Калуський райони) середнє значення показника захворюваності становило 3,1 на 100 тис. дорослого населення, а в південній (Снятинський, Косівський та Верховинський райони) – 2,1 на 100 тис. дорослого населення. В північних регіонах показник в 1,5 рази вищий, що відповідає тенденціям в Україні та світі (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Географічна карта Івано-Франківської області.

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. дорослого населення, що дещо нижче середнього показника по області, зі значною перевагою чоловіків, які власне і задіяні в деревообробній галузі.

Калуський та Коломийський райони, відомі своїми хімічними виробництвами, газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю, за даними державного управління охорони навколишнього природного середовища області, вважаються територіями з підвищеним техногенним навантаженням.

Середній показник захворюваності в цих районах становить 7,0 на 100 тис. дорослого населення, що в 2,5 рази перевищує середній по області.

У 2011–2015 роках показник захворюваності в регіоні склав у середньому 2,8 на 100 тис. дорослого населення та перевищив максимальний по Україні (2,6 на 100 тис. дорослого населення) у 1,1 рази. Причому, максимальні в регіоні показники захворюваності зафіксовано в Калуському та Коломийському районах – 7,0 та 6,9 на 100 тис. дорослого населення, що може бути пов'язане з техногенним навантаженням, хімічними виробництвами, розвиненою газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю. Також, у районах відомих своїми деревообробними підприємствами показники поширеності та захворюваності не перевищували середні по області, проте, в структурі хворих переважали чоловіки, які власне і задіяні в цій галузі народного господарства

При оцінці кліматичного фактору встановлено: в північній частині області показники захворюваності в 1,7 рази вищі, ніж в південній, що відповідає тенденціям в Україні та світі.

3.1. Структура хворих на саркоїдоз органів дихання в Івано-Франківській області

В більшості пацієнтів саркоїдоз діагностовано на основі проведеної спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки (85,3 %) й у 41 випадку (14,7 %) підтверджено гістологічно.

Діагноз саркоїдозу встановлено 148 жінкам (53,2 %) та 130 чоловікам (46,8 %).

При більш детальному аналізі гендерної структури в регіонах Івано-Франківської області встановлено, що у Коломийському районі відмічається значне переважання захворюваності серед жінок (67,6 % жінки та 32,4 % чоловіків). В Калуському районі та м. Івано-Франківськ розподіл по статі практично однаковий: 51,5 % жінок та 48,5 % чоловіків в Калуші, 50,0 % жінок та

50,0 % чоловіків в обласному центрі. На Косівщині та в Рожнятівському районі, серед хворих на саркоїдоз, чоловіків в 2,0 рази більше ніж жінок.

При оцінці вікової структури пацієнтів, можна відмітити, що у жінок захворюваність зростає від 18 до 40 років та стрімко знижується після 49 років (таб .3.1).

У чоловіків пік захворюваності припадає на 20–29 років і знижується до 60–річного віку (таб. 3.1).

Рідко саркоїдоз органів дихання діагностують у людей літнього віку (старші 60 років), а у віці 18–20 років зустрічаються лише поодинокі випадки даного захворювання (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання по вікових групах (Івано-Франківська обл.)

Вік	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
18-20 р.	1	0,4	4	1,4
20-29 р.	21	7,6	49	17,6
30-39 р.	32	11,5	30	10,8
40-49 р.	47	17,0	22	7,9
50-59 р.	36	12,9	20	7,2
60 і старші	13	4,7	3	1,1

Гострий дебют захворювання (синдром Лефгрена) діагностовано у 15,8 % вперше виявлених випадків (44 пацієнти), а в 84,9 % випадків (234 пацієнти),

захворювання проявлялось хронічним перебігом. Найбільша кількість хворих із гострою формою захворювання – 56,8 % випадків по області, виявлено в м. Калуш – 15 випадків (34,1 %) та в м. Коломия – 10 випадків (22,7 %).

В таблиці 3.2 наведено розподіл пацієнтів по рентгенологічних стадіях захворювання. Потрібно відмітити, що нами не спостерігалось розбіжностей у діагностиці різних стадій захворювання між чоловіками та жінками. Найрідше діагностували III стадію саркоїдозу органів дихання – 10,8 % випадків (30 пацієнтів), а найчастіше виявляли хворих із II стадією – 56,1 % (156 пацієнтів). У понад 80,0 % випадків відмічено ураження паренхіми легень. IV стадію саркоїдозу органів дихання, що супроводжується незворотними фіброзними змінами в легеневій тканині діагностовано у 23 жінок (8,3 %) та у 17 чоловіків (6,1 %).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання в Івано-Франківській області в залежності від стадії

Стадія	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
I	27	9,7	25	9,0
II	84	30,2	72	25,9
III	14	5,0	16	5,8
IV	23	8,3	17	6,1

Більшість хворих – 82,6 %, як чоловіків, так і жінок не курять і ніколи не курили, тому нами не прослідковується ніякого зв'язку між курінням та захворюваністю на саркоїдоз органів дихання.

У 91 пацієнта (32,7 %) діагностовано легеневу недостатність, причиною якої у 64 пацієнтів (70,3 %) став саме саркоїдоз органів дихання, у 27 (29,7 %) – бронхообструктивний синдром.

У понад 80,0 % випадків відмічено ураження паренхіми легень, що призводить до порушення ФЗД, зниження дифузійної здатності легень і, як наслідок, погіршення працездатності та інвалідизації населення.

При оцінці гендерних та вікових закономірностей поширеності саркоїдозу встановлено, що частіше хворіють жінки – 53,2 %, а пік захворюваності у них припадає на 40–49 років. У чоловіків дану патологію виявляють найчастіше у віці 20–29 років. У осіб до 20 років та старше 60 років виявлено лише поодинокі випадки саркоїдозу. Не прослідковується взаємозв'язку між захворюваністю на саркоїдоз та курінням.

3.2. Екстрапульмональні прояви та супутня патологія саркоїдозу органів дихання у хворих мешканців Івано-Франківської області

Аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури свідчить, що у світі переважає саркоїдоз внутрішньогрудної локалізації. Проте у 30,0–50,0 % випадків зустрічаються і позалегеневі прояви захворювання, серед яких найпоширенішими є саркоїдоз шкіри, очей, печінки, селезінки.

Ураження шкіри зустрічається у 10-56% хворих, що надає високого значення детальному огляду шкіри. Зміни шкіри при саркоїдозі можуть бути реактивними – вузлова еритема при гострому перебігу, або як прояв власне саркоїдозу шкіри – специфічні поліморфні порушення. Ураження шкіри може бути першою ознакою захворювання.

Саркоїдоз очей – один з найбільш небезпечних проявів захворювання, який потребує особливої уваги лікарів. Зустрічається у 10,0–60,0 % пацієнтів, частіше серед жінок та афро-американців. У більшості випадків (65,0–75,0 %) характеризується переднім увеїтом. Всіх пацієнтів необхідно скеровувати на консультацію офтальмолога, оскільки невчасно призначене лікування, може призвести до зниження, а у деяких випадках, до повної втрати зору.

При саркоїдозі зустрічається спленомегалія – збільшення селезінки, та гіперспленізм – збільшення селезінки із підвищенням кількості клітинних

елементів в кістковому мозку і зменшенням кількості формених елементів крові. Частота уражень селезінки коливається в межах 10-40% випадків. Класичні системні прояви: тромбоцитопенічна пурпура та агранулоцитоз.

Один із найбільш життєво небезпечних проявів захворювання – саркоїдоз серця. Виявляються приблизно у 5,0 % хворих, на аутопсії гранульоми виявляються в 30,0 % випадків. Клінічні ознаки: порушення ритму і провідності аж до повної блокади, шлуночкові аневризми, перикардит, раптова смерть.

Рідко в патологічний процес втягуються ЛОР-органи, нирки, кістковий мозок, центральна нервова система, привушні слинні залози, кістки.

Серед обстежених нами хворих, позалегеневі прояви саркоїдозу органів дихання діагностовано у 31 пацієнта – 11,2 % від загальної кількості пацієнтів, у яких зафіксовано 50 випадків екстрапульмональних уражень. У структурі хворих переважали чоловіки – 18 (58,1 %) та 13 жінок (41,9 %). Найчастіше діагностували ураження периферійних лімфатичних вузлів – 29 випадків (93,5 % хворих) та селезінки – 6 випадків (19,4 %). Детально структура екстрапульмональних проявів представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Частота позалегеневих уражень у хворих на саркоїдоз органів дихання
(Івано-Франківська обл.)**

Локалізація ураження	Частота виявлення (кількість випадків)	
	абс.	%
Периферійні лімфатичні вузли	29	93,5
Селезінка	6	19,4
Очі	4	12,9
Шкіра	3	9,7
Печінка	3	9,7
Серце	1	3,2
Слинні залози	1	3,2
Суглоби	1	3,2
Плевра	2	6,5

Виявлено лише по 1 випадку (3,2 %) саркоїдозу серця, суглобів та слинних залоз. Не зафіксовано жодного випадку саркоїдозу нервової та сечовидільної систем. Також необхідно відмітити, що для 55,0 % хворих з екстраторакальними ураженнями була характерна III резус-позитивна група крові.

Коморбідні стани часто створюють проблеми в диференційній діагностиці саркоїдозу органів дихання, а, часто, можуть й обтяжувати перебіг захворювання [55, 74, 80]. Таким чином, одним із найважливіших етапів нашого ретроспективного дослідження було вивчення супутньої патології у хворих на саркоїдоз органів дихання (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Частота супутньої патології (%) у хворих на саркоїдоз в Івано-Франківській області.

За даними зарубіжних досліджень, серед супутніх патологій саркоїдозу найчастіше зустрічаються: захворювання системи органів кровообігу, хронічні бронхіти, цукровий діабет, ураження щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту.

При детальному аналізі супутньої патології у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання в Прикарпатському регіоні нами встановлено, що найчастіше зустрічається ураження системи кровообігу (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) – 30,5 % пацієнтів та захворювання органів дихання (хронічні бронхіти, ХОЗЛ) – 15,1 % пацієнтів.

У 93 пацієнтів (33,5 %) діагностували ожиріння різного ступеня. Більшість цих хворих (69,0–75,8 %) ще не отримували лікування системними кортикостероїдами.

3.3. Узагальнення результатів дослідження

На основі ретроспективного аналізу стаціонарних карт пацієнтів Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру проведено вивчення регіональних вікових, гендерних, географічних, індустріальних аспектів поширеності та перебігу саркоїдозу у хворих мешканців Прикарпаття.

В Івано-Франківській області показник захворюваності на саркоїдоз перевищує максимальний в Україні та складає 2,8 на 100 тис. населення, а поширеність саркоїдозу в Прикарпатському регіоні сягає 20,1 на 100 тис. населення. Аналізом даних, отриманих при опрацюванні 450 історій хвороб, нами встановлено, що частіше хворіють жінки (53,2 %). Виявлено, що серед чоловіків найбільша кількість хворих у віці 20–29 років, а серед жінок – у віці 40–49 років. У понад 80,0 % випадків зареєстровано ураження паренхіми легень (II–IV стадії), що у 64 (23,0 %) хворих призвело до порушення вентиляційної здатності легень, і, як наслідок, погіршило працездатність та якість життя пацієнтів. Більшість хворих 82,6 % не курять і ніколи не курили, тому не прослідковується ніякого зв'язку між тютюнопалінням та захворюваністю на саркоїдоз.

Максимальні в регіоні показники захворюваності зафіксовано в Калуському та Коломийському районах – 7,0 та 6,9 на 100 тис. дорослого населення, що може бути пов'язане з техногенним навантаженням, хімічними виробництвами, розвиненою газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю.

Серед супутніх патологій зустрічаються найчастіше захворювання системи кровообігу (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) – 30,5 %, дихальної системи (ХОЗЛ, хронічний необструктивний бронхіт) – 15,1 %, офтальмологічна (гіпертонічна ангіопатія сітківки, синдром сухого ока, катаракта, панувеїт) – 10,8 %. Серед екстрапульмональних проявів найчастіше зустрічаються ураження периферійних лімфатичних вузлів (93,5 %).

Потрібно зазначити, що дані цифри не відображають реальної ситуації, оскільки в статистику потрапили тільки зареєстровані випадки. Тобто, це пацієнти, які звертались за медичною допомогою. Інші випадки все ж продовжують залишатися поза полем зору лікарів.

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Швець, К. В. Епідеміологія та структура саркоїдозу на Прикарпатті / К. В. Швець, М.М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 19–21.
2. Швець, К. В. Регіональні вікові, гендерні, геоіндустріальні аспекти поширеності та перебігу саркоїдозу у хворих мешканців Івано-Франківської області / К. В. Швець, М. М. Острвський // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 22(2). – С. 157–160.
3. 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.
4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ САРКОЇДОЗОМ ОРГАНІВ ДИХАННЯ II–III СТАДІЇ

Представлені вище в науково-дослідній роботі дані свідчать, що на сьогоднішній день остаточно не виявлено доступних маркерів активності саркоїдозу органів дихання, які дають можливість оцінити ступінь локального та системного запалення, модифікувати призначення терапії та формувати прогноз персоналізовано для кожного пацієнта.

У 68 хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії первинне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження було проведене на час поступлення в лікувальний заклад та після 3-х місячного курсу лікування.

Проведено вивчення клінічної семіотики саркоїдозу з ураженням паренхіми легень (II і III стадії) у 68 пацієнтів в процесі 3-х місячної ГКС-терапії: оцінено характер початку захворювання, вираженість клінічних проявів і ступінь функціональних порушень. Усім хворим проводилося повне клінічне обстеження у відповідності з вимогами надання спеціалізованої пульмонологічної допомоги в лікувально-профілактичних закладах: загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження.

4.1. Клінічні прояви саркоїдозу органів дихання

Клінічна картина перебігу саркоїдозу легень характеризується багатогранністю своїх проявів. Варто сказати, що із наростанням рентгенологічних змін більш виразною стає й симптоматика даної патології [157].

Незважаючи на поліморфізм клінічних проявів, для прогресуючого перебігу саркоїдозу органів дихання патогномонічними є ряд симптомів: задишка прогресуючого характеру; кашель, який носить постійний чи періодичний характер; виділення мокроти, як правило, у невеликій кількості після кашлю,

здебільшого слизистого типу; підвищення температури тіла, поліартралгії, ураження шкіри на гомілках, стегнах, передпліччях у вигляді еритематозних вузлів; загальна слабкість та швидка втомлюваність; болі в грудній клітці [157].

Результати вивчення особливостей клінічної симптоматики та даних інструментального дослідження були проаналізовані нами у хворих на саркоїдоз легень II-III стадії в активній фазі до моменту початку лікування (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Клінічна симптоматика у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання до початку лікування

Клінічні симптоми	Хворі із саркоїдозом легень (n=68)	
	абс.	%
Кашель:	52	76,5
- сухий	37	71,2
- з відходженням слизистої мокроти	15	28,9
Задишка:	40	58,8
- при надмірних фізичних навантаженнях	26	65
- при звичайних фізичних навантаженнях	13	32,5
- при незначних фізичних навантаженнях	1	2,5
Болі та дискомфорт в грудній клітці	6	8,8
Загальна слабкість та швидка втомлюваність	28	41,2

Найчастішим суб'єктивним проявом патології був кашель (див. таб. 4.1). У 37 (71,2 %) хворих наявним був сухий кашель, у 15 випадках (28,9 %) – кашель супроводжувався виділенням мокроти, у 16 (23,5 %) хворих даний симптом був

відсутнім. Наявність задишки також була характерною для досліджуваних хворих. Задишка ідентифікувалася в 40 (58,8 %) хворих. При надмірних фізичних навантаженнях вона спостерігалась у 26 (65 %) пацієнтів, у 13 (32,5 %) – при звичайних та у 1 (2,5 %) – при незначних.

Частими ознаками були загальна слабкість та швидка втомлюваність, які виявлялись у 28 (41,2 %) хворих.

Найрідше фіксувались скарги на болі та дискомфорт у грудній клітці – в 6 (8,8 %) хворих.

У процесі проведеного нами лікування, ми побачили значні позитивні зміни в клінічній динаміці в пацієнтів I підгрупи дослідження (таб. 4.2).

Таблиця 4.2

Клінічна симптоматика у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання на 90 добу після проведеного лікування

Клінічні симптоми	I підгрупа (n=47)		II підгрупа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Кашель:				
- зменшення/відсутність	47	100*	7	33,3
- поява/посилення	0	0*	14	66,7
Задишка:				
- зменшення/відсутність	47	100*	4	14,3
- збереження/прогресування	0	0*	17	85,7
Болі та дискомфорт в грудній клітці:				
- зменшення/відсутність	47	100*	0	0
- збереження/посилення	0	0*	1	4,7
Загальна слабкість та швидка втомлюваність	0	0*	6	28,6

Примітка. * – статистично достовірна різниця показника між підгрупами дослідження ($p < 0,05$).

У всіх хворих даної підгрупи (n=47) відмічалась нормалізація/покращення загального стану, зменшення/відсутність кашлю, задишки, болю в грудній клітці.

На фоні 3-х місячного лікування серед пацієнтів II підгрупи клінічні зміни були не суттєві: лише у 7 пацієнтів II підгрупи спостерігалось зменшення кашлю, що становило 33,3 %, а інтенсивність задишки мала позитивну динаміку тільки у 4 хворих – 14,3 %. У 17 пацієнтів (85,7 %) відмічалось збереження/прогресування задишки. Поява/посилення кашлю спостерігалось у 14 (66,7 %) випадках. У 1 (4,8 %) пацієнта зберігались болі в грудній клітці, 6 хворих (28,6 %) продовжували відмічати загальну слабкість та швидку втомлюваність.

4.2. Розподіл пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання в залежності від віку, статі, стадії, позалегеневих уражень та супутньої патології

На початку дослідження проведено детальний аналіз структури хворих за віком, статтю, рентгенологічною стадією захворювання, позалегеневими проявами та супутньою патологією.

