Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

“Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф Войно-Ясенецкого”

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра детских болезней с курсом ПО

Реферат на тему: Саркоидоз легких

Выполнил:

ординатор 1-го года 113 группы

кафедры детских болезней с курсом ПО Иванов М.С.

Проверила: к.м.н., доцент Нейман Е.Г

Красноярск, 2022г

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Определение

2. Этиология и факторы риска развития

3. Патогенез

4. Классификация

5. Жалобы и анамнез

6. Диагностика

7. Дифференциальная диагностика

8. Лечение

1. **Определение**

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов

1. **Этиология и факторы риска**

Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм . Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений.

Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости к саркоидозу в генах, связанными с иммунным ответом, считаются HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18), BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN-γ, XAF1, SLC11A2 или TNFα). Повышенный риск развития саркоидоза связывают с однонуклеотидным полиморфизмом в генах с разными функциями (такими как ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415). С клиническими проявлениями саркоидоза связывают аллели HLA (-DRB1, -DPB2 и -DQA2), ZNF184, ADCY3 и LRR16A и таким фенотипом, как синдром Лёфгрена, мутации в генах рецепторов CC10, MMP9, FCGR3A, Fas — c тяжестью течения саркоидоза, а однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 — с развитием саркоидоза в детском возрасте . Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза . К вероятным внешним факторам (триггерам) развития саркоидоза относят присутствие ряда бактерий — микобактерий туберкулёза с изменёнными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развитие туберкулёза) , пропионовокислых бактерий (Propionibacterium acnes, Propionibacterium granulosum), возбудителя Лаймской болезни Borrelia burgdorferi . Системный обзор литературы и метаанализ подтвердили потенциальную роль именно этих возбудителей, как триггеров саркоидоза, тогда как данные о роли микоплазм, риккетский и вирусов оказались не убедительными . Фактором развития саркоидной реакции или саркоидоза является применение интерферонов и индукторов интерфероногенеза. Интерфероны являются иммуномодуляторами, используемыми при различных заболеваниях, включая инфекцию вирусом гепатита С, рассеянный склероз (РС) и опухолевые заболевания, а в России для лечения простудных и вирусных заболеваниях. Многие наблюдения показывают, что возникновению саркоидоза предшествовали стрессовые события (смерть близкого, развод, проблемы на работе и другие).

1. **Патогенез**

Образование эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранулём В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты T хелперы 1 (Th1), Th17, регуляторные T (Treg) клетки и Вклетки адаптивной иммунной системы. Саркоидоз является полигенным, многофакторным заболеванием, при котором различные гены изменяют иммунные реакции на специфические антигенные стимулы. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа, сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных 7 органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли-альфа. Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4þ T-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит CD4þ служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез. В типичных случаях формируются компактные неказеифирующиеся эпителиодноклеточные гранулёмы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока [13]. Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании саркоидоза на животных. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционными факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определённую роль может играть оксидативный стресс . Роль оксидативного стресса показана также и при кардиосаркоидозе . Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулёмы могут вырабатывать 1,25-(OH)2-D3 (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальцийурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности.

1. **Классификация**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия  | Рентгенологическая картина  | Частота встречаемости  |
| СТАДИЯ 0 | Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. | 5% |
| СТАДИЯ 1 | Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена. | 50% |
| СТАДИЯ 2 | Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких. | 30% |
| СТАДИЯ 3 | Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов. | 15% |
| СТАДИЯ 4 | Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром. | 20% |

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза:

1) По локализации

a. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений

b. С преобладанием внелёгочных поражений

c. Генерализованный

2) По особенностям течения

a. С острым началом (синдромы Лёфгрена, Хеерфордта-Вальденстрёма и др.)

 b. С изначально хроническим течением.

 c. Рецидив.

d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.

e. Саркоидоз, рефрактерный к лечению системными стероидами

Построение диагноза проводится следующим образом:

1-. Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.

 2-. Активность 0 степень (не активный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления; 1 степень (активный) — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».

3-. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив. 10

 4-. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.)

**5. Жалобы и анамнез**

Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения — острого или хронического. Наиболее выражены и динамичны жалобы больных с синдромом Лёфгрена (лихорадка, узловатая эритема, артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких), и с «увеопаротидной лихорадкой» — синдромом ХеерфордтаВальденстрёма (увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла как факультативный симптом)).

