

Šiuolaikinė sarkoidozės diagnostika ir gydymo taktika

MODERN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF SARCOIDOSIS

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sarkoidozė yra nežinomos kilmės daugiasistemė uždegiminė liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir intratorakalinius limfmazgius. Sarkoidozė pasireiškia nenekrozuojančių granulomų buvimu pažeistų organų audiniuose. Sarkoidozės diagnozė nėra standartizuota, tačiau remiasi trimis pagrindiniais kriterijais: ligai būdingu klinikiniu ir radiologiniu vaizdu, nenekrozuojančių granulomų nustatymu, atliekant pažeistų organų biopsiją, bei kitų granulomatozinių ligų atmetimu. Sprendimas, ar reikia ir kada gydyti sarkoidoze sergantį pacientą, priklauso nuo dviejų pagrindinių veiksnių – mirties rizikos arba pažeistų organų funkcijos nepakankamumo rizikos ir galimo gyvenimo kokybės pablogėjimo. Daugeliu atvejų, kai reikalingas gydymas, skiriami geriamieji gliukokortikoidai. Metotreksatas (vartojamas per burną arba po oda) yra dažniausias pasirenkamas antros eilės vaistas.

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, nenekrozuojančios granulomos, gydymas.

Summary. Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease. The etiology of sarcoidosis is unknown. The disease predominantly affects the lungs and intrathoracic lymph nodes and is characterized by noncaseating granulomas in affected organs. Although not standardized, the diagnosis of sarcoidosis is based on three major criteria: clinical and radiological presentation, finding non-necrotizing granulomas in tissue samples, and excluding alternative causes of granulomatous disease. The decision of who and when to treat an individual patient depends on two major factors: risk of death or organ failure and impairment of quality of life. In most cases, oral steroids are prescribed. Methotrexate (administered orally or subcutaneously) is a preferable agent for second-line treatment.

Keywords: sarcoidosis, non-necrotizing granulomas, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1959>

IVADAS

Sarkoidozė yra nežinomos kilmės daugiasistemė uždegiminė liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir intratorakalinius limfmazgius. Jai būdingas nenekrozuojančių granulomų susidarymas pažeistų organų audiniuose [1]. Liga pirmą kartą aprašyta 1877 m., tačiau jos diagnostika iki šiol išlieka sudėtinga. Manoma, kad sarkoidozės patogenezė susijusi su pernelyg stipriu imuninės sistemos atsaku į iki šiol nenustatytą antigeną [2]. Apie 5 proc. sarkoidoze sergančių pacientų miršta dėl šios ligos [3–6]. Dažniausios mirties priežastys yra plaučių ir (arba) širdies pažeidimas. Taip pat galimas negrįžtamas centrinės nervų sistemos, akių ar inkstų pažeidimas [7].

Dar 1999 m. Amerikos torakalistų draugija (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Pasaulinė sarkoidozės ir kitų granulomatozinių ligų draugija (angl. *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*) paskelbė pirmąsias jungtines sarkoidozės diagnostikos ir gydymo gaires. 2014 m. jos buvo papildytos naujomis rekomendacijomis. Po to, 2020 m. ATS, 2021 m. ERS, 2024 m. – Ame-

rikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*) paskelbė papildomas gaires bei rekomendacijas. Šie dokumentai reikšmingai prisidėjo prie sarkoidozės diagnostikos ir gydymo principų tobulinimo kasdienėje klinikinėje praktikoje [8–14].

Sarkoidozės diagnostika nėra visiškai standartizuota. Remiamasi trimis pagrindiniais kriterijais: ligai būdingu klinikiniu ir radiologiniu vaizdu, nenekrozuojančio granulomatozinio uždegimo nustatymu viename arba keliuose pažeistų audinių mėginiuose ir kitų galimų granulomatozinių ligų ir jų priežasčių atmetimu. Pradinis paciento ištyrimas, įtariant sarkoidozę, pateikiamas 1 lentelėje.

Įprasti sarkoidozės simptomai: nuovargis, karščiavimas, kosulys, svorio netekimas ir krūtinės skausmai [10]. Sarkoidozė gali pažeisti bet kurį organą, tačiau dažniausiai pažeidžiami plaučiai ir (arba) intratorakaliniai limfmazgiai (90 proc. ir daugiau atvejų). Klasikinis radiologinis vaizdas – abipusė plaučių šaknų limfadenopatija kartu su dešiniųjų paratrachėjinių limfmazgių padidėjimu, nors izoliuota abipusė plaučių šaknų limfadenopatija pasitaiko dažniau [2]. Scaddingo rentgenologinė sarkoidozės stadijų nustaty-

mo sistema pasiūlyta dar 1960 m. ir vėliau modifikuota. Esant 0 stadijai, limfmazgių padidėjimo arba plaučių infiltratų nėra. Kai yra I stadija, stebima plaučių šaknų arba tarpuplaučio limfadenopatija be plaučių parenchimos pažeidimo. Esant II stadijai, nustatomas ir krūtinės ląstos limfmazgių, ir plaučių pažeidimas. III stadijai būdingi plaučių infiltratai be limfmazgių pažeidimo, o IV stadijai – plaučių fibrozė. Fleischnerio draugijos (angl. *Fleischner Society*), Pasaulinės sarkoidozės ir kitų granulomatozinių ligų draugijos nariai bei krūtinės ląstos gydytojai ir radiologijos ekspertai bendru sutarimu rekomendavo visiems sarkoidoze sergantiems pacientams nuo pat pradžių atlikti didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) tyrimą [13]. Šiuo tyrimu galima nustatyti tiek fibrozinis, tiek nefibrozinis plaučių pažeidimo požymius. Nefibroziniams plaučių pažeidimui būdingi mazgeliai, konsolidacijos ir matinio stiklo zonos. Mazgeliai paprastai būna gerai riboti, išsidėstę perilimfatiškai (bronchovaskuliariai, palei tarpstintinius plyšius arba subpleuraliai). Taip pat gali būti stebimi didesni mazgeliai, apsupti daugybės smulkesnių mazgelių (angl. *galaxy sign*). Fibrozinei ligai dažniau būdingi retikuliniai pokyčiai su tankesnėmis plaučių parenchimos pritemimo zonomis arba be jų, cistos, ertmės ir stambios bronchocentrinės masės. Fibroziniai pokyčiai dažniausiai vyrauja viršutinėse plaučių skiltyse. „Korio“ vaizdas (angl. *honeycombing*) pasitaiko labai retai [15].

