

САРКОЇДОЗ

Richard A. DeRemee, M. D.

Sarcoidosis. Mayo Clinic Proceedings. 1995; 70: 177–181

Саркоїдоз — системний ґранульоматозний процес невідомого походження. Патогістологічно його характеризує у більш ніж 90% усіх хворих ураження внутрішньогрудних чи легневих лімфовузлів неказеозними ґранульомами. Рентгенологічна класифікація важкості хвороби (I, II і III стадії) ґрунтується на вираженості змін у рентгенограмах у прямій проекції і містить важливу інформацію щодо прогнозу, важкості симптомів і розладів дихальної функції. Діагноз мусить бути підтверджений гістопатологічним обстеженням після виключення інших можливих причин неказеозної ґранульоматозної реакції. Лікування преднізоном через день є достатньо ефективним, якщо взагалі показане. Серійні рентгенограми органів грудної клітки, дослідження легеневої функції і визначення концентрації в сироватці ангіотензин-перетворюючого ферменту мають значення для стеження за перебігом хвороби.

Саркоїдоз є досить поширеним серед легневих захворювань. У клініці Майо щороку виявляють приблизно 100 нових випадків. Серед дифузних процесів у легеневій паренхімі найбільш поширеними є дві нозологічні одиниці: саркоїдоз та ідіопатичний легневий фіброз. У цілому світі частота саркоїдозу коливається від 11 до 640 випадків на 100 тисяч населення. Середній вік хворих складає приблизно 40 років, хоча вікові межі широкі, і хвороба часом виникає у людей, яким поза 70. У багатьох опублікованих повідомленнях вказують на те, що хворіють переважно жінки, але неопубліковані дані клініки Майо дають підставу стверджувати, що ця нібито перевага жінок не цілком відображає справжнє становище, а тільки те, що в жінок частіше виникають симптоми хвороби. Це пояснює більш часте звертання жінок до лікаря. Крім того, саркоїдоз частіше проявляється різноманітною симптоматикою і буває агресивнішим у чорношкірих американців, ніж у білошкірих, а тому нерозумно робити якісь узагальнення з досліджень, що об'єднують дані про чорношкірих і білошкірих пацієнтів одночасно.

У зв'язку з тим, що причина саркоїдозу невідома, необхідне дещо довше описове визначення. За своєю суттю, саркоїдоз — це синдром, тобто поєднання проявів, симптомів, лабораторних, рентгенологічних і патогістологічних даних, що дають можливість з певною ймовірністю окреслити групу пацієнтів, у яких можна передбачити прогноз і лікувальну тактику.

Фахівці можуть запропонувати різні *визначення*, але всі вони повинні включати **чотири основних пункти**.

По-перше, характерною патогістологічною знахідкою є *неказеозні (без некролізування) ґранульоми*. Без сумніву, вони не є специфічними саме для саркоїдозу і можуть викликатися також такими збудниками чи агентами, як мікобактерії, грибки, берилій або сифіліс. Це також трапляється при хворобі Крона (регіональний ентерит). Таким чином, саме по собі виявлення неказеозних ґранульом не є вирішальним, а повинно розглядатися у контексті загальної клінічної картини. Тому виправдані додаткові зусилля для виключення інших можливих причин.

По-друге, саркоїдоз надалі залишається хворобою з *невідомою причиною*. Тривають дослідження, які можуть врешті-решт з'ясувати специфічні етіологічні механізми.

По-третьє, саркоїдоз треба розглядати як *системне захворювання*. Наприклад, казеозні ґранульоми, які виникли в шкірі як реакція на стороннє тіло, чи в лімфатичних вузлах, в які дрениється зона, де розвивається злякисний процес, не є саркоїдозом, а місцевою «саркоїдною реакцією».

По-четверте, саркоїдоз повинен мати свою певну клінічну сутність. Це твердження є найважчим для зрозуміння, але може бути витлумачене подальшим обговоренням проблеми.