Серед обстежених було 37 жінок та 31 чоловік, середній вік склав ($35,7 \pm 6,6$) роки. В структурі пацієнтів переважали хворі з II стадією захворювання – 58 пацієнтів (85,3 %). Детально розподіл хворих по рентгенологічних стадіях представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Розподіл хворих на саркоїдоз у залежності від рентгенологічної стадії захворювання до початку лікування

Стадія	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
II	31	45,9	27	39,7
III	6	8,8	4	5,9

Серед супутньої патології найчастіше зустрічались захворювання системи кровообігу – 19 випадків (27,9 %) та шлунково-кишкового тракту – 11 випадків (16,2 %). Найрідше виявлялись пацієнти із захворюваннями сечовидільної системи – 2 випадки (2,9 %), ЛОР-патологією – 3 випадки (4,4 %), анеміями – 1 випадок (1,5 %) (таб. 4.4).

Таблиця 4.4

Частота супутньої патології у хворих на активний саркоїдоз органів дихання до початку лікування

Супутні патології	Частота виявлення (кількість випадків)	
	абс.	%
Патологія системи кровообігу	19	27,9
Патологія дихальних шляхів	5	7,4
Офтальмологічна патологія	8	11,8
Патологія шлунково-кишкового тракту	11	16,2
ЛОР-патологія	3	4,4
Патологія сечовидільної системи	2	2,9
Анемії	1	1,5
Ендокринна патологія	4	5,9
Ожиріння	16	23,5

У 16 пацієнтів (23,5 %) було діагностовано ожиріння різного ступеня.

Більшість хворих – 89,7 % (61 особа), як чоловіків, так і жінок не курять і ніколи не курили.

Детально проаналізовано частоту позалегенових проявів саркоїдозу органів дихання у всіх 68 пацієнтів (таб. 4.5).

Таблиця 4.5

**Частота позалегенових уражень у хворих на саркоїдоз
до початку лікування**

Локалізація ураження	Частота виявлення (кількість випадків)	
	абс.	%
Периферійні лімфатичні вузли	8	11,8
Селезінка	2	2,9
Очі	1	1,5
Шкіра	1	1,5
Печінка	1	1,5

Всього виявлено 13 випадків екстраторакальних уражень, серед яких найчастіше зустрічались ураження периферійних лімфатичних вузлів – 8 випадків (11,8 %). Втягнення в процес селезінки, шкіри, очей та печінки спостерігалось лише в поодиноких випадках.

При повторному аналізі структури пацієнтів після 3-х місячного лікування встановлено, що в II підгрупі, де констатовано невдачу лікування, середній вік хворих складав $(44,3 \pm 3,2)$ роки, а серед пацієнтів I підгрупи – $(37,6 \pm 2,8)$ роки.

На відміну від I підгрупи, де жінки становили 61,7 % (29 осіб), в структурі пацієнтів II підгрупи значно переважали чоловіки – 13 осіб (61,9 %) (таб. 4.6).

Таблиця 4.6

**Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання після 3-х місячного
лікування в залежності від статі**

Стать	I підгрупа (n=47)	II підгрупа (n=21)
Чоловіки	18 (38,3 %)	13 (61,9 %)
Жінки	29 (61,7 %)	8 (38,1 %)

Як видно, з таблиці 4.7, у 44 хворих із II стадією саркоїдозу легень (75,9 %) та лише у 3 пацієнтів (30,0 %) із III стадією захворювання констатовано успіх терапії.

У 7 пацієнтів (70,0 %) із III стадією саркоїдозу органів дихання захворювання мало прогресуючий характер.

Таблиця 4.7

Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання в залежності від рентгенологічної стадії після 3-х місячного лікування

Стадія	До лікування	Після лікування	
		I підгрупа (n=47)	II підгрупа (n=21)
II	58 (85,3 %)	44 (75,9 %)	14 (24,1 %)
III	10 (14,7 %)	3 (30,0 %)	7 (70,0 %)

Також повторно оцінено частоту позалегеневих проявів серед хворих обох підгруп (таб. 4.8).

Таблиця 4.8

Частота позалегеневих уражень у хворих на саркоїдоз після 3-х місячного лікування

Локалізація ураження	Частота виявлення (кількість випадків)			
	I підгрупа (n=47)		II підгрупа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Периферійні лімфатичні вузли	1	2,1	7	33,3
Селезінка	1	2,1	1	4,8
Очі	0	0	1	4,8
Шкіра	0	0	1	4,8
Печінка	0	0	1	4,8

Зафіксовано всього 2 випадки екстраторакальних уражень серед пацієнтів із успіхом лікування (І підгрупа).

На II підгрупу, де спостерігалась негативна клініко-рентгенологічна динаміка, припало 84,6 % (11 випадків) всіх позалегенових проявів, більшість із яких становили ураження периферійних лімфатичних вузлів – 7 випадків (63,6 %).

Потрібно звернути увагу, що у пацієнтів із невдачею лікування (II підгрупа) зафіксована висока частота супутньої серцево-судинної патології – 9 пацієнтів (42,9 %), порівняно з I підгрупою, де захворювання системи кровообігу зустрічались лише у 10 пацієнтів (21,3 %) (таб. 4.9).

Таблиця 4.9

Частота супутньої патології у хворих на саркоїдоз органів дихання після 3-х місячного лікування

Супутні патології	Частота виявлення (кількість випадків)			
	I підгрупа (n=47)		II підгрупа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Патологія системи кровообігу	10	21,3	9	42,9
Патологія дихальних шляхів	3	6,4	2	9,5
Офтальмологічна патологія	7	14,9	1	4,8
Патологія шлунково-кишкового тракту	8	17,0	3	14,3
ЛОР-патологія	3	6,4	0	0
Патологія сечовидільної системи	1	2,1	1	4,8
Анемії	1	2,1	0	0
Ендокринна патологія	3	6,4	1	4,8

Серед 16 хворих, у яких було діагностовано ожиріння до початку лікування, в 7 випадках (43,8 %), згідно клініко-рентгенологічних даних констатовано невдачу лікування.

Серед інших коморбідних станів суттєвих відмінностей у досліджуваних підгрупах не спостерігалось.

Нижче наведені описи 2-х клінічних спостережень.

Клінічний приклад 1. Хворий С., 1967 року народження (медична карта стаціонарного хворого № 286) поступив у пульмонологічне відділення Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру з підозрою на саркоїдоз органів дихання.

При поступленні скарги на періодичні покашлювання, задишку при звичайних фізичних навантаженнях, загальну слабкість та швидку втомлюваність, дискомфорт в грудній клітці.

З анамнезу відомо: протягом 3-х місяців турбують періодичні покашлювання. За медичною допомогою звернувся 3 дні тому. Оглянутий сімейним лікарем. При проведенні РТГ-обстеження запідозрено саркоїдоз органів дихання, скеровано пацієнта для дообстеження в ОФПЦ.

Анамнез життя. Курить більше 25 років.. Контактів з професійними шкідливостями не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. Супутні захворювання – 2 роки тому почав відмічати підвищення АТ. Консультований кардіологом, діагноз: ІХС. Кардіосклероз дифузний. СН І ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ стадія, ступінь 2, ризик 3. Приймає валсартан, ацетилсаліцилову кислоту.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Підвищеного відживлення (вага – 102 кг). Шкірні покриви чисті. Пальпаторно – збільшені надключичні лімфатичні вузли. Перктурно ясний легeneвий звук. Аускультативно хрипи не вислуховуються. ЧД – 18/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 140/90 мм рт.ст. SpO₂ – 95. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена. Концентрація Ca^{2+} в крові – 1,25 ммоль/л. Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 79 Од/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання, у середніх відділах обох легень виявлена дрібновузликоса дисемінація. Збільшення лімфатичних вузлів: парааортальних, паратрахеальних, біфуркаційних, бронхопульмональних з обох боків. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу органів дихання (рис. 5.7).

За даними УЗД збільшені надключичні лімфатичні вузли.

Результати спірометрії: ОФВ1 – 95,4 %, ФЖЄЛ – 94,3 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 80,2 %.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС – 86/хв. Електрична вісь серця без відхилення. Дифузні зміни в міокарді.

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

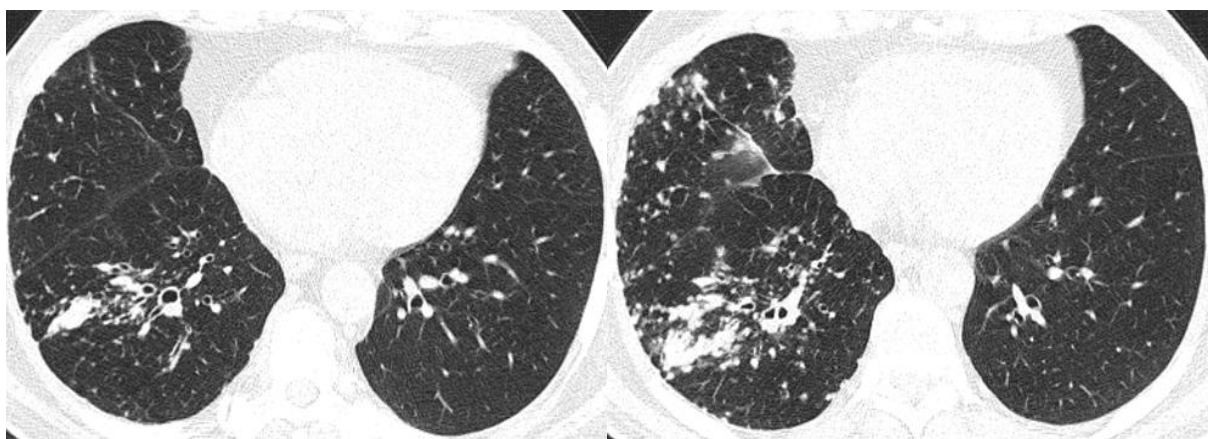


Рис. 4.1. КТ ОГП хворого С., саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до лікування (щільність паренхіми -834 НУ), праворуч – після 3-х місячної ГКС-терапії (щільність паренхіми -790 НУ). Динаміка негативна – наростання дрібновузликоса дисемінації.

Оглянутий окулістом, ЛОРом, гастроентерологом: патології не виявлено.

Встановлено діагноз: Саркоїдоз легень, внутрішньогрудних та периферійних (надключичних) лімфатичних вузлів, вперше діагностований, II стадія, активна фаза. ЛН-I. ІХС. Кардіосклероз дифузний. СН I ФК II. Гіпертонічна хвороба II стадія, ступінь 2, ризик 3. Ожиріння II ступеня (ІМТ – 32,2).

З урахуванням встановленого діагнозу призначено комплексне лікування з використанням системних кортикостероїдів - метилпреднізолон у дозі 36 мг на добу протягом 4 тижнів, з подальшим поступовим зниженням дози до 18 мг до кінця 3-го місяця. Також призначено препарати калію. З метою контролю ефективності лікування хворій рекомендовано повторне обстеження через 3 місяці.

При повторному огляді (через 3 місяці) хвора скаржиться на посилення кашлю, задишки та загальної слабкості, швидку втомлюваність.

Об'єктивно: шкірні покриви бліді. Висипань немає. Аускультативно у нижніх відділах з обох сторін тріскучі хрипи. ЧД – 19/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 145/80 мм рт.ст. SpO₂ – 94. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей.

Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 94 Од/л.

Проведено повторну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини: динаміка негативна – наростання дрібно вузликової дисемінації. Також відмічається збільшення щільності легеневої тканини з (-834 НУ) до (-790 НУ) (див. рис. 4.1).

Результати спірометрії: ОФВ1 – 90,6 %, ФЖЄЛ – 88,4 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 78,6 %.

Враховуючи погіршення стану хворого, наростання респіраторних симптомів, негативну динаміку по даних КТ ОГП, супутню патологію пацієнт скерований на консультацію в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Клінічний приклад 2. Хворий А., 1984 року народження (медична карта стаціонарного хворого № 894). Поступив у пульмонологічне відділення ОФПЦ із скаргами на малопродуктивний кашель, незначну задишку, загальну слабкість та швидко втомлюваність.

З анамнезу відомо: протягом 3-х місяців відмічає періодичний кашель. Вдома ліки не приймав. За медичною допомогою звернувся 2 тижні тому. При проведенні РТГ-обстеження запідозрено саркоїдоз органів дихання, скеровано пацієнта для дообстеження в ОФПЦ.

Курить 10 років. Контактів з професійними шкідливостями не було.

Об'єктивно: Шкірні покриви звичайного кольору, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Перкуторно ясний легеневий звук. Аускультативно справа в середніх відділах та зліва у нижніх відділах невелика кількість тріскучих хрипів. ЧД – 16/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 110/70 мм рт.ст. SpO₂ – 96. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ збільшене – 30 мм/год. Концентрація Ca²⁺ в крові – 1,45 ммоль/л. Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 78 Од/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання, у середніх та нижніх відділах обох легень дрібновузликоса дисемінація, потовщення міжчасткових перегородок. Збільшені бронхопульмональні лімфатичні вузли з обох боків, біфуркаційні, парааортальні праворуч. Щільність легеневої тканини (-792 НУ). Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу органів дихання (рис. 4.2).

Результати спірометрії: ОФВ1 – 95,2 %, ФЖЄЛ – 91,4 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 78,4 %.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС – 68/хв. Електрична вісь серця без відхилення. Метаболічні зміни в міокарді.

Фібробронхоскопія: гіперемія слизової бронхіального дерева.

Хворому встановлено діагноз саркоїдоз легень, II стадія, вперше діагностований, активна фаза. ЛН-0.

Призначено лікування системними кортикостероїдами у дозі 0,4 мг/кг ваги, що склало 24 мг (16 мг у 8.00 та 8 мг у 12.00) 4 тижні, з подальшим поступовим зниженням дози до 12 мг на добу до кінця 3-го місяця. З метою оцінки ефективності лікування та вибору подальшої тактики ведення пацієнта призначено повторну консультацію через 3 місяці.

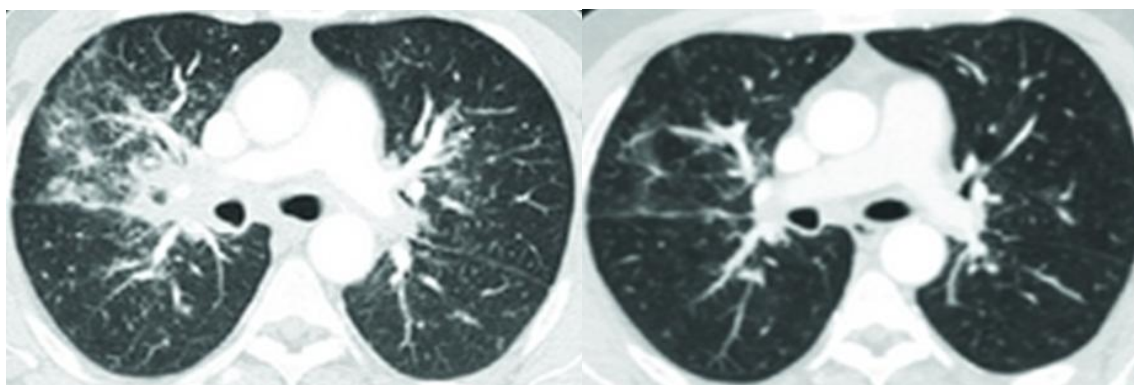


Рис. 4.2. КТ ОГП хворого А. Саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до початку лікування (щільність легеневої тканини -790 HU), праворуч – після 3-х місячної ГКС-терапії (щільність легеневої тканини -886 HU). Позитивна динаміка – значне, майже повне розсмоктування вузликової дисемінації.

При наступному зверненні – пацієнт скарг не подає. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена.

Проведено контрольну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Динаміка позитивна – значне зменшення вузликової дисемінації. При розрахунку щільності легеневої тканини на контрольній КТ показник становив (-866 HU) (див. рис. 4.2).

Лікування оцінено як ефективне. Пацієнту призначено продовжити терапію метилпреднізолоном із поступовим зниженням дози до 6 мг на добу до кінця 6-го місяця.

4.3. Узагальнення результатів дослідження.

Нами проведено поглиблене клінічне обстеження 68 пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання II–III стадії до початку ГКС–терапії та після 3-х місячного лікування. Оцінено клінічну семіотику, вік пацієнтів, рентгенологічні стадії захворювання, позалегеневі ураження та супутню патологію.

Встановлено, що саркоїдоз органів дихання II–III стадії в активній фазі супроводжується у 76,5 % випадків появою кашлю, що у 71,2 % пацієнтів має непродуктивний характер; виникненням загальної слабкості та швидкої втомлюваності; появою у 58,8 % пацієнтів задишки, частіше (65 %) при надмірних фізичних навантаженнях. У 8,8 % випадків спостерігаються болі в грудній клітці.

Проведено аналіз структури незадовільних результатів лікування. Неефективність призначеної терапії 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 24,2 % з II стадією.

Дана підгрупа хворих характеризувалась у 66,8 % посиленням кашлю; 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.

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

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Shvets, K. Epidemiological features and treatment regimen for sarcoidosis of respiratory organs in 2011–2015 in Subcarpathian region / K. Shvets, M. Ostrovsky // The Pharma Innovation Journal. – 2018. – №7(3). – P. 490–494.
2. 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). – P. 33–38.

РОЗДІЛ 5

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 ТА TNF- α ДЛЯ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Питання про лікування хворих на саркоїдоз та його ефективність дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. Згідно міжнародної угоди, прийнятої Американським торакальним товариством (ATS), Європейським респіраторним товариствами (ERS) та Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG), «Золотим стандартом» в лікуванні саркоїдозу залишаються системні ГКС. Проте, в сучасній літературі 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 "Саркоїдоз" (наказ МОЗ 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 – Vaughn R. P., 2008), вивчення ефективності стандартної терапії хворих є досить актуальним.

