

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА Внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., ассистента кафедры Внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Мамаевой Марины Геннадьевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Минеевой Елены Сергеевны по теме: «Саркоидоз».

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	пол.
2. Наличие орфографических ошибок	пол.
3. Соответствие текста реферата его теме	пол.
4. Владение терминологией	пол.
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	пол.
6. Логичность доказательной базы	пол.
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	пол.
8. Круг использования известных научных источников	пол.
9. Умение сделать общий вывод	пол.

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Саркоидоз – неинфекционное системное воспалительное заболевание, при котором могут поражаться многие органы и системы (в частности легкие), характеризующееся образованием в поражённых тканях гранулем. Причина возникновения саркоидоза на сегодняшний момент остается невыясненной, ни одна из теорий и гипотез официально не подтверждена. Актуальность темы реферата неоспорима. Тема раскрыта в полном объеме, использованы современные литературные источники.

Дата:

31.01.19.

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат
ТЕМА: «Саркоидоз»

Выполнила: Ординатор 1-го года
Минеева Е.С.

Проверила: к.м.н., ассистент кафедры
внутренних болезней и иммунологии
с курсом ПО Мамаева М.Г.

Красноярск,
2019 г

Содержание:

- Определение;
- Эпидемиология;
- Этиология;
- Патоморфология;
- Иммунология;
- Классификация;
- Клиника и диагностика;
- Дифференциальная диагностика;
- Течение и прогноз;
- Лечение;
- Список литературы.

Определение

Саркоидоз – это системное заболевание, этиологический фактор которого полностью до настоящего времени не выяснен, характеризующееся развитием продуктивного воспаления с образованием в пораженных органах саркоидных гранул, нарушениями в иммунной системе организма, имеющее преимущественно хроническое волнообразное течение. Саркоидоз представляет собой один из интересных и активно изучаемых в настоящее время различными специалистами разделов патологии.

Первые сообщения о саркоидозе появились в дерматологии. Впервые саркоидоз был описан как заболевание кожи (папиллярный псориаз) Гетчинсоном (J. Hutchinson Be Великобритании) в 1869 г.

Шауманн (J. N. Schaumann) выявил общность различных изменений в органах, принадлежность к одному заболеванию.

В 1934г. на Международном съезде дерматологов в Страсбурге саркоидоз получил название болезнь Бенье Бека Шауманна.

В 1948г. в Вашингтоне было принято международное название – саркоидоз. С тех пор было много сделано в изучении заболевания. Однако и в настоящее время многие вопросы этиологии, патогенеза и лечения саркоидоза еще не решены.

Эпидемиология

Ранее саркоидоз считался редким заболеванием, однако, в настоящее время, в связи с улучшением возможностей для диагностики, усилением внимания врачей к этой проблеме, саркоидоз перестал быть редкостью. С одной стороны, показатели повышения заболеваемости следует объяснить лучшей выявляемостью саркоидоза с использованием современных, в основном рентгенологических, методов диагностики, с другой же – истинным ростом заболеваемости. Имеются определенные сложности с выявлением истинной заболеваемости саркоидозом, так как в большинстве стран отсутствует его обязательный учет. Большинство больных выявляется в результате рентгенофлюорографических осмотров, либо при обращении в лечебные учреждения. Интересен факт более высокой заболеваемости саркоидозом в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом.

В настоящее время средний показатель распространенности саркоидоза в мире составляет около 20 на 100 000 населения (от 10 до 40 в разных странах). Заболеваемость саркоидозом варьирует от 1 – 2 до 17 на 100 000 человек.

Все исследователи единодушно отмечают наиболее высокую заболеваемость лиц молодого возраста от 20 до 40 лет, в котором находится более 70 процентов заболевших. Дети и пожилые люди редко заболевают саркоидозом. В мировой практике были описаны несколько сотен детей с семейным саркоидозом. При этом чаще заболевали однойцевые близнецы. Часть авторов указывает на некоторое преобладание женщин среди заболевших саркоидозом.

Этиология

Несмотря на то, что саркоидоз известен более 100 лет, его этиология остается не выясненной. Существует ряд гипотез о причинах заболевания, но ни одна из них до сих пор не получила полного признания, а некоторые были полностью отвергнуты, как на пример, предложение о злокачественном новообразовании или о большом коллагенозе типа узелкового периартериита.

В настоящее время нет единой точки зрения на определенный этиологический фактор в развитии саркоидоза. Возможно, имеет место воздействие ряда различных факторов, которые приводят к возникновению целого комплекса иммунологических, морфологических нарушений в организме, ведущих к развитию клинических проявлений саркоидоза.

На современном уровне наших знаний следует сделать вывод, что саркоидоз представляет собой самостоятельное заболевание пока еще невыясненной этиологии. В литературе последних лет мало работ по этиологии саркоидоза.

Патоморфология

Основная морфологическая единица саркоидоза — саркоидная гранулема, характерными чертами которой является отсутствие экссудативного воспаления с перифокальной мононуклеарной зоной, состоящей из лимфобластов и лимфоцитов, макрофагов; отсутствие в центре гранулемы казеозного некроза; раннее развитие кольцевидного склероза с гиалинозом в зоне бластных клеток.

Центральная зона гранулемы образована эпителиоидными и гигантскими клетками, в том числе клетками Пирогова Лангханса, а также макрофагами, гистiocитами и лимфоцитами.

Периферическая зона состоит из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, плазматических клеток, свободно расположенных коллагеновых волокон, там же локализуются лимфатические и кровеносные сосуды.

