

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования. КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

Кафедра терапии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Саркоидоз

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Выполнил: Ординатор 2 года обучения
Красноярского государственного медицинского университета
Весицкий А.Ю.

Красноярск 2022

Оглавление:

1. Саркоидоз, определение
2. Этиология Саркоидоза
3. Классификация Саркоидоза
4. Клинические проявления
5. Основные принципы терапии
6. Список литературы

Саркоидоз 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

Факторы риска

Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм.

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 неубедительными.

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).

Этиология.

- 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 NODподобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т хелперы 1 (Th1), Th17, регуляторные Т (Treg) клетки и В-клетки 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 органах при участии таких активных цитокинов, как IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли-альфа. Типичная для саркоидоза клональная амплификация CD4⁺ Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Тклеточный альвеолит CD4⁺ служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген/триггер исчез. Снижение активности саркоидоза обычно сочетается с редукцией выраженности альвеолита. В типичных случаях формируются компактные неказеифирующиеся эпителиодноклеточные гранулёмы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока. 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-(ОН)₂-D₃ (кальцийтриол), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальцийурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни и почечной недостаточности.

- Нарушение функции органов и систем - патогенез нарушений функции лёгких при саркоидозе имеет различные механизмы.

-Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления может быть следствием утолщения стенок бронхов и бронхиол, либо их сдавления увеличенными лимфоузлами.

-Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием лёгочного фиброза и «сотового лёгкого». Достоверная связь установлена между значениями ФЖЕЛ и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом).

Локализация гранулём в миокарде, реже – в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах приводит к нарушению ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти.

Локализация гранулём в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге приводит к широкому спектру неврологических нарушений — от незначительных до выраженных, которые приводят к инвалидизации пациента.

- Лёгочная гипертензия - Патогенез лёгочной гипертензии при саркоидозе связан с гранулёматозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным веществам и компрессии лёгочной артерии увеличенными лимфоузлами

средостения. В терминальной стадии саркоидоза лёгочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях.

Классификация Саркоидоза

Классификация внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования

Стадия	Рентген картина	Частота встречаемости
Стадия 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки	5%
Стадия I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена	45%
Стадия II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы лёгких	30%
Стадия III	Патология лёгочной паренхимы без увеличения внутригрудных лимфатических узлов	15%
Стадия IV	Выраженный фиброз лёгких как ведущий рентгенологический синдром	5%

Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза:

1. По локализации

а. Классический, с преобладанием внутригрудных (лёгочных) поражений

в. С преобладанием внелёгочных поражений с
Генерализованный

2. По особенностям течения

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

в. С изначально хроническим течением.

с. Рецидив.

d. Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.

е. Саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

Клинические проявления

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

Слабость, утомляемость. Частота варьируется от 30% до 80% в зависимости от возраста, пола, расы; является самостоятельным признаком и может не иметь прямой корреляции с гранулематозным поражением тех или иных органов. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS.

Одышка может быть лёгочного, центрального, метаболического и сердечного генеза. Чаще всего она инспираторная и является признаком нарастающих рестриктивных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких. Объективную оценку степени выраженности одышки проводят с помощью модифицированной шкалы mMRC.

Боль и дискомфорт в грудной клетке не всегда чётко объяснимы характером и объёмом изменений, выявляемых даже на ВРКТ. 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.

Лихорадка характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström), но возможен и длительный субфебрилитет. Частота лихорадки при саркоидозе варьируется от 20% до 60%.

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, а также имидж-диагностики для поиска гранулем (УЗИ, МРТ).

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.

Клинические проявления саркоидоза внелёгочной локализации

- Поражения кожи при саркоидозе встречаются с частотой от 10% до 56% (в России 10- 15%). - Узловатая эритема (erythema nodosum) представляет собой васкулит с первичным деструктивно-пролиферативным поражением артериол, капилляров, венул. Специфичны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз. Проявления

саркоидоза вероятны в участках кожи, имевших ранее повреждения, куда могли попасть инородные тела (рубцы, шрамы, татуировки и т.п.).

Озноблённая волчанка (*Lupus pernio*) хроническое рецидивирующее поражение кожи носа, щёк, ушных раковин и пальцев, реже - лба, конечностей и ягодиц, вызывает серьёзные косметические дефекты. Часто является одной из составляющих хронического саркоидоза с поражением лёгких, костей, глаз, она не проходит спонтанно, часто резистентна к терапевтическим и хирургическим воздействиям. Поражённые участки кожи уплотнены, окрашены в красный, пурпурный или фиолетовый цвет. Рецидивы чаще в зимнее время. Проявляется индуративными бляшками с изменением цвета на носу, щёках, губах и ушах, часто сосуществует одновременно с кистами костей и лёгочным фиброзом.

