

**В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, А. И. Ячник, С. И. Лещенко,
Е. А. Беренда, Я. А. Дзюблик, А. В. Литвиненко, Н. Д. Морская, О. В. Страфун,
О. В. Шадріна, Н. С. Шкуренко, Л. Ф. Ломтева**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
(ПО МАТЕРИАЛАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ИЗЛЕЧЕННЫХ)**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

**РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА САРКОІДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ КЛІНІЧНО ВИЛІКОВАНИХ)**

**В. К. Гаврисюк, Е. О. Меренкова, Г. Л. Гуменюк, А. І. Ячник,
С. І. Лещенко, Л. А. Беренда, Я. О. Дзюблик, Г. В. Литвиненко,
Н. Д. Морська, О. В. Страфун, О. В. Шадріна, Н. С. Шкуренко,
Л. Ф. Ломтева**

Резюме

За даними ретроспективного аналізу, найбільша частота незадовільних результатів лікування (прогресування, відсутність позитивної динаміки через 6 міс лікування, рецидиви, формування фіброзу в легенях після лікування) спостерігається в групі хворих на саркоїдоз III стадії.

Мета роботи — вивчення найбільш ймовірних причин незадовільних результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії.

Матеріал і методи. Обстежено 50 осіб, клінічно вилікованих від саркоїдозу органів дихання з незадовільними результатами лікування — 25 пацієнтів, які перенесли саркоїдоз III стадії та 25 — II стадії (група порівняння). Нарівні з клінічним обстеженням застосовували комп'ютерну томографію легень і методи обстеження легеневої вентиляції і дифузії, газового складу крові.

Результати. У пацієнтів, які перенесли саркоїдоз III стадії, діагностований високий (40 %) процент помилкового діагнозу туберкульозу легень, специфічна терапія саркоїдозу була розпочата із запізненням від 3 міс до 3 років, що, з найбільшою ймовірністю, стало однією із головних причин незадовільних результатів лікування.

Аналіз якості проведеного лікування показав, що лише у 34 % хворих терапія відповідала сучасним вимогам. 20 % хворих з респіраторними симптомами не отримували ніякого лікування, в 14 % випадків ГКС були призначені в недостатній дозі, в 12 % — не витримувалися строки ГКС-терапії, у 16 % хворих із прогресуючим перебігом і наявністю резистентності до ГКС препаратів другої лінії (імуносупресанти) не призначались.

У осіб, які перенесли саркоїдоз III стадії, у порівнянні з особами, які були виліковані від саркоїдозу II стадії, в 2 рази частіше визначаються залишкові зміни в легенях у вигляді пневмофіброзу, який у більшості пацієнтів має розповсюджений характер.

У 40 % осіб, які клінічно вилікувались від саркоїдозу органів дихання III стадії, спостерігаються порушення вентиляційної функції та дифузійної здатності легень — в 3 рази частіше, ніж у пацієнтів, які перехворіли на саркоїдоз II стадії.

Заключення. Необхідно удосконалення диференційної діагностики туберкульозу легень з метою виключення помилкових діагнозів туберкульозу, своєчасне призначення ГКС-терапії у відповідності до стандартних вимог щодо дозування та тривалості курсу лікування, також використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

Ключові слова: саркоїдоз із ураженням паренхіми легень, незадовільні результати лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 4, С. 9–15.

Гаврисюк Владимир Константинович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Заведующий клинико-функциональным отделением
Д. мед. н., профессор
10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина
Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@inbox.ru

**THE RESULTS OF TREATMENT
OF PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS (RETROSPECTIVE
ANALYSIS OF DATA FROM CLINICALLY CURED CASES)**

**V. K. Gavrysiuk, E. A. Merenkova, G. L. Gumeniuk, A. I. Yachnik,
S. I. Leshchenko, E. A. Berenda, Ya. A. Dziublyk, A. V. Litvinenko,
N. D. Morska, O. V. Strafun, O. V. Shadrina, N. S. Shkurenko,
L. F. Lomteva**

Abstract

Based on retrospective data analysis it was revealed that a higher rate of unfavorable outcomes of treatment (progression, lack of effect after 6 month of treatment, fibrosis after treatment) occurred in stage III sarcoidosis patients.

The aim of the study was to examine the causes of most unfavorable outcomes of treatment of stage III pulmonary sarcoidosis patients.

Material and methods. 50 clinically cured pulmonary sarcoidosis patients with unfavorable outcomes were enrolled: 25 sarcoidosis patients in stage III and 25 patients in stage II (group of comparison). Clinical examination was performed along with chest computed tomography, pulmonary function, gas diffusion and blood gases tests.

