

УДК 616-071+616+08+616-002.182

О.Л. Цимбаліста

## Внутрішньогрудні форми саркоїдозу у підлітків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):89-94; doi 10.15574/PP.2018.74.89

Поняття «інтерстиціальні захворювання легень» об'єднує значну гетерогенну групу захворювань, різних за етіологією, патогенетичними механізмами розвитку, клінікою і тактикою лікування. Спільним для них є первинне ураження інтерстицію легень. У лекції висвітлено сучасні наукові дані про фактори ризику, патогенез, морфологію, клініку, діагностику та принципи лікування внутрішньогрудних форм саркоїдозу в підлітків.

**Ключові слова:** підлітки, внутрішньогрудні форми саркоїдозу, клініка, діагностика, терапія.

### Intrathoracic forms of sarcoidosis in adolescents

O.L. Tsybalista

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The term «interstitial lung diseases» refers to a large heterogeneous group of diseases that differ in etiology, pathogenetic mechanisms of the development, clinic as well as therapeutic approach and result in primary lesion of the pulmonary interstitium. The lecture highlights the current scientific data on risk factors, pathogenesis, clinic, diagnosis and principles of treating intrathoracic sarcoidosis in adolescents.

**Key words:** adolescents, intrathoracic forms of sarcoidosis, clinic, diagnosis, therapy.

### Внутригрудные формы саркоидоза у подростков

О.Л. Цимбаліста

ГВУУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

Определение «интерстициальные заболевания легких» объединяет большую гетерогенную группу заболеваний, различных по этиологии, патогенетическим механизмам развития, клинике и тактике лечения. Общим для них является первичное поражение интерстиция легких. В лекции представлены современные научные данные о факторах риска, патогенезе, морфологии, клинике, диагностике и принципах лечения внутригрудных форм саркоидоза у подростков.

**Ключевые слова:** подростки, внутригрудные формы саркоидоза, клиника, диагностика, терапия.

**Актуальність проблеми.** Однією з важливих медичних і соціальних проблем є інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) у зв'язку зі складністю діагностики, тяжким перебігом, високою частотою ранньої інвалідності, а також високим рівнем летальності серед цих хворих. ІЗЛ об'єднують велику і різноманітну групу захворювань із первинним ураженням інтерстицію. На сьогодні відомо понад 200 захворювань, які мають ознаки ІЗЛ. За сучасними уявленнями, до цієї патології належать як захворювання з відомою етіологією (гіперчутливий пневмоніт, токсичні і медикаментозні альвеоліти), так і захворювання з невстановленою етіологією (саркоїдоз, різні васкуліти). Крім цього, виділяють вторинні ІЗЛ, які розвиваються при системних захворюваннях сполучної тканини, нервово-м'язових захворюваннях та патології ендокринної системи, тонкого і товстого кишечника, щитоподібної залози тощо. До групи ІЗЛ також належать окремі синдроми: ідіопатичний гемосидероз легень (синдром Целена—Геллерстедта), ураження легень при васкулітах різного походження (синдром Гудпасчера, хвороба Вебера—Рендю—Ослера,

гранулематоз із поліангіітом, синдром Вегенера, синдром Чарга—Строса) [3, 14, 20].

Серед ІЗЛ у дитячому віці чільне місце посідає саркоїдоз [5]. Це — системний і відносно доброякісний гранулематоз невідомої етіології. Захворювання поширене в усьому світі (передусім у країнах із високо розвинутою промисловістю) з тенденцією до підвищення серед людей усіх вікових груп, у т.ч. серед дітей і підлітків. Пік захворювання спостерігається у віці 30–39 років, причому більшість (до 60%) становлять жінки. У людей різної етнічної групи саркоїдоз має клінічні особливості. Внутрішньогрудні форми захворювання зустрічаються переважно у країнах із помірним і холодним кліматом [4, 11, 18, 23].

**Етіологія** саркоїдозу невідома. У теперішній час існує гіпотеза про генетичну схильність до розвитку і перебігу захворювання. При цьому різноманітні впливи зовнішнього середовища зумовлюють реалізацію генетичних дефектів, передусім порушень усіх ланок імунної системи й утворення гранульоми: бактерії, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, гриби, окремі віруси (CMV, EBV, Herpes virus, Adenovirus) і парази-

ти; метаболіти рослин і тварин (пилки, спори, білки), сполуки металів) [3, 11, 18, 28].