Слабость, утомляемость. Одышка может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Отмечены дискомфорт в области спины, жжение в межлопаточной области, тяжесть в груди, невозможность «вздохнуть полной грудью». Боли могут локализоваться в костях, мышцах, суставах и не имеют каких-либо характерных признаков. Кашель при саркоидозе обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических узлов, что сопровождается повышенным давлением на бронхиальную стенку, либо раздражением саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей. На поздних стадиях кашель является следствием обширных интерстициальных изменений в лёгких и относительно редко - следствием поражения плевры. Суставной синдром выражен при синдроме Лёфгрена, но может быть самостоятельным синдромом. Проявляется отёком и болевым синдромом в голеностопных суставах, в пальцах рук и ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике. Разделяют на острый, который может проходить без последствий, и реже — хронический, приводящий к деформации суставов. Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения — могут быть важными признаками саркоидозного увеита, который требует обязательного офтальмологического обследования и активного лечения. Жалобы на дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца, требуют ЭКГ и Холтеровского мониторинга. Неврологические жалобы разнообразны. Патогномоничным для саркоидоза считается паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, нередко быстро спонтанно регрессирующий. Покалывание в конечностях возникает при нейропатии мелких волокон. Церебральные нарушения проявляются в далеко зашедших стадиях саркоидоза. Возникают чувство тяжести в затылочной области, снижение памяти на текущие события, когнитивные расстройства, нарастающие со временем головные боли, менингеальные симптомы без повышения температуры тела, умеренные парезы конечностей. При саркоидозе с «объёмным» поражением головного мозга развиваются эпилептиформные припадки, изменения психики.

1. **Диагностика**

Всем больным саркоидозом рекомендуется проводить физикальное обследования для выявления нарушений всех органов и систем. При осмотре обращают внимание на изменения кожи, особенно в области старых рубцов и татуировок. При пальпации могут быть выявлены безболезненные, подвижные увеличенные периферические лимфатические узлы (чаще над- и подключичные, шейные и паховые, реже - локтевые), а также подкожные уплотнения — саркоиды Дарье-Русси (иногда – довольно болезненные). Осмотр конъюнктивы и радужной оболочки глаза позволяет заподозрить увеит и эписклерит. При перкуссии и аускультации изменения встречаются примерно у 20% больных саркоидозом. Важно оценить размеры печени и селезёнки. Явные клинические признаки дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности выявляются при саркоидозе органов дыхания сравнительно редко, как правило, в случае развития выраженных пневмосклеротических изменений при IV стадии

Инструментальная диагностика - Методы визуализации Флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях проводятся при первичной диагностике внутригрудного саркоидоза. Рентгенография используется при динамическом наблюдении и оценке эффективности лечения. На рентгенограмме больного внутригрудным саркоидозом обнаруживают более или менее симметричное увеличение лимфатических узлов корней лёгких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в лёгких. Характерно несоответствие между относительно удовлетворительным состоянием больного и распространенностью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы.

Из радионуклидных методов исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоносцинтиграфию с ММА-Тс-99м и позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом Ga-67

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) при саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) эндоскопическое чреспищеводное или чрестрахеобронхиальное — метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения.

Функциональная диагностика Обязательным и информативным методом оценки степени поражения лёгких и динамики лёгочного процесса является спирометрия с определением объёмов (ФЖЕЛ, ОФВ1 и их соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ%) и объёмных скоростей. Ключевым показателем является ФЖЕЛ. Спирометрию следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в активную фазу процесса и ежегодно — при последующем наблюдении.

Лабораторная диагностика - Клинический анализ крови при острых вариантах течения саркоидоза выявляет повышение СОЭ. Волнообразные изменения СОЭ или умеренное повышение наблюдается в течение длительного времени при хроническом и малосимптомном течении болезни. Лейкоцитоз периферической крови встречается при остром и подостром течении саркоидоза, а также на фоне применения глюкокортикостероидов. Признаком активности являются лимфопения и моноцитоз, повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитами (индекса Кребса). Тромбоцитопения при саркоидозе встречается при поражении печени, селезёнки и костного мозга, требует дифференциальной диагностики с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой . Оценка функции почек включает в себя общий анализ мочи, определение креатинина, азота мочевины крови, клубочковой фильтрации. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (норма в возрасте 6-18 лет – 29-113 Единиц АПФ, в возрасте более 18 лет — 20-70 Единиц АПФ). При первичной диагностике саркоидоза клинически значимым оказывается увеличение активности сывороточного АПФ более 150% от верхней границы нормы. Высокую активность АПФ в сыворотке крови следует трактовать, как маркёр активности саркоидоза, а не как значимый дифференциально-диагностический критерий. У детей младшего возраста уровень АПФ значительно колеблется и это исследование обычно не используют . Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2+). С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, мало репрезентативен, как индикатор активности эпителиоидноклеточного гранулематоза. В норме менее 5 мг/л. Умеренное повышение характерно для синдрома Лёфгрена и других вариантов острого течения саркоидоза. Уровень кальция в крови и моче. Гиперкальциемия (5%) при саркоидозе рассматривается, как проявление активного саркоидоза. Гиперкальцийурия (25%) встречается гораздо чаще и является более точным методом выявления нарушения метаболизма кальция Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2++). Иммуноглобулины A, M, G (уровень достоверности доказательств 2+) — особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Определение рекомендуется для дифференциальной диагностики с иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися образованием гранулём. 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 отрицательна по меньшей мере у 80-85% пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды (ГКС). При лечении системными ГКС больных саркоидозом, ранее инфицированных туберкулёзом, проба может становиться положительной. Туберкулиновая анергия при саркоидозе не связана с туберкулиновой чувствительностью в общей популяции. Положительная реакция Манту (папула 5 мм и более) в случае предполагаемого саркоидоза 15 требует очень тщательной дифференциальной диагностики и исключения туберкулёза. Значимость пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест, белок CPF10- ESAT6) при саркоидозе окончательно не установлена, но в большинстве случаев её результат бывает отрицательным. Тесты на высвобождение интерферона-гамма in vitro применяются для выявления туберкулезной инфекции и в настоящее время являются альтернативой классическому кожному тесту с туберкулином, при саркоидозе дают, как правило, отрицательный результат.

