

*Л.В. Озерова, С.Г. Сафонова, Н.П. Рыбакова, Л.Г. Гедымин, В.В. Романов,
И.П. Зайцева, О.Н. Шеметун*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРОВАНИЕМ ЗЕРНИСТЫХ ФОРМ МИКОБАКТЕРИЙ

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва

PECULIARITIES OF SARCOIDOSIS COURSE IN PATIENTS WITH PERSISTENCE OF GRANULAR MYCOBACTERIA

L.V.Ozerova, S.G.Safonova, N.P.Rybakova, L.G.Guedymin, V.V.Romanov, I.P.Zaitseva, O.N.Shemetoun

Summary

The aim of this study was to determine an influence of granular mycobacteria on sarcoidosis course, to develop the most effective treatment schemes and to evaluate treatment delayed results.

Granular mycobacteria were found in blood, sputum and broncho-alveolar washings of 57% of sarcoidosis patients and 65% of tuberculosis ones. Granular mycobacteria were revealed using highly sensitive specific staining by fluorochrome dyes and luminescent microscopy. Those microorganisms were painted like acid-stable *Micobacteria tuberculosis* from small-granular forms to large-granular ones (0.1 to 0.8 mcm in a diameter).

Granular mycobacteria were looked for in 93 sarcoidosis patients. They were revealed in 59 patients and were not revealed in 34 ones. Granular mycobacteria have been detected most often in sarcoidosis patients with widespread forms, extrapulmonary lesions and recurrent course. An analysis of treatment results of sarcoidosis patients in remote period demonstrated that they were significantly worse in patients with presence of granular mycobacteria using both basic therapy (steroids) and combination with plasmapheresis. Granular mycobacteria were considered to be a burden in the disease course and require further improvement in treatment methodics.

Резюме

ЗФМБ были обнаружены в крови, мокроте и БАС у 57% больных саркоидозом и 65% туберкулезом. ЗФМБ обнаруживались при применении высокочувствительной специфической окраски флюорохромными красителями и люминесцентной микроскопии. Указанные микроорганизмы воспринимали красители аналогично кислотоустойчивым микобактериям туберкулеза от мелкозернистых форм до крупнозернистых (от 0,1 до 0,8 мкм в диаметре).

Поиск ЗФМБ был проведен у 93 больных саркоидозом. У 59 больных были обнаружены ЗФМБ, у 34 — не были обнаружены. Наиболее часто ЗФМБ обнаруживаются у больных саркоидозом с распространенными формами, с внелегочным поражением и рецидивирующим течением. Анализ результатов лечения больных саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения показал, что как при базисной терапии (гормоны), так и при комбинированной с использованием плазмафереза они значительно ниже у больных с обнаружением ЗФМБ. ЗФМБ у больных саркоидозом являются отягощающим фактором течения болезни и требуют продолжать совершенствовать методы лечения.

У больных саркоидозом в диагностическом материале — в крови, мокроте и БАС часто выявляются измененные зернистые формы микобактерий.

Всего был исследован диагностический материал от 314 больных саркоидозом (кровь — 152 больных, мокрота — 28, бронхоальвеолярных смыв — БАС — 137 человек). Морфология измененных форм микобактерий характеризуется высокой степенью полиморфизма.

Зернистые формы микобактерий в диагностическом материале от больных саркоидозом обнаруживались при применении высокочувствительной специфической окраски флюорохромными красителями люминесцентной микроскопии. Указанные микроорганизмы воспринимали красители аналогично кислотоустойчивым микобактериям туберкулеза, имели округлую форму различных размеров: от мелкозернистых форм (0,1—0,2 микрона в диаметре) до круп-

Сравнительная частота обнаружения ЗФМБ по группам диспансерного учета

Таблица 1

Группы больных	Число больных	Группы учета	
		VIII А (первые выявленные)	VIII Б (рецидив)
Больные, выделяющие ЗФМБ	59 63,4%	23 24,7%	36 38,7%
Больные, не выделяющие ЗФМБ	34 36,6%	15 16,2%	19 20,4%
Всего	93 100%	38 40,9%	55 59,1%

ных круглых образований (0,6—08 микрон в диаметре), сходную морфологическую структуру с зернистыми формами микобактерий, выделяемыми из диагностического материала больных туберкулезом [4,5].

