

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОИДОЗА

М. Лебедева, кандидат медицинских наук,
Е. Попова, доктор медицинских наук,
А. Пономарев, кандидат медицинских наук,
Д. Кирдаков, В. Фомин, доктор медицинских наук
I МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: marinaamica@mail.ru

На основании полученных результатов очерчен спектр клинических признаков, определяющих риск неблагоприятного прогноза саркоидоза легких хронического течения. Рассматриваются клинические проявления внелегочных признаков саркоидоза и их частота.

Ключевые слова: саркоидоз легких, внелегочные проявления саркоидоза.

История изучения саркоидоза насчитывает более 100 лет. Вместе с тем саркоидоз по-прежнему остается сложной проблемой из-за многообразия клинических проявлений заболевания, затрудняющих его своевременную диагностику. Актуальность изучения особенностей течения и прогноза болезни обусловлена увеличивающейся в последние годы распространенностью заболевания в мире, высокой частотой хронизации, а также наличием внелегочных его проявлений, ряд которых (прежде всего поражение почек, сердца, печени) определяют прогноз течения саркоидоза [1–3].

Целью нашего исследования было изучение спектра и частоты внелегочных проявлений саркоидоза.

Обследованы 380 больных системным саркоидозом. У 210 пациентов диагноз установлен морфологически, у 170 – с помощью компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. У 174 (45,8%) больных диагностированы внелегочные проявления заболевания. Пациенты с хроническим течением саркоидоза и внелегочными проявлениями были разделены на группы с учетом стадии процесса: обострение и ремиссия. Проведены общее клиническое обследование и повторные КТ органов грудной клетки; оценивали в динамике биохимические показатели функций печени, почек, в частности определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при пробе Реберга. Выполнена биопсия кожи (у 52 пациентов), почек (у 2), печени (у 9). У 90 больных изучали функциональное состояние миокарда с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ) и проводили суточное мониторирование ЭКГ, у 32 пациентов осуществлена перфузионная компьютерная томосцинтиграфия миокарда с технецием. Для оценки степени активности саркоидного процесса определяли концентрацию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) в сыворотке крови. Всем больным, в том числе прошедшим морфологические исследования, проведены анализы, подтвердившие отсутствие лабораторных маркеров вирусных инфекций.

Выделение в течении хронического саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов стадий активности и ремиссии (табл. 1) при обследовании пациентов с саркоидозом

дозом апробировано нами ранее [1, 9]. У 45,8% обследованных были диагностированы внелегочные проявления, в том числе у 20% из них – сочетание нескольких (до 4).

Наиболее частыми внелегочными проявлениями в стадии обострения были кожные изменения (у 58%), в том числе в виде узловой эритемы – у 73% всех пациентов с вовлечением кожи (рис. 1) или специфических гранулематозных саркоидных поражений (у 27%), верифицированных при биопсии кожи (макулопапулезные высыпания, ознобленная волчанка, феномен «оживших рубцов», подкожный саркоид Дарье–Русси). Поражения кожи в период ремиссии заболевания регистрировали достоверно реже (см. табл. 1).

Поражение почек отмечено у 46,9% больных в активной фазе; достоверно реже оно встречалось вне обострения (у 11,8% больных), однако было самым частым внелегочным проявлением в период ремиссии. Поражение почек при саркоидозе легких хронического течения характеризовалось прежде всего тубулоинтерстициальными изменениями: умеренным мочевым синдромом (протеинурия – от 0,05 до 1,2 г/сут; в среднем $0,71 \pm 0,037$ г/сут), различными канальцевыми дисфункциями (глюкозурия, нарушение ацидификации мочи), стойкой статистически значимой депрессией максимальной относительной плотности мочи, у 3 – умеренной эритроцитурией. У 37 больных с вовлечением почек при суточном мониторировании АД выявлена I–II степень

Таблица 1
**Частота внелегочных проявлений
при саркоидозе легких хронического течения**

| Локализация | Обострение (n=81) | Ремиссия (n=93) |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------|
| Кожа | 47 (58,0) | 5 (5,9) |
| Почки | 38 (46,9) | 10 (11,8) |
| Печень в т. ч. «сухой» синдром | 31 (38,3) 4 (4,9) | 4 (4,7) 1 (1,1) |
| Сердце | 20 (24,7) | 1 (1,1) |
| Селезенка | 18 (22,2) | 1 (1,2) |
| Орган зрения | 10 (12,3) | 3 (3,5) |
| Нервная система | 5,3 (6,5) | 1,5 (1,6) |

Примечание. В скобках указан процент; во всех случаях $p < 0,001$.