Гранулемы располагаются обособленно, даже при их многочисленности довольно четко отграничены от окружающей ткани. Особенностью гранулемы является её однотипность независимо от органа, в котором она встречается. Основными клеточными элементами саркоидной гранулемы являются эпителиоидные клетки и макрофаги. Наряду с ними встречаются гигантские клетки типа клеток Пирогова Лангханса и клетки типа инородных тел. В цитоплазме гигантских клеток могут находиться включения — астероидные тельца, базофильные включения Шауманна. В центральных зонах гранулем могут встречаться зернистые эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз. В гранулеме происходит фибриноидное набухание соединительнотканых структур с их некробиозом без выпадения фибрина и без терминальной казеификации.

Характерно раннее развитие волокнистой соединительной ткани в гранулеме. Процесс фиброзирования начинается с появления аргирофильных

волокон, затем формируются быстро созревающие коллагеновые волокна и рано появляется гиалиноз. В этот период усиливается склероз в окружающей легочной ткани. Расширяются межальвеолярные перегородки, искривляются стенки альвеол, бронхов и кровеносных сосудов, изменяются интимные взаимоотношения между воздухом и кровью, необходимые для нормального газообмена.

Таким образом, основные различия между туберкулезным бугорком и саркоидозным заключаются в однородности структуры гранулемы, отсутствии казеозного некроза в центре, в наличии базофильных включений, астероидных телец, тенденции к распаду ткани пораженного органа, хотя при далеко зашедшем саркоидозе могут встречаться буллезные образования в легких. Для саркоидоза характерно более быстрое склерозирование гранулем. В то же время сходство между ними значительное, что и явилось одной из причин отождествления этиологического фактора при саркоидозе и туберкулезе.

Имеются три стадии развития саркоидной гранулемы, определяющие функциональные нарушения и связанные с течением болезни: гиперпластическая, гранулематозная и фиброногиалинозная.

Гранулемы при саркоидозе могут подвергаться самоизлечению, рассасыванию с полным восстановлением структуры органа, но чаще на их месте формируется участок гиалинизированного склероза. Склеротические процессы при саркоидозе возникают чрезвычайно рано. Прогрессирование их приводит к значительным нарушениям функции органа и развитию осложнений.

Патологический процесс может затрагивать любой орган. Чаще всего поражаются внутригрудные лимфатические узлы, легкие, реже другие органы. При этом клинически болезнь проявляется чаще в тех органах, функция которых нарушается вследствие накопления изменений, нарушающих строение достаточно большого количества структур, имеющих значение для нормального функционирования данного органа.

Чаще вовлекаются в процесс оба легких, где по ходу лимфатических путей, в периваскулярной и перибронхиальной ткани локализуются саркоидные гранулемы. Гранулемы могут локализоваться и в стенках бронхов. При слиянии формируются фокусы различного размера. Часто гранулемы локализуются в стенках мелких сосудов. При этом в кровеносных сосудах отмечаются явления аллергического васкулита. В дальнейшем по мере развития склероза может поражаться эластическая ткань альвеол и капилляры. Рубцово-фиброзные изменения могут быть очаговыми и диффузными. Процесс распространяется и на бронхи, возможно также их сдавление увеличенными лимфоузлами с нарушением бронхиальной проходимости, возникновением буллезной эмфиземы, реже ателектазов.

Массивное развитие фиброногиалиновых изменений, нарастающий пневмосклероз приводит к развитию легочного сердца и легочносердечной недостаточности.

ые изменения могут быть очаговыми и диффузными. Процесс распространяется и на бронхи, возможно также их сдавление увеличенными лимфоузлами с нарушением бронхиальной проходимости, возникновением буллезной эмфиземы, реже ателектазов. Массивное развитие фиброэпителиальных изменений, нарастающий пневмосклероз приводит к развитию легочного сердца и легочносердечной недостаточности.

Одновременно с легкими поражаются различные группы внутригрудных лимфатических узлов, которые увеличиваются за счет скопления в них множественных гранул. Поражение лимфоузлов обычно билатерально. Несколько реже подобные изменения возникают в периферических и мезентериальных лимфоузлах. Они, по данным различных авторов, возникают у 20-50 % всех больных саркоидозом. Чаще вовлекаются шейные и надключичные лимфоузлы. Они подвижны, безболезненны, кожа над ними не изменена.

Саркоидные гранулемы нередко обнаруживаются в печени и селезенке, в почках. Поражение почек может приводить к почечной недостаточности. Так, по данным Марти и соавт. (1988), а также ЦНИИ туберкулеза РАМН почечные проявления наблюдаются у 10% больных саркоидозом, а хроническая почечная недостаточность возникает менее чем у 1% пациентов.

Характерная для саркоидоза гиперкальциемия и гиперкальциурия могут быть причиной кальциноза почек, приводящего к так называемой кальциевой нефропатии. Изредка отмечается гранулематозный интерстициальный нефрит и гломерулонефрит. Почти у половины больных саркоидозом обнаруживаются поражения печени, однако в большинстве случаев клинические проявления нарушений ее функции отсутствуют.

Патологические изменения возникают в костях кистей и стоп в виде единичных или множественных округлых кист, иногда проявляясь диффузным остеопорозом, в суставах в форме артритов, синовитов. Частота поражения 18 %.

Кожа вовлекается в процесс гораздо реже легких и ВГЛУ, однако именно поражение кожи часто служит основной причиной обращения больных к врачу.