**Патогенез.** Саркоїдоз розвивається унаслідок порушень в імунній системі з наступним розвитком системної гранулематозної реакції. Характерною є загальна Т-клітинна лімфопенія за рахунок хелперів (Th). Клітинний склад аспірату нижніх дихальних шляхів, отриманого під час бронхоскопії, відображає динаміку патологічного процесу в легеневій тканині. Встановлено, що початком захворювання є нагромадження альвеолярних макрофагів (AM) в альвеолах. Вони беруть участь в індукції імунної відповіді: гіперпродукція інтерлейкіну-1 (IL-1), фібронектину, плазміногену, IFN- $\gamma$ , які стимулюють інші клітини (моноцити, лімфоцити, фібробласти). AM виробляють фактор росту, що стимулює проліферацію фібробластів і В-лімфоцитів (Вл). В аспіраті трахеобронхіального дерева зростає рівень Th і зменшується вміст Т-супресорів (Ts), що визначає прискорену диференціацію Вл. Т-лімфоцити (Тл) є продуцентом IL-2. Останній стимулює проліферацію Тл і диференціацію в ефекторні клітини, що продукують лімфокіни і визначають міграцію в крові Th. Тл синтезують також хемотаксичний фактор для моноцитів, фактори росту і диференціації Вл, IFN- $\gamma$ , які стимулюють фібробласти. Т-клітини стимулюють IL-1 і AM, створюючи «замкнений цикл», який підтримує імунну запальну реакцію при саркоїдозі. Як наслідок, збільшується не тільки кількість фібробластів, але і зростає їх біологічна активність — прогресує пневмофіброз. У випадку спонтанної ремісії при саркоїдозі AM і лімфоцити продукують інгібітори росту фібробластів. Взаємодія AM і лімфоцитів призводить до формування гранульом в уражених органах і тканинах із наступною трансформацією в епітеліоїдно-клітинні гранульоми та інтерстиціальний фіброз. Підвищений рівень лізоциму і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) зумовлений активацією моноцитів і макрофагів і трансформацією їх в епітеліоїдні клітини [11, 15, 25, 28, 30]. Паралельно до клітинної ланки у хворих на саркоїдоз спостерігається активація гуморальної ланки імунітету: підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів, ЦІК, високий рівень антитіл до вірусу парагрипу, герпесу, краснухи, EBV, мікоплазми, наявність у крові ревматоїдного фактора, протиядерних антитіл, антитіл до Тл. Отже, при саркоїдозі спостерігається органне підвищення імунологічної активності: лімфоцитарна ін-

фільтрація (альвеоліт), епітеліоїдно-клітинна гранульома, інтерстиціальний фіброз [5, 12, 18].

**Патоморфологія.** Для саркоїдозної гранульоми характерні: відсутність неспецифічної ексудативної реакції; наявність периферичної мононуклеарної зони із лімфоцитів і лімфобластів; відсутність у центрі казеозного розпаду; ранній розвиток кільцевидного склерозу з гіалінозом у зоні бластних клітин [3, 12, 14].

При саркоїдозі в одному матеріалі можуть бути різні стадії еволюції гранульоми. Еволюція саркоїдної гранульоми може завершитися розсмоктуванням або прогресуванням у фіброз паренхіми легень із формуванням «сотової легені». Порожнини в легенях мають бульозно-дистрофічний характер, а не є результатом розпаду саркоїдозних конгломератів. Гранульоми переважно локалізуються в міжальвеолярних перегородках. Окрім цього, відмічається дисемінований васкуліт, периваскуліт (до 70%), перибронхіт. Інколи гранульоми розташовані в стінках судин, зумовлюючи їх звуження або оклюзію [1, 3, 12, 14, 20]. Внутрішньогрудні форми саркоїдозу в дітей зустрічаються переважно після 10 років [5].

