

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им.проф. В.Ф. Войно- Ясенецкого» МЗ РФ

Кафедра туберкулеза с курсом ПО

Реферат

по теме: «Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза
и легочной формы саркоидоза»

Выполнил:

ординатор второго года обучения

специальности фтизиатрия

Лешенков Александр Юрьевич

Проверил:

кмн Омельчук Данил Евгеньевич

Красноярск 2020

Содержание

1. Введение.....	3
2. Саркоидоз: понятие, классификация, эпидемиология.....	4
3. Диагностика саркоидоза.....	8
4. Диссеминированный туберкулез легких: понятие, клиника, рентгенологические признаки.....	14
5. Дифференциальная диагностика.....	16
6. Список литературы.....	18

1. Введение

Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза принадлежит к числу труднейших проблем пульмонологии. Во всех сомнительных случаях решающая роль в ней традиционно отводится оценке микроскопической картины гранулематозного воспаления в биоптатах легких и лимфатических узлов средостения, полученных на завершающих этапах клинико-рентгенологического и лабораторного исследований. Такая оценка не всегда является категоричной, в этом случае дифференциальная диагностика затруднительна или даже заходит в тупик. Это неудивительно, поскольку эпителиоидно-клеточные гранулемы, разительно похожие друг на друга, встречаются как при туберкулезе и саркоидозе, так и при многих других заболеваниях, за счет чего область дифференциальной диагностики собственно туберкулеза и саркоидоза существенно расширяется, а ее границы становятся довольно расплывчатыми.

Патологоанатом находится в более выгодном положении по сравнению с рентгенологом, который, как указывал Г.Р. Рубинштейн, ставит в соответствие гематогенно-диссеминированному туберкулезу легких 25 форм с очаговой милиароподобной диссеминацией в обоих легких. Еще более внушительный список различных нозологических единиц - до 120, если не более, приводит на выбор в аналогичной ситуации С.А. Рейнберг.

Предпринимались неоднократные попытки сделать дифференциальную диагностику туберкулеза и саркоидоза морфологическими методами как можно более простой, определенной и уверенной путем детализации микроскопической картины и выявления таких ее особенностей, которые отмечались бы исключительно при саркоидозе или туберкулезе, будучи их необходимыми и достаточными признаками. Так, определяли саркоидоз как собственно продуктивное воспаление, при котором отсутствуют

признаки альтерации и прежде всего казеозного некроза, столь типичного для туберкулеза. Кроме того, уделялось самое пристальное внимание некоторым курьезным морфологическим деталям, например астероидным тельцам, тельцам Шауманна, тельцам Hamazaki-Wesenberg и др. или иммунологическим маркерам - относительному числу Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток в гранулемах.

Тем не менее некоторые авторы описывали некрозы и при саркоидозе, другие же обнаруживали астероидные тельца и тельца Шауманна отнюдь не при саркоидозе, а при туберкулезе. Не оправдались надежды и на специфичность дифференциальной диагностики с помощью тех или иных иммунологических тестов.

2.Саркоидоз: понятие, классификация, эпидемиология

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа).

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 TNF α). 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 — с 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 заболеваний.

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы.

Среди мужчин наибольший показатель распространённости составил 9,0 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 7,8 на 100 тыс. женского населения. За период с 1998 по 2008 годы заболеваемость и распространённость СОД в Санкт-Петербурге изменялись соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 тыс. населения.

Саркоидоз преимущественно диагностировался у женщин молодого и зрелого возраста (66%). Синдром Лефгрена наблюдался у 22,0% больных. В Омске за период с 2003 по 2011 г. наблюдалось 295 пациентов саркоидозом, все диагнозы у которых были верифицированы, распространённость составила 24,6 на 100 тыс. населения, отношение женщин к мужчинам составляло 1,95. При этом I стадия заболевания диагностирована у 10,6% пациентов, II стадия — у 75,3% пациентов, III стадия была у 9,3% пациентов, IV стадия — у 4,8% пациентов. Классический синдром Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, артралгии, лихорадка) был отмечен в 11 (3,73%) случаях.