Results. In cured patients with stage III sarcoidosis the rate of misdiagnosis (i.e. pulmonary tuberculosis) was high (40 %). This caused 3 months to 3 years delay with a start of specific therapy, which was one of the major causes of unfavorable outcomes of treatment.

The evaluation of treatment quality demonstrated that only in 34 % of patients the therapy corresponded to current standards. 20 % of symptomatic patients received no treatment et all. In 14 % of cases corticosteroids were administered in non-sufficient dose. Terms of treatment were out of required range in 12 % of patients. In 16 % of patients with progressive disease, resistant to steroids, second-line therapy (immunosuppressants) was not administered.

In patients cured from stage III sarcoidosis in comparison with stage II patients the rate of residual lung lesions (lung fibrosis, mainly quite extensive) was two times higher.

Ventilation and lung diffusion disturbances were revealed in 40 % of clinically cured stage III sarcoidosis patients, which was three times more frequent than in the group of comparison.

Conclusion. A differential diagnosis of tuberculosis must be improved to avoid misdiagnosis of this disease. Timely initiation of corticosteroid therapy with administration of approved dosages and schedules according to standards, use of second-line therapy in corticosteroid-resistant cases is essential.

Key words: sarcoidosis, affecting lung parenchyma, unfavorable outcomes of treatment

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4: 9–15.

Volodymyr K. Gavrysiuk
National institute of phthiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine
Chief of clinical-functional department
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@inbox.ru

Одной из наиболее важных проблем ведения больных саркоидозом органов дыхания является недостаточная эффективность лечения и высокая частота неудовлетворительных результатов терапии.

Если у больных с изолированной прикорневой лимфаденопатией (саркоидоз I стадии) частота случаев спонтанной ремиссии достигает 90 %, то при вовлечении в патологический процесс паренхимы легких спонтанные ремиссии наблюдаются значительно реже — у 50–60 % больных саркоидозом II стадии и у 10–15 % — III стадии [1, 2]. У больных с хронической формой заболевания нередко наблюдаются рецидивы, которые часто возникают после отмены или снижения дозы глюкокортикостероидов (ГКС) [3, 4]. В 10–15 % случаев течение саркоидоза принимает прогрессирующий характер, а приблизительно у 5–10 % больных отмечается формирование синдрома «сотового легкого» с развитием тяжелой легочной недостаточности, которая является основной причиной смерти больных [5, 6].

Оценка результатов лечения, проведенная на предыдущем этапе работы по данным ретроспективного изучения материалов амбулаторных карт 1776 больных за пятилетний период, показала, что наибольшая частота неудовлетворительных результатов лечения (прогрессирование, отсутствие положительной динамики через 6 мес лечения, рецидивы, формирование интерстициального фиброза в легких после лечения) наблюдается в группе больных саркоидозом III стадии. Так, отсутствие положительной динамики в течении болезни через 6 месяцев терапии отмечалось при саркоидозе III стадии у 5,0 % больных, рецидивы — у 5,6 %, признаки интерстициального фиброза легких по данным рентгенографии органов дыхания — у 30,4 %. Аналогичные показатели у больных саркоидозом II стадии составили 1,4 %, 2,7 % и 15,2 %, соответственно.

Таким образом, частота неудовлетворительных результатов лечения у больных саркоидозом III стадии была в среднем в два раза выше, чем у больных саркоидозом II стадии. Учитывая, что в обеих группах больных заболевание характеризовалось вовлечением в патологический процесс паренхимы легких, указанное различие в частоте неудовлетворительных результатов лечения требовало объяснений.

С целью изучения наиболее вероятных причин неудовлетворительных результатов лечения больных саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких, высокой частоты случаев неуспешного лечения больных саркоидозом III стадии, в условиях отделения интерстициальных заболеваний легких НИФП было проведено сравнительное обследование лиц, клинически излеченных от саркоидоза III и II стадии, течение которого имело рецидивирующий характер с переходом в IV стадию заболевания или характеризовалось прогрессированием на фоне терапии, отсутствием положительной динамики через 6 мес наблюдения и лечения, рецидивами, а также формированием фиброза в легких.

Проведено изучение своевременности установления диагноза саркоидоза и начала специфической терапии, качества проведенного лечения на предмет соответствия современным стандартам, исследование кли-

нического состояния пациентов, морфологических изменений в легких по данным многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), состояния вентиляционной функции и диффузионной способности легких, а также газового состояния капиллярной крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 50 лиц, клинически излеченных от саркоидоза органов дыхания с неудовлетворительными результатами лечения (рецидивирующий характер течения с переходом в IV стадию заболевания, прогрессирование на фоне терапии, отсутствие положительной динамики через 6 мес наблюдения и лечения, рецидивы, формирование фиброза в легких).