Початкові клінічні прояви

У цілому початкові прояви чи клінічна картина залежать від того, який орган переважно залучений у процес (табл. 1). Легені чи внутрішньогрудні лімфатичні вузли бувають уражені більш, ніж у 90% усіх хворих. Дивно, але лише в небагатьох пацієнтів, якщо взагалі, симптоми зумовлені саме ураженням легень, принаймні на ранній стадії хвороби. У людей з білою шкірою легеневі симптоми, такі як задишка і кашель, можуть бути цілком відсутні навіть за умови інтенсивного легеневого ураження, яке чітко видно по рентгенограмах грудної клітки. **Симптоми, особливо задишка, звичайно виникають, коли хвороба є в пізній фібротичній стадії, що поєднується з обструкцією дихальних шляхів. Саме це чітко відрізняє саркоїдоз від ідіопатичного легеневого фіброзу, при якому задишка є кардинальним і раннім симптомом.**

Таблиця 1.

Переважні місця ураження при саркоїдозі

Лімфатичні вузли (особливо внутрішньогрудні)
Легені
Печінка
Селезінка
Очі
Кістки (особливо малі кістки стоп і кистей)
Слинні та слізні залози
Центральна нервова система
Шкіра
Серце (нечасто)

(параліч Белла), незрозумілою периферичною нейропатією чи можливо, навіть, із об'ємним ураженням ЦНС, яке виявилось неказеозною грануломою, треба запідорити саркоїдоз. Приблизно 10% хворих на саркоїдоз мають ураження нервової системи. Лікар може запідозрити саркоїдоз у хворого з дисфункцією шишковидної залози чи з підвищеною концентрацією сироваткового кальцію.

Інші прояви хвороби включають гепатоспленомегалію, кістозну або ерозивну патологію кісток, особливо рук, чи симетричний висхідний поліартрит. Клінічно значиме залучення серця трапляється не часто, але саркоїдоз є однією з можливих причин розладів провідності, аритмій і кардіоміопатій. Гарячка буває приблизно у 10% пацієнтів, особливо тоді, коли до процесу залучені ретроперитонеальні лімфатичні вузли, що можна виявити за допомогою комп'ютерної томографії живота. І нарешті, внутрішньоторакальне ураження часто буває безсимптомним, але може звернути на себе увагу через кашель чи задишку, особливо на пізніх стадіях хвороби. Інша симптоматика визначається тим, який саме орган уражений, наприклад, очі, шкіра, нервова система, кістки чи суглоби, і наявністю гіперкальціємії.

Рентгенологічна оцінка стадії хвороби

Понад 30 років використовується рентгенологічна оцінка стадії хвороби, запропонована *Wurm* і співавторами. Вона ґрунтується лише на тому, який вигляд має рентгенограма органів грудної клітки в прямій проекції, і зовсім не спирається на дані комп'ютерної томографії, скенування галієм чи на інші прояви.

Перша стадія — це двобічна прикоренева аденопатія легень, часто в поєднанні з правим паратрахеальним вузлом. У **другій стадії** саркоїдозу хворі мають двобічну прикореневу аденопатію і дифузну паренхіматозну інфільтрацію, яка звичайно є інтер-

Саркоїдоз можуть діагностувати тому, що він вражає очі, викликаючи увеїт, ірит, кон'юнктивіт чи, можливо, сухість очей внаслідок залучення до процесу слізних залоз. Такі зміни виявлено у 25% хворих з клініки Майо. Приблизно у 20% усіх хворих буває характерне ураження шкіри, а саме вузлувата еритема, *lupus pernio*, або коричневі чи кольору осетрини бляшки на шкірі. Вони можуть бути першими проявами, які змушують думати про саркоїдоз і проводити диференціальний діагноз. У хворих з паралічем сьомої пари черепномозкових нервів

стиціальною, але іноді буває чітко вузловою чи навіть міліарною. **Третя стадія** — це паренхіматозна інфільтрація без прикореневої аденопатії. Окремі дослідники виділяють ще четверту стадію, що вказує на незворотній фіброз, але в цих випадках висновки треба робити вже не з рентгенограми у прямій проекції і, крім того, на мій погляд, це не допомагає. **Ця класифікація не лише проводить ґрадацію рентгенологічно виявлених симптомів, а й містить інформацію стосовно прогнозу, частоти симптомів, а також важкості розладів дихальної функції.**