Вираженість клінічної симптоматики, характер перебігу та лікувальна тактика при саркоїдозі напряму залежать від локалізації процесу, наявності екстрапульмональних проявів та ступеня активності запального процесу. Однак, на думку вітчизняних дослідників, прогресування клінічної симптоматики та

функціональних порушень, не можна вважати чіткими критеріями наростання процесу, оскільки вони не завжди корелюють із даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини.

Комп'ютерна томографія (КТ) високої роздільної здатності є найважливішим методом в оцінці ефективності лікування хворих саркоїдозу 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. Разом з тим в останні роки доведено, що гіперкальціємія при саркоїдозі легень не асоціюється зі ступенем тяжкості, характером перебігу захворювання та ефективністю терапії, а тест на АПФ характеризується високою специфічністю, але при цьому недостатньо чутливий.

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. Важливу роль у розвитку гранульоматозного процесу при саркоїдозі відіграє також ІЛ-2. Відзначено і високий рівень С-реактивного білка (СРБ) в активній фазі процесу.

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

Можливість використання рівнів цих маркерів запалення в бронхоальвеолярному вмісті та сироватці периферійної крові у якості можливих додаткових маркерів активності запального процесу оцінювали шляхом їх співставлення із даними динаміки КТ ОГП, результатами загально-клінічних обстежень і клінічними проявами захворювання.

Нами оцінено ряд параметрів, які дали змогу характеризувати стан імунної відповіді при саркоїдозі органів дихання. Так, у процесі проведення роботи встановлено, що в ПЗО рівень С-реактивного білка в бронхоальвеолярному вмісті

був ($1,6 \pm 0,2$) мг/л, ІЛ-2 – ($75,5 \pm 5,3$) пг/л, а показник $\text{TNF-}\alpha$ – ($28,5 \pm 5,4$) пг/мл ($p < 0,05$) (таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники С-реактивного білка та цитокінів у бронхоальвеолярному вмісті в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання

Показники	ПЗО (n=16)	Саркоїдоз легень			p1	p2
		До лікування (n=68)	Після лікування			
			I підгрупа (n=47)	II підгрупа (n=21)		
СРБ, мг/л	1,6 ± 0,2	28,3 ± 2,5	10,3 ± 1,2	31,9 ± 2,6	< 0,05	< 0,05
ІЛ-2, пг/л	75,5 ± 5,3	196,7 ± 8,1	94,6 ± 4,2	208,5 ± 10,1	< 0,05	< 0,05
TNF-α, пг/мл	28,5 ± 5,4	142,1 ± 7,6	36,8 ± 4,4	189,2 ± 5,2	< 0,05	< 0,05

Примітки:

1. p1 – достовірність різниці параметрів між підгрупами дослідження та практично здоровими особами;
2. p2 – достовірність різниці показників між підгрупами дослідження.

На момент первинного обстеження нами було верифіковано різке наростання концентрації С-реактивного білка 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 (рис. 5.1).

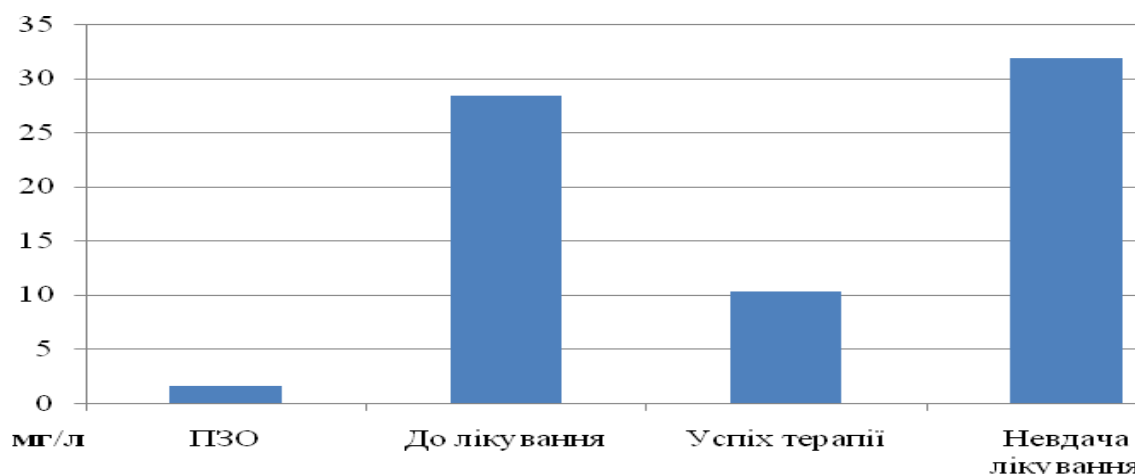


Рис. 5.1. Динаміка концентрацій С-реактивного білка (мг/л) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

Слід підкреслити, що характерною ознакою активації процесу у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання було достовірне підвищення в 5,0 рази порівняно з даними ПЗО ($p < 0,05$), титру TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті, який склав ($142,1 \pm 7,6$) пг/мл (рис. 5.2).

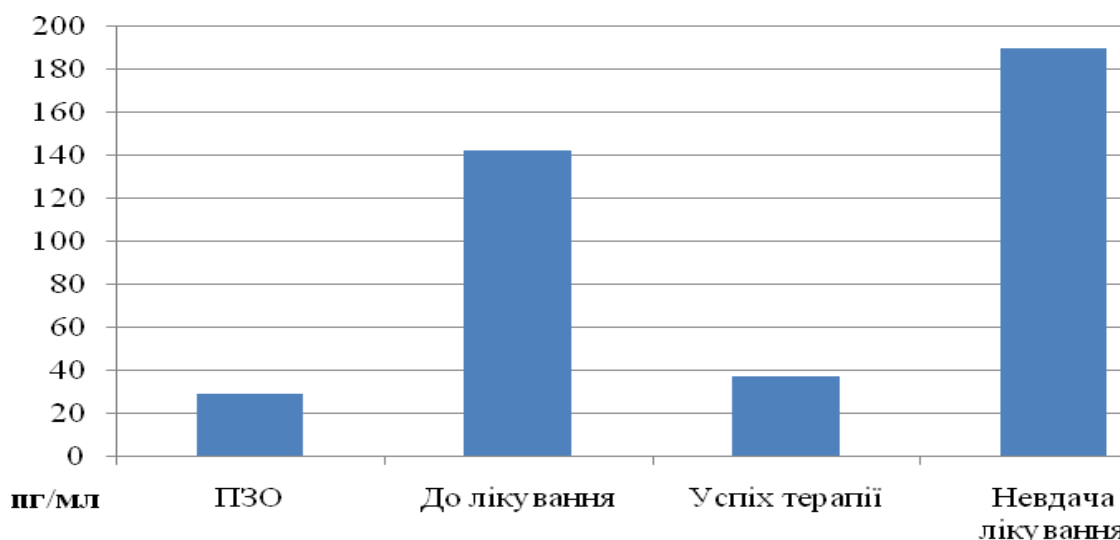


Рис. 5.2. Динаміка концентрацій TNF- α (пг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

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 (рис. 5.3).

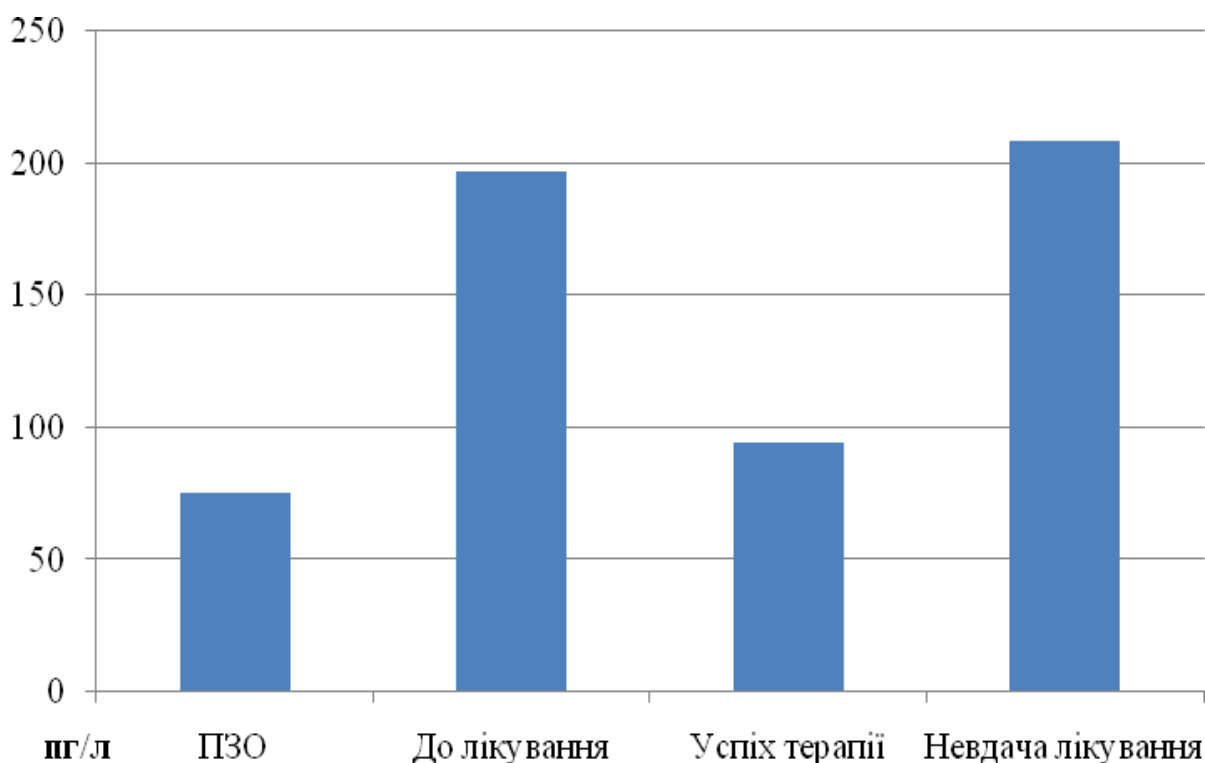


Рис. 5.3. Динаміка концентрацій інтерлейкіну-2 (пг/л) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

На нашу думку, заслуговує на увагу й факт кореляції між різким підвищення титрів ІЛ-2 і $\text{TNF-}\alpha$ ($r = 0,92$; $p < 0,05$), що є чіткою ознакою напруження локальних імунних механізмів у пацієнтів із саркоїдозом легень при активації/прогресуванні запального процесу (див. таб. 5.1).

Паралельно проводилась й оцінка рівня досліджуваних параметрів в сироватці периферійної крові хворих із активним саркоїдозом органів дихання (таб. 5.2).

Таблиця 5.2

**Показники С-реактивного білка та цитокінів у сироватці периферійної крові
в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання**

Показники	ПЗО (n=16)	Саркоїдоз легень			p1	p2
		до лікування (n=68)	Після лікування			
			I підгрупа (n=47)	II підгрупа (n=21)		
СРБ, мг/л	5,3 ± 0,8	47,6 ± 2,3	18,5 ± 1,1	55,2 ± 2,7	<0,05	<0,05
ІЛ-2, пг/л	26,2 ± 2,5	236,7 ± 9,3	64,3 ± 5,2	259,8 ± 10,4	<0,05	<0,05
TNF-α, пг/мл	90,6±5,3	290,4 ± 8,3	141,2 ± 7,0	382,1 ± 15,4	<0,05	<0,05

Примітки:

1. p1 – достовірність різниці параметрів між підгрупами дослідження та практично здоровими особами;
2. p2 – достовірність різниці показників між підгрупами дослідження.

Наші дослідження виявили чітку тенденцію до достовірного підвищення в 9,0 рази вмісту С-реактивного білка в сироватці периферійної крові до моменту початку терапії порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$) (рис.

5.4).



Рис. 5.4. Динаміка концентрацій С-реактивного білка (мг/л) у сироватці периферійної крові в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

Для саркоїдозу легень в активній фазі показовим є достовірне підвищення рівня TNF- α у 3,2 рази у порівнянні з контролем, де даний показник становив $(90,8 \pm 5,3)$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 4.5).



Рис. 5.5. Динаміка концентрацій TNF- α (пг/мл) у сироватці периферійної крові в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

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 в 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 ($p < 0,05$) (рис. 5.6).

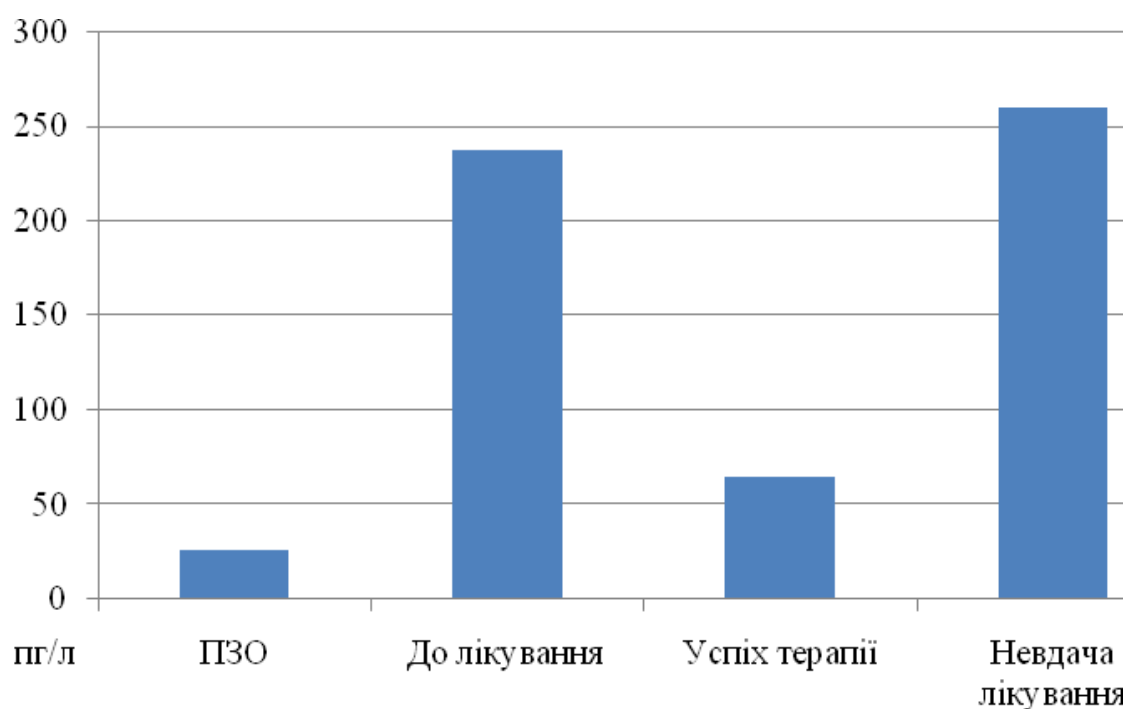


Рис. 5.6. Динаміка концентрацій інтерлейкіну-2 (пг/л) у сироватці периферійної крові в процесі 3-х місячного лікування хворих із саркоїдозом органів дихання ($p < 0,05$).

Необхідно також звернути увагу, що збільшення рівня ІЛ-2 в сироватці периферійної крові у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання корелювало із підвищенням концентрації TNF- α ($r = 0,92$; $p < 0,05$) та

паралельним ($r = 0,96$; $p < 0,05$) зростанням рівня ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті, що відповідало даним загальноклінічних обстежень і результатам КТ ОГП.

На фоні 3-х місячного лікування, у всіх пацієнтів І підгрупи спостерігалась нормалізація/покращення загального стану, зменшення/відсутність кашлю, задишки, болю в грудній клітці.

Серед пацієнтів ІІ підгрупи у 17 пацієнтів (85,7 %) відмічалось збереження/прогресування задишки, у 14 (66,7 %) – поява/посилення кашлю, у 1 (4,8 %) – зберігались болі в грудній клітці, 6 хворих (28,6 %) продовжували відмічати загальну слабкість та швидку втомлюваність.

На 90-ту добу лікування в І підгрупі дослідження ми відмітили позитивну динаміку: рівень С-реактивного білка 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.

Хочемо підкреслити, 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.

Як достовірно впливає з проведених нами досліджень, характерною ознакою регресу запальних змін у хворих із саркоїдозом легень є також і зниження у сироватці периферійної крові титру ІЛ-2 в 3,8 рази у порівнянні з вихідними даними, що ще й корелювало ($r = 0,89$; $p < 0,05$) із зниженням TNF- α у периферійній крові.

Проведені подальші дослідження встановили, що серед пацієнтів, у яких констатовано недостатність призначеної терапії, рівні С-реактивного білка залишались підвищеними як у бронхоальвеолярному вмісті, так і в сироватці периферійної крові, та становили $(31,7 \pm 2,6)$ мг/л ($p < 0,05$), $(55,2 \pm 2,7)$ мг/л ($p < 0,05$), відповідно.

Поряд із цим, нами ідентифіковано, що титр TNF- α у пацієнтів із невдачою лікування, мав тенденцію навіть до наростання: у бронхоальвеолярному вмісті його концентрація складала $(189,2 \pm 5,2)$ пг/мл, ($p < 0,05$), а у сироватці периферійної крові – $(382,1 \pm 15,4)$ пг/мл ($p < 0,05$).

Детальніші дослідження продемонстрували й негативну динаміку ІЛ-2 у хворих II підгрупи дослідження: концентрації даного цитокіну були підвищеними як у бронхоальвеолярному вмісті, так і в сироватці периферійної крові, та утримувались на рівні $(208,5 \pm 10,1)$ пг/л ($p < 0,05$), $(259,8 \pm 10,4)$ пг/л ($p < 0,05$), відповідно.

Як ілюстрацію нижче наведено описи 2 випадків, які демонструють можливості використання С-реактивного білка, ІЛ-2 та TNF- α у якості критеріїв ефективності ГКС-терапії у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання.

