

САРКОИДОЗ

Х.К. Магомедова, В.В. Скворцов, докт. мед. наук
Волгоградский государственный медицинский университет
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Представлены сведения о саркоидозе – системном воспалительном заболевании неизвестной природы, характеризующемся образованием в органах и тканях эпителиоидно-клеточных гранулем.

Ключевые слова: саркоидоз, классификация, клиника, диагностика, элементы лечения и фармакотерапии.

В основе данного заболевания лежит поражение ретикулоэндотелиальной системы с образованием эпителиоидно-клеточных гранулем без казеозных изменений и перифокального воспаления. В 100% случаев поражаются внутригрудные лимфатические узлы, в 80% – легкие, в 65% – печень и селезенка, в 40% – кожа, в 30% – мышцы, в 20% – сердце и другие органы. В МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунных нарушений. Чаще болеют взрослые в возрасте до 40 лет, пик заболеваемости приходится на 20–29 лет.

Этиология

Известны следующие факторы, которые могут привести к образованию гранулем:

- инфекционные; постоянная антигенная стимуляция приводит к нарушению выработки цитокинов у генетически предрасположенных лиц. К триггерам саркоидоза относят: микобактерии *Chlamydophila pneumoniae*, *Borrelia*, *Propionibacterium acnes*, бактерии-комменсалы кожи и кишечника здорового человека, отдельные виды вирусов (вирус гепатита С, вирус герпеса);

- факторы окружающей среды; способностью стимулировать образование гранулем обладают металлическая пыль (алюминия, бериллия), неорганическая пыль (кварц, тальк, силикон), продукты растений и животных (пыльца, споры, белки);
- медикаментозные; описаны случаи саркоидоза при длительном лечении парентеральным интерфероном и антиретровирусными препаратами;
- наследственные; наиболее вероятные из них:
 - локусы хромосом, ответственные за лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA);
 - полиморфизм генов фактора некроза опухоли- α ;
 - полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента;
 - полиморфизм гена рецепторов к витамину D.

Таким образом, можно сделать вывод: саркоидоз отражает иммунный ответ на этиологический агент у генетически предрасположенных лиц.

Классификация

Классификация саркоидоза по тяжести течения предложена в США (табл. 1).

Патогенез

Заболевание регулярно протекает с гиперергическими реакциями (узловатая эритема, артриты, увеиты), что свидетельствует о большой роли аллергии. Предполагается участие в патологическом

Таблица 1

Рабочая классификация саркоидоза

Тип течения	Тяжесть течения	Клинические проявления
Острый	Легкое	Узловатая эритема, передний увеит, макулопапулезные изменения кожи
	Средней тяжести	Одышка при жизненной емкости легких (ЖЕЛ) >60% от должной; гиперкальциемия; паралич Белла
	Тяжелое	Гиперкальциемия в сочетании с почечной недостаточностью; рестриктивные нарушения при ЖЕЛ <60% от должной; гиперспленизм
Хронический	Легкое	Поражения кожи (не лица)
	Средней тяжести	Кистозные изменения костей рук; Lupus pernio
	Тяжелое	Хроническое легочное сердце; саркоидная кардиомиопатия; неврологические проявления (без паралича Белла)
Рефрактерный	От среднего до тяжелого	Рефрактерная к лечению кардиомиопатия; дыхательная недостаточность; неврологические нарушения, рефрактерные к лечению глюкокортикостероидами

процессе иммунологического повреждения IV типа по Джеллу и Кумбсу. В сыворотке крови больных выявляются циркулирующие иммунные комплексы.

Часто отмечается угнетение клеточного иммунитета, проявляющееся туберкулиновой анергией, подавлением кожных реакций на динитрохлорбензол (ДНХБ) и антигены, индуцирующие гиперчувствительность замедленного типа; снижением способности к появлению чувствительности к туберкулину; уменьшением количества циркулирующих Т-лимфоцитов и ослаблением их ответа на митогены; запаздыванием реакции отторжения трансплантата.

