

ТЕРАПІЯ

УДК [616.24-002.182+616.5]-092:612.017.1:575

О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Химич**Харьковский национальный медицинский университет***Харьковская медицинская академия последипломного образования***САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ
В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ**

Даны сведения о саркоидозе, его иммунопатогенезе, особенностях клинических проявлений, сочетанном поражении органов грудной клетки и кожи. Представлены результаты наблюдения больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи. Наиболее объективным наглядным проявлением заболевания является саркоидоз кожи.

Ключевые слова: саркоидоз, гранулематозное воспаление, интерлейкины, гранулематозные инфильтраты.

Саркоидоз относится к мультисистемным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии. Поражаются самые различные органы – легкие, сердце, медиастанальные лимфатические узлы, кожа, глаза, кости [1–4]. Заболевание распространено в странах Европы, в США. Его распространенность колеблется от 10 до 50 случаев на 100 тыс. населения. Описаны семейные случаи саркоидоза [5]. Этиология заболевания неизвестна. К причинам саркоидоза длительное время относили измененные L-формы, ультрамелкие фильтрующиеся или зернистые формы микобактерий туберкулеза, а в настоящее время относят хламидии, пропионовые бактерии, *Helicobacter pylori*, вирусы краснухи, гепатита С, герпеса и герпесоподобные вирусы, риккетсии. Распространена гипотеза о полиэтиологической природе заболевания [6, 7].

Патогенез заболевания изучен недостаточно. В последнее время отводится большая роль генетическим факторам. Описан ряд генов – претендентов на детерминанты саркоидоза. Предполагают, что гранулематозный воспалительный процесс при саркоидозе вызывается реализацией генетически детерминированных особенностей иммунного ответа на перечисленные агенты [6, 8, 9].

Гранулематозное воспаление обусловлено иммунным ответом. Основу иммунопатогенеза саркоидоза легких составляет реакция

гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот тип иммунного воспаления представляет собой эффекторную фазу специфического клеточного ответа. Классическая реакция ГЗТ включает следующие процессы иммунореактивности: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла и тканей в очаг ГЗТ, активацию функций альвеолярных макрофагов лимфокинами, элиминацию причинного антигена и повреждение тканей продуктами секреции активированных макрофагов и лимфоцитов [5, 9].

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокинсекретирующей функции Th2-лимфоцитов и усилению секреции Th1-лимфоцитами IFN- γ , TNF- α , IL-3, GM-CSF, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только стимуляции их продукции, но и миграции из кровяного русла в очаг воспаления. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обуславливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют TNF- α [8, 10, 11]. В дальнейшем некоторые эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки. Гранулематозный тип воспаления, в основе

© О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Химич, 2015

которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1-го типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в легких является IL-12. Взаимодействие IL-12 со специфическими рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов приводит к активации синтеза INF и развитию клона Th1-клеток [11, 12].

Чаще всего заболевание проявляется поражением органов грудной клетки. Клинические проявления саркоидоза органов грудной клетки полиморфны. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кровеносных органов и иммунологических нарушений: 050–089 класс III. При этом в 15–50 % случаев у больных поражается кожа. Внешние проявления саркоидоза кожи многообразны. Саркоидоз кожи называют «великим имитатором» в дерматологии [4, 13, 14]. Выделяют следующие формы саркоидоза кожи.

Мелкоузелковый саркоид – характеризуется появлением множественных желтовато-бурых пятен и папул диаметром 0,5–1,0 см в области лица и конечностей.

Диффузно-инфильтративный саркоид – характеризуется высыпанием красновато-буроватых бляшек на коже туловища, конечностей и ягодиц. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе», как при туберкулезной волчанке.

Ознобленная волчанка Бенье–Теннисона – наиболее тяжелая форма заболевания. На коже щек, носа, ушных раковин, подбородка и лба появляются фиолетовые мягкие бляшки с четкими границами, сочетающиеся с поражением лёгких, костей суставов и лимфатических узлов. Отмечается ухудшение процесса в зимнее время года, течение хроническое. Как правило, чаще заболевают пациенты женского пола. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе».

Ангиолюпомы – характеризуются появлением симметричных бляшек багрового цвета, возвышающихся с телеангиоэктазиями на лбу, боковых поверхностях носа, иногда конечностях. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе».

Язвенный саркоид – встречается чаще у чернокожих женщин, поражает преимущественно голени.

Рубцовый саркоид – характеризуется появлением красноватых полупрозрачных узлов, возникающие в старых рубцах. При поражении волосистой части головы возможна рубцовая алопеция.