Якщо йдеться про прогноз, то ймовірність спонтанної ремісії складає приблизно 80% у хворих на I стадії саркоїдозу, 50% — на II стадії і 30% — на III стадії. Згідно з неопублікованими даними клініки Майо, із 256 хворих скаржилися на задишку лише один із 125 на I стадії саркоїдозу, 6 із 48 на II стадії і 30 із 83 на III стадії. Скарги на задишку корелювали із виявленою обструкцією дихальних шляхів. В іншому дослідженні легеневої функції (також неопублікованому) лише один із 32 хворих на I стадії саркоїдозу мав патологічні відхилення, а саме незначні обструктивні зміни. З 26 хворих на II стадії хвороби в 7 була патологія: в одного — обструктивні зміни, а в 6 — рестриктивні. Із 21 хворого на III стадії хвороби 15 мали зміни дихальної функції, включаючи 12 за рестриктивним типом і 3 за обструктивним, а 3 мали комбінацію як обструктивних змін, так і порушення дифузійної здатності. Таким чином, рентгенологічна система оцінки стадії хвороби ефективно відображає не лише прогноз, а й частоту симптомів і погіршення дихальної функції. Важливо, що багато хворих на II чи III стадіях саркоїдозу можуть взагалі не мати симптомів, а показники дихальної функції в них бувають у межах норми на час первинного обстеження.