Пациенты были распределены на две группы. 1-ю группу составили лица, перенесшие саркоидоз III стадии — 13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст — $(48,7 \pm 2,3)$ года).

Период времени от начала заболевания до поступления пациента в клинику составил от 3 до 25 лет, в среднем — $(9,0 \pm 1,1)$ года.

2-ю группу (группу сравнения) составили 25 пациентов, перенесших саркоидоз II стадии с неудовлетворительными результатами лечения. Из них мужчин было 14, женщин — 11; возраст — от 22 до 63 лет (средний возраст — $(46,3 \pm 2,6)$ года). Период времени от начала заболевания до момента установления диагноза составил от 2 до 18 лет, в среднем — $(6,6 \pm 1,3)$ года.

Распределение больных в зависимости от давности начала заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от времени от начала заболевания до момента поступления в клинику

Группы больных	Время от начала заболевания до поступления в клинику				
	от 3 до 5 лет	от 5 до 10 лет	от 10 до 15 лет	от 15 до 20 лет	от 20 до 25 лет
1-я группа (n = 25)	4 (16 %)	12 (48 %)	5 (20 %)	2 (8 %)	2 (8 %)
2-я группа (n = 25)	6 (24 %)	12 (48 %)	6 (24 %)	1 (4 %)	–

С целью изучения своевременности установления диагноза саркоидоза и начала специфической терапии, качества проведенного лечения на предмет соответствия современным стандартам проводился детальный опрос больных с изучением доступной медицинской документации.

Наряду с общеклиническим обследованием применяли дополнительные методы инструментальной и лабораторной диагностики.

Рентгенографию органов грудной полости проводили с использованием рентгенапарата "Bucky Diagnost" (Philips). Все больные обследованы методом многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) на КТ-сканере Aquilion TSX-101A (Toshiba).

Состояние функции внешнего дыхания оценивали на основе анализа кривой поток-объем форсированного выдоха, бодиплетизмографии, исследования диффу-

зионной способности легких с использованием спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH» с соответствующими модулями.

По данным кривой поток-объем форсированного выдоха рассчитывали показатели форсированной жизненной емкости легких (FVC, % к должн.), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁, % к должн.), отношения FEV₁/FVC (%).

По результатам бодиплетизмографии анализировали показатель общей емкости легких (TLC, % к должн.), жизненной емкости легких (VC, % к должн.) и остаточного объема (RV, % к должн.).

Диффузионная способность легких оценивалась с использованием метода одиночного вдоха с расчетом показателя диффузии (DLCO, % к должн.) и трансфер-коэффициента (КСО в % к должн.).

Показатели газового состава капиллярной крови оценивали микрометодом с помощью анализатора «ABL5» фирмы «Radiometer». Анализировали показатели напряжения углекислого газа (PaCO₂, мм рт. ст.) и напряжения кислорода (PaO₂, мм рт. ст.).

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента с помощью программы Microsoft® Excel® 2000 (№ ліцензії 17016297). Соответствие закону нормального распределения вариант проверяли с помощью метода трех сигм [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные таблицы 2 демонстрируют характер и частоту неудовлетворительных результатов лечения.

Таблица 2

Характер неудовлетворительных результатов лечения и их частота

Результат лечения	1-я группа n = 25		2-я группа n = 25	
	абс.	%	абс.	%
Рецидивирующее течение с переходом в IV стадию	1	4	1	4
Прогрессирование на фоне терапии	5	20	4	16
Отсутствие положительной динамики через 6 мес наблюдения и лечения	3	12	7	28
Рецидивы	6	24	5	20
Интерстициальный фиброз легких (по данным рентгенографии из амбулаторных карт)	15	60	8	32

Как видно из таблицы, наиболее часто у больных 1-й группы отмечали формирование фиброза в легких, рецидивы и прогрессирование заболевания на фоне лечения. У больных 2-й группы интерстициальный и очаговый фиброз легких наблюдался почти в два раза реже.

Клиническая характеристика

Субъективные симптомы наблюдались у 20 (80 %) пациентов 1-й группы и 15 (60 %) — 2-й группы.

У лиц, перенесших саркоидоз III стадии, наиболее частым субъективным симптомом была одышка — 17 (68 %) больных. Одышка при выполнении привычной физической нагрузки (легочная недостаточность I степени) наблюдалась у 14 (56 %), при незначительной нагрузке (легочная недостаточность II степени) — у 3 (12 %).

У исследуемых 2-й группы жалобы на одышку отмечались почти в два раза реже (9 — 36 %), при этом у всех пациентов степень одышки соответствовала I степени легочной недостаточности.

