

Азбука саркоидоза.

Беседа первая. Нозология

А.А. Визель, И.Ю. Визель

В последние годы растет интерес врачей и исследователей к саркоидозу. Трудно найти причину и следствие в этом процессе. Во-первых, Российское респираторное общество провело большую аналитическую работу и выпустило монографию “Саркоидоз”, в которой участвовали специалисты разных направлений и было продемонстрировано, что эта болезнь не проблема отдельной специальности (фтизиатрии, пульмонологии или дерматологии), а системное заболевание, в которое могут быть вовлечены любые органы [1]. Во-вторых, повсеместно отмечается определенный рост заболеваемости саркоидозом. Одной из причин этого может быть всё более широкая осведомленность врачей о саркоидозе, но весьма вероятно и истинное увеличение заболеваемости вследствие малоуправляемого безрецептурного применения иммуномодуляторов разных классов, способных менять клеточный ответ в непрогнозируемом направлении. И в-третьих, значительно улучшились методы диагностики и дифференциальной диагностики – лучевой, эндоскопической, малоинвазивной хирургической. Почему нужно писать о саркоидозе сегодня? Потому что мы до конца не понимаем это заболевание. Важно, чтобы врач любой специальности имел представление о саркоидозе, его диагностике и тактике ведения.

Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4⁺) и макрофагов и образованием в них эпителиоидно-клеточных неказеифицирующих гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов, лечение которого до конца не обосновано.

Принято считать, что первое описание саркоидоза сделал английский дерматолог Джонатан Хатчинсон (Jonathan Hutchinson) в 1869 г., хотя публикацию случая относят к 1877 г. [2]. Он описал множество пятен темно-пурпурного цвета на конечностях у больного с клинической картиной подагры и назвал это состояние “папиллярным псориазом” (рисунок). Этот случай расценивается как саркоидоз прежде всего потому, что хроническое поражение кожи сопровождалось нарушениями обмена кальция, которые

привели к кальцинозу почек и терминальной почечной недостаточности. Термин “саркоидоз”, происходящий от греческих слов “sark” и “oid”, что означает “подобный мясу”, ввел в практику норвежский дерматолог Цезарь Бек (Caesar Boeck) в 1899 г. в своей пионерской работе “Множественный доброкачественный саркоид кожи” (“Multiple benign sarkoid of the skin”) [3].

Прежде чем излагать клинический материал, следует остановиться на некоторых азах патологии, которые позволят более осознанно подходить к диагностике и лечению этого заболевания неизвестной природы.

Особенности иммунного статуса при саркоидозе

Морфологической основой саркоидоза является **гранулема** – очаг продуктивного воспаления, имеющий вид узелка. Гранулематозным воспалением называют процесс, при котором происходит образование гранул, возникающих в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток. Гранулема при саркоидозе состоит преимущественно из эпителиоидных клеток с примесью лимфоидных клеток и гигантских клеток Пирогова–Лангханса. Заметим, что гранулему называют саркоидной, а не саркоидозной. Это связано с тем, что в патологии и в клинике описаны состояния, сопровождающиеся саркоидной реакцией, т.е. при известном заболевании возникает клеточная реакция, неотличимая на клеточном уровне от саркоидоза. Следовательно, постановка диагноза саркоидоза должна основываться не только на выявлении



Зарисовка руки больного саркоидозом в публикации J. Hutchinson [2].

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии.

Александр Андреевич Визель – профессор, зав. кафедрой.

Ирина Юрьевна Визель – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

саркоидной гранулемы, но и на сочетании клинических, скалиогических, лабораторных и морфологических признаков. Кроме того, саркоидная гранулема очень схожа с туберкулезным бугорком (гранулемой) – основным признаком продуктивного воспаления при туберкулезе. В отличие от саркоидной при туберкулезной гранулеме в центре обычно возникает казеозный некроз, а в некротических массах и в цитоплазме гигантских клеток обнаруживаются микобактерии туберкулеза.

Эпителиоидные клетки, составляющие основу саркоидной гранулемы, являются большими мононуклеарными гистиоцитами, обнаруживаемыми вне эпителия, но имеющими характеристики эпителиоцитов. Эпителиоидные клетки считаются особой формой фагоцитов, появляющихся в условиях хронического воспаления. При слиянии фагоцитов образуется поликариоцит – многоядерная клетка. **Клетки Пирогова–Лангханса** характеризуются периферическим расположением множества овальных ядер.

Для саркоидоза характерно накопление во многих органах активированных Т-лимфоцитов ($CD4^+$). Известно, что среди зрелых Т-лимфоцитов различают $CD4^+$ (Т-хелперы) и $CD8^+$ (цитотоксические Т-лимфоциты). Среди циркулирующих в крови Т-лимфоцитов число $CD4^+$ примерно в 2 раза превышает количество $CD8^+$. Главной функцией **Т-лимфоцита-хелпера** является усиление адаптивного иммунного ответа. Т-хелпер активирует Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки, презентирова им фрагменты чужеродного антигена при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Т-хелперы распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Поскольку гранулемы при саркоидозе содержат большое число лимфоцитов, их еще называют “иммунными” в отличие от гранулем, образующихся в ответ на воздействие чужеродных неорганических агентов, таких, например, как кремний (при силикозе) или бериллий (при бериллиозе). Д.Н. Маянский называл саркоидные гранулемы “аварийными органами иммунитета”, так как в них происходят иммунные реакции, направленные на элиминацию неустановленных пока антигенов [4].