При микроскопическом исследовании число положительных находок зернистых форм микобактерий от больных саркоидозом составляет 57%, у больных туберкулезом — 65% и более. Следует отметить, что использование крови для лабораторного исследования является предпочтительным, поскольку мокрота у больных саркоидозом выделяется крайне редко.

Получение реверсии зернистых форм микобактерий (ЗФМБ) на плотных питательных средах не всегда возможно. После предварительного "подращивания" на жидкой питательной среде культуры-ревертаны ЗФМБ на плотной питательной среде были получены лишь в 4,8%. Применение биологической пробы на морских свинках позволило увеличить выделение культур-ревертантов до 14%. Дальнейшая идентификация полученных культур позволила 80% штаммов отнести к *M.tuberculosis*; 10% — к атипичным микобактериям, 10% культур отнести к какой-либо определенной группе по классификации не удалось, поскольку они имели свойства как мико-

бактерий туберкулеза, так и атипичных микобактерий [6].

Цель настоящего исследования — выявить влияние ЗФМБ на течение саркоидоза, выявить наиболее эффективные схемы лечения, оценить отдаленные результаты лечения.

Для выполнения работы использовались клинические, рентгенологические, микробиологические, функциональные и радионуклидные методы исследования, а также биологическая проба на морских свинках, позволившая получить саркоидоподобные гранулемы в органах в ответ на введение диагностического материала от больных саркоидозом.

Клинические наблюдения за больными проводились до лечения, после окончания лечения и на протяжении многих лет диспансерного наблюдения. Поиск ЗФМБ был проведен у 93 больных саркоидозом, состоящих на диспансерном учете. У 59 больных были обнаружены ЗФМБ, у 34 — результаты исследования оказались отрицательными. ЗФМБ определяются во всех группах активного саркоидоза: при рецидивирующем течении у 38,7% обследованных больных обнаружены ЗФМБ; с активным впервые выявленным саркоидозом — у 24,7% больных (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у больных с рецидивирующим течением саркоидоза ЗФМБ обнаруживаются в полтора с лишним раза чаще, чем у больных с впервые выявленным саркоидозом.

Общая характеристика больных саркоидозом с ЗФМБ и без них приведена в табл. 2.

Поскольку саркоидозом чаще заболевают женщины, то в наших наблюдениях в целом преобладали женщины — 52,7%, у них также чаще были выявлены ЗФМБ. Больные в возрасте от 26 до 50 лет составляли 86%. Туберкулиновые пробы были отрицательными у большинства — 82 (88,2%) больных.

Длительность наблюдения за больными в диспансерных условиях — от 2 до 20 лет. Многие больные лечились в клинике неоднократно.

Характеристика больных с обнаружением и без обнаружения ЗФМБ

Таблица 2

Результаты обнаружения ЗФМБ	Пол		Возраст			Туберкулиновые пробы	
	муж.	жен.	до 25 лет	26-50 лет	51 год и старше	положительные	отрицательные
Положительный n=59	25 26,9%	34 36,6 %	— —	50 53,8%	9 9,7%	5 5,4%	54 58,1%
Отрицательный n=34	19 20,4%	15 16,1 %	1 1,1%	30 32,3%	3 3,2%	6 6,4%	28 30,1%
Всего n=93	44 47,3%	49 52,7%	1 1,1%	80 86,0%	12 12,9%	11 11,8%	82 88,2%

Сопутствующие заболевания имели 10 больных (гипертоническая болезнь, ревматоидный артрит, сахарный диабет, посттуберкулезный ограниченный пневмосклероз). Имели контакты с вредными факторами 16 чел. (механизаторы, химики, швеи).

Характеристика клинических форм больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ или их отсутствием представлена в табл. 3. ЗФМБ были обнаружены у двух третей больных — 63,3%.