Рис. 1. Мелкоузелковый саркоидоз кожи

артериальной гипертензии, у 11 больных отмечено нарушение циркадности АД в течение суток с преобладанием повышенного уровня систолического и диастолического АД в ночные часы (night-nondipper). У 3 больных выявлено сочетание тубулоинтерстициального нефрита с кальциевым нефролитиазом.

У 44 (91,6%) пациентов с поражением почек регистрировали изменение СКФ при нормальных показателях креатинина сыворотки крови. В стадии обострения саркоидоза у 17 пациентов установлено повышение СКФ до 131–165 мл/мин (в среднем – 149,5 мл/мин) и у 21 – умеренное снижение – до 70–60 мл/мин (в среднем – 64,0 мл/мин). Нормализация СКФ зарегистрирована у всех больных с гиперфилтрацией в результате купирования активности саркоидоза, а у 12 пациентов – с гипофилтрацией. У 1 больного при морфологическом исследовании выявлен специфический гранулематозный саркоидный интерстициальный нефрит с наличием типичной для саркоидоза «штампованной» гранулемы. У 1 больного диагностирован редкий вариант поражения почек – АА-амилоидоз, верифицированный с помощью биопсии почки и клинически протекавший с умеренно выраженным нефротическим синдромом при сохранной функции почек. Нами найдены единичные описания АА-амилоидоза при саркоидозе легких хронического течения (Gobel U. и соавт., 2001; Labaye J. и соавт., 2003).

Поражение печени (у 38,3%), представленное в основном гепатомегалией и умеренно выраженными синдромами цитолита и холестаза (не более двукратного повышения активности ферментов печени – аланин- и аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы), выраженность которых уменьшалась после назначения иммуносупрессивной терапии, в стадии ремиссии отмечено только у 4,7% больных. «Сухой» синдром констатировали у 4 больных в фазе обострения и у 1 – в стадии ремиссии. При морфологическом исследовании подтвержден гранулематозный гепатит с преимущественной локализацией гра-

нулем в портальных трактах, центральный некроз были выражены минимально. Формирования цирроза печени не отмечено. Клинических признаков портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности ни разу не зарегистрировано, что совпадает с данными других исследователей [4]. Вовлечение селезенки в виде незначительной спленомегалии выявлено у 22,2% больных в период обострения и у 1,2% – в стадии ремиссии, кардиальные проявления – соответственно у 24,7 и 1,1% пациентов.

Вовлечение сердца клинически проявлялось нарушением ритма и проводимости. Всем пациентам проведена перфузионная томосцинтиграфия миокарда с технецием (у 10 – в динамике). У 18 (90%) пациентов тип накопления изотопа, в том числе при нагрузочных пробах, соответствовал инфильтративным изменениям в миокарде, описанным при саркоидозе [5].

У всех больных с поражением сердца констатирована кардиалгия; из нарушений ритма – наджелудочковая экстрасистолия (у 16), желудочковая экстрасистолия и тахикардия (у 4). Аргументом в пользу саркоидного генеза поражения сердца мы считали уменьшение у всех обследованных выраженности и частоты кардиальных проявлений, снижение объема накопления изотопа в сердце после курса иммуносупрессивной терапии, в том числе с назначением сверхвысоких доз кортикостероидов.

Поражение органа зрения встречалось нечасто, в том числе в период обострения саркоидоза (12,3%), и клинически проявлялось увеитом, сухим кератоконъюнктивитом. В период ремиссии, достигнутой в результате лечения, оно отмечено только у 3,5% пациентов.

Поражение нервной системы регистрировали у 5,3% пациентов в активной стадии и только у 1,5% – в период ремиссии; они заключались в умеренно выраженных слуховых и вестибулярных расстройствах, интенсивность которых существенно уменьшалась после повторных курсов кортикостероидной терапии.