Класифікація саркоїдозу органів дихання за даними рентгенографії органів грудної клітки (ATS/ERS/WASOG, 1999). Виділяють такі стадії саркоїдозу.

- 0 ст. — Відсутні зміни на рентгенограмі органів грудної клітки.
- I ст. — Двобічна прикоренева лімфаденопатія.
- II ст. — Двобічна прикоренева лімфаденопатія, зміни в паренхімі легень.
- III ст. — Зміни в паренхімі легень без двобічної прикореневої лімфаденопатії.
- IV ст. — Фіброзні зміни в легеневій тканині, у т.ч. формування «сотової» легені [3, 12].

**Клініка.** В останні 10–15 років зростає частота саркоїдозу, «омолодження», перевага тяжких його форм [4, 11, 18]. Безсимптомний перебіг у дітей і підлітків зустрічається рідко (12–15%), значною мірою частота захворювання залежить від профілактичного обстеження [5, 9]. Клінічні прояви саркоїдозу не мають патогномонічних симптомів. Завжди виявляємо невідповідність відносно задовільного стану і обширних уражень легень при рентгенологічному дослідженні. Залежно від особливостей перебігу виділяють гостру і первинно-хронічну форму захворювання [3, 9, 10, 15].

**Гостра форма:** підвищення температури тіла (до 25%); артралгії (до 75%); вузлова еритема

(до 65%); генералізована лімфаденопатія (до 60%); сухий кашель (до 40%); схуднення (до 25%); гепатолієнальний синдром; синдром Лефгрена (лімфаденопатія середостіння, підвищення температури тіла, вузлова еритема, артралгії, підвищена ШОЕ). Кровохаркання не є характерним для саркоїдозу. При синдромі Лефгрена доволі часто настає спонтанне одужання. У хворих із гострим перебігом саркоїдозу описаний синдром Хеерфордта—Вальден-стрема, який паралельно з лімфаденопатією середостіння і підвищенням температури тіла поєднує увеїт, парез лицевого нерва [3, 10, 12].

*Первинно-хронічна форма.* При поступовому розвитку хвороба тривалий час (40–50%) перебігає безсимптомно (латентна фаза). За даними Т.Г. Гуменюка, в останні роки клінічні симптоми при внутрішньогрудних формах саркоїдозу спостерігаються до 77% випадків, а порушення в системі зовнішнього дихання відмічаються доволі рідко (до 21%). Наростає сухий, далі малопродуктивний кашель, задишка, з'являються симптоми загальної інтоксикації (підвищена втома, слабкість, схуднення). Фізикальне дослідження органів дихання є неінформативним [3, 10, 14, 15].

I стадія. Найчастіше при саркоїдозі уражаються лімфатичні вузли середостіння (75–100%). При класичному варіанті захворювання симетрично збільшуються усі групи бронхопальмональних лімфатичних вузлів (прикореневих) з обох сторін, трахеальні, верхні і нижні трахеобронхіальні лімфатичні вузли. Однак нерідко до процесу долучаються передні і задні лімфатичні вузли середостіння. Ураження зумовлене появою і подальшою дисемінацією гранульом перибронхіально і периваскулярно.

При II стадії хвороби зміни в легенях розвиваються поступово: ретикулярні (сітчаста деформація легеневого малюнка); множинні міліарні утворення; поява середньо- і великовогнищевих (вузлових) утворень; великі фокуси в поєднанні з фіброзом. Легенева дисемінація є двобічною, із симетричною локалізацією вогнищевих тіней у середніх і нижніх легених полях, тіні густо розташовані з чіткими контурами, більше в медіальних зонах легень, менше по периферії.

Ізольоване ураження легень при саркоїдозі зустрічається рідко. При цьому вогнищеві-інтерстиціальні тіні розташовані переважно у верхніх і середніх легених полях і густіше — в латеральних відділах легень. Рідше виявляються зливні ділянки, множинні, добре сформовані вузли. Симптом «матового скла» спо-

стерігається рідко. Ураження паренхіми легень, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залежать від стадії і тривалості захворювання. Найчастіше при саркоїдозі в паренхімі легень виявляються вузли від 2 мм до 1 см — сукупність гранульом із перибронхіальним фіброзом або без нього. Вузлики добре сформовані, з нерівними краями і розташовані по ходу бронхосудинних пучків, рідше субплеврально, у міждолевих перегородках і центрилобулярно. Симптом «матового скла» спостерігається рідко і переважно при КТ органів грудної клітки. Дуже рідко паралельно може розвиватися міждолевий плеврит із потовщенням листків плеви або з'являється незначна кількість серозно-геморагічного ексудату в плевральній порожнині.