Вторым по частоте симптомом был кашель, преимущественно сухой или с выделением скудной слизистой мокроты — 10 (40 %) больных 1-й группы и 7 (28 %) больных 2-й группы. 8 (32 %) пациентов 1-й группы и 5 (20 %) пациентов 2-й группы отмечали общую слабость и повышенную утомляемость. У одной пациентки 1-й группы (4 %) наблюдались отеки на голенях и стопах, усиливающиеся в вечернее время.

У большинства исследуемых (14 — 56 %), перенесших саркоидоз III стадии, начало заболевания было бессимптомным — патологические изменения в легких были выявлены при рентгенологическом обследовании на профосмотрах.

В 5 случаях (20 %) отмечалось острое начало — повышение температуры тела, кашель, одышка; у 2 пациентов наблюдалась узловая эритема, у 1 — артралгии, у 1 — увеличение периферических лимфатических узлов.

У 6 пациентов (24 %) начало саркоидоза характеризовалось наличием незначительно выраженных респираторных симптомов (кашель, одышка).

Во 2-й группе исследуемых течение саркоидоза было бессимптомным в 8 (32 %) случаях, острое начало отмечалось у 6 (24 %) пациентов, в 11 (44 %) случаях в дебюте заболевания наблюдались респираторные симптомы (одышка, кашель).

При анализе своевременности установления диагноза у лиц, перенесших саркоидоз III стадии, был выявлен неожиданно высокий процент ошибочного диагноза туберкулеза легких — в 10 случаях (40 %) синдром диссеминации в легких был ошибочно расценен как проявление диссеминированного туберкулеза легких, в связи с чем больным была назначена химиотерапия противотуберкулезными средствами. При этом 1 пациент получал химиотерапию в течение 3 мес, 1 — в течение 4 мес, 1 — на протяжении 5 мес, 2 — в течение полугода, 2 — 7 мес, 1 — 1 года, 1 — 2 лет и 1 — в течение 3 лет (!). По истечении указанных сроков безуспешного лечения вместо ошибочного диагноза туберкулеза диагностирован саркоидоз органов дыхания III стадии.

Таким образом, лечение саркоидоза у 10 больных было начато с опозданием от 3 мес до 3 лет, что с наибольшей вероятностью явилось одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения.

В группе лиц, перенесших саркоидоз II стадии, диагноз диссеминированного туберкулеза легких в начале заболевания был ошибочно установлен только в одном случае (4 %).

Возвращаясь к результатам ретроспективного исследования необходимо отметить, что в группе больных

саркоидозом органов дыхания II стадии неудовлетворительные результаты лечения наблюдались в среднем в 2 раза реже, чем в группе больных саркоидозом III стадии. С наибольшей вероятностью, это можно объяснить значительно меньшей частотой ошибочного диагноза диссеминированного туберкулеза легких, так как наличие двухсторонней прикорневой лимфаденопатии у больных саркоидозом II стадии является весомым дифференциально-диагностическим критерием диагноза саркоидоза.

Поздняя диагностика саркоидоза и, как следствие — несвоевременность начала терапии, несомненно, является важным фактором, в значительной мере определяющим результаты лечения. Не менее важное значение имеет и качество проводимой терапии. Нами проведен анализ качества лечения больных на предмет соответствия современным стандартам.

Согласно Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Саркоидоз», утвержденному приказом МЗ Украины № 634 от 08.09.2014 г. [8], III стадия заболевания является безусловным показанием для назначения ГКС-терапии, поскольку у этой категории больных спонтанные ремиссии наблюдаются относительно редко. Кроме того, у большинства больных саркоидозом III стадии отмечаются выраженные клинические проявления (одышка, кашель), нарушения вентиляционной и диффузионной способности легких.

Рекомендована схема лечения, которая предусматривает назначение препарата в дозе 0,5 мг/кг массы тела, в расчете на преднизолон, в течение 4 недель (для больного массой 60 кг доза препарата составит 30 мг в сутки). Затем дозу снижают в течение 8 недель такими темпами, чтобы к концу третьего месяца она составила 0,25 мг/кг. Через 3 месяца от начала лечения проводится оценка его эффективности. При положительной динамике клинических и рентгенологических данных дозу препарата постепенно снижают до 0,125 мг/кг к концу 6-го месяца, на протяжении последующих 6 месяцев дозу сохраняют неизменной.

Наиболее предпочтительным препаратом из группы глюкокортикостероидов является метилпреднизолон, обладающий значительно меньшей, по сравнению с преднизолоном, минералокортикоидной активностью. Начальная доза метилпреднизолона составляет 0,4 мг/кг массы тела, к концу 3-го месяца — 0,2 мг/кг, к концу 6-го месяца — 0,1 мг/кг.