Dauguma pacientų, kurių liga apsiriboja limfmazgių pažeidimu, nejaučia jokių ligos simptomų. Vis dėlto, kartais liga gali pasireikšti sisteminiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, naktinis prakaitavimas, nuovargis, svorio netekimas arba išplitęs raumenų skausmas. Abipusė plaučių šaknų limfadenopatija gali pasireikšti kartu su uveiritu arba parotitu. Löfgreno sindromui būdinga plaučių šaknų limfadenopatija, mazginė eritema ir (arba) abipusis čiurnų sąnarių uždegimas. Pacientams, kuriems pažeidžiama plaučių parenchima, gali pasireikšti kvėpavimo sistemos simptomų, kurių sunkumas priklauso nuo plaučių pažeidimo apimtys. Dusulys ir kosulys pasireiškia maždaug 30 proc. pacientų.

Fizinio krūvio sukeltas dusulys ligos pradžioje paprastai būna nesunkus. Nekardiogeninis krūtinės skausmas dažniausiai apibūdinamas kaip spaudimo jausmas krūtinėje arba pleurinis diskomfortas. Sisteminiai simptomai, įskaitant nuovargį, diagnozuojant plaučių sarkoidozę gali būti įvairaus intensyvumo.

1 lentelė. Pradinis paciento ištirimas, įtariant sarkoidozę

1. Objektiviai tiriant kvėpavimo sistemą dažniausiai patologinių pokyčių nenustatoma.
2. Plaučių funkcijos tyrimų (spirometrijos, plaučių difuzinės gebos tyrimo) rodikliai sergant nefibrozine sarkoidoze dažnai būna normalūs ir ne visada atspindi ligos aktyvumą ar simptomų sunkumą.
3. Atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, biocheminiai kraujo tyrimai (šlapalo, elektrolitų, kepenų funkcijos rodiklių, kalcio koncentracijos), nustatoma angiotenziną konvertuojančio fermento koncentracija serume (dėl šio tyrimo diagnostinės vertės vienareikšmio sutarimo nėra) ir atliekama 12 derivacijų elektrokardiograma.
4. Pasireiškus simptomams, susijusiems su rega, būtina oftalmologo konsultacija.
5. Visada reikia įvertinti nuovargį ir nuotikos pokyčius.
6. Svarbu surinkti profesinę anamnezę ir įvertinti galimą kenksmingų aplinkos bei profesinių veiksmų poveikį, siekiant atmesti beriliozės arba silikozės.

2 lentelė. Širdies sarkoidozė ir plautinė hipertenzija

1. Širdies sarkoidozę ir (arba) plautinę hipertenziją reikėtų įtarti, kai esant plaučių pažeidimui, dusulio intensyvumas neatitinka plaučių funkcijos pažeidimo lygmenį.
2. Įtariant širdies sarkoidozę, ypač esant anksčiau nustatytiems EKG pokyčiams, esant širdies simptomams arba dusuliui, kurio intensyvumas neatitinka plaučių funkcijos sutrikimo sunkumo, būtina atlikti EKG ir echokardiografiją. Nustačius EKG arba echokardiografinių pokyčių, leidžiančių įtarti širdies sarkoidozę, rekomenduojama atlikti širdies magnetinio rezonanso tomografiją arba pozitronų emisijos tomografiją.
3. Pacientams, jaučiantiems širdies permušimus ar neregulių širdies plakimą, rekomenduojama atlikti EKG stebėseną Holterio monitoriumi.
4. Plaučių ir (arba) širdies sarkoidozės atvejai turi būti būtinai aptariami daugiadalykės komandos konsiliume.

EKG – elektrokardiograma.

Plaučių fibrozė dažniausiai išsivysto ilgai trunkant, anksčiau diagnozuotai ligai ir retai nustatoma ligos pradžioje. Kosulys ir dusulys fizinio krūvio metu būdingi pažengusiai sarkoidozei, o esant bronhektazėms ar *Aspergillus* infekcijai gali pasireikšti ir skrepliavimas. Objektiviai tiriant beveik visais atvejais kvėpavimo sistemos pokyčių nenustatoma [2].

Širdies pažeidimas, sergant sarkoidoze, yra pavojinga ligos forma, ypač kai pasireiškia gyvybei grėsmingos aritmijos arba sutrinka širdies funkcija. Kartais širdies pažeidimo simptomai gali būti pirmieji sarkoidozės požymiai. Įtarus širdies sarkoidozę, vienas pagrindinių diagnostikos metodų yra širdies magnetinio rezonanso tomografija, pasižyminti aukšta diagnostine verte. Širdies pozitronų emisijos tomografija taip pat pasižymi dideliu jautrumu, tačiau jos specifiškumas yra mažesnis nei magnetinio rezonanso tomografijos [16, 17]. Pagrindiniai diagnostikos principai, taikomi įtarus širdies sarkoidozę arba plautinę hipertenziją, pateikiami 2 lentelėje.