В Республике Татарстан в 2014 г. распространённость саркоидоза была 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 2,72 на 100 тыс. населения. Женщины составили 71,1%, они были достоверно старше мужчин, у них преобладала стадия I, а синдром Лефгрена встречался в 3 раза чаще. За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза увеличилась с 29,2 до 58,2%. Заболеваемость саркоидозом призывников составила 1,1‰, а военнослужащих по контракту — 3,5‰. При этом в структуре заболевших преобладали контрактники — 81,4%.

В США в 2013 заболеваемость и распространённость саркоидоза была значительно выше среди афроамериканцев (17,8 и 141,4 на 100 тыс., соответственно) чем среди белых (8,1 и 49,8), среди испанцев (4,3 и 21,7) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9). У женщин вероятность саркоидоза была в 2 раза в выше, при самой высокой распространённости саркоидоза среди афроамериканских женщин (178,5). В целом ежегодные расходы здравоохранения на саркоидоз были невысокими — медиана 18663

долларов США в год. Однако ежегодные расходы на самых дорогих 5% больных составили 93201 доллар США в год.

Распространённость саркоидоза высока в скандинавских странах – до 64 на 100 000 населения, в Швеции он встречался с частотой 20 на 100 000 населения. По данным мультицентрового исследования проведённого в 1992-1994 гг. в Бельгии и фламандских странах саркоидоз составляет 27% среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания.

В Японии заболеваемость саркоидозом не высока — 1,01 на 100 тыс. населения (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин). У мужчин пик был в возрасте 20-34 года, у женщин второй пик заболеваемости был в возрасте 50-60 лет и был выше, чем среди молодых. В отличие от других стран был высок процент саркоидоза сердца — 23%.

У детей саркоидоз встречается значительно реже. Так в Дании заболеваемость составляла 0,22-0,27 на 100 тысяч детской популяции. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6% до 16,1%) с наибольшей частотой среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев. В Республике Татарстан частота случаев семейного саркоидоза составляла 3,1%.

Классификация	Рентгенологическая картина	Частота встречаемости
внутригрудного саркоидоза, основанная на данных лучевого обследования		
Стадия		
СТАДИЯ 0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
СТАДИЯ I	Увеличение внутригрудных	50%

	лимфатических узлов; паренхима лёгких не изменена.	
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.	20%

3. Диагностика саркоидоза

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 10

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 [1, 2, 35]. Уровень слабости может быть объективизирован с помощью шкалы оценки слабости FAS (приложение Г2).

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 (приложение Г1)

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.

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

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 распространённостью патологического процесса. В редких случаях возможна атипичная картина — одностороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или лимфоузлов верхнего средостения, односторонняя диссеминации, фокусы, инфильтраты, полости, буллы.

Специальные рентгеновские методики, такие как линейная томография, методики контрастирования, рентгенофункциональные методики в настоящее время потеряли свое практическое значение, и заменены компьютерной томографией (КТ).

Методы визуализации не являются методами окончательной нозологической диагностики, и требуют сопоставления с клиникой или морфологической верификации.

Компьютерная томография в настоящее время наиболее точный метод визуализации внутригрудного и внелёгочного саркоидоза.

Поражение внутригрудных лимфатических узлов. Для саркоидоза характерно увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких, что рентгенологически проявляется двусторонним расширением тени средостения и корней лёгких, полициклическостью их контуров. Лимфатические узлы имеют шаровидную или овоидную форму, однородную структуру, гладкие чёткие контуры, без перифокальной инфильтрации и склероза. Нарушения бронхиальной проходимости в результате сдавления бронхов лимфатическими узлами не характерно для саркоидоза. При значительном увеличении лимфоузлов, приводящих к внешней компрессии бронхов, в лёгких крайне редко могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектаза. При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты, которые имеют вид множественных, двусторонних, монолитных, неправильной формы известковых включений, расположенных вдали от бронхов в центре лимфоузлов.