Клінічний випадок 1. Хвора Т. (медична карта стаціонарного хворого № 1283), 1971 року народження, госпіталізована в пульмонологічне відділення Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру з підозрою на саркоїдоз органів дихання.

При поступленні скарги на сухий кашель, задишку при звичайних фізичних навантаженнях, виражену загальну слабкість та швидку втомлюваність.

З анамнезу відомо: вважає себе хворою протягом 5-6 місяців, коли почала відмічати покашлювання, незначну загальну слабкість та задишку. За медичною допомогою звернулась 3 дні тому. Оглянута дільничим терапевтом. При проведенні РТГ-обстеження запідозрено саркоїдоз органів дихання, скеровано пацієнтку для дообстеження в ОФПЦ.

Не курить і ніколи не курила. Контактів з професійними шкідливостями не було.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Шкірні покриви чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Перкутурно ясний легеневий звук. Аускультативно хрипи не вислуховуються. ЧД – 18/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 125/80 мм рт.ст. SpO₂ – 97. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена. Концентрація Ca²⁺ в крові – 1,10 ммоль/л. Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 88 Од/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання, у середніх та нижніх відділах обох легень виявлена дрібновузликоса дисемінація. Збільшення лімфатичних вузлів: парааортальних, паратрахеальних, біфуркаційних, бронхопульмональних з обох боків. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу органів дихання (рис. 5.7).

Результати спірометрії: ОФВ1 – 96,8 %, ФЖЄЛ – 91,7 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 78,9 %.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС – 78/хв. Електрична вісь серця без відхилення. Помірні зміни в міокарді.

Фібробронхоскопія: гіперемія слизової бронхіального дерева.

В сироватці периферійної крові: ІЛ-2 – 241,0 пг/мл, СРБ – 46,1 мг/л, TNF-α – 293,0 пг/мл.

В бронхо-альвеолярному вмісті: ІЛ-2 – 194,0 пг/л, СРБ – 29,0 мг/л, TNF-α – 141,0 пг/мл.

Встановлено діагноз: Саркоїдоз органів дихання, вперше діагностований, II стадія, активна фаза. ЛН-I.

З урахування встановленого діагнозу призначено комплексне лікування з використанням системних кортикостероїдів - метилпреднізолон у дозі 28 мг на добу протягом 4 тижнів, з подальшим подальшим поступовим зниженням дози до 12 мг до кінця 3-го місяця. Також призначено препарати калію. З метою контролю

ефективності лікування хворій рекомендовано повторне обстеження через 3 місяці.

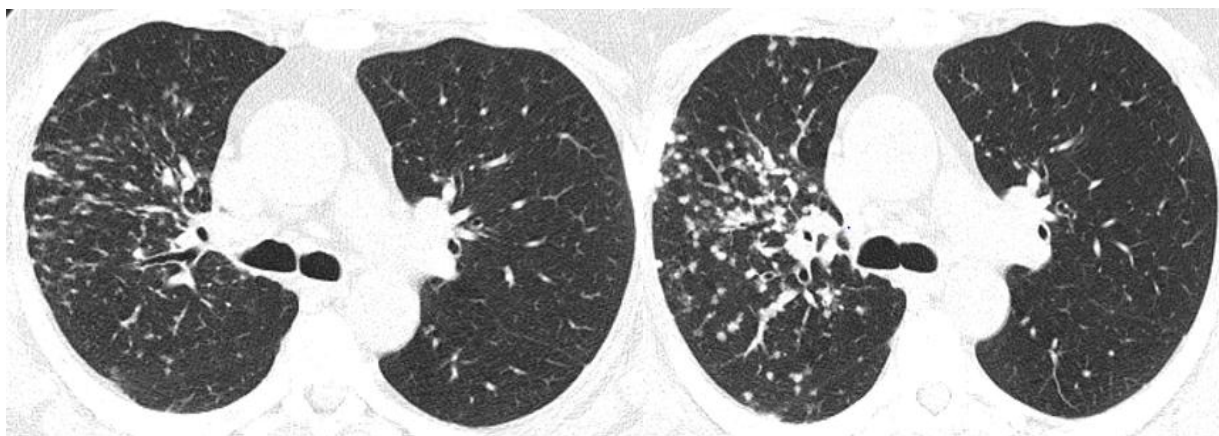


Рис. 5.7. КТ ОГП хворої Т., саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до лікування (щільність паренхіми -828 НU), праворуч – після 3-х місячної ГКС-терапії (щільність паренхіми -783 НU). Динаміка негативна – наростання дрібновузликової дисемінації.

При повторному огляді (через 3 місяці) хвора скаржиться на сухий кашель, значне посилення задишки та загальної слабкості, появу дискомфорту в грудній клітці.

Об'єктивно: шкірні покриви бліді. Висипань немає. Аускультативно у нижніх відділах з обох сторін тріскучі хрипи. ЧД – 19/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 115/70 мм рт.ст. SpO₂ – 94. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей.

Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 90 Од/л.

Проведено повторну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини: динаміка негативна – наростання дрібно вузликової дисемінації. Також відмічається збільшення щільності легеневої тканини з (-828 НU) до (-783 НU) (див. рис. 5.7).

Результати спірометрії: ОФВ1 – 88,4 %, ФЖЄЛ – 90,3 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 80,1 %.

В сироватці периферійної крові: ІЛ-2 – 254,0 пг/мл, СРБ – 56,0 мг/л, TNF- α – 381,0 пг/мл.

В бронхо-альвеолярному вмісті: ІЛ-2 – 211,0 пг/л, СРБ – 31,0 мг/л, TNF- α – 191,0 пг/мл.

Зроблено висновок про неефективність проведеної терапії та рекомендовано відміна метилпреднізолону шляхом зниження дози протягом 12 тижнів. До лікування додано метотрексат 10 мг на тиждень та фолієва кислота 5 мг на тиждень. Рекомендовано контроль загального та біохімічного аналізу крові кожні 3 тижні.

Повторна консультація (через 3 місяці), при огляді у пацієнтки скарги на періодичні покашлювання.

Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 59 Од/л.

Проведено контрольну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Динаміка позитивна – значне, майже повне розсмоктування вузликової дисемінації. При розрахунку щільності легеневої тканини на контрольній КТ показник становив (-890 HU) (рис. 5.8).

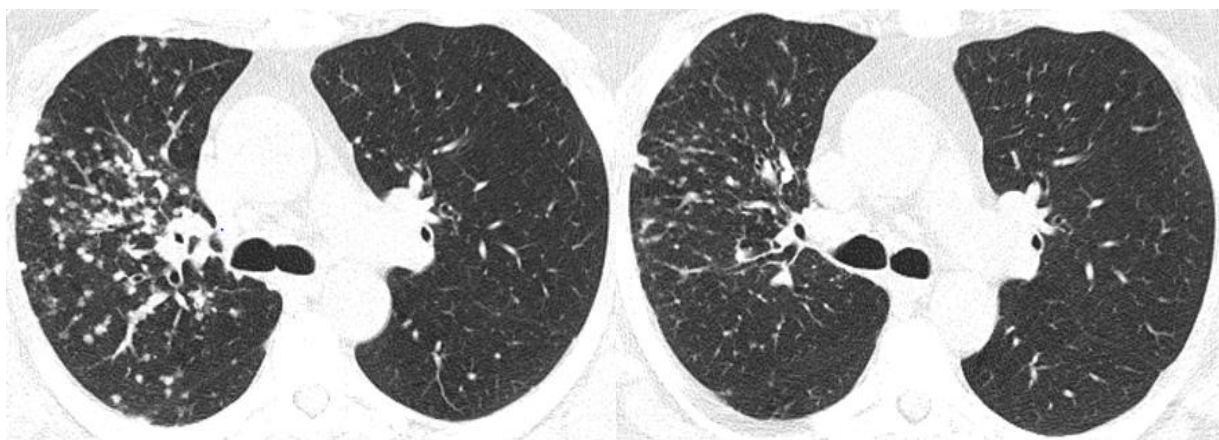


Рис. 5.8. КТ ОГП хворої Т., саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до початку лікування (щільність паренхіми -783 HU), праворуч – після 3-х місячної

ГКС-терапії (щільність паренхіми -890 HU). Позитивна динаміка – значне розсмоктування вузликової дисемінації.

В сироватці периферійної крові: ІЛ-2 – 62,0 пг/мл, СРБ – 18,0 мг/л, TNF- α – 139,0 пг/мл.

В бронхо-альвеолярному вмісті: ІЛ-2 – 92,0 пг/л, СРБ – 9,5 мг/л, TNF- α – 38,0 пг/мл.

Отже досягнуто позитивну динаміку, рекомендовано продовжити схему лікування та контрольний огляд через 3 місяці.

Клінічний приклад 2. Хворий М., 1976 року народження (медична карта стаціонарного хворого № 1677). Поступив у пульмонологічне відділення ОФПЦ із скаргами на малопродуктивний кашель, задишку, незначну загальну слабкість.

З анамнезу відомо: хворіє протягом 2-х місяців, коли почав турбувати сухий кашель. За медичною допомогою звернувся тиждень тому. При проведенні РТГ-обстеження запідозрено саркоїдоз органів дихання, скеровано пацієнта для дообстеження в ОФПЦ.

Не курить і ніколи не кував. Контактів з професійними шкідливостями не було.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Шкірні покриви бліді, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Перкуторно ясний легеневиий звук. Аускультативно справа в середніх відділах невелика кількість тріскучих хрипів. ЧД – 17/хв. Тони серця ясні, ритмічні. АТ – 110/75 мм рт.ст. SpO₂ – 95. Живіт м'який, не болючий. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Набряків немає.

Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ збільшене – 26 мм/год. Концентрація Ca²⁺ в крові – 1,32 ммоль/л. Ангіотензинперетворюючий фермент сироватки периферійної крові – 76 Од/л.

За даними комп'ютерної томографії органів дихання, у середніх відділах обох легень виявлена дрібновузликова дисемінація. Безліч збільшених

лімфатичних вузлів: парааортальних, паратрахеальних, біфуркаційних, бронхопульмональних з обох боків. Висновок: КТ-ознаки саркоїдозу органів дихання (рис. 5.9).

Результати спірометрії: ОФВ1 – 90,3 %, ФЖЄЛ – 87,4 %, ОФВ1/ФЖЄЛ – 75,4 %.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС – 90/хв. Електрична вісь серця без відхилення. Помірні зміни в міокарді.

Фібробронхоскопія: без особливостей.

В сироватці периферійної крові: ІЛ-2 – 240,0 пг/мл, СРБ – 46,0 мг/л, TNF- α – 292,0 пг/мл.

В бронхо-альвеолярному вмісті: ІЛ-2 – 201,0 пг/л, СРБ – 28,0 мг/л, TNF- α – 138,0 пг/мл.

Хворому встановлено діагноз саркоїдоз легень, II стадія, вперше діагностований, активна фаза. ЛН-I.

Призначено лікування системними кортикостероїдами у дозі 0,4 мг/кг ваги, що склало 32 мг (20 мг у 8.00 та 12 мг у 12.00) 4 тижні, з подальшим поступовим зниженням дози до 16 мг на добу до кінця 3-го місяця. З метою оцінки ефективності лікування та вибору подальшої тактики ведення пацієнта призначено повторну консультацію через 3 місяці.

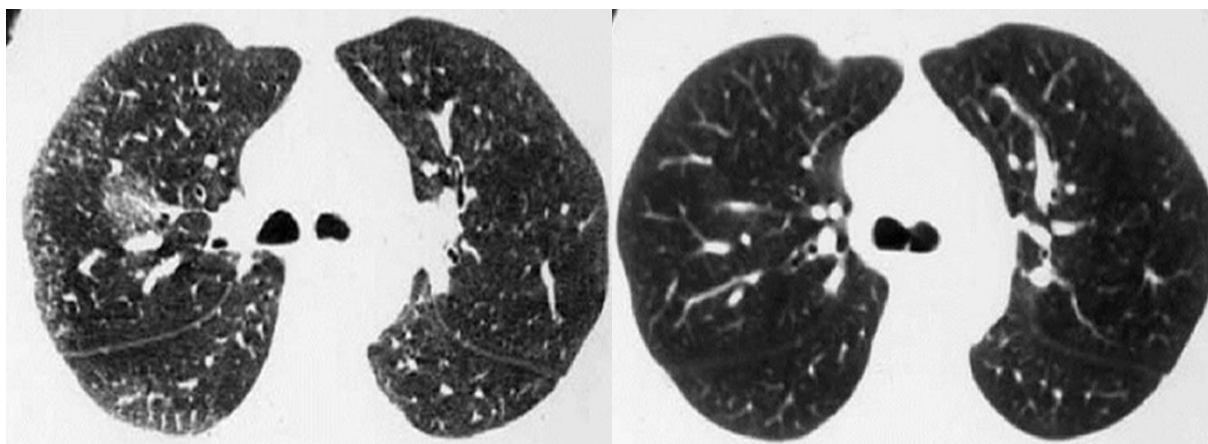


Рис. 5.9. КТ ОГПІ хворого М. Саркоїдоз органів дихання II стадії. Ліворуч – до початку лікування (796 НУ), праворуч – після 3-х місячної ГКС-терапії

(-874 HU). Позитивна динаміка – значне зменшення вузликової дисемінації, ретикулярних змін та розмірів лімфатичних вузлів.

При наступному зверненні – пацієнт скарг не подає. Результати клінічних та біохімічних аналізів крові й сечі без особливостей, ШОЕ не збільшена.

Проведено контрольну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини. Динаміка позитивна – значне зменшення вузликової дисемінації. При розрахунку щільності легеневої тканини на контрольній КТ показник становив (-874 HU).

В сироватці периферійної крові: ІЛ-2 – 59,0 пг/мл, СРБ – 17,0 мг/л, TNF- α – 135,0 пг/мл.

В бронхо-альвеолярному вмісті: ІЛ-2 – 89,0 пг/л, СРБ – 11,50 мг/л, TNF- α – 39,0 пг/мл.

Проведене порівняння щільності легеневої тканини в співставленні з вихідними даними, визначення рівнів ІЛ-2, СРБ, TNF- α дозволило оцінити лікування як ефективне. Пацієнту призначено продовжити терапію метилпреднізолоном із поступовим зниженням дози до 8 мг на добу до кінця 6-го місяця.

Підсумовуючи результати дослідження, наведені в даному розділі, потрібно відмітити, що динаміка рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-2 і TNF- α , при успіху чи неуспіху терапії, відповідала тенденціям результатів загально-клінічних обстежень, була співставимою з клінічною симптоматикою та змінами на комп'ютерній томографії органів грудної порожнини й оцінці щільності легеневої тканини в одиницях Хаунсфільда.

Нами встановлено, що розвиток саркоїдозу органів дихання II-III стадії супроводжується появою кашлю, який у більшості хворих є непродуктивним; виникненням загальної слабкості та швидкої втомлюваності; появою задишки при фізичних навантаженнях та болю у грудній клітці на фоні показників щільності легеневої тканини вище (-893,5) одиниць Хаунсфільда за даними КТ ОГП. При

цьому у сироватці периферійної крові таких хворих відмічається, порівняно з даними у практично здорових осіб, підвищення рівня СРБ у 9,0 раза ($p < 0,05$), яке корелює ($r = 0,96$; $p < 0,05$) як зі зростанням його рівня в 17,6 раза ($p < 0,05$) у бронхоальвеолярному вмісті, так і з одночасним збільшенням рівнів ІЛ-2 у 2,6 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) та $\text{TNF-}\alpha$ у 3,2 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,95$; $p < 0,05$) у сироватці периферійної крові.

Подальші наші дослідження продемонстрували, що ознаками прогресування саркоїдозу органів дихання через 3 місяці лікування є задишка, кашель, загальна слабкість та швидка втомлюваність на фоні збереження показників щільності легеневої тканини на рівні (-893,5) і вище одиниць Хаунсфільда за даними МСКТ; підвищення в 3,0 рази рівня СРБ, порівняно з даними хворих у яких терапія була успішною ($p < 0,05$), що корелює з підвищеними рівнями ІЛ-2 у 4,0 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,93$; $p < 0,05$), $\text{TNF-}\alpha$ у 2,7 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,97$; $p < 0,05$) у сироватці периферійної крові та з наростанням у бронхоальвеолярному вмісті СРБ у 3,1 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,98$; $p < 0,05$), ІЛ-2 у 2,2 раза ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) та $\text{TNF-}\alpha$ у 5,1 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Отримані нами дані свідчать про порушення локальної й системної імунної відповіді у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання, що доводить доцільність у подальшому пошуку домінантних маркерів активності запального процесу.

Вивчення динаміки цих високочутливих прозапальних маркерів в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання дає змогу оцінити ступінь локального та системного запалення, модифікувати призначення терапії та формувати прогноз індивідуально для кожного пацієнта.

Виявлення закономірностей динаміки $\text{TNF-}\alpha$ та інтерлейкіну-2 в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові дасть можливість максимально персоналізувати тактику ведення пацієнтів, а їх співставлення із рутинним недороговартісним визначенням С-реактивного білка дозволить максимально наблизити процес до первинної медичної ланки та здешевити його.

Описаний вище спосіб оцінки ефективності проведеного лікування саркоїдозу органів дихання впроваджено в практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів держави та захищено патентом України на корисну модель №104644 від 10.02.2016 р. «Спосіб діагностики активності запального процесу та загрози прогресування саркоїдозу легень».

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Shvets, KV. Influence of complex therapy on the concentrations of C-reactive protein and interleukin-2 in patients with pulmonary sarcoidosis / K.V. Shvets // The Pharma Innovation Journal. – 2017. №6(3). – P. 84-87.
2. 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.
3. 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). – P. 33-38.
4. Ostrovsky, M.M. (2017) Interleukin-2 and C-reactive protein in assessing the effectiveness of pulmonary sarcoidosis treatment / K.V.Shvets, I.O. Savelikhina, M.O. Kulynych-Miskiv, O.I. Varunkiv, K.M. Ostrovska // ERS Annual Congress, 2017. Milan.
5. 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. – С. 80.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Через постійний ріст захворюваності та смертності, труднощі в діагностиці та лікуванні, інтерстиційні захворювання легень набувають ознак актуальної проблеми сучасної медицини та продовжують привертати пильну увагу науковців [91]. Згідно прогнозів ВООЗ, у XXI столітті кількість втрачених років життя від інтерстиційних захворювань легень буде співставима з такими при раку легень [118, 217].