Pacientams, kuriems nustatyta plaučių šaknų limfadenopatija, tačiau nėra jokių simptomų, svarbu įvertinti numatomos biopsijos naudos ir rizikos santykį, kitų galimų priežasčių ir diagnozių tikimybę. Sarkoidozės sukelta plaučių šaknų limfadenopatija įprastai dažniausiai toliau neprogresuoja (angl. *self-limiting disease*). Paskelbtose gairėse nėra vienareikšmių rekomendacijų, ar tokiais atvejais reikėtų atlikti biopsiją. Vis dėlto, esant limfadenopatijai ir įtariant sarkoidozę, kai nėra

klasikinių sarkoidozės simptomų, biopsija diagnozei patvirtinti yra būtina. Esant vyraujančiam limfmazgių pažeidimui, biopsiją geriausia atlikti endobronchinio ultragarso kontrolėje, o vyraujant plaučių audinio pažeidimui – transbronchinę plaučių audinio biopsiją. Esant ir limfmazgių, ir plaučių parenchimos pažeidimui, pirmenybė teikiama biopsijai, atliekamai endobronchinio ultragarsinio tyrimo metu (3 lentelė). Esant Löffgrenio sindromui ir neįtariant kitos ligos, biopsija paprastai nereikalinga. Kai plaučių pažeidimas tęsiasi ilgai, o klinikinis ir radiologinis vaizdas yra įprastas sarkoidozei, alternatyvios diagnozės tikimybė yra maža. Tokius atvejus, taip pat kitus atvejus, kai biopsija neatliekama, rekomenduojama aptarti daugiadalykės komandos konsiliume.

Trečias diagnostikos kriterijus – alternatyvios ligos paneigimas (kai yra klinikinis įtarimas), nes sarkoidozė diagnozuojama atmetimo būdu. Būtina atmeti tuberkuliozės ir netuberkuliozės mikobakterijų sukeltas, atipines ir grybelines (pvz., histoplazmozę, blastomikozę) infekcijas. Uždegiminės plaučių ligos (pvz., eozinofilinė plaučių liga, hipersensityvinis pneumonitas), limfomos (tiek Hodžkino, tiek ir ne Hodžkino), kitos granulomatozinės ligos (pvz., granulomatozinis poliangiitas ir eozinofilinė granulomatozė su poliangiitu) gali pasireikšti panašiai kaip sarkoidozė.

Didelės rizikos plaučių sarkoidozės grupei priskiriami pacientai, kuriems nustatyta sumažėjusi forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC) ir sumažėjusi dujų difuzija (angl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DL_{CO}), vidutinio arba sunkaus laipsnio plaučių fibrozė arba prekapiliarinė plaučių hipertenzija.

SARKOIDOZĖS GYDYMAS

Sarkoidozė paprastai laikoma gerybine liga. Daugeliu atvejų ligos baigtys yra palankios, o plaučių pokyčiai regresuoja arba stabilizuojasi.

Sprendžiant, ar gydyti plaučių sarkoidozę, vertinamas naudos ir rizikos santykis: viena vertus, siekiama sumažinti neįgalumo, mirties dėl plaučių pažeidimo ir gyvenimo kokybės pablogėjimo riziką, kita vertus, būtina atsižvelgti į gretutines ligas ir galimą gyvenimo kokybės pablogėjimą dėl gliukokortikoidų bei kitų gydymo metodų šalutinio poveikio [18]. Intersticinė plaučių liga arba plautinė hipertenzija yra pagrindinės su sarkoidoze susijusios mirties priežastys, taip pat jos gali lemti ilgalaikį fizinio krūvio netoleravimą. Galimas ir negrįžtamas smegenų, akių arba inkstų

3 lentelė. Sarkoidozės diagnozės patvirtinimo principai

1. Įtariant sarkoidozę, atliekama dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenograma. Esant įprastiems radiologiniams pokyčiams ir būdingam klinikiniam vaizdui (Löffgrenio sindromas), krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija nėra privaloma. Ji visada atliekama neaiškiais atvejais.
2. Esant neįprastam klinikiniam ar radiologiniam vaizdui arba neaiškiems kompiuterinės tomografijos duomenims, rekomenduojamas daugiadalykės komandos aptarimas, sprendžiant dėl bronchoskopijos arba biopsijos atlikimo.
3. Esant vyraujančiam limfmazgių pažeidimui, biopsiją rekomenduojama atlikti kontroliuojant endobronchinio ultragarsu. Vyraujant plaučių audinio pažeidimui, atliekama transbronchinė plaučių audinio biopsija. Esant tiek limfmazgių, tiek plaučių parenchimos pažeidimui, pirmenybė teiktina biopsijai, atliekamai kontroliuojant endobronchinio ultragarsu.
4. Pacientai turėtų būti įtraukti į sprendimo dėl biopsijos atlikimo arba stebėsenos taktikos pasirinkimo procesą.

4 lentelė. Sarkoidozės gydymo principai

1. Sprendimas pradėti farmakologinį gydymą ne visada yra vienareikšmis, todėl pacientai turėtų būti išsamiai informuojami ir aktyviai įtraukiami į sprendimų priėmimo procesą.
2. Daugumai pacientų, kuriems reikalingas gydymas, iš pradžių rekomenduojama skirti gliukokortikoidus: esant ūminei ligos eigai – 20–40 mg per parą, esant lėtinei arba lėtai progresuojančiai eigai – 10 mg prednizolono per parą. Palaikomoji dozė – 5–10 mg per parą 6–12 mėn.
3. Jei reikalingas papildomas gydymas, skiriamas metotreksatas, vartojamas per burną arba leidžiamas po oda. Jis laikomas dažniausiai pasirenkamu antros eilės vaistu.
4. Esant ryškiai plaučių fibrozei ir plautinei hipertenzijai, reikėtų apsvarstyti plaučių transplantacijos galimybę.
5. Pacientams, kuriems pasireiškia su sarkoidoze susijęs nuovargis, prireikus skiriamas atitinkamas gydymas.
6. Rekomenduojama mesti rūkyti, taip pat diagnozuoti ir gydyti nerimą bei depresiją.

pažeidimas [7].