У результаті дистрофічних змін при формуванні «сотової легені» утворюються кисти, булли, які можуть спричинити пневмоторакс, приєднання мікотичної інфекції, туберкульозу, вторинної інфекції [3, 10, 12, 16, 29].

Серйозним ускладненням саркоїдозу є легенева гіпертензія. У розвитку останньої важливе значення має ендотеліальна дисфункція, яка підтверджується зниженням продукції оксиду азоту і підвищенням продукції ендотеліну-1, що в сукупності призводить до вазоконстрикції. Основним механізмом розвитку легеневої гіпертензії при саркоїдозі є облітерація судинного русла легень унаслідок пневмофіброзу, а також виражене звуження або оклюзія судин, як прояв гранулематозного ангіїту. Однак у 10–30% випадків серед хворих із легеневою гіпертензією ознаки фіброзу паренхіми легень не виявляються [1, 19, 21, 22, 26, 33].

Ураження слизової бронхів при саркоїдозі має характерну ендоскопічну семіотику: розширення судин слизової бронхів у вигляді розширених, потовщених, звивистих сплетень; наявність висипань у вигляді горбиків різних розмірів на слизовій бронхів (саркоїдозні пляшки); ішемічні плями — фіброзні ущільнення на слизовій бронхів у вигляді плям неправильної форми, без судинного малюнка на поверхні, що вказує на фіброзування сформульованих гранульом. Інколи саркоїдні гранульоми можуть бути ізольованими, мають екзофітний характер росту та імітують справжні «пухлини легень», що може призвести до часткової або повної obturacii просвіту бронхів. Усе це призводить до гіповентиляції або ателектазу легень (псевдопухлинна форма саркоїдозу) [16, 17, 27].

Прогресуючий перебіг (1,1–3,5%) спостерігається при частих загостреннях саркоїдозу,

нашаруванні неспецифічного запалення, недостатньому лікуванні. Це постійно активний саркоїдозний процес із появою нових вогнищ дисемінації в легенях, ураженням плеври, інших органів. Розвиток пневмосклерозу призводить до легеневої гіпертензії, недостатності кровообігу [3, 10, 12, 18].

Атиповий перебіг саркоїдозу: одностороннє ураження лімфатичних вузлів, ураження лімфовузлів верхнього середостіння, ателектаз, великі фокуси, плеврит. Атиповим є апікокаудальне поширення саркоїдозного процесу. Диференціальна діагностика саркоїдозу і лімфаденопатій іншого походження: туберкульоз; атиповий мікобактеріоз; лімфогранулематоз; неходжкінські лімфоми; лімфоїдна лейкемія; токсоплазмоз; гранулематозний гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт (хвороба Кікучі); хвороба «котячих подряпин»; GLUS-синдром (*granulomatous lesions of unknown significance*) — гранулематозні ураження невідомої етіології [3, 10, 12, 18, 20, 25].

*Диференціальна діагностика* саркоїдозу і легеневи дисемінацій іншого походження: туберкульоз; атиповий мікобактеріоз; гіперсенситивний пневмоніт; лангерганс-клітинний гістіоцитоз легень; медикаментозно-індуковані дисемінації легень; пневмоцистна пневмонія; мікози [3, 12, 15, 20, 25, 28].

*Діагностика* саркоїдозу проводиться на основі аналізу: скарг; анамнезу; клінічного дослідження хворого; рентгенографії органів грудної клітки, у т.ч. КТ; електрокардіографії; ультразвукового дослідження серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок, за показаннями — щитоподібної залози; спірометрії; радіоізотопних методів дослідження; бронхоскопії [3, 10, 12, 17].

*Показання до бронхоскопії:*

— При первинному зверненні з метою діагностики за результатами клініко-рентгенологічного дослідження.