За даними сучасної літератури відомо, що саркоїдоз – це мультисистемне запальне захворювання, яке характеризується утворенням неказеозних епітеліоїдних гранульом у різних органах [23, 212]. Найчастіше зустрічається саркоїдоз органів дихання (80,0–90,0 %), який у більшості країн світу становить найвагомішу нозологічну форму серед інтерстиційних захворювань легень. Для прикладу, в 2004 році в Греції серед 967 випадків інтерстиційних захворювань легень, саркоїдоз становив 34,1 % [163]. В Італії в 2000 році на дану патологію припадало 29,6 % усіх випадків інтерстиційних захворювань, а вже у 2005 році в понад третини пацієнтів діагностували саркоїдоз [103, 117].

Саркоїдоз органів дихання зустрічається у всіх вікових, гендерних, расових та етнічних групах, а його розвиток і поліморфізм клінічних проявів вчені часто пов'язують із кліматичними, географічними, екологічними та професійними факторами [76, 126, 127, 143].

За даними епідеміологічних досліджень проведених у США та Великій Британії, захворюваність серед темношкірого населення є у 2–4 рази вища ніж серед світлошкірих, причому у афроамериканців відмічається значно тяжчий перебіг, більш висока ймовірність втягнення в процес шкіри і центральної нервової системи, та розвиток генералізованих форм саркоїдозу [136, 140, 141, 146, 199, 203].

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, має чітку тенденцію до зростання, а

міжнародні погоджувальні документи демонструють, що кількість хворих на саркоїдоз органів дихання у світі щорічно зростає на 2,0 %.

Кліматичний фактор вважається одним із визначних в епідеміології саркоїдозу. Відомо, що дана патологія найбільш поширена у географічних зонах із помірним і холодним кліматом. Так, у Швеції, згідно даних національного реєстру, поширеність саркоїдозу становить близько 160 випадків на 100 тис. населення, а захворюваність складає 11,4 на 100 тис. населення, з найвищими значенням у північних регіонах країни [176]. По узагальнених даних в Данії, Фінляндії та Норвегії захворюваність у віці 18–20 років складала 57 випадків на 100 тис. населення, а середній показник серед всіх вікових груп коливався в межах 14–15 випадків на 100 тис. населення [124, 197].

В Швейцарії у 2002–2005 роках показник поширеності активного саркоїдозу склав 44 на 100 тис. населення, захворюваності 7 випадків на 100 тис. населення. Загальний показник поширеності становив 121 випадок на 100 тис. населення. Епідеміологічне дослідження, проведене в передгір'ї Альп показало, що захворюваність на саркоїдоз в цій місцевості (7 випадків на 100 тис.) значно перевищує аналогічний показник в сусідніх країнах, що, на думку авторів, може бути пов'язано з особливостями клімату в передгірній місцевості, а також впливом окремих інгредієнтів сільськогосподарського виробництва [135].

За даними фахівців Республіки Ірландія у 1996–2005 роках поширеність саркоїдозу в різних регіонах країни коливалась від 11,6 до 96,6 випадків на 100 тис. населення [182].

В країнах Східної Азії та Південної Америки, Китаї, Індії, Австралії та Новій Зеландії дана патологія зустрічається рідко. Так, у Сингапурі показник захворюваності у 1998–2004 роках склав 0,56 на 100 тис. населення. В Тайвані в період із 1960 по 1995 роки діагностовано всього 38 випадків саркоїдозу, а захворюваність коливалась від 0,0025 до 0,027 на 100 тис. населення [108, 152, 188, 192].

В сучасній літературі зустрічаються публікації, що свідчать про низький рівень захворюваності на саркоїдоз на території Китаю, хоча вчені із США

пов'язують такі низькі показники з гіподіагностикою та, характерним для цієї популяції, безсимптомним перебігом захворювання [207].

За даними проведеного нами аналізу літератури, невинний ріст захворюваності фіксується і на теренах пострадянського простору. В Республіці Білорусь, епідеміологічні дослідження саркоїдозу показали, що даний показник із 1965 по 1977 рік зріс в 21,7 рази, а до 2004 року кількість вперше виявлених хворих зросла ще у 4,5 рази та становила 6,0 випадків на 100 тис. населення [7, 8, 9].

Викликає інтерес факт, що дані щодо розповсюдженості саркоїдозу в Російській Федерації значно різняться в залежності від регіону. Так, у 1961–2010 роках захворюваність у різних регіонах країни коливалась від 0,9 до 18,9 випадків на 100 тис. населення, та продемонструвала чітку тенденцію до наростання [84]. Проте, співставлення захворюваності з геокліматичними факторами російськими науковцями не проводилось.

У доступній медичній літературі нам вдалося встановити, що найрідше в Європі саркоїдоз зустрічається в Португалії та Іспанії, проте дана популяція характеризується високою частотою гострих форм захворювання. Для прикладу, в Югославії синдром Лефгрена становить 24,0 % від загальної кількості випадків, у Польщі – 9,0 %, а у Іспанії цей показник становить аж 48,0 % [105, 121].

Вчені США продемонстрували чітку залежність розповсюдженості саркоїдозу в залежності від статі, раси та професії. Захворюваність серед чоловіків коливається від 2,5–7,6 на 100 тис. населення у білошкірих до 13,2–81,8 на 100 тис. населення у афроамериканців [208]. Серед працівників пожежної служби поширеність саркоїдозу становила 222 випадки на 100 тис., а серед персоналу швидкої медичної допомоги даний показник складав всього 35 на 100 тис. [191]. В Детройті (США) у 1990–1994 роках найвищі показники розповсюдженості зафіксовано серед темношкірих жінок [203].

Представлені дані свідчать про актуальність вивчення епідеміологічних особливостей саркоїдозу в окремих регіонах, країнах чи континентах.

За більш як сторічну історію вивчення, незважаючи на бурхливий розвиток медицини та впровадження молекулярно-біологічних методів досліджень у клінічну практику, саркоїдоз дотепер залишається захворюванням із невідомою етіологією. На даний час відомо, що саркоїдоз (синоніми саркоїдоз Бека, хвороба Бенъє-Бека-Шумана) — системний гранульоматоз, який характеризується скупченням активованих Т-лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів з утворенням епітеліоїдно-клітинних гранульом без некротизування в уражених органах [198, 212].

Виходячи з цього твердження цілком закономірним є наявність численної кількості наукових праць присвячених вивченню імунної відповіді при саркоїдозі органів дихання. Нам імпонує думка науковців, яка припускає наявність особливої імунної відповіді, що проявляється як саркоїдоз і виникає внаслідок комплексної дії генетичних факторів, впливу навколишнього середовища та інфекційних агентів [109, 137].

Ряд глибинних досліджень вітчизняних та зарубіжних вчених, демонструють, що основа імунопатогенезу саркоїдозу органів дихання – реакція гіперчутливості сповільненого типу [178]. Розвиток при саркоїдозі гранульом імунного типу (як наслідок дисбалансу субпопуляцій імунорегуляторних клітин і ослаблення Т-клітинної ланки імунітету) свідчить на користь припущення, що дана патологія є результатом імунологічних порушень внаслідок впливу на організм різних факторів екзогенного походження, що змінюють імунний статус, або є результатом уже первинно зміненого імунного статусу [114, 153, 224].

Початковим етапом, котрий із часом призводить до пошкодження паренхіми легень, є скупчення запальних та імунних клітин в органах і тканинах. У легенях ключова роль відводиться альвеолярним макрофагам, які беруть участь як в індуктивній, так і в ефекторній фазі імунної відповіді [45, 34, 178]. Також встановлено, що хемокіни та цитокіни є важливими компонентами патогенезу при саркоїдозі, саме ці медіатори призводять до альвеоліту, формування гранульом та ураження тканин [150]. Реалізація імунних зсувів при саркоїдозі на органному рівні призводить до формування трьох взаємопов'язаних (хоча і не обов'язкових

для конкретного хворого) стадій: альвеоліт (лімфоцитарна інфільтрація) - гранулематоз (епітеліоїдно-клітинна гранульома) – фіброз [122].

Активність процесу при саркоїдозі – це наявність тих чи інших клінічних або лабораторних проявів запального процесу, пов'язаного з формуванням епітеліоїдно-клітинних гранулом. Наявність чітких критеріїв активності гранулематозного запалення може бути показанням для призначення патогенетичної терапії, тому актуальним завданням залишається пошук високочутливих специфічних маркерів активності запального процесу при саркоїдозі [10].

Цікавою характеристикою сучасного розуміння проблеми є й те, що питання лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. З 1999 року «золотим стандартом» у лікуванні саркоїдозу залишаються глюкокортикостероїди, хоча до тепер не існує єдиної думки, коли, в яких випадках і з яких доз варто розпочинати ГКС-терапію [116, 129].

На нашу думку, ціла низка аспектів становлення, розвитку й прогресування саркоїдозу органів дихання залишається маловивченою та дискусійною. Таким чином, цілеспрямоване вивчення структури саркоїдозу дає можливість поглибити розуміння етіологічних та патогенетичних чинників, які впливають на розвиток захворювання, а дослідження механізмів та окремих ланок патогенезу, дає можливість визначити активність запального процесу, розробити індивідуальний прогноз для кожного пацієнта, підібрати адекватну терапевтичну тактику та оцінити ефективність проведеного лікування.

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань дослідження, нами проведено вивчення захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання на Прикарпатті за 5-річний період на підставі 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

амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих направлених в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр.

В більшості пацієнтів Прикарпатського регіону саркоїдоз діагностовано на основі проведеної спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки (85,3 %) і лише у 41 випадку (14,7 %) підтверджено гістологічно [95, 96]. Таку структуру в питанні діагностичного верифікування діагнозу можна пояснити тим, що на сьогодні значно зросли можливості багатозрізової комп'ютерної томографії в морфологічній діагностиці патологічних змін в легенях, у зв'язку з чим звужено й показання до проведення хірургічних біопсій легень та медіастинальних лімфатичних вузлів [29, 86].

Враховуючи відомі дослідження В. К. Гаврисюка та співавторів (2011 рік) [30], котрі демонструють, що найнижчі в Україні показники захворюваності (1,1 на 100 тис.) та поширеності (4,6 на 100 тис.) в АР Крим, а найвищі в Житомирській області (захворюваність - 2,62 на 100 тис., поширеність – 7,9 на 100 тис.), ми провели оцінку аналогічних даних на Прикарпатті.

Нами встановлено, що в Івано-Франківській області у 2011–2015 роках середній показник захворюваності склав 2,8 на 100 тис. населення [98]. У 2011–2014 роках відзначалась тенденція до зростання кількості вперше виявлених пацієнтів: 2011 рік – 1,7 на 100 тис., 2012 рік – 2,9 на 100 тис., 2013 рік – 3,4 на 100 тис., 2014 рік – 3,9 на 100 тис., а у 2015 році захворюваність знизилась до 2,3 на 100 тис. населення. Таким чином, рівень поширеності саркоїдозу в Івано-Франківській області значно перевищує показники по Україні, причому кількість хворих із активним саркоїдозом коливалась від 4,3 до 5,5 на 100 тис. населення, та в середньому на протязі 5-ти років становила 5,0 на 100 тис. населення [98].

Всього за 5-річний період нами виявлено 278 пацієнтів, тому можна вважати, що показник поширеності саркоїдозу в різних фазах активності складає 20,1 на 100 тис. населення та в 2,5 рази перевищує максимальний в Україні (7,9 на 100 тис. населення).

Кліматичний фактор в розвитку саркоїдозу, поширеності та захворюваності, вважається провідним. Значні відмінності рівнів захворюваності та поширеності

саркоїдозу в північних і південних регіонах однієї країни відзначені в Ірландії та Данії – країнах, які значно поступаються Україні за розмірами [107, 124, 182, 197]. Проаналізувавши детально показники по районах області, нами одержано докази впливу на показники епідеміології географічного чинника: 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. Отже, ми бачимо – в північних регіонах показник в 1,5 рази вищий, що перегукується з тенденціями в Україні та світі. Адже відомо, в країнах Африки та Азії показники захворюваності найнижчі, а скандинавських країнах – найвищі, а за даними досліджень В.К. Гаврисюка, в Україні найнижчі показники в АР Крим (1,1 на 100 тис. населення), найвищі – в Житомирській області (2,6 на 100 тис. населення) [28].

Оскільки, саркоїдоз найчастіше вражає легені, шкіру та очі, більшість досліджень причин захворювання були зосереджені на пошуку повітряних патологічних агентів. Результати перших досліджень встановили взаємозв'язок розвитку захворювання із впливом неорганічних частинок, інсектицидів, плісняви, важких металів, формальдегіду, фенолових смол [68]. Аналізом професійних чинників було виявлено високу захворюваність серед працівників металообробної промисловості [50]. У Івано-Франківській області Калуський та Коломийський райони відомі своїми хімічними виробництвами, газонафтовидобувною та машинобудівною промисловістю, та, 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 [69]. Середній показник захворюваності в цих районах становить 7,0 на 100 тис. населення, що в 2,5 рази перевищує середній по області і, на нашу думку, є підтвердженням впливу індустриальних факторів на епідеміологію саркоїдозу органів дихання [98].

Хочемо зазначити, що за даними літератури, одним із етіологічних неінфекційних факторів саркоїдозу є деревний пил [68]. 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, що перегукується з даними Benjamina A. Rybicki (1997) та інших дослідників [199].

Хронічні форми саркоїдозу значно переважали у структурі захворюваності і становили 84,2 % випадків (234 пацієнти) від загальної кількості хворих. Гостра форма (синдром Лефгрена) мала місце у 15,8 % випадків (44 пацієнти) та практично вдвічі перевищує середній показник по Україні (8,3 %) [95, 98]. Найбільша кількість хворих із гострою формою захворювання – 56,8 % випадків по області, виявлено в м. Калуш (15 випадків) та в м. Коломия (10 випадків), що навіть вище ніж у країнах Південної Європи [98].

Опубліковані дані свідчать, що на саркоїдоз, на відміну від ідіопатичного легеневого фіброзу, частіше хворіють жінки [139, 142]. За результатами спостереження пацієнтів у 1946–2013 роках у Мінесоті (США), вчені відмітили зростання вікових піків захворюваності серед жінок – в 1950 році пік захворюваності припадав на 40–59 років, а у 2010 році – 50–69 років. Аналогічна картина спостерігалась і серед чоловіків: у 1950 році пік захворюваності припадав на вік 30–49 років, а у 2010 році цей показник підвищився до 40–59 років [215, 216]. За нашими даними, в Прикарпатському регіоні серед пацієнтів було 148 жінок (53,2 %) та 130 чоловіків (46,8 %), співвідношення 1:1,13, що демонструє переваження захворюваності в осіб жіночої статі та узгоджується з літературними даними. У чоловіків пік захворюваності припадає на 20–29 років і знижується до 60-річного віку. Серед жінок захворюваність зростає від 18 до 40 років та стрімко знижується після 49 років. Дана патологія рідко виявляється у літніх людей, а у віці 18–20 років зустрічаються лише поодинокі випадки саркоїдозу [98].

При аналізі рентгенологічних проявів, встановлено, що пацієнти з I стадією захворювання становлять лише 18,7 %. У 226 (81,3 %) випадках діагностовано II–IV стадії саркоїдозу, що свідчить про ураження паренхіми легень та порушення газообміну. Окрім цього, роботи Гуменюк Г.Л. та співавторів (2014) продемонстрували, що у таких пацієнтів часто спостерігається відсутність позитивної динаміки на фоні терапії, рецидивуючий перебіг та, в подальшому, формування інтерстиціального фіброзу [37].

Проведено детальний аналіз генералізованих форм саркоїдозу, втягнення в процес окремих органів та супутньої патології. Позалегеневі ураження виявлено у 30 (11,2 %) обстежених, з переважанням чоловіків – 18 (58,1 %). Серед 50 випадків екстраторакальних проявів переважали периферійні лімфатичні вузли – 29 (58,0 %). Зустрічались лише поодинокі випадки втягнення в процес серця, слинних залоз та суглобів.

За даними зарубіжних досліджень, серед супутніх патологій саркоїдозу найчастіше зустрічаються: захворювання системи кровообігу, хронічні бронхіти, цукровий діабет, ураження щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту [55, 74, 80]. Можна відмітити, що серед обстежених нами пацієнтів, найчастіше діагностувались захворювання системи кровообігу (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) – 30,5 % та органів дихання (хронічні бронхіти, ХОЗЛ) – 15,1 %, найрідше – патології ЛОР-органів (5,0 %), сечовидільної системи (4,2 %) і шкіри (1,2 %) [98].

Як демонструють роботи Ungprasert P. та співавторів (2016), люди із надлишковою вагою мають значно вищий ризик захворіти на саркоїдоз органів дихання у порівнянні із курцями [219]. Нами теж діагностовано ожиріння різного ступеня у 93 пацієнтів (33,5 %). Більшість цих хворих (69,0–75,8 %) ще не отримували лікування системними кортикостероїдами. Значна частина обстежених – 82,6 %, як чоловіків, так і жінок, ніколи не курили. Тому взаємозв'язок між тютюнопалінням та саркоїдозом можна виключити, що співпадає з думкою багатьох авторів [185].

Для розв'язання завдання пошуку надійних критеріїв, які дадуть можливість оцінити активність запального процесу при саркоїдозі, нами проведено поглиблене клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 68 хворих із саркоїдозом органів дихання II-III стадії. 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. Усі обстежені знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні обласного фтизіопульмонологічного центру (м.Івано-Франківськ). Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб, співставимих за віком і статтю, без наявних ознак пульмонологічних захворювань та іншої патології внутрішніх органів.