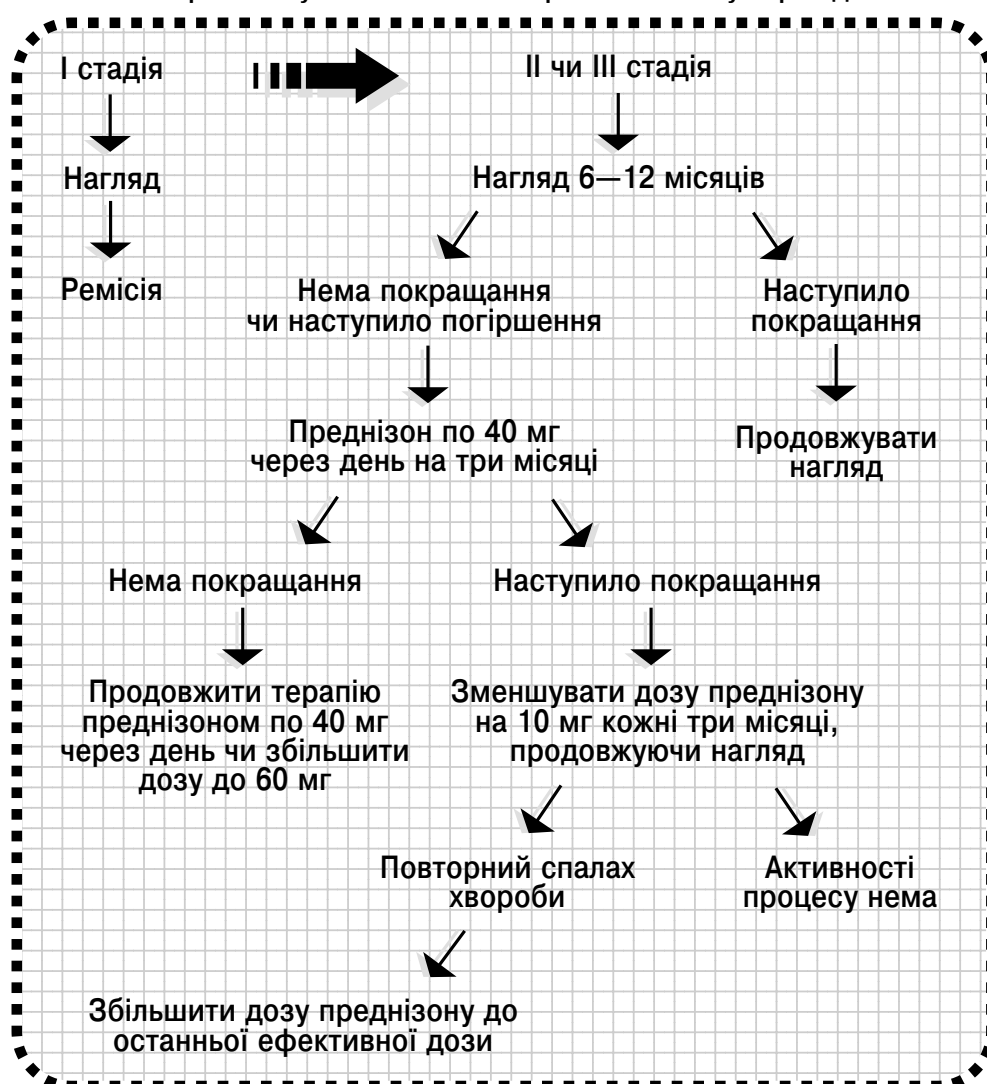
Діагностика

У зв'язку з тим, що в більш ніж 90% випадків внутрішньоторакальне ураження — це єдиний прояв саркоїдозу, багато з пацієнтів не мають жодних скарг, а привертають до себе увагу лікаря через патологічні зміни на рентгенограмах органів грудної клітки. Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки може проводитися під час масових оглядів, що нині робиться нечасто, або як діагностична процедура, доповнення до звичайного лікарського огляду, чи під час обстеження з приводу інших скарг, які, здавалося би, не мають відношення до хвороби. Як уже згадувалося, залучення до патологічного процесу інших органів може першим привернути до себе увагу.

У тих випадках, коли розглядається можливість діагнозу саркоїдозу, **необхідне морфологічне підтвердження**. У хворих на першій стадії саркоїдозу я рекомендую медіастіноскопію. Окремі лікарі можуть мати іншу думку, що у хворих на I стадії хвороби за даними рентгенівського обстеження, у яких нема скарг чи симптомів хвороби при об'єктивному огляді, не потрібно морфологічно підтверджувати діагноз. Такий підхід міг би бути виправданим. Але **щоб діагноз був переконливим, а прогноз оцінений правильно, морфологічне дослідження обов'язкове**. Якщо пацієнта задовольняє певний ступінь непевності, то гістологічне підтвердження можна відкласти. У такому випадку обов'язковим є ретельний нагляд, що означає рентгенографічний контроль через кожні 3-6 місяців, аж поки не буде зрозумілим характер перебігу. Хворим на II чи III стадії саркоїдозу показана бронхоскопія, доповнена трансbronхіальною біопсією легень. Якщо є досвід гістологічного обстеження, то діагноз вдається підтвердити у більш ніж 80% випадків. Коли ж би ці діагностичні заходи не виявилися успішними, то треба розглянути можливість відкритої біопсії легень. Але перед тим, як це робити, треба уважно пошукати саркоїдальні ураження шкіри чи кон'юнктиви. Малоімовірно, що біопсія кон'юнктиви дасть підтвердження саркоїдозу, якщо на ній не видно уражень макроскопічно.

До відкритої біопсії легень вдаються нечасто. Із 99 пацієнтів, які звернулися в клініку Майо, лише п'ятьом було необхідним це обстеження. Весь біопсійний матеріал повинен досліджуватися мікробіологічно на мікобактерії чи грибки, бо діагноз саркоїдозу встановлювати не можна, доки не виключено інші можливі причини неказеозних ґранульом. Тест Квейма (Kveim) має історичне значення. Хоча цим тестом можуть користуватися далі, але антиген, необхідний для його проведення, на ринку відсутній, і лише небагато центрів продовжують його виробляти і застосовувати.

Алгоритм лікувальної тактики при легеневому саркоїдозі



Лікування

Після того, як діагноз таки встановлено, наступними відповідальними кроками є вибір лікувальної тактики і саме лікування. Понад 40 років (відтоді, як були впроваджені у практику глюкокортикоїди) лікування легневих проявів залишається суперечливим. **Керуючись великим досвідом, я є прихильником застосування глюкокортикоїдів у всіх хворих на саркоїдоз на II чи III стадії хвороби, якщо через 6–12 місяців нагляду нема ознак спонтанного поліпшення чи є прогресування, що оцінюється за повторними рентгенограмами чи функціональними легневими пробами.**

Як звичайно, завжди ефективний **преднізон**, який на початку застосовують по 40 мг через день. Рекомендований підхід до вибору лікувальної тактики зображено у вигляді алгоритму.