— Через 3 міс. за відсутності ознак регресії патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах та в разі прогресування процесу. При цьому є можливість оцінити характерні для саркоїдозу зміни слизової оболонки бронхів.

— Наявність невеликих ущільнень у легеневій тканині з ділянками розширених судин довкола (30–70%).

Окрім візуальної оцінки слизової, проводяться такі діагностичні дослідження:

— аналіз цитограми трахеобронхіального аспірату: при гострій формі саркоїдозу вміст

лімфоцитів досягає 35–40% (при нормі 6–8%), у разі прогресування пневмофіброзу наростає нейтрофіліоз;

— співвідношення CD4+/CD8+клітин  $\geq 3,5$  (у здорових — 2:1);

— зростає вміст імуноглобулінів, активність колагенази, ін.;

— біопсія слизової оболонки бронхів (саркоїдозні гранульоми розташовуються субепітеліально).

— трансbronхіальний забір паренхіми легень і лімфатичних вузлів для наступного гістологічного дослідження. Трансbronхіальна або хірургічна біопсія легень і лімфатичних вузлів середостіння рекомендується при прогресуванні процесу, за відсутності ефекту від терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) упродовж шести місяців та проведення диференціальної діагностики. Біопсія показана при позагрудних ураженнях із локалізацією в периферійних лімфатичних вузлах, а також печінці, кістковому мозку, селезінці [3, 12, 20].

Гістологічна верифікація саркоїдозу: наявність саркоїдозної гранульоми [3, 12].

*Лабораторні дослідження:*

— Гемограма: лейкопенія.

— Біохімічні показники сироватки крові:

- гіперкальціємія спостерігається рідко (до 40%), її ступінь і частота не залежить від характеру перебігу і зберігається при регресі і прогресуванні захворювання;
- гострозапальні тести і протейнограма — без запальних реакцій;
- підвищений вміст АПФ (60%), специфічність якого є досить високою (95%);
- підвищений вміст неоптерину;
- плазмова хітотріозидаза (критерій тяжкості гранулематозного запалення і ризику фіброзу).

— Імунограма: зменшення вмісту T<sub>h</sub>, T<sub>h</sub>-лімфоцитів, T<sub>h</sub>, підвищений вміст T<sub>s</sub>, знижена активність натуральних кілерів, підвищений вміст ЦІК, IgM; протилегеневі антитіла виявляються майже у 22%, протиядерні — до 30% випадків серед хворих; знижена фагоцитарна активність нейтрофілів; підвищений рівень лізоциму в крові. Поява у сироватці крові розчинного T-клітинного рецептора для ІЛ-2 вказує на прогресуючий перебіг саркоїдозу [7, 12, 13].

**Лікування.** Базова терапія — ГКС. Останні не показані хворим з уперше діагностованим внутрішньогрудним саркоїдозом I–II стадії



за відсутності клініки і позагрудних уражень. Повторне рентгенологічне обстеження проводять через 3 міс. У разі позитивної динаміки призначають контрольне рентгенологічне обстеження ще через 3 міс. Однак у хворих на саркоїдоз II ступеня із безсимптомним дебютом, за результатами спостережень Г.Л. Гуменюка, спонтанна ремісія не настає, а без ГКС-терапії у 25% випадків саркоїдоз прогресує. Тому автор пропонує призначати ГКС незалежно від наявності клінічних проявів порушень у системі зовнішнього дихання [7, 9, 10]. За відсутності позитивної рентгенологічної динаміки або недостатніх темпів регресії призначають похідні амінохінолонів (гідроксихлорохін) або пентоксифілін. Окрім цього, похідні хінолінів показані за недостатнього ефекту ГКС-терапії в поєднанні з останніми, а також при зниженні дози ГКС. Хіноліни є ефективними при ураженні шкіри, центральної нервової системи і гіперкальціємії. Однак вони можуть викликати незворотні ураження тканин ока і привести до сліпоті. Тому хворих повинен оглядати періодично офтальмолог [12].

