

УДК: 616-02 + 616.24

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.127681

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ТА КРИТЕРІЇ ПРОГРЕСУВАННЯ САРКОЇДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

© К. В. Швець, М. М. Островський

Дана робота присвячена пошуку нових недороговартісних додаткових критеріїв активності запального процесу при саркоїдозі органів дихання, що базуються на аналізі змін показників інтерлейкіну-2 та TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові. Вивчення динаміки цих високочутливих прозапальних маркерів дасть змогу оцінити ступінь локального та системного запалення, модифікувати призначення терапії та формувати прогноз індивідуально для кожного пацієнта

Ключові слова: саркоїдоз органів дихання, маркери активності, формування прогнозу, лікування, інтерлейкін-2

1. Вступ

Однією із актуальних проблем сучасної медицини стало значне поширення хвороб органів дихання, що, у наслідку, спричинило зростання захворюваності, інвалідності та смертності [1].

Серед різноманітних патологій органів дихання інтерстиційні захворювання продовжують привертати пильну увагу науковців через постійне зростання захворюваності (на інтерстиційні процеси припадає близько 20 % всіх захворювань легень), проблеми діагностики та лікування [2, 3].

На даний час, саркоїдоз одне з найбільш поширених інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) невстановленої природи. Для прикладу, в Бельгії дана патологія становить 27 % усіх випадків ІЗЛ, в Греції – 34,1 %, в Італії – 33,7 % [4].

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 гранулематозного запалення може бути показанням для призначення патогенетичної терапії, тому актуальним завданням залишається пошук високочутливих специфічних маркерів активності запального процесу при саркоїдозі [5, 6].

2. Обґрунтування дослідження

На думку вітчизняних 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 [7].

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. Зазвичай, рецидиви процесу спостерігають через 1–12 місяців після відміни глюкокортикостероїдів або ж зниження їх дози. Найбільш низький ризик виникнення рецидивів спостерігається у пацієнтів із 5-річними ремісіями [8].

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

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

Альвеолярні макрофаги є головним клітинним джерелом TNF- α , також продукують фактор росту, що стимулює проліферацію міофібробластів, фібробластів і В-лімфоцитів. TNF- α – неспецифічний, проте, потужний прозапальний цитокін, який синтезує великий спектр імунних клітин. На думку вчених, TNF- α ключовий цитокін, що бере участь у формуванні гранульом при саркоїдозі. Він індукує синтез ІЛ-1 та ІЛ-6, сприяє збільшенню рухливості лейкоцитів, проникності судин мікроциркуляторного русла та інтенсифікації апоптозу. 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 [9, 10].

Окрім цього, серед продуктів секреції макрофагів, важливе місце займає ІЛ-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 [11].

У свою чергу, Т-лімфоцити, а саме Th1-клітини, продукують ІЛ-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 [12].

ІЛ-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 ІЛ-2 та IFN- α

(цитокин, який сприяє Th1 відповіді) в бронхоальвеолярному вмісті може буди раннім предиктором активації запального процесу та свідчити на користь прогресування процесу при саркоїдозі. В світовій літературі представлено ряд робіт, у яких продемонстровано чітку кореляцію між концентрацією розчинного рецептора ІЛ-2 та Т-хелперів. Підвищення рівня розчинного рецептора ІЛ-2 в сироватці периферійної крові є маркером активності у пацієнтів із саркоїдозом органів дихання та екстраторакальними ураженнями (окрім синдрому Лефгрена) [13, 14].

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

Незважаючи на більш як 100-річну історію вивчення, лікування саркоїдозу залишається емпіричним. Вираженість клінічної симптоматики, характер перебігу та лікувальна тактика при саркоїдозі на пряму залежать від локалізації процесу, наявності екстрапульмональних проявів та ступеня активності запального процесу [16]. 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.

3. Мета дослідження

Провести ретроспективний аналіз частоти незадовільних результатів лікування саркоїдозу органів дихання за 5-річний період, та, на основі комплексної оцінки результатів лікування розробити рекомендації щодо оптимізації діагностики загрози прогресування.