Выделялись по частоте обнаружения ЗФМБ больные с внелегочной локализацией саркоидоза — 72,7%.

Таким образом, частота выделения ЗФМБ зависит и от клинической формы саркоидоза, и от варианта течения заболевания: при рецидивирующем течении процесса ЗФМБ обнаруживаются в 1,5 чаще (см. табл.1)

Методы лечения больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ были разнообразны и проводились с учетом клинической формы, варианта течения, сопутствующих заболеваний. Наличие ЗФМБ являлось показанием для осуществления экстракорпорального метода терапии — плазмафереза (ПА).

Первое место по частоте занимала гормональная терапия — 71 чел.; затем по убывающей степени: КВЧ — 41 чел., ПА — 41 чел., некортикостероидные противовоспалительные препараты — 60 чел., антиоксиданты — 40 чел., Т-активин — 6 чел., противотуберкулезные препараты — 8 чел. [1].

В работе проведен сравнительный анализ результатов лечения у больных саркоидозом двух методов: базисной терапии и комбинированной — с использованием ПА.

Базисная терапия включала кортикостероидные гормоны (таблетированные или в аэрозолях). В показанных случаях она сочеталась с физиотерапевтическими методами, противовоспалительными нестероидными препаратами (делагил, плаквенил, индометацин), антиоксидантами.

Ближайшие результаты лечения, как при базисной, так и комбинированной терапии характеризовались улучшением самочувствия, умеренной положительной динамикой рентгенологической картины, улучшением показателей радионуклидного исследования с цитратом галлия—67.

Длительное диспансерное наблюдение за результатами лечения дало возможность более правильно оценить сравниваемые методы терапии и определить влияние ЗФМБ на течение болезни [7].

Отдаленные результаты расценивались как благоприятные при отсутствии рецидивов после лечения на протяжении 2 и более лет наблюдения. У таких больных продолжалось рассасывание интерстициальных и гранулематозных изменений в легких, уменьшение ВГЛУ, формировался умеренно выраженный пневмосклероз. Положительная динамика и длительная стабилизация процесса могут привести к полной

Таблица 3
Частота обнаружения ЗФМБ при различных клинических формах саркоидоза

Формы саркоидоза	Число больных	Из них ЗФМБ	
		обнаружены	не обнаружены
ВГЛУ	18 — 100% (19,3%)	12 — 66,7%	6 — 33,3%
ВГЛУ и легкие	47 — 100 % (50,5%)	27 — 57,5%	20 — 42,5%
Легкие	6 — 100% (6,5%)	4 — 66,7%	2 — 33,3%
С комбинированным поражением других органов	22 — 100% (23,7%)	16 — 72,7%	3 — 27,3%
Всего	93 (100%)	59 (63,3%)	34 (36,7%)

Примечание. В скобках указаны процентные соотношения от общего числа больных.

потере активности процесса и излечению. Больные с благоприятным течением после 2 и более лет наблюдения переводятся в группу неактивного саркоидоза (VIII В группа). При возникновении после лечения рецидивов (даже редких) результаты оцениваются как неблагоприятные и больные продолжают оставаться на учете в группе рецидивирующего саркоидоза (VIII Б группа) согласно "Диспансерной методике наблюдения". Длительность заболевания в этой группе достигала иногда 8—18 лет.

Периодически возникающие рецидивы указывали на активность воспалительного процесса.

Эффективность базисной терапии больных рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения отражена в табл. 4.