Поражение лёгких. Характерным признаком саркоидоза являются диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера с полиморфизмом очаговых изменений. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междолевых щелей, костальной плевры, в междольковых перегородках, вызывая их неравномерное («четкообразное») утолщение. Такое распределение очагов в КТ изображении определяется как перилимфатическое. Изменения традиционно преобладают в средних отделах легких, часто в прикорневой области и сочетаются с утолщением стенок сегментарных бронхов. Одним из редких проявлений активного саркоидоза при ВРКТ может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации. Морфологическим субстратом симптома «матового стекла» является множество мельчайших очагов, неразличимых при ВРКТ как самостоятельные образования или, в более редких случаях, наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита.

Хроническое рецидивирующее течение саркоидоза характеризуется появлением полиморфных очаговых изменений, увеличения размеров очагов и их слияние в мелкие зоны консолидации. Вокруг верхнедольковых бронхов формируются более или менее крупные мягкотканые конгломераты, неотделимые от анатомических структур корня. Заключительная стадия внутригрудного саркоидоза характеризуется фиброзной трансформацией лёгочной ткани различной степени с формированием участков консолидации в прикорневых отделах, сотового лёгкого, тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы в верхних долях легких.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) у пациентов с саркоидозом имеет схожие с КТ диагностические возможности в выявлении внутригрудной лимфаденопатии. Но в оценке состояния лёгочной паренхимы МРТ значительно уступает КТ и поэтому не имеет самостоятельного

диагностического значения. МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе.

Из *радионуклидных методов* исследования при саркоидозе органов дыхания применяют перфузионную пульмоносцинтиграфию с ММА-Тс-99м и позитивную пульмоносцинтиграфию с цитратом Ga-67, которые важны для характеристики нарушения микроциркуляции лёгких и функции лимфатических узлов, как в зоне локализации процесса, так и в интактных отделах легкого.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) при саркоидозе ПЭТ позволяет получить достоверную информацию об активности процесса, а в сочетании с методами анатомической визуализации (КТ, МРТ) выявить локализацию повышенной метаболической активности, то есть топографию ранее установленного активного саркоидоза или локализации для проведения биопсии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) эндоскопическое чреспищеводное или чрестрахеобронхиальное — метод визуализации разных групп лимфатических узлов средостения, определения их размеров, особенностей строения. Эндоскопическая эхографическая картина лимфатических узлов при саркоидозе имеет некоторые отличительные черты: лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга; структура узлов изоэхогенная или гипоэхогенная с атипичным кровотоком, часто в крупных узлах определяются септы и сосуды. Тем не менее, эти особенности не позволяют дифференцировать поражение лимфоузлов при саркоидозе от туберкулёзного или опухолевого.

Визуализация внелегочного саркоидоза. При УЗИ может выявляться сплено- и гепатомегалия и множественные гипоэхогенные образования, которые локализуются как в печени, так и в селезёнке. На КТ, как правило, наблюдается гепатомегалия с ровными или волнистыми контурами, диффузная неоднородность паренхимы. При контрастировании в структуре печени могут определяться мелкие очаги пониженной плотности. Может также выявляться

спленомегалия и увеличение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке, в воротах печени и селезёнки, в перипанкреатической клетчатке. КТ изменения при гранулёматозных заболеваниях неспецифичны и требуют морфологической верификации.

При саркоидозе при ультразвуковом исследовании сердца обнаруживают единичные очаги в миокарде, в том числе в межжелудочковой перегородке размером 3–5 мм. Очаги в сердце со временем могут кальцинироваться.

4. Диссеминированный туберкулез легких: понятие, клиника, рентгенологические признаки

Диссеминированный туберкулез легких – это клиническая форма туберкулезной инфекции, характеризующаяся формированием в легких многочисленных очагов специфического воспаления вследствие гематогенного или лимфогенного распространения микобактерий.