4. Матеріал і методи дослідження

Проведено поглиблене інструментальне обстеження 68 пацієнтів із саркоїдозом легень до моменту початку терапії та після проведеного 3-х місячного лікування.

Серед обстежених було 37 жінок та 31 чоловік, середній вік склав (35,7 \pm 6,6) роки.

В структурі пацієнтів переважали хворі із II стадією захворювання – 58 пацієнтів (85,3 %). Детально розподіл хворих по рентгенологічних стадіях представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на саркоїдоз у залежності від статі та рентгенологічної стадії захворювання

Стадія	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
II	31	45,6 \pm 6,0	27	39,7 \pm 6,0
III	6	8,8 \pm 3,0	4	5,9 \pm 3,0

Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні обласного фтизіопульмонологічного центру у 2011–2015 роках.

Верифікацію діагнозу саркоїдоз та його формування проводили згідно матеріалів наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі».

Контрольна група включала 16 практично здорових осіб.

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.

Усім хворим проводилося повне клінічне обстеження у відповідності з вимогами III рівня надання спеціалізованої пульмонологічної допомоги в лікувальних-профілактичних закладах: загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, включаючи мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки та фібробронхоскопію, а також, додатково визначали рівні інтерлейкіну-2 та TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферичної крові.

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

Визначення рівнів показників ІЛ-2 та TNF- α проводили в сироватці периферичної крові та бронхіальному вмісті. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на приладі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів «Human ELISA» «Diacolone» (Франція).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини проводилась на апараті Toshiba Aquilion Prime, з послідовним записом результатів дослідження на цифровий носій та оцінкою щільності легеневої тканини в од. Хаунсфілда: коли щільність легеневої тканини в динаміці була меншою – 893,5 од. Хаунсфілда лікування оцінювалось як ефективне, якщо ж щільність легеневої тканини в порівнянні з вихідними показниками перевищувала – 893,5 лікування вважалось неефективним.

Комплексна терапія хворих із саркоїдозом органів дихання проводилась згідно наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі».

Після проведеного 3-х місячного лікування, на основі скарг пацієнтів, даних фізикального обстеження та результатів МСКТ ОГК, пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи:

– 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.

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 і кореляційного 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.

5. Результати дослідження

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

Серед супутньої патології найчастіше зустрічались захворювання серцево-судинної – 19 випадків (27,9±6,0 %) та шлунково-кишкового тракту – 11 випадків (16,8±5,0 %), $p < 0,05$ (табл. 2). Найрідше виявлялись пацієнти із захворюваннями сечовидільної системи – 2 випадки (2,9±2,0 %), ЛОР-патологією – 3 випадки (4,4±3,0 %), анеміями – 1 випадок (1,5±2,0 %).

Таблиця 2

Розподіл супутньої патології у хворих на активний саркоїдоз органів дихання

Супутня патологія	Частота виявлення (кількість випадків)	
	абс.	%
Патологія серцево-судинної системи	19	27,9±6,0
Патологія дихальних шляхів	5	7,4±3,0
Офтальмологічна патологія	8	11,8±4,0
Патологія шлунково-кишкового тракту	11	16,2±5,0
ЛОР-патологія	3	4,4±3,0
Патологія сечовидільної системи	2	2,9±2,0
Анемія	1	1,5±2,0
Ендокринна патологія	4	5,9±3,0

У 16 пацієнтів (23,5±5,0 %), було діагностовано ожиріння різного ступеня.

Більшість хворих – 89,7±4,0 % (61 особа), як чоловіків, так і жінок не курять і ніколи не курили, $p < 0,01$.

Детально проаналізовано частоту позалегенових проявів саркоїдозу органів дихання у всіх 68 пацієнтів.

Всього виявлено 13 випадків екстраторакальних уражень, серед яких найчастіше зустрічались ураження периферичних лімфатичних вузлів – 8 випадків (11,8±4,0 %). Втягнення в процес селезінки, шкіри, очей та печінки спостерігалось лише в одиничних випадках.

