

**ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования
Кафедра клинической аллергологии и пульмонологии**

Саркоидоз

Выполнила: Гунова М.В.

Иркутск, 2015 г.

Саркоидоз

- Системное воспалительное заболевание (поражения мультисистемные);
 - Характеризуется образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранулём;
 - Клинические признаки саркоидоза многообразны, а отсутствие специфических диагностических тестов затрудняет неинвазивную диагностику.
-



Заболееваемость



- В России изучена недостаточно, по имеющимся публикациям она в пределах от 2 до 7 на 100 тысяч взрослого населения.
-



Распространенность

- В России имеет вариации от 22 до 47 на 100 тыс. взрослого населения.
 - В Казани в 2002 году проведён первый активный скрининг этих больных, распространённость составила 64,4 на 100 тыс.
 - Имеются этнические особенности проявления заболевания — частые поражения кожи среди чернокожих больных, высокая распространённость кардиосаркоидоза и нейросаркоидоза — в Японии.
-



Поражение легких



- Чаще других органов саркоидоз поражает лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы (до 90% наблюдений).
-



Стадия	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	50%
СТАДИЯ II	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких.	30%
СТАДИЯ III	Патология лёгочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.	15%
СТАДИЯ IV	Необратимый фиброз лёгких.	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, легочную и легочно-сердечную недостаточность.
 - Как исход процесса рассматривают пневмосклероз, эмфизему лёгких, в т.ч. буллезную, фиброзные изменения корней.
-



Морфология

- Субстрат саркоидоза - эпителиоидноклеточная гранулёма – компактное скопление макрофагов и эпителиоидных клеток, с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты (CD 4+)) и гранулоцитов или без них.
- При поражении паренхимы легких гранулёмы чаще всего локализуются в межальвеолярных перегородках, поражение бронхов и бронхиол встречается часто и описано у 15-55% пациентов (с/о бронхов может быть не изменена, имеет место ее утолщение, отек, гиперемия), частота гранулёматозного ангиита может достигать 69%.

Этапы диагностики

- Анамнез (воздействие факторов окружающей среды и профессии, наследственность);
- Физикальное обследование;
- Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, КТ органов грудной клетки;
- Исследование функции дыхания: спирометрия и D_{lco};
- Клинический анализ крови: белая кровь, красная кровь, тромбоциты;
- Содержание в сыворотке крови: кальция, печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), креатинин, азот мочевины крови;
- Общий анализ мочи;
- ЭКГ (по показаниям мониторинг по Холтеру);
- ▣ Обследование у офтальмолога;
- Туберкулиновые кожные пробы

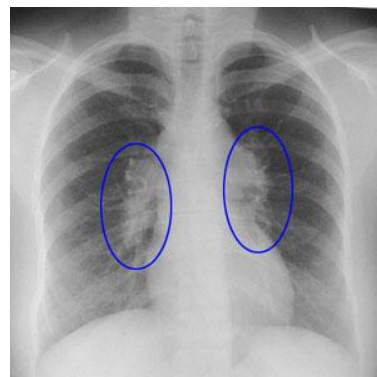
Анамнез

- Распространённость семейного саркоидоза составляла 1,7% в Великобритании, 9,6% – в Ирландии и до 14% в других странах, 3,6% — в Финляндии и 4,3% — в Японии.
 - Наибольший риск развития саркоидоза был установлен у братьев и сестёр, за которыми следовали дяди, затем бабушки и дедушки, затем родители.
 - В Татарстане случаи семейного саркоидоза составляли 3%.
-



Клиника

- Наиболее ярко описывают свое состояние пациенты с остро текущим саркоидозом — *синдромом Лёфгрена*, который распознаётся на основании остро возникшей лихорадки, узловатой эритемы, острого артрита и двусторонней лимфаденопатии корней лёгких.



Жалобы

- ▣ **Слабость (30% до 80%)** может не иметь прямой корреляции с поражением тех или иных органов.
- ▣ **Боль и дискомфорт в грудной клетке являются частыми и необъяснимыми симптомами.** Боль в груди при саркоидозе не имеет прямой связи с характером и объёмом изменений, выявляемых даже на КТ. Больные нередко в течение всего активного периода болезни отмечают дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди.
- ▣ **Одышка может иметь различные причины — лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза.** Чаще всего она является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и $\downarrow DL_{CO}$. Больной обычно характеризует одышку как чувство нехватки воздуха.
- ▣ **Кашель - обычно сухой.** При увеличении ВГЛУ он может быть обусловлен синдромом сдавления. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких, и относительно редко — следствием поражения плевры.