Снижение количества лимфоцитов связывают либо с их накоплением в лимфатических узлах и гранулемах, либо с наличием антилимфоцитарных антител, покрывающих их мембрану.

Ослабление клеточного иммунитета сочетается с гиперреактивностью лимфоцитов В (повышение их количества, увеличение уровня иммуноглобулинов различных классов, титров антибактериальных и противовирусных антител), что может быть обусловлено дефицитом Т-супрессоров и относительным увеличением числа Т-хелперов.

Описанные этиологические факторы активируют в легких лимфоциты Т, которые выделяют хемотаксический фактор, вызывающий миграцию моноцитов крови в альвеолярные структуры. Моноциты могут дифференцироваться в эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки, являющиеся главным компонентом гранулем. Периферия гранулем инфильтрирована лимфоидными клетками (лимфоцитами Т и В) и единичными плазматическими клетками. Гранулема не сопровождается казеозом.

Клиника

Начало саркоидоза может быть бессимптомным, постепенным или острым. Наиболее ярко свое состояние описывают пациенты с острым саркоидозом – синдромом Лефгрена, который легко распознается по остро возникшей лихорадке, узловатой эритеме, острому артриту голеностопов (эту картину завершает двустороннее расширение корней легких вследствие увеличения внутригрудных лимфатических узлов, хорошо видимое на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки).

Бессимптомное начало отмечается у 10% больных и в 35% случаев заболевание выявляется при флюорографическом обследовании. Наиболее часто (у 2/3 больных) наблюдается постепенное начало заболевания со скудной клинической симптоматикой: одышка при физическом напряжении, нерезкая боль в груди, между лопатками, сухой кашель, недомогание, слабость, потливость, потеря аппетита, субфебрильная температура, боли в суставах, пояснице.

В 20% случаев саркоидоз легких сочетается с поражением других органов, которое обычно присое-

диняется к внутригрудному процессу. Чаще всего встречается поражение периферических лимфатических узлов (до 40% случаев) и кожи (до 20%). Достаточно характерно поражение слюнных желез, проявляющееся сухостью во рту. Возможно сочетание поражения околоушных желез с увеитом и иридоциклитом – синдром Хеерфордта.

На коже могут быть обнаружены разнообразные изменения: папулы, бляшки, инфильтраты, ознобленная волчанка, келлоидные рубцы, крупноузловой и мелкоузловой саркоид Бека, узловатая эритема, в подкожной клетчатке – множественные плотные узлы (подкожный саркоид).

Увеличенные периферические лимфатические узлы обычно пальпируются на шее, в надключичных ямках. Характерно отсутствие стетакустических изменений даже при обширном поражении легких; лишь изредка под лопатками выслушиваются звучные мелкопузырчатые хрипы. Иногда отмечается увеличение печени и селезенки.

Для саркоидоза характерно двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов, преимущественно бронхопальмональных (изредка возможно одностороннее поражение); аденопатия может быть изолированной или сочетаться с изменениями в легких в виде диссеминации.

Легочная диссеминация проявляется рассеянными на фоне мелкосетчатой деформации легочного рисунка очаговоподобными тенями размером от 2 до 7 мм, более тесно располагающимися в аксиллярных областях. В редких случаях наблюдается изолированное поражение легких без аденопатии. Изредка встречается пневмонический вариант саркоидоза, обусловленный инфильтрацией и гиповентиляцией участка легкого.

Исследование мокроты неинформативно. Анализ крови часто не имеет отклонений от нормы. В части случаев отмечается лейкопения, хотя изредка может быть и лейкоцитоз (до $14 \cdot 10^9/\text{л}$); характерна лимфопения, иногда наблюдается моноцитоз. СОЭ может быть увеличена до 20–30 мм/ч. У 15–20% больных наблюдается кальцийурия и гиперкальциемия. При бронхоскопии могут быть обнаружены изменения, свойственные саркоидозу. При исследовании функции внешнего дыхания у части больных выявляются незначительные рестриктивные и обструктивные нарушения. Реакция на пробу Манту в подавляющем большинстве (94%) случаев отрицательная.