Поражения кожи отмечаются приблизительно в 10-15% случаев. Выявляются мелкоузелковая, крупноузелковая, а также атипичные формы саркоидоза кожи. Больные обращаются к врачу в связи с появлением папул, бляшек на коже, безболезненных опухолевидных образований в подкожной клетчатке (синдром Дарье – Руси) и инфильтратов на лице, спине, руках. Поражения глаз встречаются сравнительно редко (1 – 4%), однако, отдельные авторы приводят данные, свидетельствующие о более частом поражении. Возможно, играет роль регулярность и частота офтальмологического обследования, т. к. эта форма саркоидоза может протекать бессимптомно. При саркоидозе глаз чаще поражается сосудистая оболочка глаза, бывает иридоциклит, могут поражаться сетчатка, зрительный нерв.

Клинические признаки поражения саркоидозом нервной системы отмечаются у 1 – 8% больных, патоморфологические же, у умерших,

значительно чаще. Поражение центральной нервной системы протекает как подострый или хронический менингит или менингоэнцефалит. Гранулемы могут располагаться в самом веществе мозга, мягких мозговых оболочках. Процесс может носить диффузный характер, но возможна и опухолевидная форма. Имеются факты саркоидозного поражения гипоталамуса.

В последнее время уделяется большое внимание поражению сердца, которое обусловлено рядом причин – гранулематозным процессом, развитием легочного сердца вследствие гипертонии малого круга; токсическим влиянием, когда в миокарде развивается преимущественно дистрофические изменения. Наиболее частой причиной смерти больных саркоидозом миокарда является нарушение ритма сердца. Поражения сердца могут имитировать острый инфаркт миокарда, миокардит.

Нередко поражаются слюнные железы, селезенка. К редким случаям относится поражение желудка, гортани, матки и придатков, яичек, щитовидной железы. Отдельными авторами описывается саркоидозный гингивит (Hayter, Robertson, 1988).

В последние годы имеет место отрицательный, в определенной степени, патоморфоз саркоидоза, что проявляется увеличением количества больных диффузными, генерализованными, конгломеративными и инфильтративно-пневмоническими формами саркоидоза легких с более выраженной клиникой, частыми осложнениями, непереносимостью и неэффективностью гормональной терапии, более редкой спонтанной регрессией процесса.

По данным различных авторов смертность при саркоидозе колеблется от 1,7 до 7-10% случаев. Наиболее частой причиной смерти является прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, генерализация процесса с преобладающим поражением центральной нервной системы, печени, селезенки и почек с нарастающей функциональной недостаточностью, присоединение неспецифической инфекции на фоне дефицита иммунитета. Описаны единичные случаи смерти больных саркоидозом легких от кровотечений, обусловленных аспергилломами, развившимися на фоне саркоидного фиброза.

Иммунология

Иммунологические нарушения играют значительную роль в патогенезе саркоидоза и их изучение имеет важное значение в диагностике и оценке качества лечения. Имеющиеся данные позволяют предположить, что активный саркоидоз является результатом усиленного клеточного иммунного ответа на действие разных антигенов или аутоантигенов, при котором процесс активирования, пролиферации и индуцирования Т-лимфоцитов смещается в направлении действия Т-лимфоцитов-хелперов-индукторов. При этом Т-лимфоциты-хелперы-индукторы накапливаются в пораженных органах вместе с макрофагами, активированными выделяемыми Т-лимфоцитами медиаторами (лимфокинами).

Пролиферация Т-хелперов в очагах происходит с повышенной

скоростью и поддерживается спонтанным высвобождением интерлейкина-2, фактора роста Т-клеток, в то же время Т-клетки в крови находятся в покое. Число этих клеток в крови остается нормальным или несколько сниженным. Соотношение Т-лимфоцитов-хелперов индукторов и цитотоксических Т-клеток-супрессоров в пораженных органах может повышаться до 10 : 1, в то время, как в здоровых тканях или в крови больных этот показатель 2 : 1.

Таким образом, при саркоидозе имеет место дисбаланс в соотношении популяций Т-лимфоцитов, их функциональной активности, перераспределение Т-клеток – их мобилизация в пораженных органах. Имеются определенные изменения и в гуморальном звене иммунной системы.

В крови больных отмечается гиперглобулинемия чаще за счет Ig A и Ig G. Количество В-лимфоцитов может быть увеличено. При саркоидозе в периферической крови обнаруживаются комплексы антигенантител. Иммунные комплексы чаще выявляются при остром течении заболевания. Однако роль иммунных комплексов при саркоидозе не выяснена. В крови больных могут быть обнаружены антилимфоцитарные антитела, антитела к фрагментам человеческих иммуноглобулинов.

Изменяются при саркоидозе и факторы неспецифической защиты. В частности, в активную фазу болезни снижается общая активность комплемента; происходит ингибция синтеза его компонентов, имеются нарушения в содержании отдельных его компонентов.

При изучении параметров эндогенной интоксикации (молекулы средней и низкой массы) выявлено повышение уровня этих показателей и уменьшение коэффициента их элиминации при диссеминированных формах саркоидоза. Таким образом, многие патологические явления при саркоидозе являются отражением иммунологических сдвигов в организме.

При изучении показателей местного иммунитета в бронхоальвеолярном смыве выявляется клеточный иммунодефицит за счет снижения количества Т-хелперов, может быть снижена активность альвеолярных макрофагов.

Классификация саркоидоза

Классификация заболевания (клиническая). В настоящее время саркоидоз органов дыхания на основании результатов рентгенологического исследования грудной клетки разделяют на пять стадий (от 0 до IV).