Инвазивные методы диагностики - Точный диагноз саркоидоза устанавливается, когда клинико-рентгенологические данные подкрепляются выявлением неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём в биоптате.

Бронхоскопические методы: Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ, или жидкостная биопсия), Трансбронхиальная (чрезбронхиальная) щипцовая биопсия лёгкого (ТББЛ (ЧБЛ)), Классическая тонкоигольная пункция (кТИП, международное сокращение сTBNA), Трансбронхиальная тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС-ТИП, международное сокращение EBUS-TBNA) - проводится с помощью эхобронхоскопа в ходе бронхоскопии.

✓ Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС–ТИП, международное сокращение - EUS–FNA)

✓ Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии эхобронхоскопом (ЭУС–б-ТИП, международное сокращение - EUS-b-FNA

✓ Эндобронхиальная биопсия слизистой бронхиального дерева (ЭББ)

✓ Щеточковая (браш) биопсия слизистой бронхиального дерева Трансбронхиальная криобиопсия лёгкого (ТБКЛ) Хирургические диагностические операции. Трансторакальная пункционная биопсия под контролем КТ

Торакотомия с биопсией лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов — «открытая биопсия» в настоящее время применяется крайне редко из-за Видеоторакоскопия/видео-ассистированная торакоскопия: Медиастиноскопия.

1. **Дифференциальная диагностика**

Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и лимфаденопатий другого происхождения.

 • Туберкулёз

• Нетуберкулёзный микобактериоз

• Бруцеллёз

• Токсоплазмоз

• Гранулёматозный гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (болезнь Kikuchi)

• Болезнь кошачьей царапины

• Саркоидная реакция регионарных лимфатических узлов при карциноме

• Лимфогранулематоз • Неходжкинская лимфома

• Острый лимфобластный лейкоз

• GLUS–синдром (Granulomatous lesions of unknown significance) Дифференциально-диагностический ряд саркоидоза и диссеминаций другого происхождения

 • Туберкулёз

• Атипичный микобактериоз

 • Криптококкоз

• Аспергиллёз

• Диссеминации опухолевой природы • Гистоплазмоз • Коккцидиодомикоз • Бластомикоз • Pneumocystis carinii • Mycoplasma spp. • Гиперчувствительный пневмонит • Пневмокониозы: бериллий (хроническая бериллиевая болезнь), титан, алюминий • Лекарственные реакции • Лангергансоклеточный гранулематоз (гистиоцитоз Х) • Аспирация инородных материалов • Гранулёматозный полиангиит (Вегенера) (саркоидные гранулёмы редки) • Хроническая интерстициальная пневмония, обычная и лимфоцитарная интерстициальная пневмония • Некротизирующая саркоидная гранулёма

1. **Лечение**

Целью лечения саркоидоза является предупреждение или уменьшение повреждения, облегчение симптомов и улучшение качества жизни больных. Этиотропной терапии саркоидоза не существует. Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической («таргетной») терапии. Существует две причины для начала активной терапии саркоидоза — угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни. Все существующие схемы являются рекомендательными, и в каждом случае лечащий врач берёт на себя обоснованную знаниями ответственность за назначенное лечение. При морфологически верифицированном диагнозе саркоидоза, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания предпочтительным является активное наблюдение.

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии саркоидоза

|  |  |
| --- | --- |
| Фарм.класс | ЛС |
| сГКС | Преднизолон Метилпреднизолон |
| Антиметаболиты | Метотрексат |
| Иммунодепрессанты | Азатиоприн Хлорохин Гидроксихлорохин Микофенолата мофетил Лефлуномид Циклофосфамид |
| Ингаляционные глюкокортикостероиды  | Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фуроат Циклесонид |
| Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа  | Инфликсимаб Адалимумаб |
| Нестероидные противовоспалительные препараты | Индометацин Диклофенак Ибупрофен |
| Витамины | витамин Е |