



А.А. Визель

Саркоидоз: достижения и проблемы

Казанский медицинский университет МЗСР РФ

A.A. Visel

Sarcoidosis: success and problems

Саркоидоз — системный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул.

Краткая история вопроса

История изучения этого заболевания начинается с работы *J. Hutchinson* (1828–1913), британского врача, дерматолога, офтальмолога, хирурга, венеролога и патолога. В 1869 г. он наблюдал больного с поражением почек, что связал с подагрой (поражением суставов пальцев рук). В 1877 г. *J. Hutchinson* опубликовал этот случай, как "папиллярный псориаз", а в 1898 г. описал больную Мортимер с хронически текущим саркоидозом кожи.

До 1916 г. исследования саркоидоза проводили дерматологи. В 1889 г. француз *E. Besnier* описал ознобленную волчанку (*lupus pernio*) и отметил вовлечение в процесс лимфатических узлов. В 1892 г. *M. Tenneson* дал первую морфологическую характеристику саркоидоза: множественные эпителиодные и отдельные гигантские клетки. В 1899 г. норвежец *Цезарь Бек* опубликовал сообщение о "Множественном доброкачественном саркоиде кожи" ("*Multiple benign sarkoid of the skin*"), что и стало решающим в создании термина "саркоидоз" ("*sark*" и "*oid*": "подобный мясу").

Только в 1916 г. шведский дерматолог *J. Shaumann* описал двустороннюю лимфаденопатию корней легких, которую сегодня считают одним из значимых признаков саркоидоза. В 1939 г. особое значение приобрела гиперкальциемия.

В 1941 г. норвежский дерматолог *Ансгар Квейм* установил, что внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, вызывает образование папулы. *Луис Зильцбах* описал аналогичный феномен при введении суспензии селезенки (проба Квейма–Зильцбаха).

В 1946 г. *Свен Лефгрен* опубликовал один из острых, драматических вариантов течения саркоидоза:

узловатая эритема, двусторонняя лимфаденопатия, лихорадка и полиартрит (назван позднее синдромом Лефгрена). В том же году мировое научное сообщество приняло научный термин "саркоидоз", а в 1951 г. впервые при этом заболевании начали применять глюкокортикоиды.

В 1958 г. учение о внутригрудном саркоидозе пополнилось новыми знаниями: *Карл Вурм* ввел 3 рентгенологические стадии. В 1975 г. *Либерман* предложил использовать активность гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в качестве маркера активности процесса. Последнее обобщение мирового опыта диагностики и лечения саркоидоза "*Statement on Sarcoidosis*" было опубликовано в 1999 г. [1]. Последние российские клинические рекомендации по саркоидозу увидели свет в 2005 г. в составе рекомендаций Российского респираторного общества под редакцией академика *А.Г. Чучалина* [2].

Саркоидоз и фтизиатрия

Российская история саркоидоза связана с фтизиатрами (*А.Е. Рабухин, А.Г. Хоменко, З.И. Костина* и др.) и пульмонологами (*М.М. Илькович, Е.И. Шмелев* и др.). В связи с этим в нашей стране саркоидоз часто рассматривали преимущественно как легочную патологию. Но согласно МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу III: болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. Некоторое время этих больных в России госпитализировали в противотуберкулезные учреждения. Следует отдать должное отечественным фтизиатрам, но в эпоху полирезистентного туберкулеза соседство туберкулеза и саркоидоза противоречит главному врачебному принципу "не вреди"... Одной из основных теорий развития саркоидоза сегодня является теория триггера, когда возбудитель является не этиологическим, но провоцирующим фактором в возникновении и прогрессирования заболевания. В этом ключе пребывание больных в близости к туберкулезу должно приводить к неблагоприятному течению. При наблюдении и лечении больных

саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях спонтанные ремиссии отмечены с частотой от 6,9 до 12 % [3]. При ведении больных в условиях многопрофильного учреждения в Нидерландах в строгой изоляции от инфекций, спонтанное благоприятное течение было в 93,3 % случаев [4]. Этот факт свидетельствует в пользу микобактериального триггера в патогенезе саркоидоза, а также о хорошем прогнозе для наших соотечественников в связи с упразднением VIII группы диспансерного учета и прекращением принудительного контакта этих больных с больными туберкулезом.