Понятие стадий при саркоидозе органов дыхания довольно условно, переход заболевания последовательно из стадии в стадию наблюдается нечасто. Стадия 0 свидетельствует только об отсутствии рентгенологических признаков поражения лёгких и внутригрудных лимфатических узлов, но не исключает саркоидоз другой локализации. В связи с этим правильнее выделять клинко-рентгенологические формы саркоидоза: саркоидоз ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ и лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов, генерализованный и экстраторакальный саркоидоз.

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	50%
СТАДИЯ II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром.	20%

Для описания течения заболевания используют понятия активной фазы (прогрессирования), фазы регрессии (спонтанной или под влиянием лечения) и фазы стабилизации (стационарной фазы).

В качестве осложнений описывают стенозы бронхов, ателектазы, лёгочную и лёгочно-сердечную недостаточность.

Как исход процесса рассматривают пневмосклероз, эмфизему лёгких, в т.ч. буллезную, фиброзные изменения корней.

Для характеристики течения заболевания используют понятие о прогрессирующем, стационарном (стабильном) и рецидивирующем саркоидозе. Предоставленный естественному течению саркоидоз может регрессировать, сохраняться стационарным, прогрессировать в пределах исходной стадии (формы) или с переходом в следующую стадию или с генерализацией, протекать волнообразно.

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза:

1. По локализации:
 - а. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений;
 - б. С преобладанием внелёгочных поражений ;
 - с. Генерализованный .
2. По особенностям течения:
 - а. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.);
 - б. С изначально хроническим течением;
 - с. Рецидив;
 - д. Саркоидоз детей в возрасте до 6 лет. е. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами.

Клиника и диагностика

Наиболее ярко своё состояние описывают пациенты с острым началом саркоидоза — синдромом Лёфгрена, который легко распознаётся на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита

с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонней лимфаденопатии корней лёгких, хорошо видимой на прямой и боковой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, а также с «увеопаротидной лихорадкой» — синдромом Хеерфордта-Вальденстрёма.

Слабость. Частота усталости, утомляемости, снижения толерантности к физическим и психоэмоциональным нагрузкам варьирует от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов.

Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и не всегда чётко объяснимыми симптомами. Боль в груди при саркоидозе не имеет прямой связи с характером и объёмом изменений, выявляемых даже на ВРКТ. Больные нередко в течение всего активного периода болезни отмечают дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков.

Одышка может иметь различные причины — лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких. При детализации жалобы больной обычно характеризует одышку как чувство нехватки воздуха, а врач должен уточнить её инспираторный, экспираторный или смешанный характер.

Кашель при саркоидозе обычно сухой. При увеличении внутригрудных лимфатических узлов он может быть обусловлен синдромом сдавления либо раздражением нервных окончаний, реже — следствием саркоидоза бронхов. В то же время на поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко — следствием поражения плевры. Следует помнить, что вследствие сдавления и деформации бронхов, тракционных бронхоэктазов (при стадии IV) кашель может отражать присоединение неспецифического воспалительного процесса.

Лихорадка характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström) — «увеопаротидной лихорадки», когда у больного наряду с лихорадкой есть увеличение околоушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом). Частота лихорадки при саркоидозе варьирует от 20% до 60%.

Суставной синдром наиболее ярко выражен при синдроме Лёфгрена, но может встречаться и как самостоятельный синдром. Боль и опухание могут быть в голеностопных суставах, в пальцах рук и ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике. Суставной синдром разделяют на острый, который может проходить без последствий, и хронический — приводящий к деформации суставов.

Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения — могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного

офтальмологического обследования и активного лечения.

Жалоб на дискомфорт в области сердца, неприятные ощущения, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, что является одним из самых серьёзных проявлений этого заболевания, способным привести к внезапной сердечной смерти. По клиническим проявлениям саркоидоза сердечно-сосудистой системы выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Описаны также инфарктоподобный и миокардитический варианты течения саркоидоза сердца. Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии.

Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, зачастую быстро спонтанно регрессирующий, что принято считать признаком благоприятного прогноза. Церебральные нарушения проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза, поскольку нейросаркоидоз может достаточно долго протекать бессимптомно. Жалобы неспецифичны: чувство тяжести в затылочной области, снижение памяти на текущие события, когнитивные расстройства, нарастающие со временем головные боли, менингеальные симптомы без повышения температуры тела, умеренные парезы конечностей. При саркоидозе с «объёмным» поражением головного мозга развиваются эпилептиформные припадки, изменения психики. Отмечены случаи сходного с инсультом началом с последующим выраженным неврологическим дефицитом. Объем неврологического поражения определяется гибелью нервных клеток и разрушением межнейронных связей между выжившими нейронами.

Осмотр является важнейшим аспектом диагностики саркоидоза, поскольку кожа поражается довольно часто и её биопсия технически легко осуществима.

Специфичны для саркоидоза узлы, бляшки, макулопапулёзные изменения, lupus pernio («ознобленная волчанка»), «саркоидоз в рубце». Проявления саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.). Выявление кожных изменений и гистологическое их исследование позволяют иногда избежать эндоскопических или хирургических диагностических вмешательств.

Узловатая эритема является важным, но неспецифическим признаком, её биопсия не имеет диагностического значения, поскольку морфологическим её субстратом является неспецифический васкулит.

Выявление увеличенных слюнных желёз (паротита) имеет большое клиническое значение для всех пациентов, но особенно — при саркоидозе у детей младшего возраста, у которых может не быть внутригрудных проявлений.

Физикальное обследование может не выявлять лёгочной патологии

даже при выраженных изменениях на рентгенограммах органов грудной клетки. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда — довольно болезненные). При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20% больных саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные клинические признаки дыхательной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии.