Sprendimas, ar ir kada pradėti gydymą, kiekvienu atveju priklauso nuo dviejų pagrindinių veiksnių: mirties arba organų nepakankamumo atsiradimo rizikos ir gyvenimo kokybės pablogėjimo. Daugeliui pacientų gyvenimo kokybę blogina dusulys, krūtinės skausmas, kosulys, silpnumas, nuovargis ir artralgijos.

Pagrindiniai gydymo tikslai – pasiekti ligos regresavimą arba trumpalaikį ligos stabilizavimą (kai ji yra negrįžtama), taikant didesnes gliukokortikoidų dozes, taip pat nustatyti mažiausią veiksmingą ilgalaikę gliukokortikoidų dozę, reikalingą ligai kontroliuoti.

Sarkoidoze sergantys pacientai turi būti stebimi siekiant įvertinti: 1) savaiminį ligos pagerėjimą ar pasveikimą naujai diagnozavus ligą; 2) ligos progresavimą, stabilizavimąsi ar pagerėjimą, kai gydymas neskiiriamas; 3) priešuždegiminio gydymo veiksmingumą; 4) galimą ligos atkrytį nutraukus gydymą arba mažinant vaistų dozes. Gydymo tikslai turėtų būti nustatomi bendru paciento ir gydytojo sprendimu, atsižvelgiant į siekiamą ligos regresavimą, būklės pagerėjimą arba stabilizavimą ir priešuždegiminio gydymo poreikį.

Kai liga gerai kontroliuojama, gliukokortikoidus paprastai bandoma nutraukti po 6–12 mėn. Svarbu atskirti ligos paūmėjimą nuo antinksčių nepakankamumo arba gliukokortikoidų nutraukimo sindromo.

Pagrindiniai sarkoidozės gydymo principai pateikiami 4 lentelėje.

Pulmonologija ir alergologija

Neseniai ERS darbo grupės komitetas, sudarytas iš praktikuojančių gydytojų, metodologų ir sarkoidoze sergančių pacientų atstovų, parengė sarkoidozės gydymo klinikinės praktinės rekomendacijas (angl. *ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis*) pagal GRADE (angl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, liet. rekomendacijų stiprumo ir įrodymų kokybės vertinimo) metodologiją [19]. Komitetas suformulavo aštuonis PICO (angl. *Patients, Intervention, Comparison, Outcomes*, liet. pacientas / populiacija, intervencija, palyginimas ir baigtys) klausimus, kuriais remiantis parengtos konkrečios įrodymais pagrįstos rekomen-

dacijos. Septyniems PICO klausimams pateikta 12 rekomendacijų, apimančių plaučių, odos, širdies ir nervų sistemos sarkoidozės bei su liga susijusio nuovargio gydymą. Vienam PICO klausimui, susijusiam su smulkiųjų nervinių skaidulų neuropatija, nepakako duomenų ir įrodymų rekomendacijoms suformuluoti. Taip pat nustatyta, kad yra nepakankamai tyrimų, susijusių su akių sarkoidozės gydymu, todėl aiškių rekomendacijų taip pat nepateikta. Toliau apžvelgiamos šio komiteto parengtos skirtingų sarkoidozės formų gydymo rekomendacijos.

5 lentelėje pateikiami sarkoidozei gydyti skiriami vaistai ir jų dozavimas [19].

5 lentelė. Sarkoidozės gydymui naudojami imunosupresiniai vaistai

Vaistas	Įprastas dozavimas	Pagrindinis toksiškumas	Rekomenduojama stebėseną	Pastabos
Prednizonas / prednizolonas	Pradinė dozė – 20 mg per parą; vėliau – 5–10 mg kartą per parą arba kas antrą dieną	Cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, antsvoris, osteoporozė, katarakta, glaukoma ir kt.	Kaulų mineralinis tankis, arterinis kraujospūdis, glikemija	Kumuliacinis toksiškumas
Metotreksatas	10–15 mg kartą per savaitę	Pykinimas, leukopenija, kepenų, plaučių pažeidimas	Bendrasis kraujo tyrimas, kepenų ir inkstų funkcijos kraujo tyrimai	Šalinamas per inkstus; esant reikšmingam inkstų funkcijos nepakankamumui vartoti nerekomenduojama
Leflunomidas	10–20 mg vieną kartą per dieną	Pykinimas, leukopenija, kepenų, plaučių pažeidimas	Bendrasis kraujo tyrimas, kepenų ir inkstų funkcijos kraujo tyrimai	Šalinamas per inkstus; esant reikšmingam inkstų funkcijos nepakankamumui vartoti atsargiai
Azatioprinas	50–250 mg vieną kartą per dieną	Pykinimas, leukopenija, infekcijos, vėžys	Bendrasis kraujo tyrimas	–
Mikofenolato mofetilis	500–1 000 mg du kartus per dieną	Diarėja, leukopenija, infekcijos, vėžys	Bendrasis kraujo tyrimas	Sarkoidozei gydyti vartojamas rečiau nei kai kurie kiti imunosupresiniai vaistai
Infliksimabas arba panašūs biologiniai vaistai	3–5 mg/kg pradinė dozė, pakartotinė dozė po 2 sav., vėliau – kas 4–6 sav.	Infekcijos, alerginė reakcija	Prieš pradedant gydymą būtina patikra dėl tuberkuliozės; gydant stebima dėl alerginių reakcijų. Kontraindikuotinas, esant sunkiam širdies nepakankamumui, buvusiam vėžiui, demielinizuojančioms nervų ligoms, aktyviai tuberkuliozei, grybelinėms infekcijoms	Alerginės reakcijos gali būti gyvybei pavojingos
Adalimumabas (kai nepakankamai veiksmingi gliukokortikoidai ir (arba) antimetabolitai)	40 mg kas 1–2 sav.	Infekcijos	Būtina patikra dėl tuberkuliozės, stebėti dėl alerginių reakcijų, kontraindikuotinas, esant sunkiam širdies nepakankamumui, buvusiam vėžiui, demielinizuojančioms nervų ligoms, aktyviai tuberkuliozei, grybelinėms infekcijoms	Mažiau toksiškas nei infliksimabas
Rituksimabas (kai nepadedą gliukokortikoidai ir (arba) antimetabolitai)	500–1 000 mg kas 1–6 mėn.	Infekcijos	Patikra dėl virusinio hepatito; gydant stebėti IgG koncentraciją	Didelė virusų reaktyvacijos rizika, gali atsirasti IgG stygius
Kortikotropino injekcija	40–80 veikimo vienetų 2 kartus per savaitę	Cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, edemos, nerimas	Arterinis kraujospūdis, glikemija	Dalis nepageidaujamų reakcijų gali būti ryškesni injekcijos dieną
Hidroksichlorokvinas	200–400 mg vieną kartą per dieną	Regos praradimas	Reguliari regos patikra pagal amžių ir inkstų funkciją	Nedidelis poveikis širdies ir nervų ligoms