Гидроксихлорохин назначают:

1) в качестве монотерапии больным, имеющим противопоказания к применению ГКС, при отсутствии эффекта через 3 месяца лечения назначают препараты второй линии;

2) в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте ГКС-терапии.

Препарат назначают по 200 мг два раза в сутки на протяжении 3–6 месяцев (в зависимости от темпов регрессии), в дальнейшем — по 200 мг 1 раз в сутки до 1 года.

Иммунодепрессанты/иммуномодуляторы (метотрексат, азатиоприн, лефлуномид) относятся к препаратам второй линии и назначаются в случаях резистент-

ности к ГКС, при наличии противопоказаний или развитии серьезных побочных действий в процессе ГКС-терапии.

Анализ качества терапии саркоидоза у обследованных пациентов показал, что только в 8 случаях (32 %) лечение больных соответствовало изложенным выше принципам.

4 пациента (16 %) не получали никакого лечения, из них 2 (8 %) отказались от приема препаратов.

В 7 случаях (28 %) ГКС были назначены в недостаточной дозе, в 2 случаях (8 %) в стартовом лечении применяли только далагил без наличия противопоказаний для использования ГКС.

У 4 больных (16 %) с прогрессирующим течением и наличием резистентности к ГКС препараты второй линии (иммунодепрессанты) не назначались. Следует отметить, что только в одном случае по показаниям применялся метотрексат.

Согласно протоколу, больным саркоидозом органов дыхания II стадии ГКС-терапия назначается при наличии клинических проявлений (кашель, одышка, боли в груди, снижение физической активности) и/или с умеренно выраженными нарушениями функции внешнего дыхания. При бессимптомном течении саркоидоза II стадии специфическая терапия на первом визите не назначается, при отсутствии положительной динамики через 3 месяца наблюдения проводят терапию гидроксихлорохином. При неэффективности терапии гидроксихлорохином на 3-м визите (6 мес) назначается ГКС-терапия.

Анализ качества терапии показал, что проведенное лечение соответствовало требованиям протокола в 9 (36 %) случаях. 6 пациентам (24 %) с респираторными симптомами в дебюте заболевания ГКС не назначались. В 6 случаях (24 %) не выдерживались сроки ГКС-терапии — лечение отменялось преждевременно при достижении положительной клинико-рентгенологической динамики. У 4 пациентов с прогрессированием процесса на фоне ГКС-терапии препараты второй линии не назначались.

При сравнительном анализе качества лечения больных саркоидозом III и II стадии установлено, что частота случаев несоответствия проводимой терапии современным требованиям была примерно одинаковой в обеих группах больных. Вместе с тем, в группе лиц, клинически излеченных от саркоидоза III стадии, частота и степень тяжести респираторных симптомов была выражена в значительно большей мере, чем у пациентов 2-й группы. С наибольшей вероятностью, это обусловлено несвоевременным началом ГКС-терапии 40 % больных саркоидозом III стадии из-за ошибочного диагноза туберкулеза и длительного периода химиотерапии.

Морфологическая характеристика по данным МСКТ

На основании данных МСКТ нами было проведено изучение частоты, характера и степени выраженности остаточных изменений в легких в виде пневмофиброза.

Фиброзные изменения в легких после перенесенного саркоидоза с поражением паренхимы характеризуются полиморфизмом [9, 10, 11]. Различают очаговый и интерстициальный фиброз легких [10].

Мелкоочаговый фиброз характеризуется наличием плотных ($> +60$ HU) округлых теней диаметром до 1 см (узелковый паттерн, рисунок 1) или небольших плотных теней неправильной формы размерами до 1 см [12].



Рис. 1. МСКТ больного В. Множественные узелковые образования (стрелка) с признаками обызвествления.

Преобладание на компьютерных томограммах более крупных образований в виде легочных узлов или плотных теней неправильной формы (рисунок 2) характеризует крупноочаговый фиброз легких.

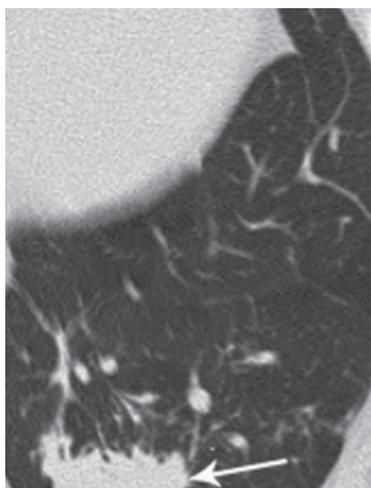


Рис. 2. МСКТ больного П. Плотная очаговая тень (стрелка) в нижней доле левого легкого.

