

Рзаева Н.М. ©

Мемориальная Клиника им. Н.Туси, Научно-исследовательский институт лёгочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ ПРИ БЛАГОПРИЯТНОМ ТЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Аннотация

В статье исследуется информативность повторных эндобронхиальных манипуляций с целью прогнозирования саркоидоза интраторакальной локализации.

Ключевые слова: саркоидоз, биопсия, бронхоальвеолярный лаваж

Keywords: sarcoidosis, biopsy, bronchoalveolar lavage.

Саркоидоз – это системный, относительно доброкачественный гранулёматоз неизвестной этиологии, характеризующееся развитием продуктивного воспаления с последующим формированием эпителиоидноклеточных гранулём без казеоза, с тенденцией к рассасыванию или исходом в фиброз [1,560; 2,386-422; 7,348]. Системность поражения, отсутствие чётких патогномоничных симптомов и дифференциально-диагностических критериев, а также полиэтиологическая природа заболевания [8,728; 9,118-128] приводит к большому количеству диагностических ошибок, длительным срокам установления диагноза (от 6 месяцев до 2,5 лет). Социальное значение саркоидоза определяется тем, что в 80% случаев болеют люди трудоспособного возраста - от 20 до 50 лет [3,216; 4,30]. Смертность от саркоидоза по данным некоторых авторов достигает 1-4% [5,34-36; 6,393-418] вследствие дыхательной недостаточности и вовлечения в процесс сердца и центральной нервной системы. В диагностике саркоидоза органов дыхания важна бронхоскопия с биопсией для верификация заболевания и выявления характерных неказеифицированных гранулём [10,92-100].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 45 больных, среди которых 55,5% (25 человек) составили женщины, а 44,4% (20 человек) - мужчины. Возраст женщин колебался от 41-60 лет, а мужчин от 21 – 40 лет. Часть больных получали стационарное лечение, их количество составило 27, оставшаяся часть наблюдалась амбулаторно. Наряду с клинико-рентгено-томографическими исследованиями ведущим методом был бронхологический с различными видами эндобронхиальных и чрезbronхиальных методов исследования.

Как благоприятное мы оценивали такое течение саркоидоза, когда имело место выраженная положительная динамика не только клинико-рентгенологических, но и бронхоскопических, цитоморфологических и иммунологических данных на материалах эндобронхиальных, чрезbronхиальных и жидкостных биопсий. Всем больным проводилась терапия преднизолоном в дозировке 30-40 мг/сут. Исследование динамических показателей проводилось через 4-6 месяцев и 1,5 года после лечения.

Из 45 пациентов с благоприятным течением саркоидоза органов дыхания с целью оценки эффективности гормонотерапии у 27 проводились повторные цитоморфологические и иммунологические исследования материалов эндобронхиальных, чрезbronхиальных и жидкостных биопсий. Из них с медиастинально – железистой формой саркоидоза наблюдались 11 пациентов, с медиастинально – легочной – 13, легочно – фиброзной – 3.

Результаты и обсуждение

Клиническая симптоматика заболевания у большинства больных характеризовалось острым (12 больных) и подострым (13 больных) началом. Лишь у 2 пациентов отмечалось бессимптомное течение болезни, то есть интраторакальные изменения, обнаруженные рентгенологически, протекали на фоне хорошего общего самочувствия.

При цитоморфологическом изучении материалов прямой и спонг-биопсии, а также чрезбронхиальной биопсии лимфатических узлов средостения у больных с медиастинально – железистой формой саркоидоза эпителиоидно – клеточная гранулема была выявлена, как в пунктатах, так и в материалах эндобронхиальных биопсий. На наш взгляд эти данные имеют принципиально важное значение, свидетельствующие о том, что при отсутствии рентгенологических изменений в легких может иметь место поражение не только лимфатических узлов средостения, но и слизистых оболочек крупных бронхов. Это же положение подтверждалось на материалах чрезбронхиальной внутрилегочной биопсии выполненной в этой группе. Эти исследования дали возможность обнаружить в легочной паренхиме саркоидные гранулемы, состоящие из типичных округлой формы клеток, с наличием гигантских клеток типа инородных тел, что в свою очередь свидетельствовало о генерализации саркоидного процесса и о его активности.

При медиастинально-легочной и легочно-фиброзной формах саркоидоза органов дыхания на материалах прямой и браш-биопсии, а также чрезбронхиальной биопсии лимфатических узлов и чрезбронхиальной внутрилегочной биопсии на фоне лимфоидной ткани, нами были обнаружены как типичные, так и своеобразные эпителиоидно-клеточные гранулемы, которые не имели ни центрального казеоза, ни лимфоидного вала. Их ядра отличались компактным строением хроматина ядра, имели более удлиненную, деформированную форму и базофильную окраску, что характерно для активной фазы саркоидного поражения. Многие гранулемы состояли преимущественно из округлой формы клеток. Они сочетались с множеством гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. Наряду с этим, в препаратах имели место саркоидные гранулемы в стадии фиброзирования, располагаясь небольшими гнездовыми скоплениями. Изучение их показало, что хотя саркоидный процесс морфологически характеризуется развитием эпителиоидно-клеточной реакцией, однако саркоидные гранулемы имеют некоторые особенности. Прежде всего, они располагаются среди элементов бронхолегочной ткани без признаков воспалительной реакции. Обнаруженные гигантские клетки имеют округлой формы ядра, расположенные не по периферии, а более центрально. Эти изменения имели морфологические особенности, присущие клеткам инородных тел. Материалы эндобронхиальных биопсий (прямая биопсия, браш-биопсия) содержали обильное количество бронхиального эпителия, состоящего из двух рядов клеток: поверхностного и глубокого. Поверхностный слой бронхиального эпителия был представлен в виде удлиненной клинообразной формы клеток, в середине которых находится вытянутое в длину крупное ядро. Глубокий слой состоял из более округлых клеток, тесно прилегающих к поверхностному слою. В этих же материалах отмечались альвеолярные макрофаги с бухтообразными ядрами и обширной протоплазмой. По-видимому эти образования выполняют фагоцитарную функцию.

Диагностический этап, наряду с визуальной бронхоскопией и эндобронхиальными и чрезбронхиальными биопсиями, требовал проведения бронхоальвеолярного лаважа с цитологическим и иммунологическим изучением полученных жидкостных биопсий. Данные таблицы 1 отражают содержание количества лимфоцитов в эндопульмональной цитограмме при первичном обследовании больных с благоприятным течением заболевания.

Таблица 1

Содержание лимфоцитов БАЛ при первичном обследовании больных с благоприятным течением саркоидоза (27 пациентов)

Форма саркоидоза	Число больных	Содержание лимфоцитов в БАЛ в %					
			до 10	10- 20	21-30	31-40	41-50
Медиастинально-Железистая		11	1	3	3	2	2

Медиастинально-Легочная	13	2	2	2	4	3
Легочно-фиброзная	3	—	—	—	1	2
Всего	27	3	5	5	7	7

Как видно из представленной таблицы 1, у большей половины больных – 14 из 27 – содержание лимфоцитов в БАЛ было от 31 до 50%, что свидетельствовало об альвеолите высокой интенсивности. У одинакового количества пациентов - по 5 – количество лимфоцитов в лаважной жидкости колебалось от 11 до 20 и от 21 до 30% (альвеолит средней интенсивности) как среди больных медиастинально-железистой, так и медиастинально-легочной формами саркоидоза. В тоже время у 3 пациентов число лимфоцитов в БАЛ не превышал 10%. Значительное повышение количества лимфоцитов в лаважной жидкости (более 30%) у этих больных было выявлено лишь при повторном обследовании, то есть клинические и рентгенологические признаки активности саркоидного процесса нами были выявлены несколько раньше, чем изменения в эндопульмональной цитограмме.

По данным нашего исследования, иммунологические показатели в лаважной жидкости не соответствовали аналогичным данным в периферической крови. Этот значительный диссонанс отмечался у всех наблюдаемых нами больных. По нашему мнению, высокий, по сравнению с периферической кровью, индекс соотношения CD4⁺/CD8⁺ (Тх/Тс) и значительное повышение процентного содержания лимфоцитов в эндопульмональной цитограмме являлись основными критериями активности саркоидного поражения органов грудной клетки.

Таким образом, тщательный анализ данных клинко-рентгенологического, бронхологического и лабораторного исследований дал возможность достаточно объективно оценить активность легочного процесса и дифференцированно решить вопрос о необходимости применения гормональной терапии.

При цитологическом изучении лаважной жидкости у больных с благоприятным течением саркоидоза органов дыхания под воздействием гормонотерапии отмечалось снижение уровня лимфоцитов. Так, если у 22 пациентов с положительной клинко-рентгенологической динамикой процесса цитоморфологически наряду со свежими эпителиоидно-клеточными гранулемами определялись рубцующиеся и фиброзирующие гранулемы, то снижение процентного содержания лимфоцитов в лаважной жидкости у этой группы больных происходило неодинаково. У 6 пациентов отмечалось снижение количества лимфоцитов с 46,1 до 34,5±3,1, у 5 – с 38,3 до 30,1±2,2, у 4 – с 29,5 до 21,1±1,1, еще у 4 – с 20,2 до 15,3±1,2. Кроме того, у 8 пациентов имело место некоторое снижение лимфоцитов от 29 до 25%, в том числе у 5 из них с отсутствием клинко-рентгенологической динамики саркоидного процесса.

Наиболее важным и значимым являлось иммунологическое изучение периферической крови и лаважной жидкости с определением процентного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляционного равновесия в процессе гормонотерапии, что представлена в таблице 2.

Таблица 2

Содержание CD4⁺ (Тх) и CD8⁺ (Тс) (в %) лимфоцитов и их соотношение в крови и БАЛ (27 пациентов) через 4-6 месяцев гормонотерапии

Форма саркоидоза	Число больных	Кровь			БАЛ		
		CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Медиастинально-железистая	11	29,4±4,3	28,3±3,2	1,04±0,01	58,7±2,2	14,2±3,4	4,13±0,02
Медиастинально-		28,5±	28,1±	1,01±	62,4±	15,4±	4,05±

нально-легочная	13	7,1	8,3	0,01	4,5	5,1	0,03
Легочно-фиброзная	3	27,1± 3,2	26,3± 5,1	1,03± 0,01	68,4± 3,4	15,2± 2,2	4,5± 0,5

Из таблицы 2 следует, что при различных формах саркоидоза органов дыхания иммунологические нарушения в крови проявляются снижением процентного содержания популяций CD3⁺ Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺). При этом их соотношение составляет в среднем 1,02±0,01, что приближается к стандартам нормы. В жидкости БАЛ дисбаланс этих клеток выражен значительным увеличением количества CD4⁺ и снижением CD8⁺, что отражена в индексе CD4⁺/CD8⁺ и составляет увеличение его в среднем до 4,1±0,03, то есть сохранение исходных показателей. Из вышеуказанного можно сделать вывод, что при положительной клинко-рентгенологической динамике саркоидоза органов дыхания через 4-6 месяцев гормонотерапии наступает лишь относительная нормализация процентного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов в лаважной жидкости, что особенно важно. Сравнительная оценка результатов иммунологического исследования с определением количественного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови и БАЛ при различных формах саркоидоза органов дыхания не выявила зависимости между выраженностью иммунологических нарушений и формой саркоидоза.

По нашим данным, у 22 пациентов с положительной клинко-рентгенологической динамикой заболевания и с тенденцией к рубцеванию и фиброзированию участков саркоидного поражения, сопоставление результатов иммунологического исследования БАЛ с характером эндопульмональной цитограммы, выявило, что стойкие высокие показатели хелперной популяции со снижением супрессорной популяции Т-лимфоцитов имели место как при наличии общего высокого лимфоцитоза, так и при низком уровне лимфоцитов в жидкости БАЛ. По нашему мнению нарушение равновесия регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов при саркоидозе органов дыхания предшествует развитию лимфоцитарного альвеолита. На основании этого можно заключить, что в диагностике эффективности лечения саркоидоза определение соотношения Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров является более чувствительным тестом, чем простой подсчет клеток жидкости БАЛ.

В связи с вышесказанным всем пациентам была продолжена гормонотерапия в полном объеме. Контрольные бронхологические исследования этим больным проводились через 1,5 года лечения и наблюдения. К этому сроку у подавляющего большинства больных – 23 пациента из 27 – отмечалось клинко-рентгенологическое заживление саркоидного поражения органов дыхания. Отмечалось отсутствие клинической симптоматики заболевания, хорошее общее самочувствие пациентов, а также нормализация лабораторных данных. Рентгенологическая картина болезни также соответствовала стойкой ремиссии с наличием значительного рассасывания патологических изменений, как медиастинальной группы лимфатических узлов, так и легочной паренхимы. У 4 пациентов при отсутствии клинической симптоматики заболевания отмечалась умеренно выраженная рентгенологическая динамика саркоидного поражения: уменьшение гиперплазированных лимфатических узлов средостения и неполное рассасывание саркоидных высыпаний легких.

Через 1,5 года гормонотерапии у больных этой группы эндоскопические изменения, характерные для саркоидоза органов дыхания подверглись значительной инволюции. Лишь у 2 пациентов сохранялись саркоидные «бляшки» на слизистой оболочке крупных бронхов правого легкого (верхнедолевой и среднедолевой) с наличием умеренно выраженной компрессии со стороны гиперплазированных лимфатических узлов средостения. Еще у одного больного продолжала определяться саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки главных и долевых бронхов обоих легких. Следует отметить, что 27 пациентам с благоприятным течением саркоидоза органов дыхания через 4 – 6 месяцев и 1,5 года гормонотерапии были проведены повторные эндобронхиальные и жидкостные биопсии с цитоморфологическим и иммунологическим изучением их. Всего нами было проведено 98

биопсий: прямая биопсия скашиванием и соскобом слизистой оболочки бронхов – 16, спонг-биопсия – 16, браш-биопсия – 19, БАЛ – 47.

Цитоморфологическое исследование материалов эндобронхиальных биопсий показало, что у 20 больных из 27 – отмечалась сформировавшаяся рубцовая саркоидная гранулема с наличием плотных эпителиоидно-клеточных бугорков. У 6 пациентов наряду со свежими эпителиоидно-клеточными гранулемами имели место и участки фиброзирования. Еще у 1 больного продолжали отмечаться свежие эпителиоидно-клеточные гранулемы различных размеров.

Результаты цитологического и иммунологического исследования БАЛ через 1,5 года гормонотерапии у 27 пациентов с благоприятным течением саркоидоза органов дыхания представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ (в %) и их соотношение в БАЛ (27 пациентов) через 1,5 года гормонотерапии

Форма саркоидоза	Число больных	БАЛ			
		%			
		лимфоциты	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Медиастинально-железистая	11	9,4±1,1	31,1±1,2	12,4±2,2	2,3±1,1
Медиастинально-легочная	13	14,2±2,2	33,2±2,1	13,5±1,1	2,4±1,3
Легочно-фиброзная	3	20,3±1,4	35,4±1,4	14, ±1,3	2,5±1,1