Другие кожные изменения при саркоидозе включают в себя ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси, пятнистый, лихеноидный, псориазоподобный саркоиды, и тд.

- Поражение органа зрения при саркоидозе встречается примерно в 5-25% случаев, из них 70-75% приходится на передний увеит, 25-30% — на задний увеит, реже — поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Для детей до 5 лет характерна клиническая триада в виде увеита, поражения кожи и артрита без поражения лёгких.
- Саркоидоз периферических лимфатических узлов (ЛУ), доступных пальпации встречается в 10-25% случаев. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и паховые.
ЛУ плотноэластической консистенции, не размягчаются и не образуют свищей
- Поражение селезёнки при саркоидозе (от 10% до 40%) встречаются в виде спленомегалии и гиперспленизма (1-5% случаев) — увеличение селезёнки в сочетании с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови (эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов). Поражение селезёнки может проявляться клинически дискомфортом и болью в брюшной полости, тромбоцитопенией с пурпурой, агранулоцитозом.
- Саркоидоз кроветворной системы встречается редко, подтверждается наличием эпителиоидноклеточных гранулём в костном мозге. Одним из проявлений неказеифицирующихся гранулём костного мозга может быть лихорадка неясного генеза в сочетании с лимфопенией и цитопенией. Чаще всего поражение кроветворной системы выявляют при полиорганном саркоидозе

- Поражение почек при саркоидозе встречается у 5-30% пациентов — от субклинической протеинурии до тяжёлого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности; может быть обусловлено формированием гранулём и неспецифическим воспалительным процессом (нарушения микроциркуляции, отек, васкулит), а также нарушениями электролитного баланса. Гранулёмы в почках чаще локализуются в корковом слое. Причиной нефропатии при саркоидозе бывают нарушения обмена кальция, гиперкальциемия и гиперкальциурия. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% пациентов с саркоидозом.
- Поражение опорно-двигательного аппарата при саркоидозе встречается часто в виде суставного синдрома, тогда как изолированные поражения костей и мышц — значительно реже. Поражение суставов (голеностопные, коленные, локтевые суставы) при саркоидозе наиболее часто встречается в составе синдрома Лёфгрена и достигает 88% при остром течении саркоидоза. Наряду с артритом при саркоидозе описаны периартриты (опухание мягких тканей, прилежащих к суставу), тендосиновииты, дактилиты, поражения костей и миопатии. Острый артрит при саркоидозе часто проходит спонтанно и разрешается без последствий. Хронический артрит, хоть и менее типичен, может прогрессировать и вызывать деформации суставов. Поражение костей черепа встречается редко и проявляется кистоподобными образованиями нижней челюсти, крайне редко — костей свода черепа. Поражения позвоночника проявляются болью в спине, литическими и деструктивными изменениями позвонков, имеют сходство с анкилозирующим спондилитом. Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулёматозным миозитом и миопатией. Диагноз подтверждают биопсией мышц.
- Саркоидоз сердца (2-18%) является одним из жизнеугрожающих проявлений саркоидоза, он характеризуется определенной автономностью, не совпадая с фазами процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. По клиническим проявлениям выделяют три основных синдрома — болевой (кардиалгический), аритмический (проявления нарушений ритма и проводимости) и синдром недостаточности кровообращения. Различают фульминантные (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующие (с нарастанием тяжести проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 лет) и медленно прогрессирующие

(хронические, с рецидивами и улучшениями) варианты течения кардиосаркоидоза.

Диагноз кардиосаркоидоза должен быть основан на результатах инструментальных обследований и при возможности — биопсии. Лабораторных маркеров, специфичных для кардиосаркоидоза, в настоящее время не существует.

- Нейросаркоидоз встречается в 5-10% случаев. Выделяют следующие клинические проявления нейросаркоидоза: поражение черепных нервов, поражение оболочек головного мозга, нарушения функции гипоталамуса, поражения ткани головного мозга, поражения ткани спинного мозга, судорожный синдром, периферическая нейропатия, миопатия. В гранулематозный процесс при саркоидозе вовлекаются любые отделы центральной и периферической нервной системы в отдельности или в различном сочетании.

Характерны жалобы на хронические головные боли тупого, значительно реже острого, иногда мигренозного характера; умеренное, редко интенсивное, головокружение, как правило, в вертикальном положении тела; покачивание при ходьбе; постоянную дневную сонливость; нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного, описаны эпилептиформные припадки. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией.

Терапия Саркоидоза

Поскольку саркоидоз часто разрешается спонтанно, при бессимптомном течении и незначительных симптомах лечение не требуется, хотя пациенты должны регулярно обследоваться на предмет возможного ухудшения.

Немедикаментозные методы:

-Отказ от курения и употребления табачных изделий. Хотя курение и не вызывает саркоидоз, оно ухудшает функцию легких.