Физикальное обследование

- Может не выявлять лёгочной патологии даже при выраженных изменениях на рентгенограммах органов грудной клетки.
 - **Стето-акустические изменения** встречаются примерно **у 20% больных** саркоидозом.
 - Явные клинические признаки дыхательной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений и стадии
-
- ▶ IV.

Клинический анализ крови

- Чаще в пределах нормальных значений;
- Может быть повышение **СОЭ**;
- **Увеличение числа лейкоцитов** в периферической крови возможно при остром и подостром течении саркоидоза, к признакам активности относится также **лимфопения**.



Биохимический анализ крови

- ▣ **Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ).** Локальная стимуляция макрофагов ведёт к аномальной секреции АПФ. В основу определения АПФ положен радиоиммунный метод. Для лиц старше 20 лет нормальными считаются значения от 18 до 67 единиц в 1 литре (u/l). У людей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не значимый диагностический критерий.
- ▣ **С-реактивный белок** — белок острой фазы воспаления.
- ▣ **Уровень кальция в крови и моче.** Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. Гиперкальцийурия встречается гораздо чаще.

Проба Квейма-Зильцбаха.

- ▣ *Пробой Квейма* называется внутрикожное введение ткани лимфатического узла, поражённого саркоидозом, в ответ на которое у больных саркоидозом образуется папула, при биопсии которой находят характерные гранулёмы.
- ▣ Луи Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезёнки.
- ▣ **В настоящее время тест не рекомендован к широкому применению и может использоваться в хорошо оснащённых центрах, специально занимающихся диагностикой саркоидоза. При этой процедуре возможен занос инфекционного агента, если антиген плохо приготовлен или плохо проконтролирован.**

Туберкулиновая проба

- Входит в перечень обязательных первичных исследований как в международных, так и в отечественных рекомендациях.
 - **Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л** при активном саркоидозе даёт отрицательный результат.
 - При лечении СКС больных саркоидозом ранее инфицированных туберкулёзом проба может становиться положительной.
 - Значимость **Диаскинтеста (внутрикожного введения аллергена туберкулёзного рекомбинантного — белка CPF10-ESAT6)** при саркоидозе окончательно не установлена, но в
-
- ▶ большинстве случаев его результат бывает **ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ**

Функциональные исследования

- ▣ **Спирометрия** - следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно при последующем наблюдении. Выявляются как обструктивные (при этом БДТ отрицательный), так и рестриктивные изменения (может потребоваться проведение бодиплеизмографии).
- ▣ **Гиперреактивность** бронхов, доказанная пробой с метахолином, часто сопровождает эндобронхиальный саркоидоз.
- ▣ **Измерение диффузионной способности лёгких методом одиночного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода (DL_{CO})** - более часто нарушения диффузионной способности у больных встречаются со II, III и IV стадиями заболевания, с диссеминацией саркоидозных очагов и развитием

Функциональные исследования

- ▣ **Нарушения газообмена** могут быть выявлены при определении насыщения крови кислородом (сатурации, SaO_2) во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWT).
- ▣ **Нагрузочные кардиопульмональные тесты** - изменения газообмена при нагрузке может быть наиболее чувствительным методом, отражающим распространённость саркоидоза на его ранних стадиях. При саркоидозе наблюдается снижение максимальной аэробной ёмкости (VO_{2max}) на 20-30%. Это отмечено у больных как с нормальной, так с нарушенной ФВД, что делает неясным механизм этого феномена. Объяснением гиповентиляции могли быть мышечная слабость или уменьшение стимула, исходящего из ЦНС.