IgG – imunoglobulinas G.

Plaučių sarkoidozės gydymas

Sisteminis gydymas gliukokortikoidais siejamas su geru atsaku, tiek gydančių gydytojų vertinamu pagal klinikinius simptomus, radiologinių ir plaučių funkcijos tyrimų duomenis bei gydytojo klinikinį vertinimą. Gliukokortikoidus primygtinai rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra simptominis plaučių pažeidimas ir padidėjusi mirties rizika. Ši rekomendacija pagrįsta kelių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis [20–25].

Anksčiau negydytiems pacientams, kuriems plaučių sarkoidozė sukėlė reikšmingą organų pažeidimą ir yra susijusi su padidėjusia mirties ar nuolatinės negalios rizika, rekomenduojama pradėti gydymą gliukokortikoidais, siekiant pagerinti ir (arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę (stipri rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo). Gydymo veiksmingumas vertinamas pagal bendrą klinikinį atsaką, krūtinės ląstos radiologinių tyrimų, plaučių funkcijos rodiklių ir simptomų pokyčius.

Plaučių sarkoidozės gydymo schema pateikta 1 pav.

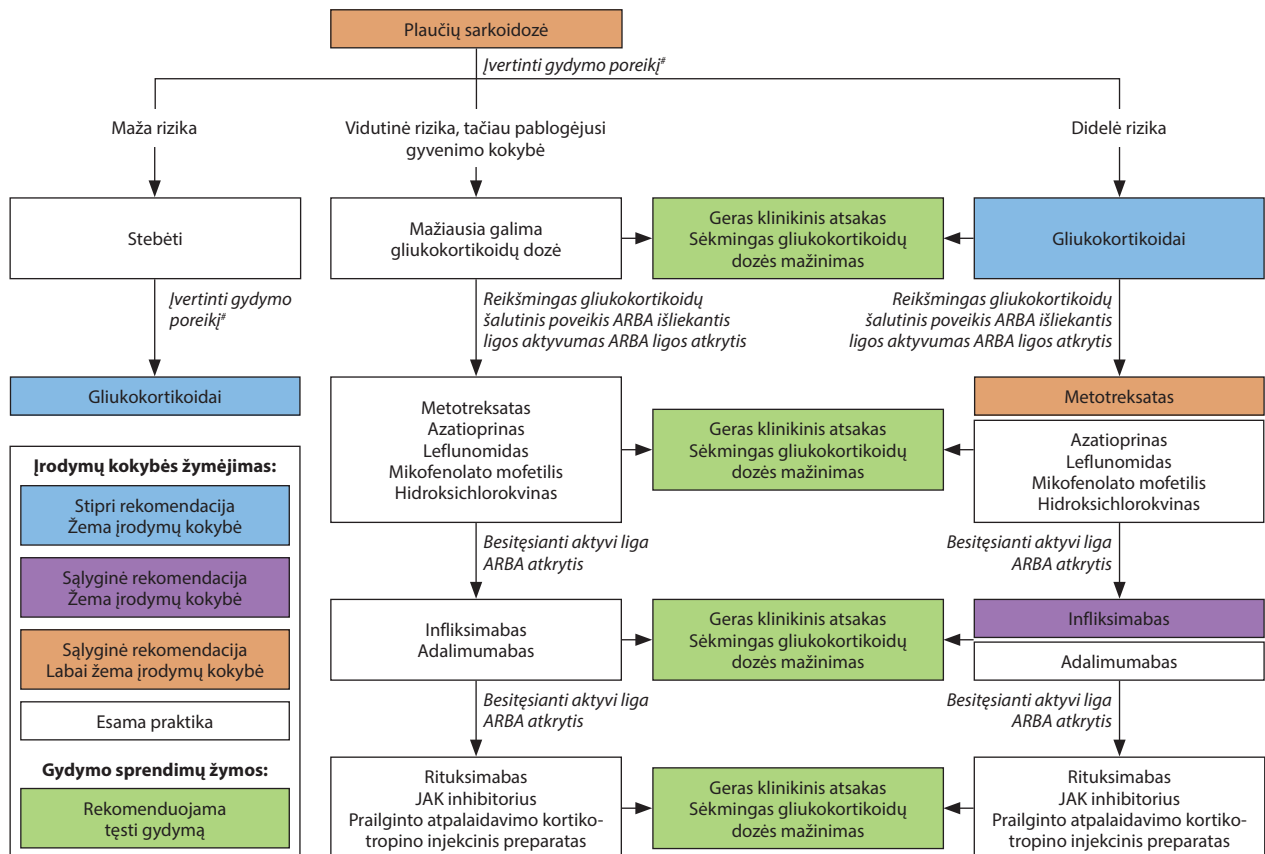
Pacientams, kuriems dėl padidėjusios mirties arba nuolatinės negalios rizikos skirti gliukokortikoidai, tačiau liga išlieka aktyvi arba pasireiškia nepriimtinas gliukokortikoidų šalutinis poveikis, rekomenduojama papildomai skirti metotreksatą, siekiant pagerinti ir

(arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę. Pacientams, kuriems skirti gliukokortikoidai ir kiti imunosupresiniai vaistai, tačiau liga išlieka aktyvi, rekomenduojama papildomai skirti infliksimabą, siekiant pagerinti ir (arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo) [26–31].