Анализ последних публикаций

При анализе англоязычных публикаций 2004–2005 гг. прослеживается тенденция к более совершенной диагностике этого заболевания. "Клиническая" диагностика без клеточной или тканевой верификации диагноза более не обсуждается. Нет морфологического подтверждения — нет и диагноза. Все чаще визуализация строится на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (28 работ в 2004 г. и 32 — в 2005 г.), причем при саркоидозе самых разных локализаций. Много внимания уделено поражению сердца при саркоидозе (32 работы в 2004 г. и 38 работ в 2005 г.). Нейросаркоидоз и магнитно-резонансная визуализация (МРВ) описывались в 46 работах в 2004 г. и в 34 — в 2005 г. В апреле 2006 г. при поиске на сайте *PubMed* были отмечены 18 845 работ, посвященных саркоидозу. Среди российских работ последнего времени по саркоидозу можно отметить методические и исследовательские работы профессора *С.Е. Борисова* и его учениц (г. Москва), аналитические работы и уникальные исследования профессора *Е.И. Шмелева* [5] и его соратников (г. Москва) по модификации лимфоцитов при саркоидозе, блестящее диссертационное исследование рецидивов саркоидоза, выполненное *Б.И. Дауровым* [6] (г. Москва), аналитические и прикладные работы профессора *М.М. Ильковича* [7] и его научной школы (г. Санкт-Петербург), работы по внелегочному саркоидозу профессора *В.Л. Добина* с учениками (г. Рязань), публикации и сообщения по инвазивной диагностике саркоидоза и других диссеминаций профессора *П.К. Яблонского* (г. Санкт-Петербург), блестящие публикации и лекции профессора *В.Е. Тюрина* (г. Санкт-Петербург — г. Москва), а также работы сотрудников Казанского медицинского университета (более 100 публикаций за 5 лет).

Саркоидоз как мультиорганное заболевание

Пристальное внимание к внелегочным проблемам саркоидоза было характерно для XV Европейского респираторного конгресса, прошедшего в 2005 г. в г. Копенгагене (Дания). Профессор *U. Costabel* (г. Эс-

сен, Германия) [8], один из мировых экспертов по саркоидозу, отметил, что саркоидоз — комплексное мультиорганное заболевание с множеством неспецифических симптомов, которые обычно не замечают специалисты по легким. Он так представил частоту поражения различных органов и систем при саркоидозе: лимфоузлы средостения — 95–98 %, легкие > 90 %, печень — 50–80 %, селезенка — 40–80 %, глаза — 20–50 %, периферические лимфоузлы (ЛУ) — 30 %, кожа — 25 %, нервная система — 10 %, сердце — 5 %. Профессор *U. Costabel* [8] подчеркнул, что критериями диагноза "саркоидоз" вне зависимости от локализации являются: сопоставимость клинической и рентгенологической картины; гистологическое подтверждение наличия неказеифицирующей гранулемы; отрицательные результаты исследований на бактерии и грибы биоптатов и физиологических жидкостей.

Нейросаркоидоз

Марбельяйн Дрент (Нидерланды), признанный эксперт по качеству жизни больных саркоидозом, представила участникам Европейского конгресса уникальную лекцию по нейросаркоидозу. Она подчеркнула, что поражения нервной системы при саркоидозе довольно часто проявляются нарушением зрения. Наиболее часто поражения глаз при саркоидозе отмечено в Японии (до 89 %), тогда как в Италии — только 10 %. Частота поражений лицевого нерва при саркоидозе также широко варьировала — от 8 % до 66 %. К трудноразрешимой проблеме при саркоидозе *М. Дрент* отнесла нейропатию мелких нервных волокон. Сенсорные симптомы этой патологии проявляются болью, парестезией, синдромом беспокойных ног. Симптомы автономной дисфункции состоят в гипо- или гипергидрозе, диарее или запоре, недержании или задержке мочи, парезе желудка, "сухом синдроме", затушевывании зрения, мышечных подергиваниях, ортостатических нарушениях и сексуальной дисфункции. Одним из способов диагностики нейропатии мелких волокон является определение порога кожной чувствительности к изменению температуры. Лучшим методом диагностики интракраниального саркоидоза является магнитно-резонансная томография. *М. Дрент* представила четкий алгоритм лечения больных нейросаркоидозом. В качестве стартовой терапии она рекомендовала трехдневную пульс-терапию метилпреднизолоном по 1 г в сутки 3 дня, 6–8 нед. лечения преднизолоном внутрь из расчета 1 мг/кг/сут. При положительной динамике дозу снижают. Рецидивы лечат с использованием метотрексата, плаквенила или имурана. При отсутствии эффекта от стартовой гормональной терапии переходят на пентоксифиллин, метотрексат или плаквенил. Если и это лечение не приводит к улучшению, применяют циклофосфамид, инфликсимаб или лучевую терапию [9].