Мы сопоставили частоту поражения сердца и почек с таковой других внелегочных проявлений, и прежде всего с поражением кожи как одного из наиболее частых и доступных для анализа признаков. Оказалось, что у большинства больных с поражениями почек и сердца в периоды обострений появлялась узловатая эритема. Считаем, что наличие узловатой эритемы у больных саркоидозом легких хронического течения можно рассматривать как фактор риска присоединения системных поражений, в том числе прогностически значимых – почечных и кардиальных.

У всех больных саркоидозом легких хронического течения в стадии обострения зарегистрировано повышение сывороточного уровня ФНО α : в 1,5 раза выше, чем вне обострения ($p < 0,05$) (рис. 2). Степень повышения ФНО α прямо коррелировала с уровнем АПФ в сыворотке крови ($r = 0,87$; $p < 0,001$) и с морфологической активностью воспаления в легких ($r = 0,69$; $p < 0,01$). Выявлены различия в содержании показателей ФНО α и АПФ в зависимости от типа внелегочных поражений: наиболее высокий их уровень установлен у больных с поражением почек и сердца ($p < 0,05$ по сравнению с другими внелегочными проявлениями). В период обострения отмечена прямая корреляция между рентгенологическими признаками активности саркоидного процесса в легких («матовое стекло», очаговая диссеминация, внутригрудная лимфаденопатия, «воздушные ловушки») и частотой и выраженностью поражения почек, сердца, печени, кожи.

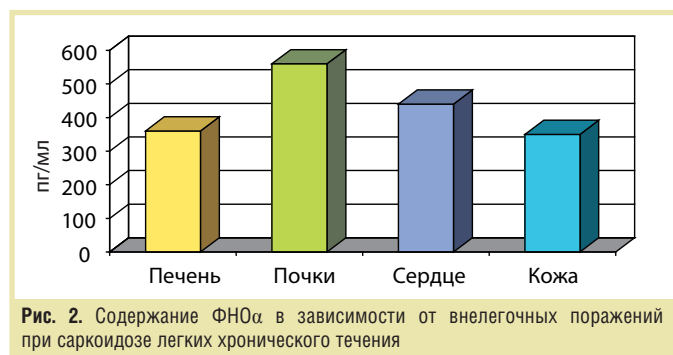


Рис. 2. Содержание ФНО α в зависимости от внелегочных поражений при саркоидозе легких хронического течения

Таблица 2

Факторы риска неблагоприятного прогноза при саркоидозе легких хронического течения

| Показатель | χ^2 | p |
|---|----------|-------|
| ФНО α | 7,85 | <0,01 |
| Фиброзная трансформация в легких («сотовое легкое») и симптом «воздушных ловушек» | 5,32 | <0,05 |
| Внелегочные поражения | 8,37 | <0,05 |

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [6–8]. Вместе с тем нами впервые проанализирована динамика внелегочных проявлений в стадиях обострения и ремиссии и показана возможность наличия у одного больного поражения нескольких органов и систем.

В результате сопоставления клинических, компьютерно-томографических и морфологических данных есть основания рассматривать саркоидоз легких хронического течения как системное заболевание, прогноз которого определяется особенностями и частотой сочетания поражения легких и внелегочных проявлений. В стадии активности (обострения) саркоидоза установлено достоверное повышение в сыворотке крови больных содержания ФНО α и АПФ, что указывает на роль ФНО α как одного из факторов формирования системного гранулематозного процесса с вовлечением различных органов.

Для определения прогноза саркоидоза легких хронического течения мы проанализировали всю совокупность изученных нами признаков активности заболевания, включая внелегочные проявления. Многофакторный анализ показал, что наибольшее значение для оценки неблагоприятного прогноза имеют степень повышения уровня ФНО α в сыворотке крови, бронхиальная обструкция, фиброзная трансформация в легких («сотое легкое», симптом «воздушных ловушек») и внелегочные проявления, в первую очередь поражения почек и сердца (табл. 2).

Таким образом, саркоидоз является системным заболеванием, характеризующимся (наряду с легочными) широким спектром внелегочных проявлений — поражением кожи, печени, почек, сердца, которые могут модифицировать клиническую картину заболевания и определять его прогноз. Всем больным с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов целесообразно проводить комплексное обследование для уточнения наличия внелегочных проявлений заболевания.