Odos sarkoidozė

Odos sarkoidozė – tai reta odos liga, tačiau ji nustatoma iki 30 proc. sergančiųjų sarkoidoze. Odos pažeidimai dažnai būna pirmasis šios ligos požymis. Odos sarkoidozė gali pasireikšti įvairiais nespecifiniais pažeidimais, tokiais kaip papulės, plokštelės ar mazgeliai, rečiau – vitiligo, opos, alopecija arba poodiniai mazgeliai. Lėtinei odos sarkoidozei būdingi pažeidimai, pavyzdžiui, *lupus pernio*, gali sukelti reikšmingų estetiinių problemų ir kartais yra sunkiai gydomi. Odos sarkoidozės gydymas dažniausiai skiriamas esant kliniškai ar estetiškai reikšmingiems odos pažeidimams.

Pacientams, sergantiems odos sarkoidoze, kai vietinis gydymas nepakankamai veiksmingas, reikėtų svarstyti sisteminių gliukokortikoidų skyrimą, siekiant sumažinti odos pažeidimus (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei, nepaisant gydymo gliukokortikoidais ir (arba) kitais imunosupresiniais vaistais, išlieka reikšmingi odos pažeidimai, galima



1 pav. Plaučių sarkoidozės gydymo schema

JAK – Janus kinazė. *Ivertinti gydymo poreikį, atsižvelgiant į rizikos lygį: maža rizika, vidutinė rizika, bet pablogėjusi gyvenimo kokybė, arba didelė rizika.

Pulmonologija ir alergologija

papildomai skirti infliksimabą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenų nėra.

Odos sarkoidozės gydymo schema pateikiama 2 pav.

Širdies sarkoidozė

Esant kliniškai reikšmingam širdies pažeidimui, pavyzdžiui, laidumo ar ritmo sutrikimams arba kardiomiopatijai, rekomenduojama skirti gliukokortikoidus, prireikus kartu su kitais imunosupresiniais vaistais (stipri rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Prognostiniai veiksniai, į kuriuos atsižvelgiama parenkant gydymą, pateikiami 6 lentelėje. Gydymas gliukokortikoidais siejamas su kairiojo skilvelio funkcijos pagerėjimu [14, 32, 33]. Širdies sarkoidozės gydymo schema pateikiama 3 pav.

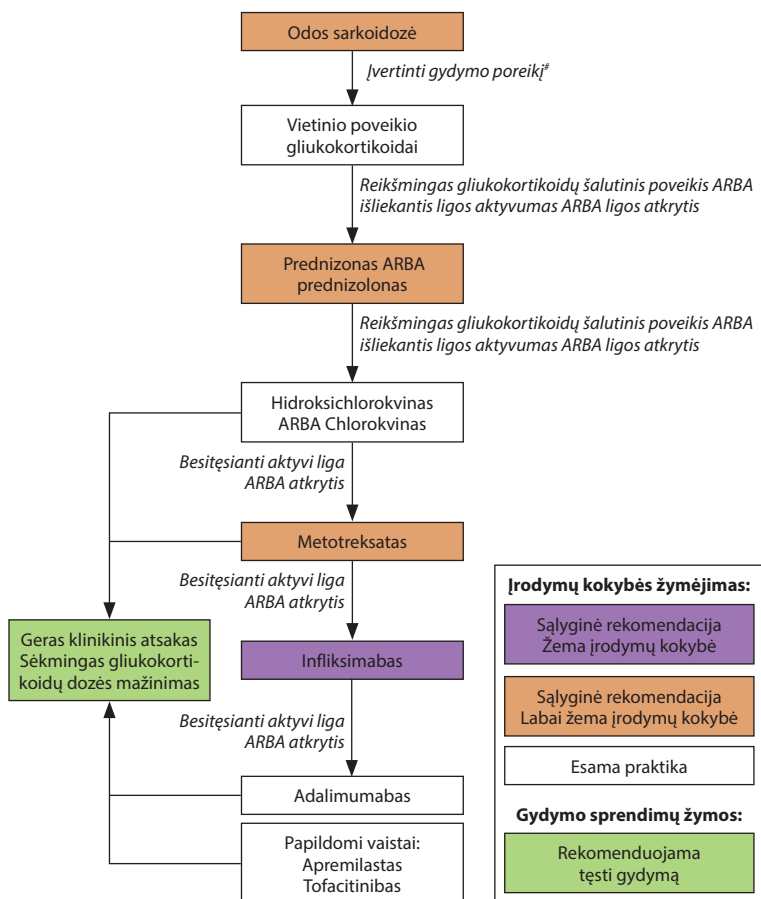
Nervų sistemos sarkoidozė

Sarkoidozė gali pažeisti bet kurią nervų sistemos dalį. Simptominė neurosarkoidozė pasireiškia 5–20 proc. sarkoidozės atvejų. Nors dauguma su sarkoidoze susijusių mirčių įvyksta dėl plaučių pažeidimo, neurosarkoidozė taip pat gali būti mirties priežastis, ypač jaunesniems pacientams. Ši liga gali pažeisti galvos smegenų nervus, smegenis, smegenų dangalų ir periferinius nervus. Simptominė neurosarkoidozė gali reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę. Gali būti veidinio nervo paralyžius, regos nervo