-Избегание контактов с химикатами, токсичными веществами или пылью, которые могут привести к повреждению легких. Если избежать этого нельзя, используйте респираторы или дыхательные фильтры.

-Ограничить употребление богатых кальцием продуктов и витамина D, отдавайте предпочтение свежим фруктам и овощам.

-Физическая активность, уделите внимание пульмонологической реабилитации. Обеспечьте себе 6-8 часов сна каждую ночь.

Медикаментозное лечение:

-НПВП

-Кортикостероиды - Управление симптомами начинается с кортикостероидов. Наличие аномалий на снимках грудной клетки без значительных симптомов или свидетельств снижения функции органа не является показанием к лечению. Согласно стандартному протоколу используется преднизон 20–40 мг перорально 1 раз в день, в зависимости от симптомов и тяжести заболевания. Также можно использовать режим приема через день: например, преднизон 40 мг перорально однократно через день. Хотя пациенты редко нуждаются в дозе >40 мг/день. Ответ обычно происходит в течение 6-12 недель, поэтому симптомы и легочные функциональные пробы можно повторно оценивать между 6 и 12 неделями. При хронических и скрытых случаях реакция может быть замедленной. При наличии эффекта дозу кортикостероидов постепенно снижают до поддерживающей (например, преднизон 10-15 мг/день); при улучшении терапию продолжают дополнительно в течение 6-9 месяцев

-Иммуносупрессанты - часто эффективны в резистентных случаях(когда не могут переносить преднизолон или когда саркоидоз резистентен к умеренным или высоким дозам преднизолон)

Метотрексат является наиболее часто используемым иммуносупрессантом. Пациентам следует дать 6-месячное испытание метотрексата в дозировке от 10 до 15 мг в неделю. До начала приема метотрексата пациенты должны быть обследованы на наличие инфекций вирусного гепатита В и С. Первоначально вводятся метотрексат и кортикостероиды; через 6-8 недель доза кортикостероидов может быть постепенно снижена, а во многих случаях их применение может быть прекращено. Однако максимальный эффект от метотрексата может наблюдаться через 6–12 месяцев В таких случаях доза преднизолон должна снижаться более медленно. Определение форменных элементов крови и печеночных ферментов должно выполняться сначала каждые 1–2 недели, затем – каждые 4–6 недель, как только будет достигнута стабильная доза. У пациентов, получавших метотрексат, рекомендуется применение фолатов (1 мг перорально в день).

Другие иммуносупрессоры включают азатиоприн, микофенолат, циклофосфамид, лефлуномид и гидроксихлорохин. Гидроксихлорохин 400 мг перорально один раз в день или 200 мг перорально два раза в день может быть столь же эффективным для лечения гиперкальциемии, артралгии, поражений кожи при саркоидозе или увеличенных периферических лимфатических узлов. Офтальмологическое обследование следует проводить перед началом лечения гидроксихлорохином и каждые 6–12 месяцев во время лечения данным препаратом для контроля состояния пациента из-за его офтальмологической токсичности.

После прекращения приема иммунодепрессантов часто возникают рецидивы.

-Антитела к фактору некроза опухоли-альфа - Инфликсимаб может быть эффективен для лечения хронического кортикостероид-зависимого саркоидоза легких, рефрактерной пернициозной волчанки и нейросаркоидоза. Перед началом терапии пациенты должны иметь результаты теста на туберкулез – с очищенным белковым дериватом (PPD) или на выявление гамма-интерферона. Инфликсимаб вводится однократно внутривенно в дозе 3–5 мг/кг, его введение повторяют через 2 недели, после чего - 1 раз в месяц. Для максимального ответа может потребоваться от 3 до 6 месяцев. Для пациентов, которые успешно лечились инфликсимабом, но у них развились антитела или иммунные реакции в ответ на инфузионную терапию, можно рассмотреть назначение адалимумаба.

Список литературы

1. Хоменко, А.Г. Саркоидоз как системный гранулематоз / А.Г. Хоменко. - Москва: Медицина, 2019.
2. Клинические рекомендации Саркоидоз/ Российское респираторное общество. -2022.
3. Синопальников А.И. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких/ А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Медицинский совет. -2018..
4. Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Зеленый С.В. Редкий вариант течения саркоидоза // Сибирское медицинское обозрение. 2019. №6.
5. Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Тема саркоидоза в материалах 27-го Международного конгресса Европейского респираторного общества в Милане (2017) // Практическая пульмонология. 2017. №3.
6. Визель Александр Андреевич, Визель Ирина Юрьевна, Амиров Наиль Багаувич, Колесников Павел Евгеньевич Саркоидоз в материалах Европейского (Париж) и Российского (Москва) респираторных конгрессов 2018 года // Вестник современной клинической медицины. 2019. №1.