У больных саркоидозом встречаются, кроме того, неспецифические симптомы поражения кожи.

К неспецифическим поражениям относят узловатую эритему (подкожный саркоид Дерье–Русси), сопровождающуюся лихорадкой и артралгиями. Выделяют две клинические ее формы:

- **синдром Лефгрена:** двустороннее увеличение прикорневых лимфоузлов, узловатая эритема и артрит. Первым клиническим проявлением часто бывает узловатая эритема. Как правило, регрессирует спонтанно;

- **синдром Хеерфордта:** лихорадка, увеличение околоушных желез, иридоциклит и поражение лицевого нерва.

Под нашим наблюдением находилось 10 больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи. Все больные первично обратились к дерматологу или косметологу по поводу поражения кожи. В результате дерматоскопии и гистологических исследований у трех больных была диагностирована узловатая эритема; у одного больного – ознобленная волчанка Бенье–Теннисона, у трех – синдром Лефгрена, у двух – мелкоочаговый саркоидоз рубцов, у одного – синдром Хеерфордта.

При рентгенологическом обследовании всех пациентов было обнаружено двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов, что подтвердило диагноз саркоидоза. Больные были направлены к пульмонологу.

При сборе анамнеза установлено, что у трех больных с синдромом Лефгрена (узловатая эритема, боль, припухлость голеностопных суставов, повышение температуры тела, симптом интоксикации) начало болезни было острым, еще у трех заболевание протекало бессимптомно, у остальных начало заболевания было постепенным, состояние больных было удовлетворительным. Самая частая и единственная жалоба – умеренная одышка. Всем больным была сделана компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. При рентгенологическом исследовании было выявлено увеличение паратрахеальных, параор-

тальных и бифуркационных лимфоузлов. У одной пациентки, кроме того, было обнаружено поражение внутрибрюшных лимфоузлов. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной. Все больные были ВИЧ-негативными. ИФА на сифилис у всех больных саркоидозом был отрицательным. При обследовании на внутриклеточную инфекцию: хламидии, микоплазмы, а также ВПГ1,2, обнаружены IgG у пятерых больных. При исследовании крови у четырех больных отмечена лимфопения; у всех больных была увеличена СОЭ до 30 мм/ч.

При исследовании иммунного статуса у семи пациентов выявлено повышение общего количества Т-лимфоцитов (СД3) до $2,25 \pm 0,73$ в основном за счет Т-хелперов (СД4) – $44 \pm 0,56$, при этом имело место повышение иммунорегуляторного индекса СД4/СД8 до $2,5 \pm 0,6$. При анализе гуморального звена иммунитета существенных изменений не было выявлено, однако у трех пациентов отмечено некоторое повышение ЦИК ($87,7 \pm 1,3$) и уровня IgG ($16,3 \pm 1,1$).

У всех пациентов исследовали уровень IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу простого герпеса (тип 1, 2). У шести пациентов отмечено повышение титра указанных антител до $15,8 \pm 5,9$, что указывает на хроническое носительство герпетической инфекции.

Приводим клиническое наблюдение. Больной А., 1962 г. р., направлен на консультацию к дерматологу с диагнозом дискоидная красная волчанка. Из анамнеза известно, что болен с детства, ухудшение отмечает с 1980 г. после прохождения службы в армии (после переохлаждения). Ухудшение отмечает в осенне-зимний период: проявляется в виде гнойничковой сыпи, сильных болей в очаге поражения. При этом тактильная, температурная и болевая виды чувствительности сохранены. Неоднократно наблюдался у дерматологов и лечился в кожно-венерологическом диспансере по поводу хронической пиодермии. Получал антибиотики, проводилась криодеструкция очагов – без эффекта. В 2004–2005 гг.

(со слов больного) проходил обследование в противотуберкулезном диспансере по поводу заболевания легких: диагноз туберкулез легких не был подтвержден. С 2005 г. находится на учете и лечении по поводу бронхиальной астмы. В связи с данным заболеванием неоднократно получал курсы глюкокортикоидной терапии (преднизолон), при этом улучшения со стороны дерматологических симптомов не наблюдалось. 16.05.12 при обращении в Институте дерматологии и венерологии АМНУ (г. Харьков) обследован с очагов поражения соскоб на грибы: результат отрицательный. Проведено гистологическое исследование: эпидермис истончен. В дерме по всей толщине мощные гранулематозные инфильтраты, состоящие из эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток, а также определялись абсцессы из нейтрофилов, грануляции. Морфологически определялись туберкулоподобные структуры. При окраске по Циль-Нильсону и Романовскому–Гимзе специфических структур не обнаружено. В процессе обследования проводилась дифференциальная диагностика с дискоидной красной волчанкой, лимфоцитомой, туберкулезной волчанкой, саркоидозом кожи, хроническим кожным лейшманиозом, хронической пиодермией, хроническим микозом кожи. При КТ органов грудной клетки у больного обнаружены увеличенные паратрахеальные, параортальные и бифуркационные лимфоузлы. На основании клинического наблюдения, данных гистологии кожи диагностирован саркоидоз загрудинных лимфоузлов, ознобленная лихорадка Бенъе–Теннисона.