Интерстициальный фиброз легких характеризуется ретикулярным паттерном и линейными тенями [12], может быть ограниченным (рисунок 3) или распространенным (рисунок 4).

Результаты анализа МСКТ у лиц, клинически излеченных от саркоидоза III стадии, свидетельствовали о наличии признаков пневмофиброза у 80 % обследованных пациентов. У 9 больных (36 %) был выявлен множественный очаговый фиброз легких на фоне ограниченного интерстициального фиброза, у 6 пациентов (24 %) — ограниченный интерстициальный фиброз и у 5 (20 %) — распространенный интерстициальный фиброз.

У 5 пациентов (20 %) отсутствовали какие-либо патологические изменения в легких. У 4 из них наблю-



Рис. 3. МСКТ больного О. Участки ограниченного интерстициального фиброза легких (стрелки).

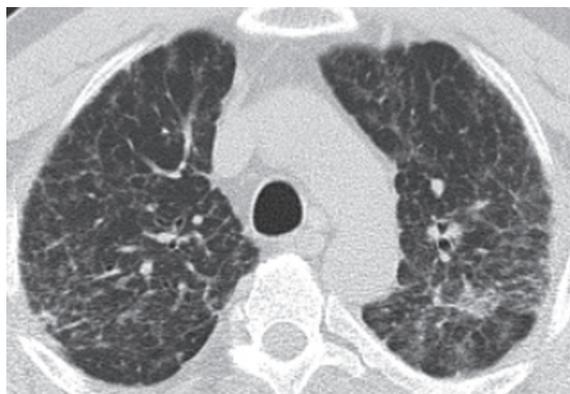


Рис. 4. МСКТ больного Т. Распространенный интерстициальный фиброз преимущественно в верхних и средних отделах легких.

дались рецидивы саркоидоза, у 1 — отсутствие положительной динамики после 6 мес терапии. Во всех случаях диагноз саркоидоза был установлен своевременно, то есть эти пациенты не относились к группе больных с ошибочным первоначальным диагнозом диссеминированного туберкулеза легких и не принимали длительную противотуберкулезную химиотерапию, в связи с чем лечение саркоидоза было назначено своевременно. Отсутствие у них остаточных изменений в виде фиброза легких, с нашей точки зрения, является косвенным свидетельством того, что несвоевременность назначения специфической терапии саркоидоза в связи с ошибочным диагнозом туберкулеза и длительным периодом лечения противотуберкулезными средствами (40 % больных) является одной из основных причин формирования фиброза легких у больных саркоидозом III стадии.

У 3 пациентов проведенная ГКС-терапия соответствовала современным требованиям, у 1 больного доза ГКС и продолжительность лечения были недостаточными; в одном случае вместо ГКС был назначен хлорохин.

У лиц, клинически излеченных от саркоидоза II стадии, КТ-признаки пневмофиброза наблюдались более чем в два раза реже — у 9 пациентов (36 %).

У одной пациентки (4 %) с первоначально ошибочным диагнозом туберкулеза и длительным (1 год) периодом химиотерапии был выявлен множественный круп-

ноочаговий фіброз в поєднанні з розповсюдженим інтерстиціальним.

У одного пацієнта (4 %) з рецидивуючим течением саркоїдоза, резистентністю до ГКС, лікування якого не включало препарати другої лінії, був встановлений дифузний пневмосклероз з елементами «сотогово» легкого (IV стадія захворювання).

В 2 випадках (8 %) мав місце очаговий фіброз легких на фоні розповсюдженого інтерстиціального. У 5 пацієнтів (20 %) відмічалися окремі ділянки інтерстиціального фіброза переважно в верхніх долях.

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

Таким чином, у осіб, перенеслих саркоїдоз III стадії, порівняно з людьми, излеченими від саркоїдоза II стадії, в 2 рази частіше визначаються залишкові зміни в легенях у вигляді пневмофіброза, який у більшості пацієнтів має розповсюджений характер.

Состояние легочной вентиляции, диффузионной способности легких и газового состава крови

Показатели вентиляционной функции, диффузионной способности легких и напряжения кислорода и углекислого газа в капиллярной крови представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, у пациентов 1-й группы по сравнению с исследуемыми 2-й группы наблюдалось достоверное уменьшение показателя FEV_1 , а также отмечалась тенденция к уменьшению FVC и FEV_1/FVC , что отражало более низкий уровень бронхиальной проходимости у лиц, излеченных от саркоїдоза III стадії. Кроме того, у пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное уменьшение показателя диффузионной способности легких — DLCO.

Таблица 3

Показатели легочной вентиляции, диффузионной способности легких и газового состава крови (M ± m)

Показатель	1-я группа n = 25	1-я группа n = 25	t
TLC (% от должн.)	98,4 ± 3,9	93,6 ± 3,5	0,91
RV (% от должн.)	104,1 ± 6,1	91,9 ± 6,2	1,40
RV/TLC (% от должн.)	101,6 ± 5,1	93,1 ± 4,5	1,25
VC (% от должн.)	98,0 ± 4,6	97,9 ± 3,3	0,02
FEV_1 (% от должн.)	83,3 ± 3,8	92,9 ± 2,6	2,08*
FVC (% от должн.)	93,1 ± 4,5	96,1 ± 3,3	0,54
FEV_1/FVC (%)	75,1 ± 2,9	79,8 ± 1,3	1,48
DLCO (% от должн.)	75,1 ± 3,3	84,2 ± 2,5	2,20*
PaO_2 (мм рт. ст.)	73,5 ± 1,8	71,4 ± 2,8	0,63
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	37,5 ± 1,6	36,7 ± 0,9	0,44

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Вместе с тем, среднестатистические показатели легочной вентиляции и диффузии, газового состава крови не выходили за границы нормы. Необходимо отметить, что анализ среднестатистических показателей у больных с различными типами нарушений вентиляции легких не позволяет дать объективную оценку

состояния легочной вентиляции, поскольку изменения ряда показателей при рестриктивных и обструктивных нарушениях имеют противоположную направленность. Так, при рестриктивных расстройствах легочной вентиляции наблюдается уменьшение общей емкости и остаточного объема легких, у больных с нарушениями бронхиальной проходимости TLC и RV, как правило, возрастают. Уменьшение показателя FEV_1/FVC является главным критерием диагностики обструктивных расстройств, в то же время при рестриктивных нарушениях этот показатель в большинстве случаев превышает нормальный уровень.

В связи с вышеизложенным, нами был проведен анализ показателей легочной вентиляции, диффузионной способности легких и газового состава крови в каждом отдельном случае. В результате установлено, что у 10 из 25 (40 %) пациентов 1-й группы выявлены нарушения вентиляционной функции легких. У 3 больных отмечались рестриктивные расстройства, из них в 1 случае — резко выраженные (VC — 28 % от должн., TLC — 34 %, RV — 50 %). У 6 пациентов выявлены нарушения бронхиальной проходимости ($FEV_1/FVC < 70$ %): легкой степени ($FEV_1 > 80$ %) — у 2, умеренные ($50 \leq FEV_1 < 80$ %) — у 3, тяжелые ($30 \leq FEV_1 < 50$ %) — у 1. В одном случае наблюдался смешанный тип нарушений — снижение FEV_1/FVC в сочетании с уменьшением VC.

Таким образом, показатели бодиплетизмографии и кривой поток-объем форсированного выдоха свидетельствовали о наличии нарушений вентиляционной функции легких у 40 % лиц, клинически излеченных от саркоїдоза органов дыхания III стадії. При этом у большинства пациентов наблюдаются обструктивные расстройства легочной вентиляции, что, с наибольшей вероятностью, является следствием гранулематозного поражения бронхов [13, 14].

У лиц, клинически излеченных от саркоїдоза II стадії, нарушения вентиляционной функции легких наблюдались примерно в 3 раза реже — у 3 пациентов (12 %). Расстройства легочной вентиляции имели умеренный характер, в двух случаях — рестриктивный, в одном — смешанный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, перенеслих саркоїдоз III стадії, выявлена высокая (40 %) частота ошибочного диагноза туберкулеза легких, специфическая терапия саркоїдоза была начата с опозданием от 3 мес до 3 лет, что, с наибольшей вероятностью, явилось одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения. В группе лиц, перенеслих саркоїдоз II стадії, диагноз туберкулеза легких в начале заболевания был ошибочно установлен только в одном случае (4 %). Меньшая частота ошибочного диагноза у больных саркоїдозом II стадії обусловлена наличием двухсторонней прикорневой лимф-аденопатии, что является весомым дифференциально-диагностическим критерием диагноза саркоїдоза.

Анализ качества проведенного лечения показал, что только у 34 % больных терапия соответствовала современным требованиям. 20 % больных с респира-

торними симптомами не получали никакого лечения, в 14 % случаев ГКС были назначены в недостаточной дозе, в 12 % — не выдерживались сроки ГКС-терапии, у 16 % больных с прогрессирующим течением и наличием резистентности к ГКС препараты второй линии (иммуносупрессанты) не назначались.

У лиц, перенесших саркоидоз III стадии, по сравнению с лицами, излеченными от саркоидоза II стадии, в 2 раза чаще определяются остаточные изменения в легких в виде пневмофиброза, который у большинства пациентов имеет распространенный характер.