Незважаючи на поліморфізм проявів чи навпаки - їхню відсутність, при саркоїдозі органів дихання, виділяють ряд симптомів, які зустрічаються, переважно, усі разом або й кожен окремо. Основними з клінічних проявів у хворих є: задишка прогресуючого характеру; кашель, який носить постійний чи періодичний характер; виділення мокроти, як правило, у невеликій кількості після кашлю, здебільшого слизистого типу; загальна слабкість та швидка втомлюваність; болі в грудній клітці [157].

Результати вивчення особливостей клінічної симптоматики та даних інструментального дослідження були проаналізовані нами у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання до початку лікування та після проведеного 3-х місячного курсу протизапальної терапії. Найчастішими суб'єктивними проявами патології був кашель. У 37 (71,2 %) хворих наявним був сухий кашель, у 15 випадках (28,9 %) – кашель супроводжувався виділенням мокроти, у 16 (23,5 %) хворих даний симптом був відсутнім.

Задишка ідентифікувалася в 40 (58,8 %) хворих. При надмірних фізичних навантаженнях вона спостерігалась у 26 (65,0 %) пацієнтів, у 13 (32,5 %) – при звичайних та у 1 (2,5 %) – при незначних. Частими ознаками були загальна слабкість та швидка втомлюваність, які виявлялись у 28 (41,2 %) хворих. Найрідше фіксувались скарги на болі та дискомфорт у грудній клітці – у 6 (8,8 %) хворих.

Отже, за нашими даними розвиток саркоїдозу органів дихання II–III стадії супроводжується появою кашлю (76,0 %), який у 71,0 % хворих є непродуктивний; виникненням загальної слабкості та швидкої втомлюваності (41,0 %); появою у 59,0 % пацієнтів задишки при фізичних навантаженнях та у 9,0 % – більш у грудній клітці [99].

На сьогодні відомо великий спектр світових та вітчизняних наукових праць присвячених оцінці активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання та формуванню прогнозу для пацієнтів, що на нашу думку, свідчить про неоднозначність питання прогнозування [204, 206]. Зазвичай, вчені виділяють наступні варіанти перебігу саркоїдозу: спонтанний регрес, регрес на фоні лікування, стабілізація, прогресування, хвилеподібний (абортивний) перебіг та рецидив.

Хочемо зазначити, що в сучасному розумінні, темпи прогресування саркоїдозу органів дихання, залежать від функціональної активності та здатності синтезувати медіатори ураження та фіброзу клітинами, що приймають участь в реакціях гранулематозного запалення. Ми розділяємо думку О.Ф. Возіанова (1998), К. Ф. Чернушенко (2003), що клітинна взаємодія при імунній відповіді ґрунтується на системі цитокінів [25, 90]. Причому, значне переважання прозапальних цитокінів призводить до неблагоприємного перебігу запального процесу, що у своїх публікаціях відмічали Терпигорев С.А. (2013), Шальмін О.С.(2014) [83, 94].

За даними S. Dubrey та співавторів (2014) сьогодні прийнято вважати, що саркоїдоз спричинюють зовнішні агенти, які є тригерами особливої імунної відповіді в генетично схильних людей. Утворення гранульом при саркоїдозі супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю, процес формування саркоїдної гранульоми можна схематично поділити на 3 етапи [138]:

- 1) активація Th-1антигенпрезентуючими макрофагами;
- 2) вивільнення цитокінів із різноманітними та перехресними функціями;
- 3) накопичення імунокомпетентних клітин у вогнищах запалення в уражених органах.

Наукові дослідження Скрипина А.Г. (2011), Терпигорева С.А. (2013), демонструють, що при даній патології рівні прозапальних цитокінів – $\text{TNF}\alpha$ та IL-2 - є підвищеними, та вважаються ключовими цитокінами, які беруть участь у імунній відповіді і формуванні гранульоми при саркоїдозі [78, 81].

За останні роки накопичилося багато аналітичних оглядів та наукових досліджень, присвячених СРБ як неспецифічному маркеру синдрому системної запальної відповіді [1, 2]. Даний прозапальний білок відіграє важливу роль й у підтриманні запального процесу у хворих із саркоїдозом органів дихання, що підтвердилося і в наших дослідженнях. У ході вивчення динаміки даного показника нами констатовано, що у пацієнтів із активним саркоїдозом легень до початку лікування його рівень був більший у 17,6 рази ($p < 0,05$) у БАВ, порівняно з групою контролю, що підтверджує прогресування локальних імуннозапальних процесів [97].

Розуміння взаємозв'язків між синтезом прозапальних цитокінів, таких як $\text{TNF-}\alpha$, IL-2 , СРБ та динамікою клініко-рентгенологічних ознак, розкриває нові перспективи у формуванні прогнозу та оцінці ефективності лікування пацієнтів із саркоїдозом легень. Нами встановлено, що у хворих з активним саркоїдозом легень рівень $\text{TNF-}\alpha$ в брехоальвеолярному вмісті на момент первинного обстеження становив $(142,1 \pm 7,6)$ пг/мл та перевищував даний показник у групі контролю в 5,0 рази ($p < 0,05$) [97]. Ці дані перегукуються з результатами досліджень Бородіної Г.Л., які демонструють значне підвищення концентрації цього хемокіну в індукованій мокроті хворих на саркоїдоз органів дихання II–III стадій [11].

Підвищення рівня розчинного рецептора IL-2 в брехоальвеолярному вмісті та сироватці периферійної крові є маркером активності запального процесу у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання та екстраторакальними ураженнями [148, 149]. Проведені нами дослідження встановили, що на момент первинного обстеження пацієнтів рівень даного цитокіну у брехоальвеолярному вмісті становив $(196,7 \pm 8,1)$ пг/л ($p < 0,05$), що в 2,6 рази вище ніж у практично здорових осіб – $(75,5 \pm 5,3)$ пг/л ($p < 0,05$). Необхідно також звернути увагу, що

зростання рівня ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання корелювало із підвищенням концентрації TNF- α ($r = 0,92$; $p < 0,05$). Схожі зміни цитокінового профілю за даними Шальміна О.С. (2014) виявляють і у пацієнтів із хіміорезистентним туберкульозом [94].

Виявлений стан напруження запального ендобронхіального процесу на молекулярному рівні балансу ІЛ-2, TNF- α та С-реактивного білка, став обґрунтуванням для вивчення особливостей системної імунноопосередкованої відповіді у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання. Паралельно провівши оцінку досліджуваних параметрів у сироватці периферійної крові пацієнтів із активним саркоїдозом легень встановлено, що проміненною ознакою активації/прогресування саркоїдозу органів дихання було підвищення рівня СРБ у 9,0 рази ($p < 0,05$), яке корелювало ($r = 0,96$; $p < 0,05$) як зі зростанням його рівня в 17,6 рази ($p < 0,05$) у бронхоальвеолярному вмісті, так і з одночасним збільшенням рівнів ІЛ-2 у 2,6 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,91$; $p < 0,05$) та TNF- α у 3,2 рази ($p < 0,05$) ($r = 0,95$; $p < 0,05$) у сироватці периферійної крові. Праці Авдєєва С.М. (2010) [1] демонструють значне наростання С-реактивного білка в сироватці периферійної крові пацієнтів з пневмонією, а у роботі F. Karadog і співавт. [162] показаний прямий зв'язок між зростанням цього маркера запалення й тяжкістю перебігу ХОЗЛ.

Комплексну терапію хворих проводили за матеріалами наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі".

Після 3-х місячного спостереження, пацієнтів було розподілено на 2 дві підгрупи в залежності від результатів лікування: I підгрупа – успіх терапії ($n = 47$) – пацієнти, у яких спостерігалась позитивна клініко-рентгенологічна картина; II підгрупа – неуспішна терапія ($n = 21$) – пацієнти, у яких зберігалась і/або наростала симптоматика та відсутня позитивна рентгенологічна динаміка.

Критеріями клінічної ефективності проведеного лікування саркоїдозу легень були: інволюція симптоматики, стабілізація клініко-лабораторних, функціональних, біохімічних параметрів стану хворого та результати КТ ОГП.

При цьому необхідно зауважити, що всі виділені групи обстежених хворих були репрезентативні між собою за віком, клініко-інструментальними ознаками патології, а також за вираженістю змін параметрів проведених досліджень, що дозволяє пов'язувати та аналізувати динаміку, отриману в процесі їх медикаментозної корекції.

Серед пацієнтів із позитивною клініко-рентгенологічною динамікою (І підгрупа) спостерігались суттєві позитивні клінічні зміни: у всіх хворих відмічалась нормалізація/покращення загального стану, зменшення/відсутність кашлю, задишки, болю в грудній клітці.

Ознаками ж прогресування саркоїдозу органів дихання через 3 місяці лікування за нашими даними були: задишка (86,0 %), кашель (67,0 %), загальна слабкість та швидка втомлюваність (29,0 %).

Вітчизняні та закордонні літературні джерела демонструють, що чоловіча стать та вік старше 40 років є прогностично несприятливими факторами перебігу саркоїдозу [99]. Серед обстежених нами хворих, у II підгрупі, де констатовано невдачу лікування, середній вік пацієнтів склав ($44,3 \pm 3,2$) роки, а серед хворих з успіхом терапії – ($37,6 \pm 2,8$) роки. На відміну від I підгрупи, де жінки становили 61,7 % (29 осіб), в структурі пацієнтів II підгрупи значно переважали чоловіки – 13 осіб (61,9 %).

Найбільша частота незадовільних результатів лікування впродовж 3 місяців за клініко-рентгенологічними даними спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії (70,0 %), що перегукується з результатами Гаврисюка В.К. та співавторів [26, 32]. У 44 хворих з II стадією саркоїдозу легень (75,9 %) та лише у 3 пацієнтів (30,0 %) із III стадією захворювання констатовано успіх терапії.

За даними Зайцева А.А. [41], Попова Е.Н. [64], Самсонова В.А. [73] саркоїдоз легень хронічного перебігу – системне захворювання, при якому поряд із класичними легеневиими проявами спостерігається велика кількість позалегенових уражень, що мають вплив на перебіг захворювання. Серед обстежених нами хворих на активний саркоїдоз органів дихання виявлено 13 випадків

екстраторакальних уражень, причому, у підгрупі пацієнтів із успіхом лікування (І підгрупа) зафіксовано всього 2 випадки екстраторакальних уражень. На II підгрупу припало 84,6 % (11 випадків) всіх позалегенових проявів, більшість з яких становили ураження периферичних лімфатичних вузлів – 7 випадків (63,6 %). В структурі екстраторакальних проявів генералізованого саркоїдозу найчастіше зустрічались ураження периферичних лімфатичних вузлів – 8 випадків (11,8 %). Втягнення в процес селезінки, шкіри, очей та печінки спостерігалось лише в поодиноких випадках.

Коморбідні стани часто створюють проблеми в диференційній діагностиці саркоїдозу органів дихання, а, часто, можуть й обтяжувати перебіг захворювання [55, 74, 80]. Потрібно звернути увагу, що у обстежених нами пацієнтів із невдачею лікування (II підгрупа) зафіксована висока частота супутньої серцево-судинної патології – 9 пацієнтів (42,9 %), порівняно із I підгрупою, де захворювання системи кровообігу зустрічались лише у 10 пацієнтів (21,3 %). Серед 16 хворих, у яких було діагностовано ожиріння до початку лікування, в 7 випадках (43,8 %), згідно клініко-рентгенологічних даних констатовано невдачу лікування [99].

Подальші наші дослідження продемонстрували, що після проведеного лікування в пацієнтів із достатністю призначеного лікування (I підгрупа) рівень С-реактивного білка 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 [97]. Такі ж позитивні зміни даного прозапального маркера виявлено Савеліхіною І.О. та співавторами (2014) у пацієнтів із ХОЗЛ III ступеня, котрі отримували базову терапію безперервно впродовж 180 днів [70].

TNF- α володіє широким спектром біологічної активності, приймає участь в багатьох фізіологічних та патологічних процесах, а, за даними Иванова Я. В. (2013), високі концентрації цього монокіну виявляють як у бронхоальвеолярному вмісті, так і у сироватці периферійної крові хворих на бронхолегеневу патологію

[42]. Серед пацієнтів I підгрупи, рівень TNF- α , на фоні 3-х місячного лікування, в бронхоальвеолярному вмісті знизився у 3,9 рази і склав ($36,8 \pm 4,4$) 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.

ІЛ-2 – потужний індуктор проліферації Т-клітин та синтезу IFN- γ , відіграє ключову роль в імунній відповіді при саркоїдозі [148, 149, 153]. Окрім цього, на думку Zissel G. (2007), підвищення рівнів ІЛ-2 та IFN- α (цитокін, який сприяє Th1 відповіді) в бронхоальвеолярному вмісті може бути раннім предиктором активації запального процесу та свідчити на користь прогресування процесу при саркоїдозі [227]. У наших хворих з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою при контрольному обстеженні через 3 місяці концентрація ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті знижувалась у 2,1 рази в порівнянні з вихідними даними та становила ($94,6 \pm 4,2$) пг/л ($p < 0,05$), а у сироватці рівень даного цитокіну зменшився у 3,8 рази ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення активності імуноопосередкованого запального процесу та ефективність призначеного лікування.

Аналіз результатів дослідження виявив, що в II підгрупі, де верифіковано недостатність призначеної терапії дані показники не набули позитивних змін. Рівні С-реактивного білка залишались підвищеними як у бронхоальвеолярному вмісті, так і в сироватці периферійної крові, та становили ($31,9 \pm 2,6$) мг/л ($p < 0,05$), ($55,2 \pm 2,7$) мг/л ($p < 0,05$), відповідно.

Зі сторони рівнів TNF- α та ІЛ-2, у пацієнтів із невдачею лікування, спостерігалась навіть тенденція до наростання: у бронхоальвеолярному вмісті їх концентрація складала ($189,2 \pm 5,2$) пг/мл, ($p < 0,05$) і ($208,5 \pm 10,1$) пг/л ($p < 0,05$), а у сироватці периферійної крові – ($382,1 \pm 15,4$) пг/мл ($p < 0,05$) ($259,8 \pm 10,4$) мг/л ($p < 0,05$).

Також, слід звернути увагу на встановлені нами кореляції між зниженням рівнів TNF- α і ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті ($r = 0,84$; $p < 0,05$) та ІЛ-2 у сироватці периферійної крові ($r = 0,88$; $p < 0,05$) серед пацієнтів I підгрупи. В той же час, зниження ІЛ-2 в сироватці периферійної крові корелювало ($r = 0,89$; $p < 0,05$) із зниженням TNF- α у периферійній крові хворих на саркоїдоз органів дихання.

Таким чином, ознакою прогресування саркоїдозу органів дихання через 3 місяці лікування було підвищення в 3,0 рази рівня СРБ, порівняно з даними хворих у яких терапія була успішною ($p < 0,05$), що корелювали 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 ($p < 0,05$) ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Підсумовуючи результати дослідження можна зробити висновок, що на даний час саркоїдоз розглядається, як поширене, комплексне, системне захворювання, яке вражає весь організм людини і на сучасному етапі ефективність контролю прогресування даної недуги не задовольняє ні пацієнтів, ні лікарів. 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.

Зазначений вище спосіб оцінки ефективності лікування саркоїдозу органів дихання впроваджений у практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів на території України.

ВИСНОВКИ

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

1. Захворюваність на саркоїдоз в 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 периферичної 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев СН, Баймаканова ГЕ (2008) С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций. Пульмонология и аллергология 4:26–32.
2. Авдеев СН (2010) Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2:49–55.
3. Бабанов СА (2013) Проблемы дифференциальной диагностики саркоидоза. Новости медицины и фармации 1(454):7-11.
4. Баранова ОП, Илькович М М, Сперанская АА (2011) Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. Практическая медицина 3(51):58-62.
5. Баранова О, Илькович М, Сперанская А, Молодцова В (2011) Дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания в поликлинических условиях. Врач 3:73-77.
6. Бильченко ОС, Савоськина ВА, Химич ТЮ (2015) Саркоидоз грудной клетки в сочетании с поражением кожи. Експериментальна і клінічна медицина 1(66):74-77.
7. Бородина ГЛ (2005) Динамика заболеваемости и распространенности саркоидоза в Республике Беларусь. Медицинский журнал. 3:4– 5.
8. Бородина ГЛ (2006) Анализ динамики первичной инвалидности вследствие саркоидоза в республике Беларусь. Одеський медичний журнал 3(95):79-82.
9. Бородина ГЛ (2003) Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь. Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – Москва: 340.
10. Бородина ГЛ (2006) Кортикостероиды в лечении саркоидоза органов дыхания. Медицинские новости. 10:13-16.
11. Бородина ГЛ, Таганович АД, Котович ИЛ (2014) Метод определения активности саркоидоза и его роль как критерия назначения антицитокиновой терапии. Медицинская панорама. 9(153):47-50.