6 lentelė. Prognostiniai veiksniai, galintys lemti širdies sarkoidozės gydymo pasirinkimą

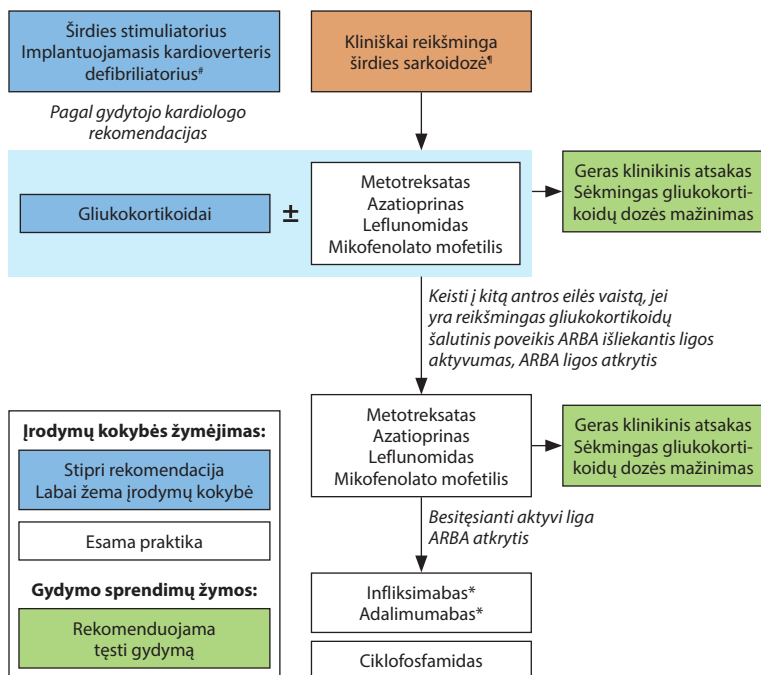
Veiksny
- Amžius – daugiau nei 50 metų - Kairiojo skilvelio ištūmio frakcija – mažiau 40 proc. - III arba IV NYHA funkcinė klasė - Padidėjęs kairiojo skilvelio galinis diastolinis skersmuo - Vėlyvasis gadolinio kaupimasis, nustatytas atliekant širdies magnetinio rezonanso tomografiją - Skilvelinė tachikardija - Pozitronų emisijos tomografijos tyrimu nustatytas širdies uždegimas - Echokardiografiškai nustatyta sumažėjusi globalioji išilginė deformacija - Tarpuskilvelinės pertvaros išplonėjimas - Padidėjusi troponino arba smegenų natriuretinio peptido koncentracija

NYHA – Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*).



2 pav. Odos sarkoidozės gydymo schema

*[vertinti gydymo poreikį.]



3 pav. Širdies sarkoidozės gydymo schema

* Rekomendacija dėl implantuojamojo kardioverterio-defibriliatoriaus naudojimo adaptuota pagal Širdies ritmo draugijos (angl. *Heart Rhythm Society*) rekomendacijas.

* Kliniškai reikšminga širdies sarkoidozė apibrėžiama kaip širdies ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas arba didelė staigiosios širdinės mirties rizika.

* Infliksimabas ir adalimumabas paprastai skiriami kartu su antros eilės vaistais.

uždegimas, aseptinis meningitas, sunkios pasekmės dėl granulomatozinių masių centriniėje nervų sistemoje, hidrocefalija bei encefalopatija ar psichozė.

Esant kliniškai reikšmingai neurosarkoidozei, rekomenduojama skirti gliukokortikoidus (stipri rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei, nepaisant gydymo gliukokortikoidais, liga išlieka aktyvi, siūloma papildomai skirti metotreksatą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei liga išlieka aktyvi skiriant gliukokortikoidus ir antros eilės vaistus, tokius kaip metotreksatas, azatiopriną arba mikofenolato mofetilį, rekomenduojama papildomai skirti infliksimabą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo).

Nervų sistemos sarkoidozės gydymo schema pateikiama 4 pav.

Sarkoidozės sukulto nuovargio gydymas

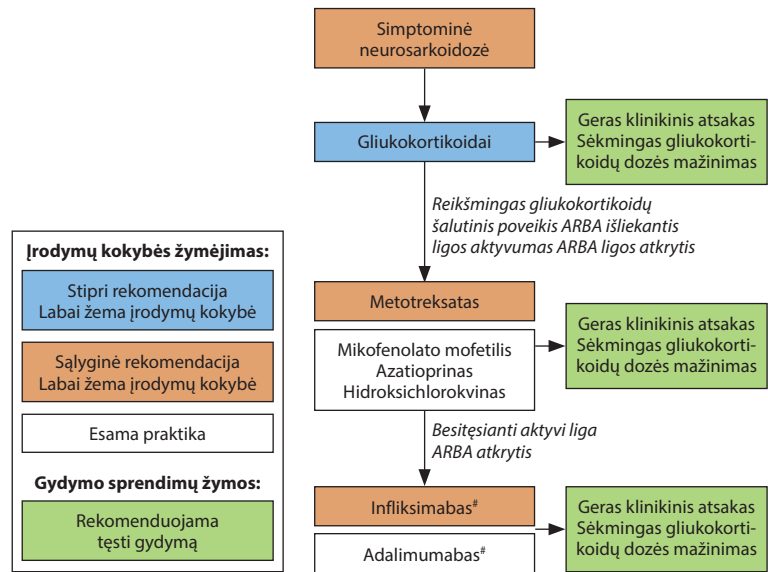
Nuovargis – labai dažnas sarkoidozės simptomas, pasireiškiantis iki 90 proc. atvejų ir glaudžiai susijęs su blogesne gyvenimo kokybe. Nuovargis ne visada susijęs su sarkoidozės sukeltu organų pažeidimu ir gali išlikti daugelį metų net pasiekus akivaizdžią granulomatozinio uždegimo remisiją. Šiems pacientams nuovargiui mažinti rekomenduojama 6–12 sav. trukmės plaučių reabilitacijos ir (arba) kvėpavimo raumenų stiprinimo programa (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo).