Поражение кожи

Профессор *R. Baughman* из университета г. Цинциннати (США) раскрыл проблему поражений кожи при саркоидозе, которые имеют семь вариантов проявлений: *Erythema nodosum*, макуло-папулярные изменения, подкожные узлы, келоид, гиперпигментация, гипопигментация и *lupus pernio*. Со свойственной ему обстоятельностью *R. Baughman* проиллюстрировал каждый вариант поражения. Он отметил, что лечение саркоидоза — это творческий процесс, в котором уместно применение преднизолона, топических стероидов, метотрексата, делагила, тетрациклина, миноциклина, талидомида, антител против фактора некроза опухолей. В одной из недавних работ *R. Baughman et al.* [10] доказали, что применение системных кортикостероидов в течение первых 6 мес. после постановки диагноза саркоидоз приводит к высокой вероятности их повторного применения через 2 года.

Передача саркоидоза от одной особи к другой

Одним из интригующих аспектов саркоидоза является изучение его передачи от одного организма к другому, возможность которой обсуждается уже более четверти века. Остановимся на этом подробнее. В 1975 г. гомогенаты биоптатов лимфатических узлов и кожи, полученных от больных саркоидозом и контрольной группы, вводили в стопу мышей линии СВА/J и оценивали гистологически тканевую реакцию в течение периода от 15 до 360 дней. В каждой группе животных проводили пробу Квейма и полное исследование при аутопсии. Гранулемы или подозрение на развитие гранулем были установлены в 14,8 % биоптатов тканей мышей, получавших саркоидный гомогенат, и в 14,8 % — в контрольной группе животных. После инъекции лимфоцитов, взятых от больных и здоровых, образований гранулем не наблюдали. Проба Квейма была отрицательной у всех мышей, результаты аутопсий не имели различий. Эта работа не подтвердила гипотезы о наличии "трансмиссивного агента" в тканях, пораженных саркоидозом [11]. Однако через год в г. Лондоне было проведено другое исследование. В контролируемых экспериментах нормальным мышам и мышам с пищевым иммунодефицитом, внутрибрюшинно или внутривенно вводили саркоидные гомогенаты в свежем виде, в виде супернатанта и свежего фильтрата супернатанта, а также те же препараты, но после автоклавирования или облучения Co^{60} (2,5 MR). В контрольных группах мышам вводили аналогичные гомогенаты без саркоидоза. Эпителиоидные гранулемы с наличием в них гигантских клеток образовались спустя 15 мес. после введения саркоидных гомогенатов, но не образовались ни в одном случае введения несаркоидных гомогенатов либо облученных или автоклавированных саркоидных гомогенатов.

От мышей с саркоидными гранулемами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. Спустя много месяцев у "привитых" мышей развились гранулемы. Исследование показало, что фактор образования саркоидных гранулем инактивируется при автоклавировании или облучении, но проходит через ультрафильтры (0,2 мк). Вероятным агентом мог быть вирус или L-формы бактерий [12]. Греческие гистологи брали жидкость бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) от больных саркоидозом и вводили ее интратрахеально кроликам. У всех животных, которым была введена жидкость БАЛ, были признаки долевой пневмонии, при этом у 13 развилось неказеифицирующее гранулематозное воспаление, сходное с тем, что встречается у больных саркоидозом. Микробиологические исследования тканей легких и лимфатических узлов как при посеве, так и при окраске по Цилю—Нильсену, а также при ПЦР-исследованиях ДНК не обнаружили признаков присутствия микобактериальной инфекции. У животных, которым вводили в трахею питьевую воду или стерилизованную жидкость БАЛ, этих патологических изменений не было. Авторы отметили, что жидкость БАЛ больных саркоидозом несет в себе агент, способный вызывать сходные изменения у кроликов. Однако микроскопия, посев и ПЦР-исследования не выявляли при этом присутствия *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycobacterium avium complexes* [13].