Рентгенологическая диагностика. Рентгенологическая картина саркоидоза

ВГЛУ характеризуется расширением, деформацией тени корней легких и средостения за счет увеличения лимфоузлов. Это увеличение имеет преимущественно двухсторонний характер, крайне редко оно может быть односторонним. Как правило, поражаются бронхопульмональные лимфоузлы, степень увеличения которых обычно больше, чем медиастинальных. Тени лимфоузлов имеют вид крупных полициклических конгломератов, но могут дифференцироваться и отдельные увеличенные лимфоузлы. На обзорных рентгенограммах и срединных томограммах определяется расширение и удлинение теней легочных корней. Характерным для саркоидоза является отсутствие признаков слияния лимфоузлов. Часто наблюдается изменение хода и направления бронхов, увеличение углов их деления. Наряду с увеличением лимфатических узлов нередко отмечается поражение плевры, наиболее постоянно междолевой, которая отображается в виде тонкой тени, суживающейся от правого корня к периферии.

Увеличение ВГЛУ изредка может привести к развитию бронхостенотического синдрома и появлению изменений в легких характерных для гиповентиляционных нарушений. При лечении обычно наблюдается рассасывание поражения в лимфоузлах и восстановление пневматизации легочной ткани. При длительном хроническом течении рентгенологически определяются симптомы фиброза корней легких и междолевой плевры в виде её уплотнения, деформации и смещения. На томограммах выявляются тени несколько увеличенных и уплотненных лимфоузлов.

Рентгенологическая картина одновременного поражения легких и ВГЛУ характеризуется большим разнообразием. В активной фазе наблюдается симметричная диссеминация в легких, наиболее выраженная в средних и нижних отделах легких, иногда тотальная. В ряде случаев диссеминация в легких имеет односторонний характер. Очаги диссеминации могут быть разной величины. Чаще диссеминация носит мелкоочаговый характер, в редких случаях изменения в легких представлены крупными

очагами округлой формы, рассеянными по всем легочным полям. Вместе с тем могут иметь место уплотнения, имеющие инфильтративный или смешанный индуративно-инфильтративный характер. Чаще они определяются в нижних и средних отделах легких, причем прикорневые отделы обычно более изменены, чем периферические. Верхушечные отделы часто имеют повышенную прозрачность. В ряде случаев справа изменения более выражены, чем слева. Помимо диссеминации, в легких определяется симметричное увеличение ВГЛУ, часто не только корневых, но и внутрилегочных.

При динамическом рентгенологическом исследовании больных активным саркоидозом ВГЛУ и легких примерно через 34 месяца лечения отмечается уменьшение размеров лимфоузлов корней и средостения, уменьшение и уплотнение интерстициальных изменений в легочной ткани и плевре. Тени изменений могут приобретать четкость очертаний, рассасываться и исчезать, легочной рисунок нормализуется. Вместе с тем, при не полном рассасывании, обнаруживаются участки выраженного пневмофиброза, а в верхних отделах определяются эмфизематозно-дистрофические изменения.

При хроническом течении саркоидоза в легких наряду с очаговыми образованиями различной величины определяются и выраженные индуративные изменения. У 30% больных саркоидозом во ВГЛУ отмечаются кальцинаты, при этом они чаще имеют множественную локализацию. Изолированное поражение легких саркоидозом наблюдается нечасто. При этой форме саркоидоза имеются особенности рентгенологической картины, обусловленные локализацией очагово-интерстициальных изменений преимущественно в верхних и средних отделах, более густо расположены они в наружных отделах легочной ткани.

В отдаленные сроки после клинического излечения саркоидоза органов дыхания при рентгенологическом исследовании в легких выявляются остаточные изменения в виде пневмофиброза различной степени выраженности, полостных образований по типу буллезных.

Лабораторная диагностика.

Изменения в крови связаны не столько с распространенностью внутригрудного процесса, сколько с его активностью. В крови может выявляться анемия, лейкопения, лимфопения, моноцитоз, повышение СОЭ, чаще при остром течении. Реже встречаются при саркоидозе лимфоцитоз и сдвиг нейтрофилов влево.

При биохимическом исследовании можно выявить повышение фибриногена, β липопротеидов, серотонина, уровня ангиотензинпревращающего фермента, С реактивного белка, увеличение содержания сиаловых кислот, у 2/3 больных умеренную диспротеинемию (гипоальбуминемия, гипер γ и α 1глобулинемия). У 15-20% больных отмечается повышение уровня кальция в крови и его выделение с мочой.

При активном саркоидозе органов дыхания происходит значительная

активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с высокой степенью повышения его продуктов. Одновременно отмечаются нарушения антиоксидантной системы защиты (АОС) организма. Динамика показателей ПОЛАОС изменяется параллельно с динамикой клинико-рентгенологических проявлений заболевания.

Имеются работы по исследованию показателей хемилюминесценции легочных макрофагов в качестве критериев активности процесса при саркоидозе. Показатель времени возникновения максимума индуцированной хемилюминесценции альвеолярных макрофагов в ответ на стимуляцию микобактериями штамма БЦЖ является информативным при проведении дифференциальной диагностики между активным туберкулезом и активным саркоидозом.

У большинства больных саркоидозом отмечается туберкулиновая анергия (от 56,9 до 89,8%), отражающая нарушения клеточного иммунитета. Отрицательная туберкулиновая проба чаще отмечается при саркоидозе с поражением легких.