Выводы

Диагностика саркоидоза сложна, так как поражения органов грудной клетки не имеют специфических симптомов и часто рассматриваются как другие легочные заболевания. Саркоидоз кожи является наиболее объективным наглядным проявлением заболевания: на ранних этапах его развития диагностируется специфическими клиническими проявлениями, диагноз объективизируется дерматоскопическими и гистологическими методами.

Литература

1. *Потейко П.И.* Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области / П.И. Потейко // *Болезни и антибиотики.* – 2011. – № 1 (04). www.mif-ua.com/article/17552
2. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis / G. Bohelay, J.D. Bouaziz, H. Nunes, et al. / *J. Am Acad Dermatol.* – 2014; May. – Vol. 70 (5). – P. 111–113.
3. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis / K.M. Bui, J.M. Garcia-Gonzalez, S.S. Patel [et al.] // *J. Ophthalmic Inflamm Infect.* – 2014; Mar. – Vol. 18; 4 (1):8. May; 70 (5). – P. e111–113.
4. *Chen J.H.* Successful application of a novel dressing for the treatment of ulcerative cutaneous sarcoidosis / J.H. Chen, T.T. Wang, Z.Q. Lin // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2013. – Vol. 126 (17). – P. 3400.
5. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications / J. Muller-Quernheim / *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 12. – P. 716–738.
6. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology / S. Dubrey, S. Shah, T. Hardman, R. Sharma // *Postgrad Med. J.* – 2014; Oct. – Vol. 90 (1068). – P. 582–589.
7. *Singal A.* Post herpes-zoster scar sarcoidosis with pulmonary involvement / A. Singal, A. Vij, D. Pandhi // *Indian. Dermatol. Online J.* – 2014; Jan. – Vol. 5 (1). – P. 77–79.
8. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of the T-cell antigen receptor / R.M. Du Bois, M. Kirby, B. Balbi et al. // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 2008. – Vol. 145. – P. 1205–1211.
9. Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis / R. Gircis, M. Basha, M. Malarik, et al. / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 152. – P. 71–75.
10. *Katchr K.* Expression of Th1 markers by lung accumulated T-cells in pulmonary sarcoidosis // K. Katchr, A. Eklund, J. Grunewald / *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 254. – P. 564–571.
11. *Moller D.R.* Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis // D.R. Moller, J.D. Forman, M.C. Liu // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 156. – P. 4952–4960.
12. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexametasonone / Z. Tong, H. Dai, B. Chen, et al. / *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1526–1532.
13. Disseminated scar sarcoidosis may predict pulmonary involvement in sarcoidosis / O. Su, N. Onsun, B. Topukcu // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2013; Sept. – Vol. 22 (3). – P. 71–80.
14. Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis / C. Tong, X. Zhang, J. Dong, Y. He // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013; Dec. – Vol. 15, № 7 (1). – P. 372–377.

О.С. Більченко, В.А. Савоськіна, Т.Ю. Хіміч

САРКОІДОЗ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ В ПОЄДНАННІ З УРАЖЕННЯМ ШКІРИ

Наведені дані про саркоїдоз, його імунопатогенез, особливості клінічних проявів при поєднаному ураженні органів грудної клітки і шкіри. Надані результати спостереження за хворими на саркоїдоз з ураженням органів грудної клітки і шкіри. Найбільш об'єктивним наочним проявом захворювання є саркоїдоз шкіри.

Ключові слова: саркоїдоз, гранулематозне запалення, інтерлейкіни, гранулематозні інфільтрати.

O.S. Bilchenko, O.V. Savoskina, T.Yu. Khimich

CHEST SARCOIDOSIS IN COMBINATION WITH SKIN LESIONS

The information on sarcoidosis, its immunopathogenesis, clinical manifestations, combined lesions of the chest and skin has been provided. The results of observation of patients with sarcoidosis with lesions of the chest and skin have been presented. Most objective the evident display of disease is sarcoidosis of skin.

Key words: sarcoidosis, granulomatous inflammation, interleukins, granulomatous infiltrates.

Поступила 16.01.15