Sarkoidoze sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ryškus, su ligos sunkumu nesusijęs nuovargis, išbandžius fizinių pratimų ir plaučių reabilitacijos programą, galima svarstyti D-metilfenidato arba armodafinilio skyrimą 8 sav. Vėliau rekomenduojama įvertinti gydymo poveikį nuovargiui ir vaisto toleravimą (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo).

Su sarkoidoze susijusio nuovargio gydymo schema pateikiama 5 pav.

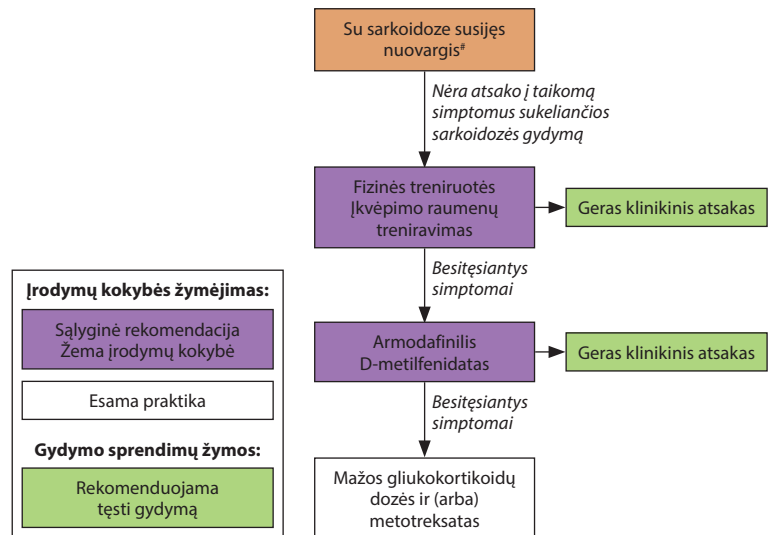
APIBENDRINIMAS

Sarkoidozė – tai kompleksinė sisteminė granulomatozinė liga, kuri gali pažeisti daugelį organų, tačiau dažniausiai pažeidžianti plaučius. Jos patogenezė siejama su genetiniu polinkiu ir lėtine imuninės sistemos disreguliacija, dėl kurios gali padidėti jautrumas aplinkos ir endogeniniams veiksniams bei išsivystyti pakitęs imu-



4 pav. Nervų sistemos sarkoidozės gydymo schema

* Infliksimabas ir adalimumabas paprastai skiriami kartu su antros eilės vaistais.



5 pav. Sarkoidozės sukulto nuovargio gydymo schema

* Kitos galimos nuovargio priežastys – cukrinis diabetas, skydliaukės funkcijos sutrikimai, neuroendokrininiai sutrikimai, miego apnėja, smulkiųjų nervinių skaidulų neuropatija, vitamino D stygius, kai nustatoma maža 1,25-dihidroksicholekalciferolio koncentracija, stazinis širdies nepakankamumas ir neurologinės ligos.

nis atsakas. Radiologiniai tyrimai yra svarbi sarkoidozės diagnostikos dalis. Diagnozei patvirtinti dažnai atliekama pažeisto organo biopsija. Bronchoskopijos būdu dažniausiai atliekama limfmazgių biopsija, kontroliuojama endobronchinio ultragarsu, o esant plaučių parenchimos pažeidimui – transbronchinė plaučių biopsija. Dėl įvairialypės klinikinės raiškos sarkoidozės diagnostika gali būti sudėtinga, todėl svarbu paneigti kitas ligas. Sarkoidozės eiga dažnai yra nenuspėjama, o daugeliui pacientų gydymo neprireikia. Gydymas turi būti individualizuojamas, atsižvelgiant į ligos sunkumą, organų pažeidimo riziką, gyvenimo kokybę ir galimą vaistų toksiškumą.

LITERATŪRA

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26–51.
2. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS clinical statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76(1):4–20.
3. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190146.
4. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2018;153(1):105–13.
5. Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701815.
6. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, Ruopp N, Pomann GM, Fortin T, et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2019;9(1):4061.
7. Baughman RP, Wells AU. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):497–504.
8. Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, Culver DA, Jeny F, Obi ON, et al. Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur Respir J*. 2026;67(2):2501324.
9. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, Moor CC, Vikse J, Bizymi N, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Ann Rheum Dis*. 2026;85(1):22–60.
10. Kable T, DuMontier S, Streiler C. Sarcoidosis: A Review of the guidelines and what's to come. *Mo Med*. 2024;121(5):373–8.
11. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JE, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16(2):149–73.
12. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(21):e1197–1216.
13. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1 2011;183(5):573–81.
14. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190145.
15. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(5):409–18.
16. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133(6):1426–35.
17. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary role of CMR to conventional screening in the diagnosis and prognosis of cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437–47.
18. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2017;34(4):280–2.
19. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079.
20. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet*. 1967;2(7515):526–8.
21. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(4):609–14.
22. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Chest*. 1999;116(2):424–31.
23. Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, Huang CT. Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a 5 year controlled follow-up. *NY State J Med*. 1987;87(9):496–9.
24. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002;121(1):24–31.
25. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51(3):238–47.
26. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17(1):60–6.
27. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(7):795–802.
28. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KE, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1296–307.
29. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W Jr, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23(3):201–8.
30. Park MK, Fontana JR, Babaali H, Gilbert-McClain LI, Stylianou M, Joo J, et al. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(2):121–31.
31. Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1571–6.
32. Zhou Y, Lower EE, Li H-P, Costea A, Attari M, Baughman RP. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. *Chest*. 2017;151(1):139–48.
33. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest*. 2012;141(6):154–62.