Антиген Квейма, получаемый из пораженной саркоидозом селезенки, является в настоящее время практически единственным антигеном, введение которого индуцирует иммунологические реакции у больных саркоидозом.

Частота этих реакций при активном саркоидозе колеблется от 60 до 70%. Тем не менее, учитывая то, что тест Квейма бывает положительным и при других лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях, таких, как лимфогранулематоз, ревматоидный артрит, рядом авторов сделан вывод о том, что тест Квейма является селективным для саркоидоза, а не специфическим. При этом основным критерием положительного теста Квейма является характерная гистологическая картина биопсии из места реакции. Проба Квейма, при которой обследуемому внутрикожно вводят гомогенат ткани пораженного лимфоузла или селезенки больного саркоидозом и через месяц проводят гистологическое исследование участка кожи с места введения с целью обнаружения саркоидозных гранул, в клинической практике используется очень редко в связи с ее длительностью, сложностью и опасностью переноса различных инфекций. Ее информативность не превышает 60-70%. По данным ЦНИИ туберкулеза РАМН информативность пробы Квейма составила 48%.

При фибробронхоскопии (ФБС) у 70-80% больных саркоидозом могут обнаруживаться различные изменения. В связи с компрессией бронхов увеличенными лимфоузлами имеет место расширение шпор трахеи и бронхов, сужение и деформация просветов бронхов, выбухание стенки бронхов в просвет, «саркоидозные эктазии» – расширение, извитость, утолщение сосудов в виде сети, либо отдельных сплетений «паучки, звездочки». У 30-40% больных встречается неспецифический эндобронхит, как правило двусторонний, диффузный, катаральный. Сравнительно редко (у 7-15% больных) выявляются единичные или множественные бугорки, бляшки, грануляции, при цитологическом и гистологическом исследовании которых иногда удается обнаружить элементы саркоидозной гранулемы.

При морфологическом исследовании бронхов определялись различные гранулемы: типичные саркоидные и многочисленные лимфоидноклеточные скопления или гранулемы, состоящие из единичных эпителиоидных клеток, окруженных множеством лимфоцитов.

При исследовании бронхоальвеолярного смыва (БАС) отмечается значительное повышение лимфоцитов (в среднем до 34%), иногда оно достигает 60-72%. Увеличивается содержание нейтрофилов (в среднем до 20%) при уменьшении содержания альвеолярных макрофагов до 20-40%, особенно при хроническом течении легочной формы и рецидиве саркоидоза. В норме среди клеток в БАС преобладают альвеолярные макрофаги, составляющие до 90 – 92%, нейтрофилов – 4-5%, лимфоцитов – 2 – 4%. У здоровых курильщиков содержание нейтрофилов повышается. При иммунологическом исследовании БАС на нарушения показателей клеточного иммунитета выражены нередко больше, чем в крови: снижается количество Т лимфоцитов CD3, CD4, повышается число CD8, CD19, снижается иммунорегуляторный индекс, уменьшается процент жизнеспособности макрофагов.

Немаловажную, порой решающую, роль в верификации саркоидоза играют биопсийные методы исследования – трансбронхиальная внутрилегочная биопсия (информативность 40-90%), медиастиноскопия (информативность до 90%), трансбронхиальная биопсия ВГЛУ (информативность 40-90%), видеоторакоскопия (информативность до 90%), биопсия бронхов (информативность 15-60%), биопсия периферических лимфоузлов, кожи, печени, селезенки и других, вовлеченных в патологический процесс органов. Обнаружение в биопсийном материале элементов саркоидозного поражения позволяет правильно и своевременно поставить диагноз.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить нарушения различной степени у значительной части больных саркоидозом органов дыхания. Они носят разно образный характер и заключаются в нарушении бронхиальной проходимости, увеличении сопротивления бронхов воздушному потоку, изменениях эластических свойств легочной ткани. Нарушения обструктивного характера чаще встречались у больных при остром течении с активным саркоидозом, рестриктивного – при хроническом рецидивирующем течении заболевания. По результатам регистрации кривой поток-объем форсированного выдоха нарушения проходимости мелких бронхов выявлены у 66,5% больных саркоидозом легких и ВГЛУ, что с большей вероятностью могло обуславливать рецидивирующее течение заболевания.

В течение двух последних десятилетий было предложено пять технологий, которые полезны в оценке протяженности и тяжести гранулематозного воспаления и фиброза. Это ангиотензинпревращающий фермент сыворотки крови (АПФ), сканирование с галлием 67, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с

фтордезоксиглюкозой.

С целью подтверждения активности саркоидоза, уточнения распространенности патологического процесса проводят сцинтиграфию легких с исследованием накопления цитрата галлия ⁶⁷ активированными макрофагальными элементами в пораженных органах. При активной фазе наблюдается гиперфиксация цитрата галлия ⁶⁷ в органах, где скапливаются гранулемы. При неактивной фазе цитрат галлия ⁶⁷ не фиксируется ни в легочной ткани, ни в ВГЛУ. Радионуклидная диагностика может использоваться для оценки эффективности лечения, поскольку позволяет объективно оценивать показатели микроциркуляции в легких.

Дифференциальная диагностика

Саркоидоз относится к группе гранулематозных болезней. К этой группе причисляют около 70 нозологических форм, проявляющихся разными клиническими синдромами и вариантами течения. Как правило, гранулематозные заболевания, в силу общности их патоморфологических изменений, имеют схожую клинико-рентгенологическую картину и лабораторные изменения, что затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику. Системный характер саркоидоза определяет многообразие клинических проявлений заболевания. Отсутствие четкой клинической картины, а также сходство клинико-рентгенологических проявлений и неспецифичность лабораторных тестов создают немалые трудности в постановке диагноза саркоидоза. Даже стандартное морфологическое исследование не всегда позволяет вынести окончательное решение о диагнозе. По данным ряда авторов, удельный вес ошибок при морфологическом исследовании может достигать 10%.