Таким образом, в основе развития саркоидоза лежит активированная неустановленным фактором иммунная реакция. К особенностям иммунного состояния при саркоидозе можно отнести лимфопению периферической крови, которая не отражает снижения клеточного иммунного ответа, поскольку активированные клетки находятся в местах формирования гранулем. Парадоксальным иммунным ответом является отрицательная внутрикожная туберкулиновая проба у ранее инфицированного (но не больного туберкулезом) человека, которая после применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) может стать положительной. Этот необычный ответ на триггеры, к которым относят ряд внутриклеточных патогенов, включая и микобактерию, предопределен генетически.

Взаимоотношения саркоидоза и туберкулеза

В одном из самых крупных международных исследований по изучению саркоидоза – ACCESS у 659 больных саркоидозом и у 658 здоровых людей было исследовано 25 вариантов распределения 19 генов и доказана генетическая предрасположенность к развитию саркоидоза и таким его проявлениям, как узловатая эритема у лиц с белым цветом кожи или саркоидоз кожи. В качестве наиболее вероятных участников этих процессов были указаны гены, ответственные за регуляцию фактора некроза опухоли α , ген рецепторов к витамину D (VDR), гены, ответственные за ангиотензинпревращающий фермент, за человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), и некоторые другие [5]. Польские исследователи А. Dubaniewicz et al. недавно опубликовали работу, в которой подчеркивается значимость генетических факторов в развитии саркоидоза, а также развеивается миф о том, что больные саркоидозом не могут заболеть туберкулезом. Исследователи поставили вопрос, может ли преобладание определенных HLA, характерных для туберкулеза, способствовать развитию туберкулеза у больных саркоидозом? Для выяснения этого они оценили частоту аллелей HLA классов I и II посредством полимеразной цепной реакции с последовательностями специфических праймеров у трех женщин с гистологически подтвержденным саркоидозом, у которых во время применения СГКС развился бактериологически подтвержденный туберкулез. В целом число аллелей, предрасполагающих к туберкулезу, было статистически больше, чем аллелей, связанных с высоким риском развития саркоидоза. В то же время частота аллелей, защищающих от туберкулеза, была статистически выше, чем частота аллелей, защищающих от саркоидоза. Таким образом, у этих пациентов сначала развился саркоидоз, но наличие дополнительных факторов, способных снизить иммунный ответ, таких как возраст и применение СГКС, спровоцировало развитие туберкулеза. Авторы сделали вывод, что наличие HLA, связанного с более высоким риском развития туберкулеза, нежели саркоидоза, привело к развитию туберкулеза у больных саркоидозом [6].

В России саркоидоз долгое время в той или иной степени связывали с туберкулезом, и таких больных наблюдали в противотуберкулезных диспансерах. Понимание саркоидоза как болезни, вызванной внутриклеточным возбудителем, позволяет с высокой вероятностью предположить, что совместное пребывание больных саркоидозом с больными туберкулезом (равно как и с другими больными с инфекциями, вызванными внутриклеточными возбудителями) в одном стационаре или в одной очереди в поликлинике будет провоцировать неблагоприятное течение саркоидоза и подвергать таких больных риску суперинфицирования. В базе данных больных саркоидозом Республики Татарстан зафиксированы не только случаи сочетанного течения саркоидоза и туберкулеза, но и летальные исходы у больных саркоидозом от присоединившегося туберкулеза.

В заключение приведем классификацию саркоидоза согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в которой саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунологических нарушений:

КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89)

D86 Саркоидоз

D86.0 Саркоидоз легких

D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов

D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов

D86.3 Саркоидоз кожи

D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций

Иридоциклит при саркоидозе † (H22.1*)

Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе (G53.2*)

Саркоидная(ый):

- атрофия † (M14.8*)
- миокардит † (I41.8*)
- миозит † (M63.3*)

Увеопарититная лихорадка [болезнь Герфорта]

D86.9 Саркоидоз неуточненный

Список литературы

1. Саркоидоз: Монография / Под ред. А.А. Визеля. М., 2010.
2. Hutchinson J. Illustration of Clinical Surgery. V. 1. London, 1877. P. 42–43.
3. Boeck C. // J. Cutan. Genito-Urinary Dis. 1899. V. 17. P. 543.
4. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М., 1991.
5. McDougal K.E. et al. // J. Invest. Dermatol. 2009. V. 129. № 8. P. 1921.
6. Dubaniewicz A. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 2013. V. 756. P. 229.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий.



Всё о дыхании и аллергии

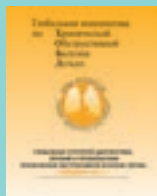
Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 150 руб., на один номер – 75 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".

Уважаемые коллеги!



Московское отделение Российского респираторного общества подготовило переводы новых версий Доклада рабочей группы **GINA** (Global Initiative for Asthma) – **Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы** (пересмотр 2011 г.) и Доклада рабочей группы **GOLD** (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – **Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких** (пересмотр 2011 г.).

Переводы докладов выполнены под редакцией профессора А.С. Белевского и предназначены пульмонологам, аллергологам, терапевтам, врачам общей практики, руководителям органов здравоохранения.

БЕСПЛАТНО скачать русскоязычные переводы новых версий докладов вы можете с сайтов:

GINA

http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Russian_2011.pdf

GOLD

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf