

УДК616.5-006.3.04:591.22:616.31-07

О.П. БАРАНОВА, М.М. ИЛЬКОВИЧ, А.А. СПЕРАНСКАЯ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова

Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания

Баранова Ольга Петровна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел. 8-921-380-87-55, e-mail: dr_baranova@mail.ru

В статье рассматриваются особенности проведения дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания (СОД) с учетом стадии и клинических вариантов течения заболевания. Ретроспективный анализ результатов обследования 762 пациентов, направленных в клинику с подозрением на СОД, позволил выявить информативные диагностические критерии для проведения дифференциальной диагностики СОД с другими заболеваниями.

Ключевые слова: саркоидоз органов дыхания, дифференциальная диагностика.

O.P. BARANOVA, M.M. ILKOVICH, A.A. SPERANSKAYA

Institute of Pulmonology of St.-Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

Difficulties in the diagnosis of sarcoidosis of the respiratory organs

The article discusses the features of the differential diagnosis of sarcoidosis of the respiratory system (SRS) with the stage and clinical variants of the disease. Retrospective analysis of the survey 762 patients referred to hospital with suspected SRS revealed informative diagnostic criteria for differential diagnosis of SRS with other diseases.

Keywords: sarcoidosis of the respiratory system, the differential diagnosis.

Саркоидоз — полисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов. Диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД), несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет большие трудности. По данным различных авторов, частота диагностических ошибок составляет от 60 до 90% [1, 2]. Основной причиной такого удручающего положения являются недостатки в обследовании больных: отсутствие возможности своевременно выполнить компьютерную томографию (КТ), некорректная интерпретация рентгенологического архива (включая КТ легких) и морфологической картины биопсийного материала.

Вместе с тем существуют объективные причины неудовлетворительной диагностики СОД. Прежде всего это отсутствие патогномичных клинико-рентгенологических и морфологических проявлений СОД. Широкое применение в клинической практике инвазивных диагностических методов исследования показало, что саркоидоподобные гранулемы (так называемая саркоидная реакция) в легких, лимфатических узлах и других органах могут определяться при различных инфекционных,

вирусных, микотических, аутоиммунных, лимфопролиферативных и паразитарных заболеваниях, а также при последствиях иммунологических аберраций, лекарственной болезни, СПИДе, при наличии дефектов ферментативных систем, новообразованиях, при воздействии на организм некоторых химических веществ [3].

Кроме того, атипичное течение заболевания, манифестация саркоидоза экстрапульмональными поражениями, наличие коморбидной патологии (присоединение инфекции сосудистых нарушений, включая тромбоэмболию легочной артерии, — ТЭЛА, лимфом, вирусного гепатита и др.) могут изменить типичную клинико-рентгенологическую картину СОД и затруднить дифференциальную диагностику. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества и международными соглашениями [4, 5] для установления диагноза саркоидоза необходимо наличие 3 критериев:

- 1) соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу;
- 2) выявление эпителиоидных гранул без некроза при исследовании биопсийного материала;



3) исключение других причин гранулематозных изменений. Отсутствие хотя бы одного из указанных критериев, как правило, приводит к неправильному диагнозу.

Целью нашего исследования было показать трудности диагностики СОД с учетом стадии и особенностей клинического течения заболевания и выявить основные симптомокомплексы для проведения дифференциальной диагностики СОД.

Материал и методы

Основу исследования составили 762 больных СОД, направленных в последние годы в клинику пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с подозрением на СОД. На основании проведенного комплексного обследования диагноз СОД был установлен только у 560 пациентов. У большинства больных СОД (88,9 %) диагноз был подтвержден гистологически. В зависимости от особенностей рентгенологической картины, хорошо изученной к настоящему времени, были выявлены следующие стадии СОД:

- 0 стадия — рентгенологические изменения отсутствуют (n=10 — 1,8%);
- I стадия — двусторонняя прикорневая лимфаденопатия (n=155 — 27,7%);
- II стадия — двусторонняя прикорневая лимфаденопатия и изменения в легочной паренхиме (n=241 — 43,0%);
- III стадия — изменения в легочной паренхиме без двусторонней прикорневой лимфаденопатии (n=116 — 20,7%);
- IV стадия — фиброзные изменения в легочной ткани (n=38 — 6,8 %).

Более чем у половины больных СОД (51,8%) было бессимптомное течение заболевания (первично-хроническая форма). Болезнь выявляли случайно, при профилактическом флюорографическом обследовании. Острое течение в виде симптомокомплекса, включающего лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии и увеличенную СОЭ (синдром Леффрена), наблюдалось у 18,7% пациентов. У 3,7% больных острое течение проявлялось также лихорадкой, увеитом, иридоциклитом, поражением околоушных и слюнных желез и лицевого нерва (синдром Хеерфорда). В остальных случаях начало болезни было малозаметным и постепенным.

У 202 больных, направленных в клинику пульмонологии с подозрением на СОД, после проведенного обследования были диагностированы:

- патология сердечно-сосудистой системы, включая пороки сердца, ТЭЛА и проявления сердечной недостаточности (n=84 — 41,6%)
- экзогенный аллергический альвеолит (n=25 — 12,4%)
- ХОБЛ, осложненная ТЭЛА (n=19 — 9,4%)
- пневмокозиозы (n=13 — 6,4%)
- диссеминированный туберкулез легких (n=12 — 5,9%)
- болезни соединительной ткани с поражением легких (n=12 — 5,9%)
- патология органов средостения (n=11 — 5,5%)
- лимфопролиферативные заболевания (n=10 — 4,9%)
- диссеминации опухолевой природы (n=10 — 4,9%)
- инфекционные заболевания (n=6 — 2,9 %)

Результаты и обсуждение

Длительность заболевания (от первых клинических проявлений до установления диагноза) составляла у больных СОД от 1 мес. до 10-15 лет. Все это время больные наблюдались с различными ошибочными диагнозами, среди которых 1-е место занимал туберкулез внутригрудных лимфатических

узлов и легких (37%). Следствием ошибочного диагноза была неправильная лечебная тактика, когда пациенты длительно (в среднем 4-6 мес.) получали противотуберкулезные препараты (3-4 и более). На фоне противотуберкулезной терапии у 27% пациентов отмечалось прогрессирование заболевания и развитие нежелательных токсико-аллергических реакций (дерматит, токсический гепатит, снижение слуха).

Как известно, клиническая картина при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов характеризуется умеренно выраженным интоксикационным синдромом (снижение аппетита, субфебрильная температура, утомляемость, слабость, похудение) и респираторными проявлениями (лающий сухой кашель, незначительная одышка). На рентгенограммах легких определяется увеличение прикорневых лимфатических узлов (чаще одностороннее). При фибробронхоскопии (ФБС) могут выявляться рубцовые изменения, пигментные пятна слизистой оболочки бронхов или свищи. Течение заболевания в основном благоприятное. В случае активного туберкулезного процесса определяются повышенная СОЭ и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы периферической крови влево; в начальной фазе ограниченного легочного процесса данные изменения могут отсутствовать. Установить правильный диагноз позволяет комплекс современных методов обследования (таких как КТ органов дыхания, углубленная туберкулиновая диагностика, иммунологические реакции, определяющие различные типы специфического иммунного ответа), полимеразная цепная реакция (ПЦР), выявляющая ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при минимальном содержании микробов (от 1 до 100 в 1 мл).

У 21,3% больных при выявлении на рентгенограммах органов дыхания лимфаденопатии средостения устанавливали диагноз «прикорневой пневмонии» или обострения хронического бронхита и, несмотря на общее хорошее самочувствие, нормальную температуру тела и отсутствие изменений в клиническом анализе крови, назначали антибактериальные препараты. Длительность антибактериальной терапии у 42,3% больных составила 2 нед., у 47,9% — 1 мес. и у 9,8% — больше 3 мес. За время лечения в 11,3% случаев выявлено прогрессирование заболевания.

Исключительно важна (с точки зрения прогноза) дифференциальная диагностика между саркоидозом и лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз — ЛГМ, лимфоретикулосаркома, нодулярная лимфосаркома, болезнь Брилла — Симмерса, неклассифицируемые лимфомы, плазмацитома), метастазами рака бронха (предстательной железы, желудка, яичников и др.) в лимфатические узлы средостения.

У больных ЛГМ при рентгенологическом и КТ-исследовании лимфатические узлы средостения представляют собой массивный конгломерат с выпуклыми дугами (при саркоидозе нередко можно видеть контуры отдельных увеличенных лимфатических узлов). Границы отдельных лимфатических узлов (нередко включая паратрахеальные) можно проследить и при ЛГМ на начальных стадиях. При ЛГМ симметричное увеличение лимфатических узлов наблюдается крайне редко; увеличенные лимфатические узлы часто сдвигают пищевод, трахею, бронхи, что не характерно для саркоидоза. Значительные дифференциально-диагностические трудности возникают при остром течении саркоидоза. Так, общее недомогание, повышение температуры тела, лимфопения, увеличенная СОЭ, туберкулиновая анергия, узловатая эритема могут наблюдаться при обоих заболеваниях. Кроме того, в связи с широким использованием в клинической практике мультиспиральной (МС) КТ легких чаще стали выявляться поражения лимфатических узлов так называемых нетрадиционных для СОД групп: подмышечных (7,9%), ретростернальных (7,0%), шейных (6,0%),

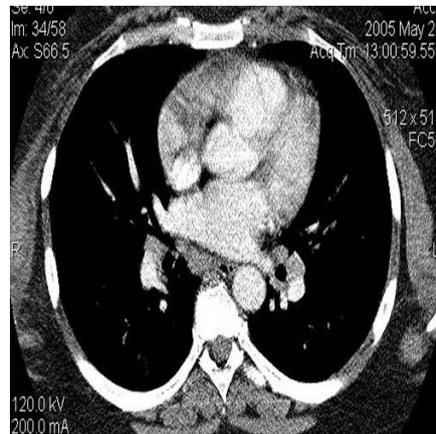
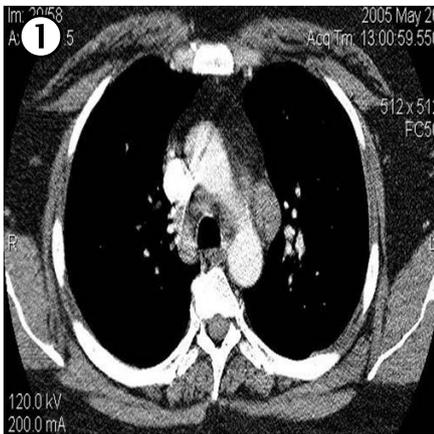


Рис. 1.
Саркоидоз легких 1-й стадии

А. Компьютерное томографическое (КТ) исследование в условиях мультиспиральной (МС) КТ-ангиографии. Увеличение лимфатических узлов парааортальной (Б) групп.

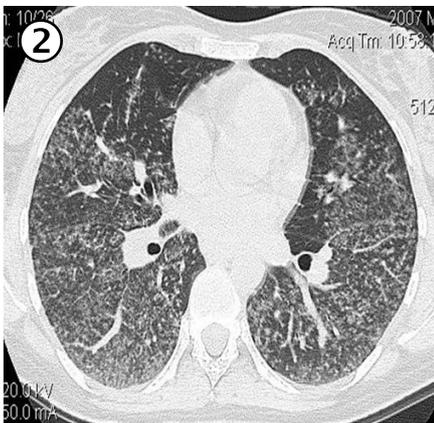


Рис. 2.
Саркоидоз легких 2-й стадии

Высокоразрешающая (ВР) КТ – КТ-картина «матового стекла», обусловленная наличием мелких перилимфатических очагов (1-2 мм) и усилением внутриведолькового интерстиция и междольковых перегородок.

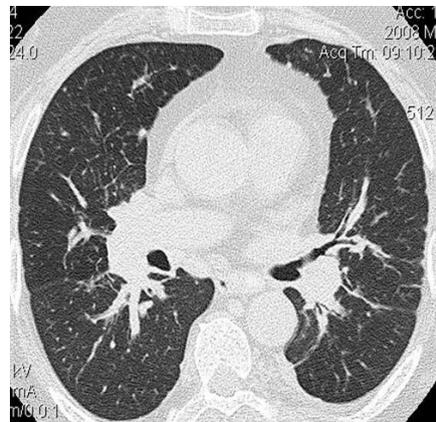


Рис. 3.
Саркоидоз легких 3-й стадии

А. МСКТ – разнообразие изменений в легочной ткани и лимфатических узлах при саркоидозе 3 стадии. В – массивные фиброзные изменения в верхних отделах легких с обеих сторон. Г, Д, Е – крупные хаотично расположенные очаги в сочетании с фиброзными изменениями. Ж – аморфное обызвествление лимфатических узлов правой трахеобронхиальной и парааортальной групп. З – неравномерность вентиляции легочной ткани в нижних отделах в нижних отделах с обеих сторон.

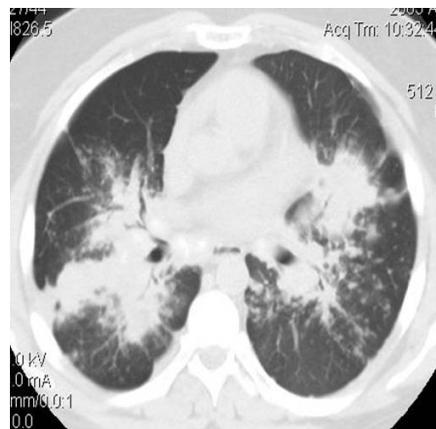
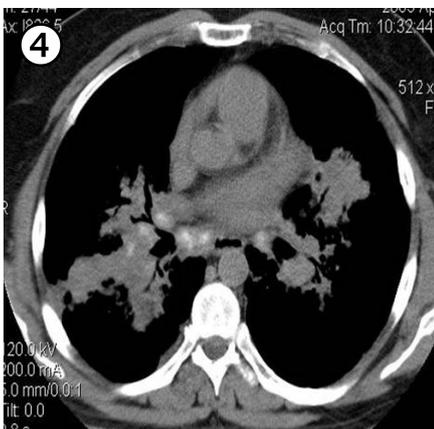


Рис. 4.
Саркоидоз легких 4-й стадии

А. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. Распространенное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента. В прикорневых отделах легких определяются фокусы понижения прозрачности легочной ткани, на фоне которых не дифференцируются корни легких, просветы бронхов. Повышение воздушности нижних отделов легких. Плевродиафрагмальные шварты.

Б. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. Уменьшение объема верхних долей легких. Сближение элементов легочного рисунка с перибронхо- и периваскулярными изменениями. Корни легких не дифференцируются и подтянуты вверх. Просветы трахеи и главных бронхов деформированы, подтянуты вправо.

В. МСКТ – аморфные и глыбчатые обызвествления в лимфатических узлах перитрахеобронхиальных групп, грубые прикорневые фиброзные изменения. Г. МСКТ – в области прикорневых фиброзных полей отмечается полное нарушение архитектоники легких, формирование тракционных бронхоэктазов, хаотичные крупные очаги в легочной ткани.



внутрибрюшных (3,3%), забрюшинных (2,8%). При необходимости исключения ЛГМ и других лимфопролиферативных заболеваний не рекомендуется откладывать инвазивные диагностические исследования. Гистологическое исследование лимфатических узлов (при биопсии периферических лимфатических узлов, чрезбронхиальной биопсии лимфатических узлов под контролем УЗИ или медиастиноскопии-медиастинотомии с биопсией лимфатических узлов средостения) позволяет верифицировать диагноз.

Первичная локализация лимфосаркомы в лимфатических узлах средостения имеет особенности, отличающие ее от СОД: признаки сдавления сосудов верхней поллой вены, осиплость, затруднение дыхания, одутловатость и синюшность лица.

Лимфаденопатия средостения может наблюдаться при остром лимфобластном лейкозе. Отличительными особенностями лимфобластного лейкоза являются быстро прогрессирующее течение, лихорадка, анемия, кожные геморрагии, гепатоспленомегалия, выраженный лейкоцитоз периферической крови, бластные клетки в мазке крови, в лейкограмме — «лейкемическое зияние» в ряду гранулоцитов, развитие ДВС-синдрома, раннее присоединение вторичной инфекции. Диагноз лимфобластного лейкоза может быть подтвержден при изучении гистологических препаратов костного мозга.

Дифференциальная диагностика саркоидоза I стадии должна проводиться и с другими заболеваниями средостения: загрудинным зобом, опухолями щитовидной и вилочковой желез, невриномой, фибромой, липомой, тератомой, гемангиомой, бронхогенными кистами. Дермоидная киста или тератома по мере увеличения могут давать на рентгенограммах картину двустороннего увеличения ЛУ. Однако локализация этих опухолей в переднем средостении и отсутствие увеличенных лимфатических узлов в корнях легких позволяют исключить саркоидоз.

В ряде случаев дифференциальную диагностику проводят с медиастинитом, болезнями пищевода, сердца и сосудов, в частности аневризмой аорты, аномалиями крупных сосудов. Расширенные центральные участки легочной артерии также могут быть ошибочно приняты за увеличенные лимфатические узлы. Дополнительные исследования (рентгеноскопия, УЗИ сердца и сосудов, ангиопульмонография, КТ с ангиографией) позволяют установить правильный диагноз.

Умеренное (пограничное) увеличение лимфатических узлов средостения может быть при острых вирусных и инфекционных заболеваниях. В этих случаях дифференциальная диагностика с саркоидозом не представляет значительных трудностей, так как ни степень увеличения лимфатических узлов, ни их конфигурация, как правило, не соответствуют таковым при саркоидозе.

Лимфаденопатия средостения может наблюдаться при токсокарозе — гельминтозе человека, широко распространенном в нашей стране и вызываемом мигрирующими личинками зоонозных нематод семейства *Anisakidae* (преимущественно — *Toxascara canis*). Вокруг личинок токсокар формируются гранулемы, состоящие из эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Специфическая диагностика токсокароза осуществляется преимущественно с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), выявляющего антитела класса IgE, IgM, IgG к секреторно-экскреторным антигенам личинок *T. canis*. Для токсокароза диагностическими являются титры антител 1:800. В отдельных случаях личинки токсокар обнаруживают при гистологическом исследовании биоптатов.

Отличительной особенностью клинической картины СОД II-III стадий является отсутствие параллелизма между умеренной выраженностью клинических проявлений и степенью

рентгенологических изменений. Кроме того, возможность спонтанной регрессии у больных СОД позволяет ограничить диагностический поиск.

В связи с высокой частотой гипердиагностики туберкулеза представляется актуальной дифференциальная диагностика между СОД II-III стадий и хроническим диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ). Диагноз ДТЛ, предполагаемый на основании клинических проявлений (наличие интоксикационного синдрома, волнообразное течение болезни с периодами обострений и ремиссий), анамнестических данных (перенесенный ранее туберкулез, контакт с туберкулезными больными), характерной рентгенологической картины легких (полиморфизм очагов и интерстиция), лабораторных признаков воспалительной активности и результатов туберкулиновой пробы, считается подтвержденным при микроскопическом обнаружении МБТ в 2 из 3 проб мокроты. Диагностический поиск проводят в направлении как бактериологической верификации диагноза, так и морфологического подтверждения туберкулезной природы на основе изучения биопсийного материала, включая иммуногистохимические исследования [6].

Клиническая картина диссеминаций опухолевой природы характеризуется прогрессирующим течением и, как правило, преобладанием симптомов интоксикации над проявлениями дыхательной недостаточности. На рентгенограммах органов дыхания при первичном или вторичном карциноматозе легких выявляют быстрое нарастание изменений в виде распространенных очаговых затенений, появление плеврального выпота, линий Керли. В зависимости от локализации первичного очага может определяться поражение различных органов. При ФБС выявляют мелкие бугорки на слизистой оболочке бронхиального дерева. При бронхоальвеолярном раке (БАР) проявления дыхательной недостаточности и симптомы интоксикации могут быть выражены в равной мере. У большинства больных БАР наблюдается обильное выделение водянистой пенной мокроты (до 1-3 л в сутки). Рентгенологическая картина БАР может быть разнообразной, чаще она представлена «облакоподобными» инфильтратами без четких границ, распространенными неравномерно. При диссеминациях опухолевой природы в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа могут выявляться комплексы опухолевых клеток.

Решающая роль в дифференциальной диагностике СОД и пневмокониозов принадлежит тщательно собранному анамнезу заболевания, изучению профессионального маршрута больного с анализом санитарно-гигиенической характеристики условий его труда и особенностей морфологической картины материала биопсии легочной ткани.

Доминирование в клинической картине одышки инспираторного или смешанного характера, сопровождающейся быстрой динамикой выраженности рентгенологических изменений в легких (чаще по типу «матового стекла») в зависимости от частоты и выраженности контакта с различными экзогенными факторами, требует проведения дифференциальной диагностики с экзогенным аллергическим альвеолитом.

Проявление системности заболевания с высокой лабораторной активностью свидетельствует о необходимости дифференциальной диагностики СОД с поражением легких при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ) и васкулитами при появлении кровохарканья. Кровохарканье для больных саркоидозом нехарактерно, но крайне редко может наблюдаться на стадии осложнений — из сформировавшихся тракционных бронхоэктазов (при IV стадии) или из аспергиллом, как правило, присоединившихся на фоне длительного лечения кортикостероидами. Кровохарканье также может быть одним из симптомов присоединения ТЭЛА или вирусно-бактериальной пневмонии на фоне саркоидоза легких.

Наиболее часто IV стадию СОД приходится дифференцировать с исходом других интерстициальных заболеваний легких и хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочной гипертензией на фоне хронической рецидивирующей ТЭЛА. Многолетний рентгенологический архив постадийного рецидивирующего течения заболевания, как правило, дебютирующего лимфаденопатией средостения, при умеренных клинических проявлениях и смешанном варианте функциональных нарушений вентиляционной способности легких, позволяют заподозрить саркоидоз.

Выводы

1. Начальные стадии СОД можно предположить при наличии следующих признаков:

- узловатая эритема на фоне лимфаденопатии средостения, повышение температуры тела, увеличенная СОЭ (>25-30 мм/ч), полиартралгии;
- лимфаденопатия средостения при общем хорошем самочувствии и нормальных показателях клинического анализа крови;
- двусторонние распространенные перибронхиальные, периваскулярные интерстициальные изменения, сетчатость, симптом «матового стекла», очаговые тени (часто сочетающиеся с лимфаденопатией средостения), выявляемые на рентгенограммах органов грудной клетки, как правило, при нормальных функциональных показателях внешнего дыхания и отсутствии клинической симптоматики.

2. При проведении дифференциальной диагностики необходимо определить в клинико-рентгенологической картине заболевания ведущий симптомокомплекс и провести диагностический поиск для подтверждения СОД, выявляя специфические проявления и исключая альтернативные заболевания.

3. Дифференциальную диагностику СОД следует проводить с учетом особенностей клинических проявлений и стадии заболевания.

4. Диагноз СОД следует устанавливать на основании комплексного клинико-рентгенологического обследования, включая тщательное изучение анамнеза, особенностей течения заболевания, с учетом наличия внелегочных поражений и сопутствующей патологии и, по возможности, гистологическим подтверждением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М. Саркоидоз органов дыхания. В кн. Интерстициальные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. — СПб: Нордмедиздат, 2005. — С. 288-329.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика саркоидоза // Саркоидоз: Монография / под ред. проф. А.А. Визеля. — М.: Атмосфера, 2010. — С. 312-321.
3. Визель А.А., Потанин, В.П., Визель И.Ю., Потанин А.В. Саркоидоз и сходные с ним гранулематозы, саркоидные реакции // Саркоидоз: Монография / под ред. проф. А.А. Визеля. — М.: Атмосфера, 2010. — С. 322-348.
4. Саркоидоз: Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / под общей ред. акад. А.Г. Чучалина. — Казань, 2010. — 58 с.
5. Hunninghake G., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 1999; 16: 149-173.
6. Козлова Н.В., Журавлев В.Ю. Диссеминированный туберкулез легких. В кн. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. — С. 208-215.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ПРОСИМ ВАС ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ НА ПОРЯДОК И ФОРМУ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Рукописи предоставляются по электронной почте на e-mail: maltc@mail.ru. Рукопись должна сопровождаться ясной информацией об отправителе и ответственном авторе материала: фамилия, имя, отчество, уч. степень, уч. звание, должность, почтовый адрес (с индексом), телефон, e-mail. Вместе со статьей отдельным файлом направляется отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), на имя главного редактора.

Журнал ориентирован на практикующих врачей, поэтому приветствуются статьи в виде клинических лекций и обзоры литературы на актуальные темы, отражающие современное состояние проблемы диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

Объем статей: для оригинальной работы — не более 10 страниц; для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц; для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.*

С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»

* Полный текст правил оформления рукописей представлен на стр. 232.