У 40 % лиц, клинически излеченных от саркоидоза органов дыхания III стадии, наблюдаются нарушения вентиляционной функции и диффузионной способности

легких — в 3 раза чаще, чем у пациентов, перенесших саркоидоз II стадии.

Для улучшения результатов лечения больных саркоидозом органов дыхания, профилактики развития фиброза, нарушений легочной вентиляции и диффузии необходимо, прежде всего, внедрение современных технологий диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких с целью исключения ошибочных диагнозов туберкулеза у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Не менее важным является своевременное назначение ГКС-терапии в соответствии со стандартными требованиями к дозировке и длительности курса лечения, а также использование препаратов второй линии в случаях резистентности к ГКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hunninghake, G. W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis [Text] / G. W. Hunninghake et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 1999. — Vol. 16. — P. 149–173.
2. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [Text] / A. U. Wells [et al.] // *Thorax*. — 2008. — Vol. 63. — v.1–v.58.
3. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy [Text] / J. E. Gottlieb [et al.] // *Chest*. — 1997. — Vol. 111. — P. 623–631.
4. Neville, E. Prognostic factors predicting outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients [Text] / E. Neville, A. N. Walker, D. G. James // *Quarterly Journal of Medicine*. — 1983. — Vol. 52. — P. 525–533.
5. King, C.S. Treatment of sarcoidosis [Text] / C. S. King, W. Kelly // *Dis. Mon.* — 2009. — Vol. 55. — P. 704–718.
6. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
7. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
9. Дмитриева, Л. И. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания [Текст] / Л. И. Дмитриева, А. Т. Сигаев, Р. Г. Романов // *Пробл. туб.* — 2001. — № 2. — С. 56–61.
10. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика саркоидоза [Текст] / И. Е. Тюрин, И. А. Соколова, А. А. Визель // *Саркоїдоз: Монографія*. Под ред. А. А. Визеля. — Москва: Атмосфера, 2010. С.98–120.
11. Abehsera, M. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function [Text] / M. Abehsera, D. Valeyre, P. Grenier et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2000 — Vol. 174(6). — P. 1751–1757.
12. Хофер, М. Рентгенологическое исследование грудной клетки. Практическое руководство [Текст] / М. Хофер. — Москва: Мед. лит, 2008. — 224 с.
13. Визель, А. А. Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза [Текст] / А. А. Визель, И. Н. Сафин, А. Г. Скрипина // *Саркоїдоз: Монографія*. Под ред. А. А. Визеля. — Москва: Атмосфера, 2010. С.88–97.
14. Baughman, R. P. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis [Text] / R. P. Baughman, M. C. Iannuzzi, E. E. Lower et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2002. — Vol.19. — P. 198–204.

REFERENCES

1. Hunninghake, G. W. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999;16:149–173.
2. Wells AU, et al. 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*. 2008;63:v.1–v.58.
3. Gottlieb JE, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111:623–631.
4. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Quarterly Journal of Medicine*. 1983;52:525–533.
5. King CS, Kelly W. Treatment of sarcoidosis. *Dis. Mon.* 2009;55:704–718.
6. Ilkovich MM, Kokosov AN. *Interstitsialnyye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachey* (Interstitial lung disease. Guidelines for Physicians). Sankt-Peterburg: Normizdat. 2005; 560 p.
7. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods using Excel in biomedical studies). K: Morion, 2000. 320 p. ISBN 966-7632-16-4. MediaSfera, 2002. 312 p.
8. *Unifikovanyy klinichnyy protokol vtornyynoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Sarkoyidoz»*. Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014. (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) health care "Sarcoidosis"). Decree of MOH of Ukraine № 634 from 09.08.2014.
9. Dmitriyeva LI, Sigayev AT, Romanov RG. *Luhevaya diagnostika sarkoidoza organov dykhaniya* (Radiological diagnosis of sarcoidosis of the respiratory organs). *Probl. tub.* 2001;No 2:56–61.
10. Tyurin IYe, Sokolina IA, Vazel AA. *Luhevaya diagnostika sarkoidoza* (Radiological diagnosis of sarcoidosis). Moscow: Atmosfera. 2010;98–120.
11. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000;174(6):1751–1757.
12. Khofer M. *Rentgenologicheskoye issledovaniye grudnoy kletki. Prakticheskoye rukovodstvo* (Chest radiography. Practical guidelines). Moscow: Med. lit. 2008;224 p.
13. Vazel AA, Safin IN, Skripina AG. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika sarkoidoza* (Clinical and laboratory diagnosis of sarcoidosis). Moscow: Atmosfera. 2010;88–97.
14. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002;19:198–204.