Хвороба на I стадії рідко потребує лікування, хіба що треба полегшити прояви вузлової еритеми чи артриту. Якщо застосування нестероїдних протизапальних засобів, таких як **індометацин** по 25 мг три рази на день, не допомагає, то треба провести короткий курс

преднізону, починаючи з 20 мг через день. Хоча є окремі лікарі, які вважають показом до лікування легеневої скарги, мої колеги і я встановили, що виникнення задишки чітко вказує на незворотність хвороби. Таким чином, **лікування глюкокортикоїдами повинне розпочинатися ще на досимптомній фазі саркоїдозу, щоб уникнути незворотних змін.**

Більшість фахівців погоджується на застосування глюкокортикоїдів у таких випадках:

- 1) увеїт (спочатку треба спробувати місцеве лікування);
- 2) гіперкальціємія;
- 3) міокардіальне ураження (особливо кардіоміопатія);
- 4) неврологічна патологія.

Якщо з якихось причин не можна застосувати глюкокортикоїди, то маємо інші медикаментозні засоби, які безперечно є ліками другого ряду, рідко настільки ж ефективними, як глюкокортикоїди, але з не менш неприємними побічними ефектами. Засоби другого ряду включають *метотрексат, хлорохін, азатіоприн та оксифенбутазон.*

Нагляд за перебігом та ефективністю лікування

Повторні рентгенограми органів грудної клітки і функціональні легеневі проби винятково важливі для ведення хворих на саркоїдоз. Інтервали між обстеженнями визначаються або характером перебігу хвороби, або особистими уподобаннями лікуючого лікаря.

Крім того, визначення активності сироваткового ангіотензин-перетворюючого ферменту (САПФ) має особливе значення для нагляду за перебігом хвороби. Вважають, що рівень САПФ відображає масу чи «навантаженість» гранульом у конкретного хворого. Дослідження, проведені в клініці Майо, засвідчили, що рівень САПФ, вищий за два стандартні відхилення від середнього значення, на I стадії саркоїдозу мали 67% пацієнтів, на II стадії — 87%, а на III стадії — 95%. У досить значній кількості хворих, у яких процес розцінювався як активний, рівень САПФ був у межах норми. Тому не треба використовувати одноразово визначений рівень САПФ у хворого для оцінки клінічної активності; лише динаміка є показовою. У тих пацієнтів, у яких САПФ був у межах норми, звичайно відбувається значне поліпшення або внаслідок спонтанної ремісії, або під впливом терапії глюкокортикоїдами. Таким чином, рівні САПФ можуть використовуватися для визначення ступеня гранульоматозної активності, а також, відповідно, для оцінки ефективності глюкокортикоїдів. **Наростаючий рівень САПФ повинен занепокоїти, бо вказує або на можливий спалах хвороби, або на недостатню дозу глюкокортикоїдів.** Проте величина САПФ в жодному разі не повинна слугувати єдиним показом до лікування.

Зрозуміло, що залучення до патологічного процесу інших органів вимагає відповідних методів дослідження. Навіть після успішного лікування часто стаються повторні спалахи, що буває аж у 25% хворих на II чи III стадіях хвороби. Тому лікарі повинні бути пильними і проводити повторні огляди хворих протягом багатьох років після лікування. Якщо стан стабільний і нема ознак активності понад 1 рік після закінчення терапії, то ймовірність нового спалаху низька.

Небагато інших методів лабораторного дослідження, крім тих, про які вже згадано, допомагають у діагностиці та лікуванні саркоїдозу. Є сенс проводити такі дослідження, як загальний аналіз крові і сечі, визначати концентрацію у крові кальцію чи креатиніну. В окремих пацієнтів з гіперспленізмом може виникнути лейкопенія і навіть незначна анемія. У кожного хворого треба перевірити, чи немає гіперкальціємії, яка сама по собі є показом до лікування. За аналізом сечі та визначенням концентрації сироваткового креатиніну можна виявити гіперкальціємічну нефропатію і ниркові камені.

На початку 80-х років вважали, що бронхоальвеолярний лаваж і скенування легень цитратом ґалію мають велике значення для оцінки перебігу і потреби в лікуванні. Незважаючи на те, що бронхоальвеолярний лаваж дав можливість зробити важливі відкриття у вивченні гуморальних і клітинних механізмів патогенезу, жоден з цих методів не додає інформації для щоденної практики.

Переклав *Юрій Іванів*