Диагностика

Рекомендуемое начальное обследование больного саркоидозом, согласно международному соглашению:

- сбор анамнеза (воздействие факторов окружающей среды и профессии, симптомы);
- физикальное обследование;

- прямая обзорная рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография;
- исследование функции дыхания: спирометрия и DLCO;
- клинический анализ крови: подсчет лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, красная кровь, тромбоциты, СОЭ;
- содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), креатинина, азота мочевины крови;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- обследование офтальмолога;
- туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л;
- специфическим тестом является проба Квейма–Зильцбаха; на коже в месте внутрикожного введения саркоидного антигена, приготовленного из пораженных саркоидозом лимфатических узлов или селезенки, появляется типичный саркоидный бугорок; тест оказывается положительным у 70% больных.

Дополнительно могут проводиться:

- УЗИ органов брюшной полости – при их вовлечении в процесс;
- консультация офтальмолога – для исключения поражения саркоидозом глаз;
- консультация кардиолога – для исключения поражения саркоидозом миокарда;
- консультация невропатолога – для исключения поражения саркоидозом центральной нервной системы.

Лечение

До назначения гормональной терапии могут применяться витамин Е (токоферол) и N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил). Показания к началу лечения глюкокортикостероидами: нарастание признаков заболевания; увеличение теней на рентгенограмме и снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких; вовлечение в процесс сердца (нарушения ритма или проводимости); неврологические поражения (за исключением изолированного паралича лицевого нерва); поражение глаз, а также постоянно повышенный уровень кальция в крови. У больных с такими проявлениями заболевания, как поражение кожи или кашель, применяют гормоны местного действия (кремы, капли, аэрозоли ингаляционные глюкокортикостероиды); табл. 2.

Большинству больных с выявленными внутригрудными изменениями показана выжидательная тактика с контролем на 3-м и 6-м месяцах (рентгенография, анализ крови, определение уровня кальция в крови и моче).

Противомаларийные препараты (иммунодепрессанты) – хлорохин и гидроксихлорохин – оказывают побочное действие на сетчатку глаза, их суточная доза не превышает 250 мг.

Цитостатик метотрексат используется при хроническом и устойчивом к гормонам саркоидозе. В устойчивых к гормональной терапии случаях назначают также азатиоприн, циклофосфамид, циклосерин А, хорамбуцил, колхицин, аллопуринол, изотретионин, талидомид.

Плазмаферез рекомендован больным с гормональной зависимостью, плохой переносимостью гормонов, сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), при рецидивирующем течении. Проводят 2–5 сеансов с интервалом в 5–8 дней.

Пульс-терапия (введение сверхвысоких доз системных глюкокортикостероидов на короткий срок) применяется только при несомненных показаниях: прогрессирующем поражении легких с развитием дыхательной недостаточности; формировании обширных участков инфильтрации легочной ткани. Аргументами в пользу пульс-терапии являются также сопутствующие заболевания и состояния (сахарный диабет, ожирение и т.п.).

Курс лечения состоит из 3 внутривенных капельных введений в 250 мл изотонического р-ра NaCl в течение 45–60 мин преднизолона в дозе 10–15 мг/кг или метилпреднизолона (8–12 мг/кг) с интервалом в 3–4 сут.

Оценка эффективности курса проводится через 3 мес и основывается на данных исследований:

- рентгенологического;
- функционального;
- лабораторного.

В случае появления признаков прогрессирования процесса возможно повторное проведение курса пульс-терапии.

Хирургическое лечение при саркоидозе применяется редко. Удаление увеличенных лимфатических узлов в грудной клетке нецелесообразно, так как гранулемы будут образовываться вновь. Оперативное вмешательство возможно лишь для спасения жизни пациента при терминальных стадиях патологического процесса. Необходимость в хирургическом вмешательстве может возникнуть также при возникновении легочных и внелегочных осложнений. По данным ряда исследований, проведенных в США, саркоидоз можно лечить лучевой терапией. При этом облучается пораженный участок тела.