Оскільки фактор некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ) є провідним цитокином, який бере участь у формуванні гранульоми і персистенції хронічного запального процесу, то для лікування саркоїдозу використовують препарати з анти-TNF $\alpha$ -активністю. Серед останніх надають перевагу пентоксифіліну, бо він пригнічує спонтанну та індуквану продукцію TNF $\alpha$  у вигляді монотерапії та в поєднанні з ГКС усередину або внутрішньовенно. При прогресуванні патологічних змін у паренхімі легень і лімфатичних вузлах призначають ГКС-терапію [12].

При гострому перебігу захворювання (синдром Лефгрена) призначають нестероїдні протизапальні препарати. У разі відсутності ефекту лікування впродовж двох тижнів призначають преднізолон у дозі 0,3 мг/кг маси тіла на добу всередину впродовж одного місяця з подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни [12].

Показання до ГКС-терапії:

— Друга стадія саркоїдозу незалежно від клінічних проявів (кашель, задишка, біль у грудях, знижена фізична активність) і порушень у системі зовнішнього дихання [9, 10].

— Третя стадія саркоїдозу з вираженими клінічними проявами та порушеннями вентиляційної і дифузійної здатності легень. Найбільш ефективним препаратом із групи ГКС

є метилпреднізолон, оскільки він має меншу (порівняно з преднізолоном) мінералокортикоїдну активність. У разі відсутності ефекту від лікування проводять додаткові обстеження для виключення іншої патології. За відсутності останньої проводять корекцію лікування саркоїдозу [7, 10, 14].

Показання до призначення інгаляційних ГКС: виражений обструктивний синдром, задишка, утруднене дихання. Використовують будесонід (800–1600 мг) або флутиказон (500–1000 мг) у високих дозах два рази на добу [6, 12, 14, 15].

*Імунодепресанти і цитостатики:* метотрексат, азатіоприн. Цитостатики належать до препаратів другої лінії і рекомендовані в разі резистентності до ГКС або за наявності протипоказань і розвитку тяжких небажаних реакцій при їх використанні. Препаратом вибору є метотрексат, який використовують у вигляді монотерапії або в поєднанні з ГКС. Метотрексат – протизапальний, імуносупресивний препарат, ефективний при саркоїдозі легень. При цьому можливе зниження дози ГКС. Курс лікування – від 1–6 місяців до 2 років за недостатнього ефекту або непереносимості ГКС [8, 12, 14, 15].

Азатіоприн – цитостатик та імунодепресант, використовують у поєднанні з ГКС або самостійно при рефрактерному до ГКС саркоїдозі, під контролем кількості лейкоцитів і тромбоцитів у периферійній крові [12]. Моноклональні антитіла до TNF- $\alpha$  (інфліксимаб, лефлуномід) призначають за відсутності ефекту від ГКС і цитостатиків. Загальна тривалість лікування інфліксимабом визначається темпами регресії захворювань [12].

Протитуберкульозні препарати показані за наявності старих туберкульозних змін і можливості їх реактивації, позитивних туберкулінових проб [3, 6, 8, 12, 15, 22].

Лікування легеневої гіпертензії:

— При хронічній гіпоксемії (SaO $_2$   $\leq$  90–88%) показані інгаляції кисню за допомогою кисневого концентрату.

— Антикоагулянти – низькомолекулярні гепарини (варфарин).

— Вазодилатори:

- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл);
- антагоністи кальцієвих каналів (ніфедипін, дилтіазем, амлодипін);
- інгаляції ілопросту (селективний вазодилатор у відношенні судин, розташо-

ваних у ділянках легень із доброю вентиляцією);

- інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл);
- антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан).

— Корекція правошлуночкової недостатності — діуретики (верошпірон, фуросемід) [1, 2, 13, 24].

У термінальній стадії саркоїдозу показана трансплантація легень [12, 31, 32].