Литература

1. Корнев Б.М. Саркоидоз как системное заболевание: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1999.
2. Lyko C., Bart P., Pruvot E. Extrapulmonary sarcoidosis: an unrecognized disease entity? // Rev. Med. Suisse. — 2010; 6 (269): 2056–2060.
3. Jones N., Mochizuki M. Sarcoidosis: epidemiology and clinical features // Ocul Immunol Inflamm — 2010; 18 (2): 72–79.
4. Lagana S., Moreira P., Lefkowitz J. Hepatic granulomas: pathogenesis and differential diagnosis // Clin. Liver. Dis. — 2010; 14 (4): 605–617.
5. Моисеев С.В. Инфильтративные поражения миокарда. Варианты течения, клинико-морфологические сопоставления и диагностика: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2000.
6. Collin B., Rajaratnam R., Lim R. et al. A retrospective analysis of 34 patients with cutaneous sarcoidosis assessed in a dermatology department // Clin. Exp. Dermatol. — 2009; 35 (2): 131–134.
7. Krasowska D., Schwartz R., Wojnowska D. Polymorphous cutaneous and chronic multisystem sarcoidosis // Acta Dermatovenerol AlpPanonica Adriat. — 2008; 17 (1): 26–30.
8. Joss N., Morris S., Young B. et al. Granulomatous interstitial nephritis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2007; 2 (2): 222–230.
9. Попова Е.Н., Корнев Б.М., Пономарев А.Б. и др. Клинические аспекты диагностики саркоидоза // Клиническая геронтология. — 2005; 5: 12–19.

EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS OF SARCOIDOSIS

M. Lebedeva, Candidate of Medical Sciences; **E. Popova**, MD; **A. Ponomarev**, Candidate of Medical Sciences; **D. Kirdakov**; **V. Fomin**, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The clinical spectrum of chronic pulmonary sarcoidosis, which determines its poor prognosis, is indicated on the basis of obtained results. The clinical extrapulmonary manifestations of sarcoidosis and their rates are considered.

Key words: pulmonary sarcoidosis, extrapulmonary manifestations of sarcoidosis.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРИППА А(Н1N1), В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

О. Титова, доктор медицинских наук,
Д. Ларин, кандидат медицинских наук,
В. Волчков, доктор медицинских наук
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
Городская больница № 32, Санкт-Петербург
E-mail: titovaon@spb-gmu.ru

У госпитализированных взрослых больных проанализированы особенности клиники тяжелого гриппа А(Н1N1), осложненного пневмонией. Одышка, прогрессирующая после снижения температуры тела, наличие сахарного диабета и ожирения, высокая оценка по шкале АРАСНЕ II являются факторами риска неблагоприятного исхода. Определены наиболее частые патологические изменения, наблюдающиеся у реконвалесцентов.

Ключевые слова: грипп А(Н1N1), осложненный пневмонией, госпитализация, лечение, летальность.

Первая вспышка гриппа А(Н1N1) была зарегистрирована в апреле 2009 г. в США и Мексике [10]. Клинические проявления заболевания варьировали от случаев с легким течением, не требовавших медицинской помощи, до крайне тяжелых, сопровождавшихся развитием дыхательной недостаточности и смертельным исходом. К марту 2010 г. сообщалось о 16 713 случаях смерти в разных регионах мира, связанных с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1) [12]. В РФ подъем заболеваемости пришелся на сентябрь–октябрь 2009 г. В Санкт-Петербурге эпидемиологический порог был пройден в начале октября 2009 г. Учитывая сохраняющуюся актуальность инфицирования вирусом А(Н1N1) в эпидемический по гриппу период в 2011 г., было решено провести анализ особенностей клинических проявлений и лечения в острой фазе и в период реконвалесценции у больных с тяжелыми формами гриппа А(Н1N1) в условиях городской больницы, что и стало целью нашей работы.

В исследовании использовали проспективные и ретроспективные данные о пациентах с тяжелым течением гриппа А(Н1N1), госпитализированных в городскую больницу № 32 с 10.10.2009 по 23.12.2009 г. Вирусную этиологию заболевания подтверждали в тесте обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Диагноз пневмонии ставили на основании респираторных симптомов и данных рентгенологического обследования. Пациенты с пневмонией, клинико-эпидемиологическая симптоматика которой указывала на высокую вероятность вирусной этиологии при отрицательном результате ОТ-ПЦР-теста, также были включены в исследование. Лечение назначалось врачом при госпитализации. Выписку осуществляли при нормализации температуры (не менее 3 дней),