Физиотерапевтические методы достаточно эффективны при саркоидозе – это крайне высокочастотная терапия (КВЧ), фонофорез с гидрокортизоном на грудную клетку, ультразвук с гидрокортизоном на лопаточную область, индуктотермия, лазеротерапия, электрофорез алоэ с новокаином.

Возможные режимы фармакотерапии саркоидоза

Лекарственные препараты	Путь введения и кратность приема	Дозировка	Длительность курса, нед
Глюкокортикостероиды	per os,, ежедневно	Начальная доза – 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6–8 нед	36–40
Глюкокортикостероиды	per os, через день	Начальная доза – 0,5 мг/кг/сут со снижением по 5 мг в 6–8 нед	36–40
Глюкокортикостероиды Делагил	per os, ежедневно	0,1 мг/кг/сут постоянно 0,5–0,75 мг/кг/сут постоянно	32–36
Глюкокортикостероиды Альфа-токоферол	per os, ежедневно	0,5–0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3–0,5 мг/кг/сут постоянно	32–36
Делагил Альфа-токоферол	per os, ежедневно	0,5–0,75 мг/кг/сут постоянно 0,3–0,5 мг/кг/сут постоянно	32–40
Метотрексат	per os, 1 раз в нед	15–20 мг 1 раз в нед	32–40
Пентоксифиллин	per os, ежедневно	0,6–1,2 г/сут в 3 приема	24–40
Пентоксифиллин Альфа-токоферол	per os, ежедневно per os, ежедневно	0,6–1,2 г/сут в 3 приема 0,3–0,5 мг/кг/сут постоянно	24–40
Альфа-токоферол	per os, ежедневно	0,3–0,5 мг/кг/сут постоянно	32–40

Примечание. Дозы глюкокортикостероидов указаны в пересчете на преднизолон.

Разгрузочная диетотерапия применяется в России при I и II рентгенологических стадиях саркоидоза легких.

Показания для госпитализации при саркоидозе:

- в пульмонологические (терапевтические) отделения:
 - тяжелое течение саркоидоза и(или) полиорганное поражение с развитием недостаточности органов и систем (дыхательной, сердечной, почечной II степени и более), сочетание легочного саркоидоза с поражением центральной нервной системы, развитием блокад и аритмий сердца и поражением органа зрения;
 - необходимость терапии высокими дозами системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, применения эфферентных методов терапии (плазмаферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов и др.);
- в кардиологические отделения:
 - тяжелые аритмии и блокады у больных саркоидозом;
- в неврологические отделения:
 - тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы в головном мозгу, очаговый менингоэнцефалит, паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия и др.);
- в торакальные хирургические отделения:
 - необходимость проведения инвазивной диагностики (видеоторакоскопическая биопсия, трансбронхиальная и открытая биопсия легкого или внутригрудных лимфатических узлов и других органов); бронхо-

скопия с биопсией; медиастинскопия и др.

– развитие спонтанного пневмоторакса на фоне «сотового» легкого (срочная госпитализация);

- в хирургические отделения не торакального профиля:
 - необходимость биопсии печени, кожи, периферического лимфатического узла;
- в офтальмологические отделения:
 - тяжелые формы поражения органа зрения с угрозой слепоты (uveиты, иридоциклиты).

Прогноз саркоидоза легких и других органов у большинства больных благоприятный.

Литература

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. – М.: НИИФП ММА, 2006. – 55 с.
2. Дауров Б.И. Саркоидоз. – М.: Оверлей, 2006. – 264 с.
3. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
4. Интерстициальные болезни легких. Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2007. – 432 с.
5. Пульмонология: национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
6. Пульмонология: клинические рекомендации. Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 336 с.
7. Суслина З.А., Кистенев Б.А., Максимова М.Ю. и др. Нейросаркоидоз. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 208 с.

SARCOIDOSIS
Kh.K. Magomedova, V.V. Skvortsov, MD
Volgograd State Medical University

The paper presents information about sarcoidosis, a systemic inflammatory disease of unknown origin, characterized by epithelioid cell granulomas formed in different organs and tissues.

Key words: sarcoidosis, classification, clinical presentation, diagnosis, elements of treatment and pharmacotherapy.