Вивчено розподіл за групами крові (система АВО) (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл груп крові (за системою АВО) у хворих на саркоїдоз органів дихання

Група крові	Кількість хворих	
	абс.	%
I	19	27,9±5,0
II	28	41,2±6,0
III	14	20,6±5,0
IV	7	10,3±4,0

У 57 хворих (83,8±4,0 %) резус-фактор був позитивний, 11 (16,2±5,0 %) – негативний, $p < 0,01$.

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±3,2 роки.

На відміну від I підгрупи, де жінки становили 61,7±7,0 % (29 осіб), в структурі пацієнтів II підгрупи значно переважали чоловіки – 13 осіб (61,9±11,0 %), $p < 0,01$ (табл. 4).

Таблиця 4

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±7,0 %)	13(61,9±11,0 %)
Жінки	29(61,7±7,0 %)	8(38,1±11,0 %)

Як видно, з табл. 5, серед 58 пацієнтів із II стадією саркоїдозу легень у 44 хворих (75,9±6,0 %) та лише у 3 пацієнтів (30,0±15,0 %) з III стадією захворювання констатовано успіх терапії.

Таблиця 5

Розподіл хворих на саркоїдоз органів дихання в залежності від рентгенологічної стадії

Стадія	До лікування	Після лікування	
		I підгрупа (n=47)	II підгрупа (n=21)
II	58 (85,3±4,0 %)	44 (75,9±6,0 %)	14 (24,1±6,0 %)
III	10(14,7±4,5 %)	3(30,0±15,0 %)	7(70,0±15,0 %)

У 7 пацієнтів (70,0±15,0 %) із III стадією саркоїдозу органів дихання захворювання мало прогресуючий характер.

Також повторно оцінено частоту позалегенових проявів серед хворих обох підгруп (табл. 6).

Таблиця 6

Частота позалегенових 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±2,0	7	33,3±11,0
Селезінка	1	2,1±2,0	1	4,8±5,0
Очі	0	0±2,0	1	4,8±5,0
Шкіра	0	0±2,0	1	4,8±5,0
Печінка	0	0±2,0	1	4,8±5,0

Зафіксовано всього 2 (15,4±10,0) випадки екстраторакальних уражень серед пацієнтів із успішним лікуванням (I підгрупа). На II підгрупу припало 11 випадків всіх позалегенових проявів (84,6±10,0 %), $p<0,001$, більшість з яких становили ураження периферичних лімфатичних вузлів – 7 випадків (63,6±15,0 %).

Серед 16 хворих, у яких було діагностовано ожиріння до початку лікування, в 7 випадках (43,8±13,0 %), згідно клініко-рентгенологічних даних констатовано невдачу лікування.

При повторному аналізі розподілу пацієнтів за групами крові (система АВО) та резус-фактором встановлено, що у II підгрупі значно переважали хворі з III резус-позитивною групою крові – 11 (52,4±11,0 %). У I підгрупі розподіл відповідав вихідним даним (табл. 4).

Потрібно звернути увагу, що у пацієнтів із невдачею лікування (II підгрупа) зафіксована висока частота супутньої серцево-судинної патології – 9 пацієнтів (42,9±11,0 %), порівняно із I підгрупою, де захворювання серцево-судинної системи зустрічались лише у 10 пацієнтів (21,3±6,0 %) (табл. 7). Однак вірогідності між групами не було, $p>0,05$.

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

Оцінку активності запального процесу проводили шляхом визначення концентрацій інтерлейкіну-2 та TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті і сироватці периферійної крові.

При оцінці концентрацій прозапальних цитокінів встановлено, що на момент початку терапії рівень ІЛ-2 в бронхоальвеолярному вмісті у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання (n=68) становив (196,7±8,1) пг/л ($p<0,05$), що в 2,61 рази вище ніж у практично здорових осіб (n=16) – (75,4±5,2) пг/л ($p<0,05$).

При контрольному обстеженні через 3 місяці у групі пацієнтів з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою (n=47) концентрація ІЛ-2 знижувалась у 2,08 рази в порівнянні з вихідними даними та становила (94,5±4,2) пг/л ($p<0,05$). В II підгрупі (n=21), де верифіковано недостатність призначеного лікування цей цитокін мав тенденцію до наростання та склав (208,5±10,1) пг/л ($p<0,05$).