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев СН. (2016). Легочная гипертензия при саркоидозе. Пульмонология. 26 (6): 725—735.
2. Белозеров ЮМ. (2008). Детская кардиология. Москва: МЕДпресс-информ: 600.
3. Болезни органов дыхания (2000). Под ред. Палеева Н.Р. Москва: Медицина: 728.
4. Визель АА, Визель ИЮ. (2010). Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза. Пульмонология. 6: 104—108.
5. Визель АА. (2004). Саркоидоз у детей. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спиранского. 2: 67—70.
6. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА, Быченко ОВ. (2016). Принципы глюкокортикостероидной терапии больных саркоидозом органов дыхания. Український терапевтичний журнал. 1: 91—96.
7. Гаврисюк ВК, Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕМ, Быченко О.В. (2016). Гиперкальциемия при саркоидозе легких не ассоциируется со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии. Український пульмонологічний журнал. 2: 10—13.
8. Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕА. (2016). Перспективы применения метотрексата в лечении больных саркоидозом органов дыхания. Український пульмонологічний журнал. 2: 14—18.
9. Гуменюк ГЛ, Меренкова ЕМ, Быченко ОВ. (2015). Бессимптомный дебют саркоидоза легких: частота спонтанной регрессии и прогрессирования. Украинский пульмонологический журнал. 2: 46—51.
10. Гуменюк ГЛ. (2015). Клинические проявления, КТ-семиотика, нарушения легочной вентиляции и диффузии у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких. Український пульмонологічний журнал. 3: 13—19.
11. Єркович НО. (2016). Саркоїдоз як актуальна проблема сучасної медицини. Огляд літератури. Опис випадку системного комбінованого саркоїдозу. Молодий вчений. 9: 131—136.
12. МОЗ України. (2014). Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі. Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. Режим доступу: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140908.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140908.html).
13. Мутафьян ОА. (2008). Детская кардиология. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 504.
14. Очерки клинической пульмонологии. (2016). Под ред. Гаврисюка В.К. Киев: 336.
15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания (2008). Под ред. Фещенко Ю.И., Яшиной Л.Я. Киев: Здоровье: 265.
16. Самсонова МВ, Черняев АЛ. (2017). Гранулематозные заболевания легких. Пульмонология. 27 (2): 250—261.
17. Черниченко НВ, Сусарев ИО, Мурзин ЕЮ и др. (2017). Псевдопухолевая форма поражения бронхов при саркоидозе: редкое наблюдение. Пульмонология. 27, 1: 103—107.
18. Эксаренко ОВ, Харлап СИ, Сафонова ТН. (2012). Саркоидоз: этиология, эпидемиология, факторы риска, клинические проявления. Вестник офтальмологии. 128 (3): 42—48.
19. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC et al. (2014). Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: A double-blind placebo controlled randomized trial. Chest. 145: 810—817.
20. Baughman RP, Zower EE, du Bois R. (2003). Sarcoidosis. Lancet. 361: 1111—1118.
21. Cardova FC, Alonzo GD. (2013). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension. Curr. Opin. Pulm. Med. 19: 531—537.
22. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C et al. (2013). Clinical characteristic, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. J. Cardiol. 111: 278—258.
23. Dubrey S, Shah S, Hardman T, Shanna R. (2014). Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. Postgrad Med. J. 90: 582—589.
24. Gali? N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S et al. (2015). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 46: 903—975.
25. Jannuzzi MC, Fonfana JR. (2011). Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. JAMA. 305: 391—399.
26. Maimon N, Salz L, Shershevsky J et al. (2013). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension in patients with nearnormal lung function. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 17: 406—411.
27. Msaad S, Ketata W, Abid N et al. (2013). Pseudotumor phenotype of sarcoidosis: about two cases. 30 (9): 794—800.
28. Muller-Quernheim J. (2008). Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications. EUR. Resp. J. 12: 716—738.
29. Patterson KC, Strek ME. (2013). Pulmonary fibrosis and clinical features and outcomes. Ann. Am. Thorac. Soc. 10: 362—370.
30. Rossman MD, Kreider ME. (2007). Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiology Study of Sarcoidosis). Proc. Am. Thorac. Soc. 4 (5): 453—456.
31. Shah L. (2007). Lung transplantation insarcoidosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 61: 68—74.
32. Shino MJ, Lynch JP, Fishbein MC. (2014). Sarcoidosis — associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 35: 362—371.
33. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 62: 34—41.

## Сведения об авторах:

**Цимбалюк Ольга Леонтьевна** — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет».

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 01.12.2017 г.