Как видно из представленной таблицы 3, при всех формах саркоидоза органов дыхания отмечается тенденция к снижению лимфоцитов в лаважной жидкости. Но нормализация процентного содержания лимфоцитов в эндопальмональной цитограмме отмечалась лишь у 11 пациентов с медиастинально-железистой формой саркоидоза (до 9,4±1,1 %). У больных с медиастинально-легочной и легочно-фиброзной формами заболевания процентное содержание лимфоцитов в БАЛ - соответственно 14,2±2,2 и 20,3±1,4 – держалось на цифрах, свидетельствующих о сохранении активности патологического процесса. И иммунологическое изучение субпопуляций лимфоцитов и их соотношение в лаважной жидкости показало, что несмотря на выраженную положительную клинкорентгенологическую динамику лечения саркоидоза при всех наблюдаемых нами ее формах на протяжении 1,5 лет, отмечается лишь снижение исходных данных и уменьшение индекса CD4⁺/CD8⁺ примерно в 2 раза с сохранением относительной нормализации этого показателя как при медиастинально-железистой и медиастинально-легочной, так и при легочно-фиброзной формах заболевания – соответственно 2,3±1,1; 2,4±1,3 и 2,5±1,1.

Продолжая анализировать результаты повторных исследований материалов жидкостных биопсий у данной группы больных с учетом положительной динамики клинкорентгенологических изменений на протяжении 1,5 лет нами было принято решение продолжить гормонотерапию без каких-либо изменений. Следует отметить, что полное завершение кортикостероидной терапии наступало после нормализации показателей не только цитоморфологического исследования материалов эндобронхиальных и чрезbronхиальных биопсий, но, что очень важно, стабилизации данных эндопальмональной цитограммы и восстановлении равновесия субпопуляций Т-лимфоцитов в лаважной жидкости. Памятуя о том, кортикостероидная терапия при саркоидозе органов дыхания является неспецифической и не излечивает заболевание, о выздоровлении можно говорить при стойкой и длительной ремиссии бронхолегочного процесса. В связи с этим, считаем необходимым подчеркнуть, что контроль за течением легочного процесса необходим и по окончании курса гормональной терапии, несмотря на полученные хорошие результаты

лечения. С нашей точки зрения, больные с благоприятным течением саркоидоза органов дыхания должны наблюдаться в амбулаторных условиях длительное время.

Таким образом, комплексное бронхологическое исследование, включающее различные эндобронхиальные и чрезbronхиальные биопсии являются высокоинформативными методами, как в период гормонотерапии, так и в прогнозе заболевания.

Литература

1. М.М. Илькович, А.Н. Кокосов. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей / — Нормедиздат: Санкт-Петербург, 2005. — 560 с.
2. В.В. Ерохин, Л.К. Романова. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии. // — М.: Медицина.-2000.- С.386-422
3. Ю.Ю.Гармаш. Саркоидоз в Москве (1995-2001гг.): Основные принципы диспансерного наблюдения больных саркоидозом на современном этапе.// Дисс. ...к.м.н.-М.-2003-216 с.,ил.,табл.
4. Дашцэрен Ичинноров. Рентгенохирургическая диагностика, лечение внутригрудного саркоидоза и клинико-экономический анализ результата.// Автореф.дисс. ...к.м.н.-М.-2005.-С.30.
5. З.И.Костина, Н.А.Браженко, Е.В.Герасимова. Причины летальных исходов у больных саркоидозом.//Пробл.туб.-1999.-№5.-С.34-36.
6. Joseph P. Lynch, III, M.D. Computed Tomographic Scanning in sarcoidosis.//From Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.-2003-24(4) - P.393-418.
7. А.А.Визель. Саркоидоз: от гипотезы к практике. — Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ, 2004. — 348 с.
8. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания.// — М.:Медицина, 2000. — 728с., ил.
9. Popper H.H. Differential diagnosis and etiology of epitheloid cell granulomatosis of the lung// Verh.Dtsch.Ges.Pathol., 2000. — Vol.84. — P.118-128.
10. Fernández Fabrellas E. Epidemiology of sarcoidosis // Arch. Bronconeumol. — 2007. — Vol. 43. — N. 2. — P. 92–100.