Рівень TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті на момент первинного обстеження становив (142,1±7,6) пг/мл ($p<0,05$) та перевищував даний показник у групі контролю в 5,0 рази. При повторній оцінці цього показника через 3 місяці лікування встановлено: в групі пацієнтів, в яких діагностовано успіх терапії (n=47), рівень TNF- α знизився у 3,9 рази і склав (36,7±4,4) пг/мл ($p<0,05$), а у групі пацієнтів, де діагностовано невдачу лікування (n=21), концентрації TNF- α продовжували залишатись підвищеними (189,2±5,2) пг/мл ($p<0,05$).

Таблиця 7

Частота супутньої патології у хворих на активний саркоїдоз органів дихання

Супутня патологія	Частота виявлення (кількість випадків)				p>0,05
	I підгрупа (n=47)		II підгрупа (n=21)		
	абс.	%	абс.	%	
Патологія серцево-судинної системи	10	21,3±6,0	9	42,9±11,0	p>0,05
Патологія дихальних шляхів	3	6,4±4,0	2	9,5±7,0	p>0,05
Офтальмологічна патологія	7	14,9±5,0	1	4,8±5,0	p<0,05
Патологія шлунково-кишкового тракту	8	17,0±5,0	3	14,3±8,0	p>0,05
ЛОП-патологія	3	6,4±4,0	0	0±5,0	p>0,05
Патологія сечовидільної системи	1	2,1±2,0	1	4,8±5,0	p>0,05
Анемія	1	2,1±2,0	0	0±5,0	p>0,05
Ендокринна патологія	3	6,4±4,0	1	4,8±5,0	p>0,05

Паралельно проводилась оцінка досліджуваних параметрів у сироватці периферійної крові. Концентрація ІЛ-2 у пацієнтів із активним саркоїдозом легень була в 9,05 рази вище ніж у практично здорових осіб ($n=16$) ($26,1 \pm 2,4$) мг/л ($p < 0,05$), і становила ($236,7 \pm 9,2$) пг/мл ($p < 0,05$). Після проведеного 3-х місячного курсу лікування, у пацієнтів II підгрупи ($n=21$) рівень даного показника залишався підвищеним і становив ($259,8 \pm 10,4$) мг/л ($p < 0,05$). У пацієнтів з позитивною клініко-рентгенологічною динамікою ($n=47$) відмічалось зниження концентрації ІЛ-2 у 3,8 у порівнянні з вихідними даними.

Концентрація TNF- α у сироватці периферійної крові пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання ($n=68$) становила ($290,4 \pm 8,3$) пг/мл ($p < 0,05$), що було у 3,2 разів вище у порівнянні з групою контролю ($n=16$) – ($90,7 \pm 5,3$) пг/мл ($p < 0,05$). На момент контрольного обстеження у I підгрупі ($n=47$) рівень TNF- α знизився у 2,1 рази і складав ($141,2 \pm 7,0$) пг/мл ($p < 0,05$), а у II підгрупі, де діагностовано невдачу лікування ($n=21$), його концентрації залишались підвищеними та мали певну тенденцію до наростання ($382,1 \pm 15,4$) пг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 8

Показники прозапальних цитокінів у бронхоальвеолярному вмісті й сироватці периферійної крові у хворих на саркоїдоз легень ($M \pm m$)

Показники	Контроль-на група, $n=16$	Саркоїдоз легень		
		До лікування, $n=68$	Після лікування	
			(I підгрупа) $n=47$	(II підгрупа) $n=21$
Рівень у бронхоальвеолярному вмісті				
ІЛ-2, пг/л	75,5 \pm 5,3*	196,7 \pm 8,1*	94,6 \pm 4,2*	208,5 \pm 10,1*
TNF- α , пг/мл	28,5 \pm 5,4*	142,1 \pm 7,6*	36,7 \pm 4,4*	189,2 \pm 5,2*
Рівень у сироватці периферійної крові				
ІЛ-2, пг/л	26,1 \pm 2,4*	236,7 \pm 9,2*	64,3 \pm 5,2*	259,8 \pm 10,4*
TNF- α , пг/мл	90,7 \pm 5,3*	290,4 \pm 8,3*	141,2 \pm 7,0*	382,1 \pm 15,4*

Примітка: * – $p < 0,05$

6. Обговорення результатів дослідження

Саркоїдоз органів дихання II-III стадії в активній фазі супроводжувався у 76,5 % випадків появою кашлю, що у 71,2 % пацієнтів мав непродуктивний характер; виникненням загальної слабкості та швидкої втомлюваності; появи у 58,8 % пацієнтів задишки, частіше (65 %) при надмірних фізичних навантаженнях. У 8,82 % випадків спостерігались болі в грудній клітці.

Проведено аналіз структури незадовільних результатів лікування. Неefективність призначеної терапії спостерігалась у 30,88 % пацієнтів (21 випадок), серед яких 61,90 % становили чоловіки. Негативну клініко-рентгенологічну динаміку зафіксовано у 70,0 % пацієнтів з III рентгенологічною стадією саркоїдозу органів дихання та у 24,14 % з II стадією.

Дана підгрупа хворих характеризувалась у 66,67 % посиленням кашлю; задишкою прогресуючого характеру у 85,71 %; 1 пацієнта (4,76 %) 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 мультиспіральній комп'ютерній томографії органів грудної клітки, 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 серцево-судинною патологією та ожирінням.

Необхідно звернути увагу, що зростання рівня ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання корелювало із підвищенням концентрації TNF- α ($r=0,92$; $p < 0,05$) та паралельним ($r=0,96$; $p < 0,05$) збільшенням рівня ІЛ-2 в сироватці периферійної крові, що відповідало даним загальноклінічних обстежень і результатам МСКТ ОГК.

Особливо цінними на наш погляд, є встановлені нами кореляційні зв'язки TNF- α – ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті ($r=0,84$; $p < 0,05$) та TNF- α – ІЛ-2 у сироватці периферійної крові ($r=0,88$; $p < 0,05$) у пацієнтів I підгрупи.

Динаміка рівнів інтерлейкіну-2 і TNF- α , при успіху чи неуспіху терапії, відповідала тенденціям результатів загально-клінічних обстежень, була співставимою з клінічною симптоматикою та змінами на мультиспіральній комп'ютерній томографії органів грудної клітки й оцінці щільності легеневої тканини в одиницях Хаунсфільда.

7. Висновки

1. Найбільша частота незадовільних результатів лікування впродовж 3 місяців за клініко-рентгенологічними даними спостерігалась у хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії (70 %), причому середній вік таких пацієнтів складав ($44,3 \pm 3,2$) роки, серед них переважали чоловіки (62 %) з III реуз-позитивною групою крові; у 85 % осіб були позалегеневі прояви (ураження периферійних лімфатичних вузлів становило 64 %), а 43 % мали супутню серцево-судинну патологію.

2. Ознаками активації саркоїдозу легень, що потребують призначення лікування, є підвищення, порівняно з даними у групі контролю, в 2,61 рази ($p < 0,05$) рівня ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті та в 9,05 разів ($p < 0,05$) у сироватці периферійної крові, наростанням в 4,98 рази ($p < 0,05$) рівня TNF- α в бронхоальвеолярному вмісті та в 3,2 рази ($p < 0,05$) у сироватці периферійної крові що, за даними МСКТ ОГК, супроводжується змінами щільності легеневої тканини в порівнянні з вихідними показниками вище – 893,5 од. Хаунсфільда.

3. Ознаками неуспіху лікування саркоїдозу легень впродовж 3-ох місяців, котрі потребують ескалації режимів медикаментозної терапії, є утримання високих концентрацій ІЛ-2 в бронхоальвеолярному вмісті на рівні $(208,48 \pm 10,12)$ пг/л ($p < 0,05$) та в сироватці периферійної крові на рівні $(259,82 \pm 10,43)$ пг/л ($p < 0,05$), а також TNF- α у бронхоальвеолярному вмісті та сироватці периферійної крові на рівні $(189,24 \pm 5,22)$ пг/мл, ($p < 0,05$) і $382,13 \pm 15,44$ пг/мл ($p < 0,05$) відповідно.

4. Ознаками ефективності 3-х місячного лікування саркоїдозу легень є зниження, у порівнянні з вихідними даними, рівня ІЛ-2 у 2,08 рази ($p < 0,05$) в бронхоальвеолярному вмісті та у 3,76 рази ($p < 0,05$) в сироватці периферійної крові, зменшення концентрації TNF- α у 3,87 ($p < 0,05$) в бронхоальвеолярному вмісті та у 2,06 рази в сироватці периферійної крові, що за даними МСКТГ ОГК супроводжується зменшенням щільності легеневої тканини нижче – 893,5 од. Хаунсфільда.

Література

1. Фещенко Ю. І., Процик Л. М., Чередник Ю. О. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми // Український пульмонологічний журнал. 2006. № 3. С. 5–10.
2. Гаврисюк В. К. Саркоїдоз органів дихання // Здоров'я України. 2010. № 2. С. 29–31.
3. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK / Gribbin J., Hubbard R. B., Le Jeune I., Smith C. J. P., West J., Tata L. J. // Thorax. 2006. Vol. 61, Issue 11. P. 980–985. doi: 10.1136/thx.2006.062836
4. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece / Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A., Antoniou K. M., Dimadi M., Markopoulou A. et al. // Respiratory Medicine. 2009. Vol. 103, Issue 8. P. 1122–1129. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.001
5. Biomarkers in sarcoidosis: a review / Ahmadzai H., Loke W. S. J., Huang S., Herbert C., Wakefield D., Thomas P. // Current Biomarker Findings. 2014. P. 93. doi: 10.2147/cbf.s46196
6. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / Hunninghake G. W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J. F., du Bois R. et al. // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999. Vol. 16, Issue 2. P. 149–173.
7. Саркоїдоз органів дихання: епідеміологія, клінічні форми і стадії, результати лікування / Гаврисюк В. К., Меренкова Є. О., Гуменюк Г. Л., Шадріна О. В. // Здоров'я України. 2014. № 1 (25). С. 32–33.
8. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis / Baughman R. P., Nunes H., Sweiss N. J., Lower E. E. // European Respiratory Journal. 2013. Vol. 41, Issue 6. P. 1424–1438. doi: 10.1183/09031936.00060612
9. Mannino D. M., Ford E. S., Redd S. C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination // The American Journal of Medicine. 2003. Vol. 114, Issue 9. P. 758–762. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00185-2
10. Sweiss N. J., Curran, J., Baughman R. P. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts // Clinics in Dermatology. 2007. Vol. 25, Issue 3. P. 341–346. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.03.012
11. Meyer K. C., Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? // European Respiratory Journal. 2011. Vol. 38, Issue 4. P. 761–769. doi: 10.1183/09031936.00069509
12. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis / Takahashi T., Azuma A., Abe S., Kawanami O., Ohara K., Kudoh S. // European Respiratory Journal. 2001. Vol. 18, Issue 3. P. 515–521. doi: 10.1183/09031936.01.99104501
13. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. Vol. 183, Issue 5. P. 573–581. doi: 10.1164/rccm.201006-0865ci
14. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update // Journal of Clinical Investigation. 2003. Vol. 111, Issue 12. P. 1805–1812. doi: 10.1172/jci18921
15. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update // European Respiratory Journal. 2001. Vol. 18. P. 56s–68s.
16. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis / Sahoo D. H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J. G., Lazar C. A. et al. // European Respiratory Journal. 2011. Vol. 38, Issue 5. P. 1145–1150. doi: 10.1183/09031936.00195010

Дата надходження рукопису 20.02.2018

Швець Костянтин Вікторович, асистент, кафедра фізіотерпії і пульмонології з курсом професійних хвороб, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000
E-mail: meduk1303@gmail.com

Островський Микола Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фізіотерпії і пульмонології з курсом професійних хвороб, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000
E-mail: dr.ostrovskiy@rambler.ru