Традиционные рентгенологические методики

- Обнаруживают симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких.
 - Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространённостью патологического процесса на снимках.
 - Возможна атипичная рентгенологическая картина саркоидоза — одностороннее увеличение ВГЛУ или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы.
 - В 5-10% случаев саркоидоза какие-либо изменения в лёгких на рентгенограммах вообще отсутствуют.
-



Компьютерная томография

- Увеличение лимфатических узлов всех групп центрального средостения и корней лёгких.
 - Диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера, преобладают перилимфатические мелкоочаговые изменения.
 - Симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации, мелкие зоны консолидации.
 - Плевропневмоцирроза, сотовое лёгкое - такие изменения обычно наблюдаются в верхних долях, в прикорневой области.
-



Магнитно-резонансная томография (МРТ)

- У пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии.
 - Но в оценке состояния лёгочной паренхимы МРТ значительно уступает КТ и поэтому не имеет самостоятельного диагностического значения.
 - МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.
-



Радионуклидные методы

- Из исследования при саркоидозе органов дыхания применяют **перфузионную пульмоносцинтиграфию с ММА-Тс-99м** и **позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом Ga-67**.
Диагностическое значение: для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого, позволяют уточнить распространенность и степень активности воспалительного процесса у больных с различным течением саркоидоза органов дыхания.
 - Однако радионуклидное исследование не является методом нозологической диагностики и положительный результат пневмосцинтиграфии с цитратом Ga-67 не является диагностическим для саркоидоза, поскольку повышенное накопление РФП в лёгких и ВГЛУ обнаруживается при опухолях, метастатическом поражении, различных воспалительных и гранулематозных заболеваниях, туберкулезе.
-



Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

- Является одним из относительно новых методов лучевой диагностики.
 - Наиболее распространенным индикатором является 18-фтор-2-диоксиглюкоза (^{18}FDG). Кроме этого, в клинике используются радиофармпрепараты, меченные ^{13}N и ^{15}O .
 - При саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с КТ, МРТ выявить локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию активного саркоидоза.
-



Эндоскопическое ультразвуковое
исследование с выполнением
чрезпищеводной тонкоигльной
аспирационной биопсии лимфатических
узлов средостения

- Становится в настоящее время наиболее перспективным методом дифференциальной диагностики лимфаденопатии.
- При саркоидозе: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипозэхогенная с атипичным кровотоком.
- Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.



Биопсия легких

Бронхоскопические:

- Чрезбронхиальная биопсия лёгких (ЧБЛ).
- Классическая чрезбронхиальная игловая биопсия внутригрудных лимфатических узлов - КЧИБ ВГЛУ (ТВНА).
- Эндоскопические тонкоигольные пункции лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии.
- Прямая биопсия слизистой бронхов (прямая биопсия).
- Щеточная-биопсия слизистой бронхов (браш-биопсия).
- Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Хирургические методы биопсии:

- Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов.
 - Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия (VATS).
 - Медиастиноскопия.
-



Бронхо-альвеолярный лаваж



- Активная стадия: лимфоциты 20-80%, неактивная стадия: число лимфоцитов уменьшается (30%).
- ▣ $CD4/CD8 > 3,5$

Алгоритм использования биопсий

- Сначала выполняются эндоскопические (бронхоскопические или чрезпищеводные) биопсии, если есть изменения слизистой бронхов - прямая биопсия и браш-биопсия участков слизистой.
 - При выявлении увеличенных ВГЛУ, доступных для аспирационной биопсии выполняется еще и КЧИП ВГЛУ и/или чрезпищеводная EUS-b-FNA.
 - Хирургические биопсии выполняются только у тех пациентов, у которых не удалось эндоскопическими методами получить диагностически значимый материал, что составляет около 10% от больных саркоидозом. Чаще это VATC резекция, как наименее травматичная из операций, реже классическая открытая биопсия, еще реже медиастиноскопия (из-за малого числа доступных групп ВГЛУ).
-



Летальные исходы

- В России сравнительно редки — от 0,3% от всех наблюдавшихся и до 7,4% от хронически болевших.
 - Их причиной в основном является легочно-сердечная недостаточность, нейросаркоидоз, кардиосаркоидоз, а при проведении иммуносупрессивной терапии — как следствие присоединения неспецифической инфекции и туберкулёза.
-



Список литературы

- Пульмонология. Национальное руководство. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
- Интерстициальные болезни легких. / Ред. Н.А. Мухин. – 2007. 432 с.
- Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации), 2014 г.



Благодарю за внимание!!!