Рецидив саркоидоза в пересаженном органе

Интернисты из Мичиганского университетского медицинского центра (г. Энн-Арбор, США) описали первый случай рецидива саркоидоза с клинической симптоматикой, изменениями на рентгенограмме и патологическими изменениями у больного после двусторонней аллогенной пересадки легких. Это был больной 40 лет, которому пересадили оба легких в связи с терминальной стадией легочного саркоидоза. Спустя 13 мес. после трансплантации у него возникли слабость, одышка и инфильтрация в верхних долях обоих легких. При трансбронхиальной биопсии обнаружили неказеифицирующие гранулемы. Клинические проявления и изменения на рентгенограммах разрешились после увеличения оральной дозы преднизолона [14].

Группа врачей из Великобритании обобщила результаты трансплантации легких у 12 больных саркоидозом, проведенные в 1988–1997 гг. Саркоидные гранулемы появились в донорском легком в 3 случаях. В одном из этих случаев было столь тяжелое ухудшение клинического состояния, что потребовалась ретрансплантация [15]. В университете г. Питсбурга было проведено ретроспективное изучение результатов трансплантаций легких, проведенных в 1991–1995 гг. 30 больным с терминальной стадией саркоидоза. В 62,5 % случаев при биопсии пересаженного легкого были выявлены неказеифицированные

гранулемы, хотя рентгенологических признаков этого процесса не было [16]. Позднее ученые из того же университета отмечали случаи рецидива саркоидоза после пересадки легких. При окраске на кислотоустойчивые микроорганизмы результат был отрицательным [17]. Сотрудники отделения легочных заболеваний и трансплантации университетского госпиталя в г. Кронингене (Нидерланды) также наблюдали рецидив саркоидоза в пересаженном легком [18].

Саркоидоз, приобретенный от донора

Саркоидоз, приобретенный от донора — это развитие саркоидоза у реципиента, не страдавшего ранее саркоидозом, которому были пересажены ткани или органы от донора с нераспознанным до этого активным саркоидозом. Американские пульмонологи отмечали, что до 1999 г. в литературе было 4 таких случая из 8 пересадок органов или тканей от больных саркоидозом. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что саркоидоз вызывает некий трансмиссивный агент, возможно инфекционной природы. Поскольку не у всех реципиентов, получивших органы или ткани от больных активным саркоидозом, развился саркоидоз, авторы отметили значимость факторов хозяина в патогенезе этого заболевания. По их мнению, внешние факторы и экология имеют меньшее значение. Мнение об исходной толерантности хозяина как возможного объяснения отсутствия смертности или потери функции трансплантата в течение ограниченного периода наблюдения также может быть предметом дискуссии [19]. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) развитие саркоидоза легких встретилось у трех пациентов. В каждом из них саркоидоз был также у донора стволовых клеток. Пульмонологи из Северной Каролины (США) описали 4 новых случая возникновения саркоидоза легких после HSCT (три после аутопересадки и 1 — после аллогенной трансплантации). Авторы сделали вывод о том, что легочный саркоидоз может развиваться как при взятой от той же особи, так и от другой HSCT, среди таких реципиентов частота саркоидоза была в 10 раз выше, чем в популяции ранее здоровых людей [20].

В г. Дюссельдорфе (Германия) 34-летнему мужчине была проведена пересадка аллогенного костного мозга в связи с неходжкинской лимфомой. За 2 года до этого у его донора был диагностирован саркоидоз. После лечения стероидами у донора наступила клиническая ремиссия с минимальными рентгенологическими изменениями к моменту взятия костного мозга. Через 90 дней после пересадки у реципиента развился активный саркоидоз с характерными клиническими признаками: повышенным уровнем АПФ сыворотки крови и гистологическим подтверждением при биопсии легких и печени. Иммуносупрессивная терапия была изменена: циклоспорин заменили высокие дозы метилпреднизолона, и

симптомы саркоидоза стихли в течение 10 нед. Этот случай свидетельствовал о возможности передачи саркоидоза от человека к человеку при трансплантации костного мозга [21]. Пульмонологи из Юты (США) описали случай развития гранулематозного пневмонита у реципиента после пересадки костного мозга. Было установлено, что через год после взятия костного мозга у донора развился саркоидоз [22].