12. Визель ИЮ, Шмелев ЕИ, Баранова ОП, Барламов ПН, Бородина ГЛ, Денисова ОА, Добин ВЛ, Кулбаисов АМ, Купаев ВИ, Листопадова МВ, Овсянников НВ, Оськин ДН, Петров ДВ, Соловьев КИ, Шульженко ЛВ, Визель АА (2012) Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровый анализ) Пульмонология. 4:29-33.
13. Визель АА, Сафин ИН, Скрипина АГ (2010) Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза. Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. — Москва: Атмосфера: 88–97.
14. Визель АА, Визель ИЮ (2016) Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики. Consilium Medicum 18(3): С. 54-58.
15. Визель АА, Ахунова СЮ, Исламова ЛВ, Дмитриев (2002) Амбулаторная характеристика больных саркоидозом. Казанский медицинский журнал 83(5):354-357.
16. Визель АА (2009) Саркоидоз: обзор работ последних лет. Пульмонология. 1:83-89.
17. Визель АА, Степанов АЮ (2005) Саркоидоз как проблема в гинекологии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2:29-31.
18. Визель АА, Созинов АС, Фаррахов АЗ, Туишев РИ, Потанин ВП, Амиров НБ, Гуслякова РП, Сафин ИН, Визель ИЮ, Потанин АВ (2011) Оказание медицинской помощи больным саркоидозом в Республике Татарстан. Эффективная фармакотерапия: пульмонология и отоларингология 4:6-11.
19. Визель ИЮ, Визель АА (2013) Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз – редкая болезнь? Атмосфера. Пульмонология и аллергология 1:50 - 54.
20. Визель ИЮ (2015) Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. Вестник современной клинической медицины 8(5): 18-26.п

21. Визель ИЮ, Визель АА (2010) Итоги одногодичного наблюдения больных с гистологически верифицированным саркоидозом. Казанский медицинский журнал 91(6):724-729.
22. Визель ИЮ (2012) Отдалённый прогноз течения саркоидоза: анализ литературы и собственный опыт. Казанский медицинский журнал 93(2):167-172.
23. Визель ИЮ, Визель АА (2010) Роль инфекции в патогенезе саркоидоза. Практическая медицина 1(40): 14-17.
24. Визель ИЮ (2012) Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии. Вестник современной клинической медицины 5(2):54-60.
25. Возианов АФ (1998) Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. Київ: Наукова думка:317.
26. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, Быченко ОВ (2015) Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования. Український пульмонологічний журнал 1:46-51.
27. Гаврисюк ВК (2010) Саркоидоз органов дыхания. Здоров'я України. Тематичний номер:29 -31.
28. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Шадрина ОВ, Беренда ЕА, Куц ВВ (2013) Заболеваемость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты. Украинский пульмонологический журнал 2(80):36–40.
29. Гаврисюк ВК, Яковенко ОК, Лискина ИВ, Онищук ВС (2017) Дифференциальная диагностика саркоидоза органов дыхания. Український пульмонологічний журнал 1:63-69.
30. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Шадрина ОВ, Беренда ЕА, Ячник АИ, Куц ВВ, Ульченко ИГ, Хвэлось СИ (2013) Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году Украинский пульмонологический журнал 3(80):41–45.
31. Гаврисюк ВК (2015) Саркоидоз органов дыхания. Киев –192с.

32. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, Быченко ОВ (2016) Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания. Український терапевтичний журнал 1:91-96.
33. Гаврисюк ВК, Меренкова ЕА, Гуменюк ГЛ, Ячник АИ, Лещенко СИ, Беренда ЕА, Дзюблик ЯА, Литвиненко АВ, Морская НД, Страфун ОВ, Шадрина ОВ, Шкуренок НС, Ломтева ЛФ (2014) Результаты лечения больных саркоидозом органов дыхания (по материалам обследования клинически излечимых). Украинский пульмонологический журнал 4: 9–15.
34. Гедымин ЛЕ, Ерохин ВВ, Лепеха ЛН (2000) Репаративные реакции в легких при лечении экспериментального гранулематоза (саркоидоза). Пульмонология 1:46-52.
35. Гуменюк ГЛ (2015) Саркоидоз с поражением паренхимы легких: клинические проявления, состояние легочной вентиляции и диффузии, показания к назначению глюкокортикостероидов. Фтизіатрія і пульмонологія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика 24(2):448-454.
36. Гуменюк ГЛ (2015) Метод комп'ютерної томографічної денситометрії легень в алгоритмі лікування хворих на саркоїдоз. Журнал НАМН України 21(1):103-107.
37. Гуменюк ГЛ (2014) Структура больных саркоидозом органов дыхания и результаты лечения по данным ретроспективного исследования. Таврический медико-биологический вестник 17(1): 38-42.
38. Гуськова АМ, Михайлов МК (2017) Саркоидоз, особенности клинического течения и трудности дифференциальной рентген-диагностики. Молодежный инновационный вестник 6(1): 25-26.
39. 10. Дмитриева ЛИ, Сигаев АТ, Романов РГ (2001) Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания. Пробл. туб. 2:56–61.
40. Ершова КИ, Терпигорев СА, Кузмичев ВА (2011) Оценка эффективности различных методов биопсии легкого и внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе. Альманах клинической медицины 25:41-47.

41. Зайцев АА, Крюков ЕВ, Антипушина ДН (2015) Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения. Практическая пульмонология 2:28-31.
42. Иванова ЯВ (2013) Влияние различных схем лечения на уровень провоспалительного цитокина *tnf-альфа* в индуцированной мокроте при обострении хронического обструктивного заболевания легких у лиц, перенесших туберкулез легких. Буковинський медичний вісник: 1(65): 38-41
43. Илькович ММ (2016) Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича– М. : ГЭОТАр-Медиа,– 546 с.
44. Илькович ММ, Кокосов АН (2005) Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат– 560 с.
45. Карвасарська ВВ, Гребіник ЛВ, Білотор НВ, Басилайшвілі СЮ, Бакай ТС, Мітряєва НА, Старенький ВП, Старіков ВІ (2015) Сироватковий рівень *veg f* як маркер ангіогенезу у хворих на рак легені. Український Радіологічний Журнал:XXIII(1):47-50.
46. Кевра МК (1995) Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме. Медицинские новости 8:3-22.
47. Кирдаков ДФ, Фомин ВВ, Потекаев НН (2011) Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение. Фарматека18:28–33.
48. Коваленко ВЛ, Еловских ИВ (2001) Саркоидоз. Клинико–патолого–анатомические, патогенетические и танатологические аспекты. Известия Челябинского научного центра 2(11):107-111.
49. Коган ЕА, Станоевич ИВ, Кудрина ЕА (2012) Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких. Архив патологии 74(3):37–42.
50. Костюк ИФ, Мельник ОГ, Стеблина НП, Бязрова ВВ (2016) Саркоидоз легких у рабочих пылевых профессий машиностроения. Актуальні проблеми сучасної медицини 16(1):121-124.

51. Лаповець НЄ. (2013) Рівні інтерлейкінів та кореляційні зв'язки між ними у хворих на абдомінальний туберкульоз. Експериментальна та клінічна патологія 2(44):106-108.
52. Лупаенко ИЯ, Федорченко ЮЛ, Пузынина НГ, Морозова ВИ (2012) Особенности диагностики и лечения больных саркоидозом на современном этапе. Дальневосточный медицинский журнал 2:128 – 131.
53. Магомедова ХК, Скворцов ВВ (2016) Саркоидоз. Медицинская сестра 2:8-11.
54. Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН, Пенкина ТВ, Данилин АГ (2013) Современные аспекты клиники, диагностики и лечения саркоидоза. Медицинский вестник МВД 1(62): 20-23.
55. Медведев АВ, Абубикиров АФ, Мазаева ЛА (2017) Саркоидоз лёгких и внутригрудных лимфатических узлов и болезни желудочно-кишечного тракта – условия сочетания (клинический опыт). Междун. науч.-практ. «Инновационное развитие современной науки: проблемы, закономерности, перспективы. Сб. статей II Конференции:248-253»
56. Москалец ОВ, Яздовский ВВ (2015) Диагностическая ценность неоптерина как лабораторного маркера активности саркоидоза легких. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук 4(4):158-161
57. Мухина НА (2009) Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС. –128 с.
58. Мухин НА (2007) Интерстициальные болезни легких. М.:120–155.
59. Пасечников СП, Андреев АА (1996) Поражение органов мочевой и мужской половой систем при саркоидозе. Медицинские новости 6:11-14.
60. Перлей ВЕ, Лебедева ЕВ, Амосов ВИ, Ялфимов АН, Илькович ММ (2005) Диагностика поражения сердца при саркоидозе органов дыхания. Український пульмонологічний журнал 2:50-53.
61. Петров ДВ, Овсянников НВ, Мажбич СМ, Кочетов АМ (2011) Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске. Вестник современной клинической медицины 3(4):52-55.

62. Пономарева ЕЮ, Архангельская ЕЕ, Ландфанг СВ (2014) Интерстициальные заболевания легких в практике пульмонологического и ревматологического отделений многопрофильного стационара. Клиническая медицина 6:47-53.

63. Попова ЕН, Парфенов ВА (2009) Саркоидоз легких хронического течения с поражением нервной системы и сердца. Неврология. Психиатрия. Психотерапия 1:46-50.

64. Попова ЕН, Лебедева МВ, Шовская ТН, Титкова АМ, Кирдаков ДФ, Фомин ВВ, Потекаев НН (2011) Диссименированный ангиолупоид Брока-Потрие – редкий вариант саркоидного поражения кожи – как маркер активности генерализованного саркоидоза. Фарматека 4:52-55.

65. Попова ЕН, Пономарев АБ, Попова ИА, Болевич СБ (2010) Клиническое значение медиаторов эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. Вестник современной клинической медицины 3(4):32-37.

66. Постникова ЛБ, Гудим АЛ, Болдина МВ., Коротаева ЛА, Абанин АМ (2016) Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода. Вестник современной клинической медицины 9(4):44-51 .

67. Потейко ПИ (2011) Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области. Журнал «Болезни и антибиотики». 1(04):10-13.

68. Потейко ПИ, Попов ОИ, Ляшенко АА, Лебедь ЛВ, Сокол ТВ, Бойко ЛТ, Ходаковская ВА, Масюк ЛА (2011) Факторы окружающей среды, как причина возникновения саркоидоза в организме. Гігієна населених місць 57:425-429.

69. Регіональна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Івано-Франківській області в 2010-2013 рр.

70. Савеліхіна ІО, Островський ММ (2014) Порівняльний аналіз рівнів лізоциму та С-реактивного протеїну бронхоальвеолярного вмісту в процесі

комплексного лікування хронічного обструктивного захворювання легень III стадії з використанням рофлуміласта. Галицький лікарський вісник. 2(21):82-85.

71. Савоськина ВА (2014) Саркоидоз кожи (болезнь Бенъе–Бека–Шауманна). Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 8(77):15-18.
www.kiai.com.ua

72. Савохина МВ, Киреев ИВ, Книженко ИБ, Лаптий ИВ, Крамаренко ВИ (2014) Новые подходы к фармакотерапии саркоидоза: матеріали XXXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: 268-275.

73. Самсонов ВА, Вавилов АМ, Матушевская ЮИ (2009) Ознобленная волчанка Бенъе–Теннессона – редкая разновидность саркоидоза. Вестник дерматологии и венерологии 1:64-67.

74. Северская НВ, Семин ДЮ, Ильин АА, Рыженкова МИ, Чеботарева ИВ (2015) Трудности дифференциальной диагностики первичного гиперпаратиреоза и саркоидоза лимфатических узлов шеи. Проблемы эндокринологии 1:57-60.

75. Седышев СХ, Васильев ВИ (2009) Саркоидоз в практике ревматолога. Русский медицинский журнал. Ревматология 23:156-160.

76. Сеитова ДИ, Козырева МС, Шитухина ГИ (2016) Саркоидоз лёгких: клиничко-диагностические особенности. Бюллетень медицинских интернет-конференций 6(6):1279.

77. Сергиенко ДВ (2014) Саркоидоз органов дыхания в клинической практике. Рациональная фармакотерапия 1(30):37-42.

78. Скрипина АГ, Визель ИЮ (2011) Фактор некроза опухоли альфа при саркоидозе: от патогенеза к лечению. Вестник современной клинической медицины 4(3):24-28.

79. Смирнов АА, Густов АВ (2013) Диагностика и терапия поражений нервной системы при саркоидозе. Медицинский альманах 1(25):153-155

80. Тезева АС, Самойлов АН (2014) Саркоидоз как фактор риска возникновения глаукомы. Медицинский вестник Башкортостана 9(2):186-189.

81. Терпигорев СА, Новиков АА, Эль Зейн БА, Александрова ЕН, Яздовский ВВ, Москалец ОВ, Палеев ФН (2013) Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких Терапевтический архив 85(3): 23-27.
82. Терпигорев СА, Эль Зейн БА, Верещагина ВМ, Палеев НР (2012) Саркоидоз и проблемы его классификации. Актуальные вопросы внутренних болезней. Вестник РАМН 5:30– 37.
83. Терпигорев СА, Ильченко ВА (2014) Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. Альманах клинической медицины 35:42–48
84. Тихонович ЭЛ, Везикова НН, Маркелова ОА, Малышева ИЕ (2015) Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии. Ученые записки Петрозаводского государственного университета 6:67 – 71.
85. Тюрин ИЕ, Соколина ИА, Визель АА (2010) Лучевая диагностика саркоидоза. Саркоидоз: Монография. Под ред. А. А. Визеля. – Москва: Атмосфера:98–120.
86. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
87. Фещенко ЮІ (2006) Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми. Український пульмонологічний журнал. 3:5-10.
88. Хоменко АГ, Ерохин ВВ, Филиппов ВП (1999) Саркоидоз как системный гранулематоз. М.: Медицина – 39 с.
89. Черников АЮ, Землянских ЛГ (2016) Проблема рецидива саркоидоза в практике поликлинического врача. Архивъ внутренней медицины 5:33-37.
90. Чернушенко ЕФ (2003) Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. Український пульмонологічний журнал 2:94-96.
91. Чучалин АГ, Визель АА, Амиров НБ (2010) Саркоидоз:учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального. Казань. – 58 с.

92. Чучалин АГ, Визель АА, Илькович ММ, Авдеев СН, Амиров НБ, Баранова ОП, Борисов СЕ, Визель ИЮ, Ловачева ОВ, Овсянников НВ, Петров ДВ, Романов ВВ, Самсонова МВ, Соловьева ИП, Степанян ИЭ, Тюрин ИЕ, Черняев АЛ, Шмелев ЕИ, Шмелева НМ (2014) Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. Вестник современной клинической медицины 7(4):62-70.п

93. Чучалин АГ, Визель АА, Илькович ММ, Авдеев СН, Амиров НБ, Баранова ОП, Борисов СЕ, Визель ИЮ, Ловачева ОВ, Овсянников НВ, Петров ДВ, Романов ВВ, Самсонова МВ, Соловьева ИП, Степанян ИЭ, Тюрин ИЕ, Черняев АЛ, Шмелев ЕИ, Шмелева НМ (2014) Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). Вестник современной клинической медицины 7(5):75-81.

94. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ (2014) Роль прозапальних цитокінів та клітин лейкоцитарної формули крові у формуванні імунних реакцій при хіміорезистентному туберкульозі легень. Сучасні медичні технології 2:83-89.

95. Швець КВ, Островський ММ (2015) Епідеміологія та структура саркоїдозу на Прикарпатті. Український пульмонологічний журнал. 4:19–21.

96. Швець КВ, Островський ММ (2017) Захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання у 2011-2015 роках на Прикарпатті. Вісник морської медицини. 3(76):137–146.

97. Швець КВ, Островський ММ (2017) Прогностична оцінка активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання: можливості використання С-реактивного білка і TNF- α . Архів клінічної медицини. 2(23):18-22.

98. Швець КВ, Островський ММ (2015) Регіональні вікові, гендерні, геоіндустріальні аспекти поширеності та перебігу саркоїдозу у хворих мешканців Івано-Франківської області. Галицький лікарський вісник. 22(2):157-160.

99. Швець КВ, Островський ММ (2018) Результати лікування та критерії прогресування саркоїдозу органів дихання. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 3(23):33-38.
100. Шмелев ЕИ (2004) Саркоидоз. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2:3-10.
101. Эль Зейн БА, Терпигорев СА, Василенко ИА, Метелин ВБ, Беляков ВК (2012) Морфофункциональные характеристики моноцитов периферической крови при саркоидозе. Иммунология 33(6):322-326.
102. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P (2000) Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function/ AJR Am. J. Roentgenol. 174(6):1751–1757.
103. Agostini C, Albera C, Bariffi F, De Palma M, Harari S, Lusuardi M, Pesci A, Poletti V, Richeldi L, Rizzato G, Rossi A, Schiavina M, Semenzato G, Tinelli C (2001) First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). Monaldi Arch. Chest Dis. 56(4):364-368.
104. Alilovic M, Peros-Golubicic T, Tekavec-Trkanjec J, Smojver-Jezek S, Liscic R (2006) Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients hospitalized in the University Hospital for Lung Diseases "Jordanovac" (Zagreb, Croatia) in the 1997-2002 period. Journal Collegium Antropologicum 30(3):513-517.
105. Alcoba Leza M, Pérez-Simón MR, Guerra Laso JM, Carro Fernández JA, Alonso Fernández MA, Blanco Iglesias B, Bueno Suárez P, Muínelo Voces I. (2003) Sarcoidosis in a sanitary area at Leon (Spain). Epidemiology and clinical features. An. Med. Interna 20(12):617-620.
106. Al-Khouzaie TH, Al-Tawfiq JA, Al Subhi FM (2011) Sarcoidosis in the eastern region of Saudi Arabia. Annals of Thoracic Medicine 6(1):22-24.

107. Alsbirk PH (1964) Epidemiological studies on sarcoidosis in Denmark Based on a Nation-Wide Central Register. *Journal of Internal Medicine* 176(425):106–109.
108. Anantham D, Ong SJ, Chuah KL, Fook-Chong S, Hsu A, Eng P (2007) Sarcoidosis in Singapore: epidemiology, clinical presentation and ethnic differences. *Respirology* 12(3):355-360. DOI 10.1111/j.144.
109. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
110. Baughman RP, Judson MA (2014) Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *European Respiratory Journal* 43:337–339 | DOI: 10.1183/09031936.00138913 337.
111. Baughman RP, Drent M, Judson MA (2014) The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Pulmonary sarcoidosis. – Humana Press – brand of Springer*:41- 64.
112. Baughman RP, Lower EE (2005) Therapy for sarcoidosis. *European Respiratory Monograph. – ERS Journal Ltd*:301–315.
113. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM (2008) Treatment of sarcoidosis. *Clin. Chest. Med* 29:533–548.
114. Baughman R, Culver D, Judson M. (2011) A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183:573–581.
115. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE (2013) Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 41:1424–1438 DOI: 10.1183/09031936.00060612
116. Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA (2013) Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis : a review. *Drug Design, Development and Therapy* 7:325–338.
117. Beghè D, Dall'Asta L, Garavelli C, Alberto Pastorelli A, Muscarella M, Saccani G, Aiello M, Crisafulli E, Corradi M, Stacchini P, Chetta A, Bertorelli G (2017) Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors. *PLOS ONE* 5:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176859>.

118. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison N K, Wilsher ML (2008) Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 63(1):58.
119. Bratkovskis M, Barzdina I, Melgaile M (2002) Epidemiology of Sarcoidosis and Tuberculosis in Latvia, common parallels. Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. – Abstr. № 19.
120. Brauner MW, Lenoir S, Grenier P (1992) Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility. *Radiology* 182:349–354.
121. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, Hernández F, Kostov B, Sisó-Almirall A, Lopez Casany C, Santos J, Paradela M, Sánchez M, Ramírez J, Xaubet A, Agustí C, Ramos-Casals M (2016) Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clinical and Experimental Rheumatology* 34(3):380-388
122. Broos C, Nimwegen M, Hoogsteden H, Hendriks R, Kool M, Blink B. (2007) Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. *Respiratory and Critical Care Medicine*. 28(1):36-52. doi: 10.3389/fimmu.2013.00437
123. Brown ST, Brett I, Almenoff PL (2003) Recovery of cell wall-deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. *Chest* 123(2): 413–417.
124. Byg KE, Milman N, Hansen S (2003) Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 20(1):46–52.
125. Carrillo-Perez DL, Apodaca-Chaveza EI, Carrillo-Maravilla E, Mejía-Ávila M, Hernández-Oropeza JL, Reyes E, Atisha-Fregoso Y, Hernández-Molina G (2015) Sarcoidosis: A Single Hospital-Based Study in a 24-Year Period. *Rev. Invest. Clin*. 67:33-38.
126. Cimaz R, Ansell BM (2002) Sarcoidosis in the pediatric age. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20:231-237.

127. Clement A, Epaud R, Fauroux B (2005) Sarcoidosis in children. *European Respiratory Monograph* 32:251–258.
128. Coker RK (2007) Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 67:1139–1147.
129. Coker RK (2009) Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag.* 5: 575–584.
130. *Corrêa da Silva LC, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Fernandes JC, Fortuna FP, Irion K, Porto NS* (2005) Sarcoidosis in the south of Brazil: a study of 92 patients. *Brazilian Journal of Pulmonology* 31 (5):398– 406.
131. Costabel U, Guzman J, Drent M (2005) Diagnostic approach to sarcoidosis. *European Respiratory Monograph* 32:259–264.
132. Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, M. de Caralt T, Perea R J, Xaubet A (2010) Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation. *Radio Graphics RSNA* 30(6):1567–1586.
133. Cozier YC, Coogan PF, Govender P, Berman JS, Palmer JR, Rosenberg L (2015) Obesity and Weight Gain in Relation to Incidence of Sarcoidosis in US Black Women:Data From the Black Women’s Health Study. *Chest* 147(4) :1086-1093. doi:10.1378/chest.14-1099.
134. Császár A, Halmos B, Palicz T (1997) Interpopulation effect of ACE I/D polymorphism on serum concentration of ACE in diagnosis of sarcoidosis. *The Lancet* 350:518–519.
135. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, Baty F, Brutsche MH (2010) Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *European Respiratory Journal* 35(5):1088–1097. DOI: 10.1183/09031936.00197808
136. Doughan AR, Williams BR (2006) Cardiac sarcoidosis. *Heart* 92:282-288. doi: 10.1136/hrt.2005.080481
137. Dubaniewicz A, Jamieson SE, Dubaniewicz-Wybieralska M, Fakiola M, Nancy ME, Blackwell JM (2005) Association between SLC11A1 (formerly NRAM1) and the risk of sarcoidosis in Poland.*European Journal of Human Genetics* 13:829–834.

138. Dubrey S, Shah S, Hardman T, Sharma R (2014) Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. *Postgraduate Medical Journal* 90:582–589. / doi:10.1136/postgradmedj-2014-132584
139. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, Cozier YC, Camargo CA (2016) Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Annals of the American Thoracic Society* 13(1):67– 71.
140. Duncan ME, Goldacre MJ (2012) Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis* 16(1):38–42.
141. Edelsten C, Pearson CE, Joynes E, Stanford MR, Graham EM (1999) The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye* 13:748-753.
142. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO, Julian MW, Crouser ED (2012) Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respiratory Medicine Journal* 106(6):893–899.
143. Gedalia A, Khan TA, Shetty TA (2016) Childhood sarcoidosis: Louisiana experience *Clinical Rheumatology* 35(7):1879-1884. doi:10.1007/s10067-015-2870-9.
144. Ghrenassia E, Mekinian A, Chapelon-Albric C, Levy P, Cosnes J, Sève P, Lefèvre G, Dhôte, R, Launay D, Prendki V, Morell-Dubois S, Sadoun D, Mehdaoui A, Soussan M, Bourrier A, Ricard L, Benamouzig R, Valeyre D, Fain O Digestive-tract sarcoidosis French nationwide case–control study of 25 cases. *Medicine* 9(29):1–7.
145. Gonzalez EL, Vigliano C, Caneva J (2010) Sarcoidosis. Presentacion clinica y pronostico. *Medicina* 70(6):499–502.
146. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ (2006) Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 61:980–985.
147. Grutters JC, van den Bosch JMM (2006) Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 28:627–636. DOI:10.1183/09031936.06.00105805.

148. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H (2003) Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 124(1):186-195.
149. Gundlach E, Hoffmann MM, Prasse A, Heinzelmann S, Ness T (2016) Interleukin-2 Receptor and Angiotensin- Converting Enzyme as Markers for Ocular Sarcoidosis. *PLOS ONE*:11(1): e0147258. | DOI:10.1371
150. Gundy KV, Sharma OM (1987) Pathogenesis of Sarcoidosis. *The Western Journal of Medicine*. 147(2) :168-174.
151. Gurkan OU, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Aiper D (2004) Sarcoidosis in Turkey: 1954-2000. *Ann. Saudi Med*. 24(1):36-39.
152. Hameed H, Shafqath M, Javaidc M (2010) Five years experience of Sarcoidosis at a tertiary care centre in Pakistan. *Journal of Pakistan Medical Association* 60(4):293–296.
153. Herbert C, Paul ST (2013) Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers. *International Journal of Chronic Diseases*. Hindawi Publishing Corporation. Article ID 928601, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/928601>.
154. Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J (2014) Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29:1841–1847.
155. Hoffmann R, Waldherr M, Uppenkamp M (2003) Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease* 20(2):126-132.
156. Hunninghake GW, Thomas KW (2003) Sarcoidosis. *JAMA*. 289(24):3300-3.
157. Ibrahim F, Sharma OP (2012) Clinical Manifestation of Sarcoidosis. *Interstitial Lung Disease*.– Jayuppee Brothers Medical Publishers:469–481.
158. Joshua W, Ahmadzai1 H, Huang S, Herbert C, Wakefield D, Thomas P (2014) Biomarkers in sarcoidosis: a review. *Current Biomarker Findings*. 4:93–106.
159. Judson MA (2012) The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med*. 106(10):1351-1361.

160. Judson MA (2014) Pulmonary sarcoidosis: a Guide for the practicing clinician. Humana Press, brand of Springer:222p.
161. Judson MA (2015) The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 49(1):63-78.
162. Karadag F (2008) The value of C–reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of internal medicine* 19:104–108.
163. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Marcopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Labracis Ch, Bouros D (2009) Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respiratory Medicine* 103:1122 - 1129
164. Kim T– H, , Joo J – E (2006) Spontaneous resolution of systemic sarcoidosis in a patient with chronic hepatitis C without interferon therapy. *World Journal of Gastroenterology* 12(1):150-153
165. Kirsten D (2013) Pulmonary sarcoidosis: current diagnosis and treatment. *The Deutsch Medizinische Wochenschrift Journal* 138(11):537- 541. doi: 10.1055/s-0032-1332898.
166. Kowalska M, Niewiadomska E, Zejda JE (2014) Epidemiology of sarcoidosis recorded in 2006–2010 in the Silesian voivodeship on the basis of routine medical reporting. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 21(1):55–58.
167. Lacomis D (2011) Neurosarcoidosis. *Current Neuropharmacology* 9:429-436.
168. Lazar CA, Culver DA (2010) Treatment of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med* 31(4):501–518.
169. Lemos-Silva V, Barroso Araújo P, Lopes C, Rufino R, Henrique da Costa C (2011) Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Pulmonology* 37(4):438– 445.
170. Leung WK, Lei KIK, Yim A, Sit YK, Lai CKW, Leung R (1998) Sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman. *Hong Kong Medical Journal* 4(3):333-336.

171. Lynch 3rd JP (2003) Computed tomographic scanning in sarcoidosis *Semin. Resp. Crit. Care Med* 24:393–418.
172. Lynch 3rd JP, Ma YL, Koss MN, White ES (2007) Pulmonary sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 28(1):53-74.
173. Mandi L, Kelemen J (1964) Sarcoidosis in Eastern-Hungary. *Journal of Internal Medicine* 176(425):135-136. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1964.tb05726.
174. Mankiewicz E, van Walbeek R. Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch Environ Health*. 1962; 5: 122-128
175. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Kempisty A, Piotrowska-Kownacka D, Roszkowski-Śliż K (2016) Cardiac Sarcoidosis: Is it More Common in Men? *Lung* 194:61–66.
176. Milman N, Selroos O (1990) Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 7(1):50-57.
177. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T (2008) Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *European Respiratory Journal* 31:372–379 DOI: 10.1183/09031936.00075307
178. Müller-Quernheim J (1998) Immunological Review Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *European Respiratory Journal*. 12: 716-738 DOI:10.1183/09031936.98.12030716.
179. Muller NL (1993) Ground-glass attenuation, nodules, alveolitis, and sarcoid granulomas. *Radiology* 189:31–32.
180. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, Yenturk E, Uzun O, Saglam L, Celik G, Okumus G, Annakkaya AN, Altiay G, Tabak L, Sakar A, Kiter G, Erturan S, Turktas H, Yalniz E, Akkoclu A, Ogus C, Dogan OT, Ozkan M, Aktogu S, Uzel I (2009) Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 103:907-912
181. Neville E, Walker AN, James DG (1983) Prognostic factors predicting outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Quarterly Journal of Medicine* 52:525–533.

182. Nicholson TT, Plant BJ, Henry MT, Bredin CP (2010) Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996-2005. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 27(2):111-120.
183. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M (1995) CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis. *Semin. Ultrasound CT MR* 16:361–370.
184. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Erikson A, Nilsson L, Lindquist O (2002) Presence of *Rickettsia helvetica* in Granulomatous Tissue from Patients with Sarcoidosis. *The Journal of Infectious Disease* 185:1128-1138.
185. Osińska I, Wołosz D, Domagała-Kulawik J (2014) Association between M1 and M2 macrophages in bronchoalveolar lavage fluid and tobacco smoking in patients with sarcoidosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 124 (7-8):359-364.
186. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, Endo K, Yokoyama T, Suzuki T, Kurabayashi M (2004) Usefulness of Fasting 18F-FDG PET in Identification of Cardiac Sarcoidosis. *The Journal of Nuclear Medicine* 45(12):1989-1998.
187. Pabst S, Fränken T, Schönau J (2011) Transforming growth factor- β gene polymorphisms in different phenotypes of sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 38:169–175| DOI: 10.1183/09031936.00120410.
188. Perng RP, Chen JH, Tsai TT, Hsieh WC (1997) Sarcoidosis among Chinese in Taiwan. *Journal Formos Med. Asso.* 96(9):696–699.
189. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos AB, Yamaguchi M, Selroos O (1995) The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 12 (1):61–67.
190. Pravin KR, Sabanegh ES (2009) Genitourinary Sarcoidosis. *LLC Reviews in Urology* 1(2):108-113.
191. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, Kelly KJ (1999) The Incidence, Prevalence, and Severity of Sarcoidosis in New York City Firefighters. *Chest* 116(5):1183-1193.

192. Purriel P, Navarrete E (1961) Epidemiology of Sarcoidosis in Uruguay and other Countries of Latin America. *American Review of Respiratory Disease* 84(5):155-161.
193. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J (1994) Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology* 191:675–680.
194. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W (1995) 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.* 50(5):260–268.
195. Romanian national registry for interstitial lung diseases and sarcoidosis (REGIS): rationale and methods (2012) *Pneumologia* 61(1):20-4.
196. Romer FK (1982) Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan. Med. Bull* 29:27–37.
197. Romer FK, Paulsen S, Antonius V, Hommelgaard P (1973) Sarcoidosis in a Danish 'AMT'. A retrospective epidemiologic study of sarcoidosis in Ringkobing Amt from 1960 to 1969. *Danish medical bulletin* 20(4):112-120.
198. Rosen Y. (2007) Pathology of Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2(1):36-52.
199. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzz MC (1997) Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *American Journal of Epidemiology* 145(3):234-241.
200. Rybicki BA, Iannuzz MC (2007) Epidemiology of Sarcoidosis: Recent Advances and Future Prospects. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 28(1):22-35.
201. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, Chapman JT, Culver DA (2011) Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 38:1145–1150.
202. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C (2012) Etiology of Sarcoidosis: does infection Play a role? *Yale Journal of Biology and Medicine* 85:133-141.

203. Sarcoidosis Among U. S. Navy Enlisted Men, 1965-1993 (1997) *Weekly* 46 (23):539-543. mmwrq@cdc.gov.
204. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA (2010) Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* 104(5):717–723.
205. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. (2005) The infiltration of inflammatory cells in the formation of sarcoid granulomas. *European Respiratory Monograph*. 32:49–63.
206. Sharma OP, Mihailovic-Vucinic V (2014) Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Jayupree Brothers Medical Publishers:187 p.
207. Singhal S, Sabayev V, Karbowitz S, Sha K (2007) Sarcoidosis among Chinese-Americans. *Chest*. 132:4.
208. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, Fernandez, Perez ER, Solomon J, Sprunger D, Brown KK (2011) Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183:1524–1530.
209. *Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S* (2001) Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 18:515 – 521.
210. Tanai C, Giamberardino MA, Digioacchin M, Mezzetta A, Schiavone C (2013) Immunopathogenesis of sarcoidosis and risk of malignancy. A Lost truth? *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 26(2): 305-313.
211. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W (2005) Epidemiology of sarcoidosis. *European Respiratory Monograph* 32:13–22.
212. Timmermans WM, van Laar Jan A M, van Hagen P M, van Zelm M C (2016) Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases. *Clinical and Translational Immunology*. 5:118. Official journal of the Australasian Society for Immunology Inc. doi:10.1038/cti.2016.75
213. *Tsutsumi T, Nagai S, Imai K, Setoyama Y, Uchiyama T, Izumi T* (1994) Soluble interleukin-2 receptor in blood from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis* 11(2):102-109.

214. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP (2016) Epidemiology of Sarcoidosis 1946 –2013: A Population Based Study. *Mayo Clinic Proceeding* 91 (2):183-188. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.024.
215. Ungprasert P, Crowson CS, Achenbach SJ (2017) Hospitalization Among Patients with Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study 1987-2017. *Lung* 195(4): 411- 418. doi: 10.1007/s00408-017-0012-7.
216. Ungprasert P, Matteson EL, Crowson CS (2017) Increased Risk of Multimorbidity in Patients With Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study 1976 to 2013. *Mayo Clinic Proceeding* 92(12):1791-1799. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.015.
217. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL (2017) Risk of Malignancy Among Patients With Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 69(1):46-50. doi: 10.1002/acr.22941
218. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL (2017) Association of Sarcoidosis With Increased Risk of VTE: A Population- Based Study, 1976 to 2013. *Chest* 151(2):425-430. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.009.
219. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL (2016) Smoking, Obesity and Risk of Sarcoidosis: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Respir Med.* 120: 87–90.
220. Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, Kaikkonen K, Tuohinen S, Haataja P, Kerola T, Kokkonen J, Pelkonen M, Pietilä-Effati P, Utrianen S, Kupari M (2015) Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study 131(7): 624-632.
221. Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH (2014) Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 4:3602–3609 | DOI: 10.1183/09031936.00055213.
222. Wu C-C, Chin C-H, Lai Y-F, Ho J- C (2002) Sarcoidosis in Southern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 101(11):803–805.

223. Young RC, Hackney RL, Harden KA (1974) Epidemiology of Sarcoidosis: Ethnic and Geographic Considerations. *Journal of the National Medical Association* September:386-388.
224. Zaba L, Smith G, Sanchez M, Prystowsky S. Dendritic Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010;42:32- 39.
225. Zissel G, Mueller-Quernheim J (1998) Topical Reviews Sarcoidosis: historical perspective and immunopathogenesis (part I). *Respiratory Medicine*. 92:126-139.
226. Zissel G (2014) Cellular activation in the immune response of sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 35(3):307-315. doi: 10.1055/s-0034-1376861.
227. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J (2007) Sarcoidosis-immunopathogenetic concepts. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 28(1): 3-14.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на:

- 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, 6 – 7 жовтня 2016 р., опубліковані тези в збірнику конференції;

- на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє», м. Харків, 4 листопада 2016 р., опубліковані тези в збірнику конференції;

- на 27-му Міжнародному Конгресі Європейського респіраторного товариства, м. Мілан, 9 – 13 вересня 2017 р., усна доповідь та опубліковані тези в збірнику конференції;

- на всеукраїнській науково-практичній конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я», м. Запоріжжя, 26 – 27 жовтня 2017 р., опубліковані тези в збірнику конференції;

- на ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ, м. Одеса, 5 – 6 жовтня 2017 р., опубліковані тези в збірнику конференції.