Подострый диссеминированный туберкулез легких обычно развивается постепенно, в течение нескольких недель, и не имеет выраженных проявлений. Несмотря на значительную протяженность поражения, он может сочетаться с хорошим самочувствием и удовлетворительным общим состоянием больного. Типично несоответствие между малой выраженностью клинических проявлений и множественным характером поражения легких.

У больных подострым диссеминированным туберкулезом отмечают выраженную вегетососудистая дистония, психоэмоциональная лабильность и своеобразная эйфория, проявляющаяся в необъективной оценке своего состояния.

В начале заболевания наиболее частыми симптомами являются общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, потливость. Ухудшается аппетит, постепенно уменьшается масса тела. Иногда отмечают субфебрильную температуру тела, небольшую одышку и периодически возникающий продуктивный кашель. В

дальнейшем нередко появляются боль в боку или першение и боль в горле при глотании, осиплость голоса. Эти симптомы обычно свидетельствуют о развитии типичных осложнений диссеминированного туберкулеза. Боль в боку указывает на возможный плеврит, а изменения в верхних дыхательных путях — на туберкулез гортани.

При объективном обследовании у больных подострым диссеминированным туберкулезом можно обнаружить стойкий красный дермографизм, относительно симметричное укорочение легочного звука и непостоянные сухие хрипы в межлопаточном пространстве над зонами скопления очагов. Иногда выслушивают влажные мелкопузырчатые, а при формировании полостей распада и среднепузырчатые хрипы.

Подострый диссеминированный туберкулез развивается постепенно. При гематогенном генезе подострого диссеминированного туберкулеза однотипная очаговая диссеминация локализуется в верхних и кортикальных отделах легких; при лимфобронхогенном генезе очаги располагаются группами в прикорневых и нижних отделах легких на фоне выраженного лимфангита с вовлечением в процесс как глубокой, так и периферической лимфатической сети легкого. Очаги крупные (поражены более крупные по калибру сосуды), малой и средней интенсивности (появляются не одновременно), сливающиеся между собой (преобладает экссудативная тканевая реакция), что дает картину так называемой «снежной бури» (рис.30,31). На фоне очагов при подостром диссеминированном туберкулезе могут определяться тонкостенные каверны со слабовыраженным перифокальным воспалением; эти полости называют «штампованными» кавернами. Чаще они располагаются на симметричных участках легких (очковые каверны).

5. Дифференциальная диагностика

Заболевание/ признаки	Клиническое проявления	R- картина	ФВД	Изменения в периферической крови	Морфологические признаки
Саркоидоз	Чаще бессимптомное начало, при прогрессировании появление субфебрильной лихорадки, слабости, ноющей боли за грудиной	Увеличение ВГЛУ, реже трахеобронхиальных, появление мелкопетлистого рисунка в легких, очагов (чаще мелких)	Смешанный тип нарушений	Абсолютная лимфопения	Эпителиоидно-клеточная гранулема (строение аналогичное туберкулезной гранулеме, но без казеоза)
Туберкулез	Интоксикационный синдром, могут быть кашель, выделение МБТ с мокротой,	Полиморфные очаги, могут сливаться между собой, м.б. увеличение ВГЛУ	Рестриктивные и обструктивные изменения различной степени	Лейкоцитоз, увеличенное СОЭ.	Гранулема, состоящая из казеозного некроза, эпителиоидных

	боли в грудной клетке, кровохарка ные				клеток, гигантски х клеток Пирогово- Лангханса , вала лимфоцит ов.
--	---	--	--	--	---

6.Список литературы

Чучалин А.Г.. Национальное руководство по пульмонологии.- М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2018г.- 548с.

Перельман М.И. Национальное руководство по фтизиатрии.- М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2017г.- 613с.

Федеральные клинические рекомендации «Саркоидоз»- Москва, 2019г.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у взрослых- Москва, 2020г.