Дифференциальную диагностику саркоидоза ВГЛУ следует проводить с туберкулезным лимфаденитом, лимфогранулематозом, лимфосаркомой, центральным раком легкого и метастатическими поражениями ВГЛУ, токсоплазмозом, бруцеллезом.

Саркоидоз легких надо дифференцировать от заболеваний, дающих схожую рентгенологическую картину легочных диссеминаций. Таких заболеваний и синдромов насчитывают около 150. Из них наиболее часто встречаются: диссеминированный туберкулез легких, двухсторонняя мелкоочаговая пневмония, коллагенозы (системная красная волчанка, узелковый периартериит), альвеолиты, в т. ч. синдром Хамена-Арча, экзогенный аллергический альвеолит, лекарственные поражения легких, карциноматоз, изменения в легких вследствие застоя, пневмокониозы, микобактериозы, пневмомикозы (кандидомикоз, бластомикоз), пневмоцистные пневмонии и т. д.

Саркоидоз глаза дифференцируют с иридоциклитами туберкулезной или герпетической этиологии. В дифференциальный ряд при саркоидозе кожи входят туберкулез кожи, кольцевидная гранулема, лимфоцитома кожи, красный плоский лишай, красные угри.

Течение и прогноз саркоидоза

Течение и прогноз саркоидоза неплохо коррелируют с вариантом начала и объёмом поражения. Особенностью саркоидоза является возможность наступления спонтанной регрессии у некоторой части больных.

Острое начало с лимфаденопатией корней лёгких, узловой эритемой и увеитом предвещает обычно благоприятное течение и, нередко, спонтанную ремиссию, тогда как за незаметным началом может последовать развитие прогрессирующего фиброза с диффузной инфильтрацией лёгких, гепатоспленомегалией, поражением кожи и образованием костных кист. Для оценки естественного течения лёгочного саркоидоза пациент должен быть выявлен и находиться под наблюдением без какого-либо лечения в течение долгого времени до тех пор, пока на ранних стадиях заболевания состояние стабильно. По данным разных авторов спонтанная регрессия может отмечаться в 20% 50% случаев.

При всех клинических формах саркоидоза к неблагоприятным в отношении прогрессирования признакам относились генерализованный процесс, инфильтративно пневмонические изменения в легких, лимфопения, палочкоядерный сдвиг, повышение фибриногена и кальция крови, гипоальбуминемия, повышение гаммаглобулинов выше 25%, обнаружение зернистых форм микобактерий в крови, мокроте и бронхо-альвеолярном смыве. Вероятность спонтанной регрессии ниже при стенозах и деформации просветов бронхов, саркоидных поражениях слизистой бронхов.

Для оценки отдаленного прогноза в течении саркоидоза имеют значение следующие показатели:

- возраст: чаще благоприятный исход с минимальными остаточными изменениями, наблюдается у лиц, заболевших в возрасте 20-40 лет;
- изменения гематологических показателей: отмечено, что у больных со стойкой лейкопенией и лимфопенией в два раза чаще наблюдался переход в хронические формы болезни, чем у пациентов, не имеющих подобных отклонений в гемограмме;
- синдром Лефгрена, т. е. острое начало болезни. Отмечается более благоприятное течение болезни у таких лиц;
- своевременность выявления процесса, степень вовлечения в процесс легочной ткани при выявлении, а также наличие внелегочных поражений;
- назначение лечения: прогрессирование процесса, рецидивы и остаточные изменения в 3 раза чаще отмечаются у нелеченных больных.

Определенное значение имеют, по-видимому, психологические стрессы, неблагоприятные условия жизни, сопутствующие и часто возникающие воспалительные заболевания бронхов и легких (бронхиты, пневмонии), гиперинсоляция. Пациентам с саркоидозом следует избегать длительного пребывания на солнце.

Саркоидоз нечасто является причиной стойкой утраты трудоспособности.

Чаще всего инвалидность связана с легочносердечной недостаточностью, развитием легочного сердца вследствие длительно

протекавшего саркоидозного процесса.

Летальный исход при саркоидозе наступает сравнительно редко – от 0,7 до 710% случаев. Основными причинами его являются легочносердечная недостаточность, генерализация саркоидозного процесса, особенно при вовлечении ЦНС и сердца, присоединение неспецифической инфекции.

Лечение

В настоящее время в лечении саркоидоза имеется несколько равноценных по эффективности схем. При их назначении необходимо учитывать степень распространенности и активность саркоидоза, характер проводимого ранее лечения, а также учитывать риск возникновения побочных эффектов и возможность обострения имеющихся фоновых заболеваний. Лечение должно быть комплексным. В лечении саркоидоза применяют: кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, пентоксифиллин, цито статики (метотрексат, азатиоприн), антималярийные препараты: хлорохин (делагил), гид роксихлорохин (плаквенил), иммуносупрессоры (циклоsporин), иммуномодулирующие средства, антиоксидантные препараты, физиотерапевтические методы, плазмаферез, разгрузочно-диетическую терапию и ряд других методов.