Таблица 4
Эффективность базисной терапии больных с рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения

Результат лечения	Число больных	В том числе	
		без ЗФМБ	с ЗФМБ
Благоприятный результат	10 38,5%	6	4
Неблагоприятный результат	16 61,5%	3	13
Итого...	26 100%	9 34,6%	17 65,4%

Таблица 5

Эффективность комбинированной терапии больных с рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения

Результат лечения	Число больных	В том числе	
		без ЗФМБ	с ЗФМБ
Благоприятный	4 26,7%	1	3
Неблагоприятный	11 73,3%	3	8
Итого	15 100%	4 26,7%	11 73,3%

Из табл. 4 видно, что отдаленные благоприятные результаты базисной терапии при рецидивирующих формах саркоидоза были достигнуты только у 10 (38,5%) из 26 больных. При этом у больных без ЗФМБ благоприятный эффект базисной терапии наблюдался в 1,5 раза чаще, чем у тех больных, у которых они были обнаружены. Соответственно среди 16 больных рецидивирующей формой саркоидоза с неблагоприятным итогом базисной терапии лиц с обнаруженными ЗФМБ оказалось 13 чел. (81,2%), что в 4 раза больше, чем без них — 3 чел. (18,8%).

Это лишний раз подчеркивает, что наличие ЗФМБ является отягощающим фактором в течении заболевания. Учитывая значительное влияние на течение саркоидоза ЗФМБ, следует более настойчиво продолжать их поиск в мокроте, крови, БАС [4].

Показаниями для проведения ПА являлись распространенные процессы с поражением других органов и систем, наличие ЗФМБ, большое количество ЦИК при низкой эффективности базисной терапии, плохая переносимость гормонов или противопоказания для их применения (диабет, гипертоническая болезнь) и др.

Из этого становится ясно, что комбинированная терапия назначалась более тяжелым больным. У 5 больных ПА назначался в виде монотерапии, но чаще он сочетался с применением небольших доз гормонов, которые без осложнений возможно было применять в течение длительного времени.

Количество процедур составляло от 2 до 6. Интервал между ними был 5—6 дней. Шести больным курс проводился повторно [2,3].

Результаты комбинированной с ПА терапии отражены в табл. 5.

Отдаленные благоприятные результаты комбинированной с ПА терапии при рецидивирующем саркоидозе были получены у 4 (26,7%) из 15 больных, не-

сколько меньше, чем при лечении больных базисной (гормональной) терапией. Однако, учитывая особую тяжесть патологического процесса данной группы больных, делать какой-либо вывод об эффективности ПА при саркоидозе на основании результатов нельзя. Не обнаружено также различия в эффективности комбинированной терапии у больных рецидивирующим саркоидозом с выделенными и не обнаруженными ЗФМБ. Определяющими оказались характер процесса и особенно сроки назначения лечения, комбинированного с ПА, что послужило основанием для изменения показаний назначения указанной терапии.

В настоящее время прежняя тактика считается неправильной, и комбинированная терапия назначается рано, особенно у больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ.

Что касается влияния ЗФМБ на течение саркоидоза, то полученные нами данные доказывают несомненную отягощающую роль этого фактора.

Именно поэтому необходим настойчивый их поиск у больных саркоидозом, а при обнаружении возможно более раннее включение всего комплекса терапевтических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугрова К.М., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. КВЧ—терапия в лечении больных саркоидозом // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза: Тез. докл. науч.-практ. конф.—М., 1995.—С.8.
2. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П., Рыбакова Н.П. Структура рецидивов саркоидоза по данным диспансерного учета // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 3-й (12): Сб.—М.: Медицина, 1997.—С.116, рез.№422.
3. Романов В.В., Степанян И.Э., Фомина Н.М. Экстракорпоральная преднизолоновая гематерапия в комплексном лечении саркоидоза // Московское о—во гемафереза. Конф., 4-я: Тез.—М., 1996.—С.47.
4. Сафонова С.Г. Совершенствование микробиологической диагностики при саркоидозе // Научно-практическая конф. фтизиатров г.Москвы, 20-я: Тез. докл.—М., 1996.—С.41.
5. Сафонова С.Г. Роль микробиологических методов диагностики саркоидоза // Всероссийское о—во эпидемиологов, микро-биологов и паразитологов. Съезд, 7-й: Тез.—М., 1997.—С.323.
6. Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. и др. К этиологии и патогенезу саркоидоза // Пульмонология.—1996.—Прил.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.—С.574.
7. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // Пробл. туб.—1996.—№6.—С.64—68.

Поступила 01.06.1999