Таким образом, саркоидоз остается заболеванием, природа которого до конца неясна, однако достигнуты существенные успехи в понимании его патогенеза, клинических проявлений и симптоматического лечения.

Литература

1. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Am. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
3. Борисов С.Е., Кунавецкая Е.А. Лечение саркоидоза. В кн.: Сборник науч. трудов, посвящ. 80-летию научно-исследовательского ин-та фтизиопульмонологии. М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова; 1998: 62–68.
4. Drent M., Wirsberger R.M., de Vries J. et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. Eur. Respir. J. 1999; 13(4): 718–722.
5. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол. 2004; 2 (13): 3–10.
6. Дауров Б.И. Проблема реактивации саркоидоза и возможности ее решения: Автореф. дис.... док. мед. наук. М.; 2004.
7. Илькович М.М., Добош К.В., Перлей В.Е. и др. Комплексная оценка эффективности различных способов кортикостероидной терапии в лечении саркоидоза легких. Пульмонология 1999; 3: 71–75.
8. Costabel U. Skeletal muscle weakness, fatigue and sarcoidosis. Thorax 2005; 60 (1): 1–2.
9. Michielsen H.J., De Vries J., Drent M., Peros-Golubicic T. Psychometric qualities of the fatigue assessment scale in Croatian sarcoidosis patients. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2005; 22 (2): 133–138.
10. Baughman R.P., Judson M.A., Teirstein A. et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. Quart. J. Med. 2006; 99 (5): 307–315.
11. Belcher R.W., Reid J.D. Sarcoid granulomas in CBA/J mice. Histologic response after inoculation with sarcoid and non-sarcoid tissue homogenates. Arch. Pathol. 1975; 99 (5): 283–285.
12. Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1976; 278: 233–248.
13. Ikonopoulou J.A., Gorgoulis V.G., Kastrinakis N.G. et al. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoid patients and molecular diagnostic evaluation of the results. In Vivo 2000; 14 (6): 761–765.
14. Martinez F.J., Orens J.B., Deeb M. et al. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. Chest 1994; 106 (5): 1597–1599.

15. Walker S., Mikhail G., Banner N. et al. Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53(4): 281–284.
16. Nunley D.R., Hattler B., Keenan R.J. et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 93–100.
17. Klemen H., Husain A.N., Cagle P.T. et al. Mycobacterial DNA in recurrent sarcoidosis in the transplanted lung — a PCR-based study on four cases. *Virchows Arch.* 2000; 436 (4): 365–369.
18. Slebos D.J., Verschuuren E.A., Koeter G.H. et al. Bronchoalveolar lavage in a patient with recurrence of sarcoidosis after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (8): 1010–1013.
19. Padilla M.L., Schilero G.J., Teirstein A.S. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (1): 18–24.
20. Bhagat R., Rizzieri D.A., Vredenburgh J.J. et al. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest* 2004; 126 (2): 642–644.
21. Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14 (1): 161–164.
22. Sundar K.M., Carveth H.J., Gosselin M.V. et al. Granulomatous pneumonitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28 (6): 627–630.

Поступила 30.04.06
© Визель А.А., 2006
УДК 616.24-002.28

1 августа 2006 г. совместно коллективами НИИ пульмонологии Росздрава г. Москвы (директор — проф., акад. А.Г.Чучалин) и хирургической клиники ГКБ № 2 г. Санкт-Петербурга (руководитель — проф. П.К.Яблонский) была выполнена первая в России двусторонняя трансплантация легких больной, страдавшей буллезной эмфиземой и терминальной дыхательной недостаточностью.

Дорогой Александр Григорьевич!



Считаю святым делом поздравить Вас и Ваших помощников с трансплантационным успехом. Дело важное и принципиально необходимое. К сожалению, по известным причинам я не смог заняться этим в более молодом возрасте. Но теперь Вы сделали то, что мы хотели, но не смогли сделать раньше. Еще раз поздравляю, обнимаю и желаю дальнейших успехов и всего самого хорошего!

Искренне Ваш,

*Михаил Перельман
30 октября 2006 г.*