Основной метод лечения – назначение глюкокортикоидов. Показаниями для их назначения являются:

- саркоидоз ВГЛУ с острым началом (синдром Лефгрена);
- саркоидоз ВГЛУ и легких при наличии выраженных клинических симптомов, на рушениях функции внешнего дыхания;
- саркоидоз органов дыхания и ВГЛУ в сочетании с внелегочными поражениями;
- обострения и рецидивы саркоидоза с выраженными клинико рентгенологическими и функциональными нарушениями;
- нарушения зрения;
- гиперкальциемия более 13 мг%;
- нарушения ритма сердца;
- нейропатии.

Лечение преднизолоном начинают с 2540 мг/сут. Суточную дозу принимают с учетом естественного ритма выделения глюкокортикоидов в организме, т. е. в утренний и обеденный прием. Повышенные дозы в 6080 мг в сутки нужны для контроля над тяжелыми офтальмологическими, неврологическими, миокардиальными изменениями и злокачественной гиперкальциемии. Некоторые авторы рекомендуют принимать гормоны через день. При этом меньше угнетается функция надпочечников и лучше переносится лечение. Уменьшение дозы глюкокортикоидов зависит от исходного характера процесса, его распространенности, а также от эффективности проводимого лечения.

Первый рентгеноконтроль следует проводить через 1 – 2 месяца, лучше через месяц. При заметном положительном эффекте, но не ранее, чем через 2

месяца дозу гормонов снижают на 5 мг каждые 2 недели, или на 2,5 мг в неделю. Повторные рентгенологические исследования проводят через два, затем через 3 – 4 месяца. Их результаты позволяют корректировать схему назначения гормонов. Общая курсовая доза гормонов может составлять от 1600 до 2400 мг. Лечение, в зависимости от быстроты и полноты полученного эффекта, должно длиться не менее 6 месяцев, при необходимости до года.

В комплексную схему лечения включают делагил или его аналог плаквенил по 0,5 – 0,75г в сутки в течение 5 7 месяцев, который уменьшает потребность тканей в кислоте, тормозит развитие грануляционной ткани, является «малым» иммуномодулятором. Делагил может назначаться в качестве основного препарата без применения глюкокортикоидов при саркоидозе ВГЛУ с умеренным увеличением лимфоузлов с нерезко выраженными клиническими проявлениями, либо при их отсутствии; при саркоидозе легких – в случае немногочисленных очагов и наличии относительных противопоказаний к применению глюкокортикоидов, например, избыточной массы тела, артериальной гипертензии; в случае возникновения некупируемых побочных реакций на глюкокортикоиды.

В течение всего периода лечения показаны антиоксиданты: витамин Е по 0,2г 3 раза в сутки; тиосульфат натрия 0,5г 3 раза в сутки или 20% раствор по 10мл в вену – 2030 инъекций; витамин С по 200 мг 23 раза в сутки; витамин А 33000 МЕ 23 раза в сутки. Удобен для применения препарат «Аевит» в капсулах, в который входят витамины А (100000 МЕ) и Е (100мг).

С десенсибилизирующей и стимулирующей функцию коры надпочечников целью назначают этимизол по 0,1г 2 раза в день в течение 2 месяцев. При рецидивирующем течении саркоидоза, у больных с плохой переносимостью гормонов, а также с сопутствующими заболеваниями, при которых глюкокортикоиды противопоказаны, может использоваться плазмаферез – 2 5 процедур с 5 8–дневным интервалом. При активном саркоидозе с наличием выраженных проявлений альвеолита применяют лимфоцитаферез с экстракорпоральной медикаментозной модификацией лимфоцитов.

Возможно использование физиопроцедур: ультразвук гидрокортизона на грудную клетку, ионофорез новокаина и алое на межлопаточное пространство. Электрофорез аскорбиновой кислоты на область надпочечников – 15 – 20 процедур рекомендуется применять для стимуляции функции коры надпочечников. С иммуномодулирующей целью применяются препараты тимуса (тималин 10мг – 8 10 инъекций, тактивин).

Применяют КВЧ-терапию на область вилочковой железы. Эффективно сочетание её с пониженными дозами глюкокортикоидов (15 мг/сут.).

Больным с острым началом заболевания и нарушениями микроциркуляции назначают ангиопротекторы.

Список литературы

1. Ашихмина А. А., Чарый А. М. Поражение митрального клапана при генерализованном саркоидозе // Пробл. туберкулеза. – 1998. № 2. – С. 5556.
2. Араблинская Н.Е., Борисов С.Е., Грачева М.П., Купавцева Е.А. Свободно радикальные процессы в фагоцитирующих клетках легких в диагностике гранулематозных заболеваний // Пробл. туберкулеза и болезней легких — 2006. — № 12 — С.49–54.
3. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов) // Пробл. туберкулеза — 2003. — № 6. — С.51–64.
4. Визель А. А. и соавт. Особенности состояния кардиореспираторной системы у больных внутригрудным саркоидозом // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. № 2. – С. 3538.
5. Владимирова Е. Б., Романов В. В., Шмелев Е. И. Системные проявления саркоидоза // Пробл. туберкулеза и болезней легких . – 2006. № 10. – С. 3639.
6. Колосовская В. П., Адамович Н. П. Опыт организации диспансерного наблюдения больных саркоидозом в Москве // Пробл. туберкулеза. 2000. №1. – С.79.
7. Озерова Л. В. 30летний опыт наблюдения за больными с неспецифической патологией органов дыхания // Пробл. туберкулеза и болезней легких . – 2006. № 10. С.3136.
8. Пауков В. С. и соавт. Вирусные включения в эпителиоидных клетках саркоидной гранулемы // Пробл. туберкулеза и болезней легких. № 5. — 2004. — С. 79.

