УДК:[616.24-002.182+616.5]-092:612.017.1:575

***Бильченко О.С., Савоськина В.А., Химич Т.Ю.***

***Харьковский национальный медицинский университет***

***Харьковская медицинская академия последипломного образования***

САРКОИДОЗ ОГРАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

Приведены сведения о саркоидозе, его иммунопатогенезе, особенностях клинических проявлений, сочетанного поражения органов грудной клетки и кожи. Предоставлены результаты наблюдения больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи.

***Ключевые слова:*** *саркоидоз, гранулематозное воспаление, интерлейкины, гранулематозные инфильтраты.*

Саркоидоз относится к мультисистемным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии. Поражаются самые различные органы: легкие, сердце, медиастенальные лимфатические узлы, кожа, глаза, кости (1,2,3,4). Заболевание распространено в странах Европы, США. Его разпространенность колеблется от 10 до 50: 100000 населения. Описаны семейные случаи саркоидоза. Этиология заболевания до настоящего времени неизвестна. К причине саркоидоза длительное время относили: измененные L-формы, ультрамелкие фильтрующиеся или зернистые формы микобактерий туберкулеза. К причинам саркоидоза в настоящее время относят хламидии, пропионовые бактерии, Helicobacterpylori, вирусы конри и краснухи, гепатита С, герпеса и герпесоподобные вирусы, риккетсии. Распространена гипотеза о полиэтиологической природе заболеванпия.

Патогенез заболевания недостаточно изучен. Последнее время отводится большая роль генетическим факторам. Описан ряд генов- претендентов на детерминанты саркоидоза. Предполагают, что гранулематозный воспалительный процесс при саркоидозе вызывается реализацией генетически детерминированных особенностей иммунного ответа на вышеперечисленные агенты (5,6,7).

Гранулематозное воспаление обусловлено иммунным ответом. Основу иммунопатогенеза саркоидоза легких составляет реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот тип иммунного воспаления представляет собой эффекторную фазу специфического клеточного ответа. Классическая реакция ГЗТ включает следующие процессы иммунореактивности: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла и тканей в очаг ГЗТ, активацию функций альвеолярных макрофагов лимфокинами, элиминацию причинного антигена и повреждение тканей продуктами секреции активированных макрофагов и лимфоцитов. [1,6].

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокинсекретирующей функции Th2-лимфоцитов и к усилению секреции Тh1-лимфоцитами IFN-γ, TNF-α, IL-3, GM-CSF, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только стимуляции их продукции, но и их миграции из кровяного русла в очаг воспаления. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обусловливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют TNF-α (3,8,9). В дальнейшем некоторые эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки. Гранулематозный тип воспаления, в основе которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1 типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в легких является IL-12. Взаимодействие IL-12 со специфическими рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов приводит к активации синтеза -INF и развитию клона Th1-клеток (7,10).

Чаще всего заболевание проявляется поражением органов грудной клетки. Клинические проявления саркоидоза органов грудной клетки полиморфны. В международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунологических нарушенией:050-089 класс III.

При этом в 15-50% случаев у больных поражается кожа. Внешние проявления саркоидоза кожи многообразны. Саркоидоз кожи называют «великим имитатором» в дерматологии. Выделяют следующие формы саркоидоза кожи:

***Мелкоузелковый саркоид*** характеризуется появлением множественных желтовато-бурые пятна и папул диаметром 0,5—1 см в области лица и конечностей.

***Диффузно-инфильтративныйсаркоид*** *-* характеризуется высыпанием красновато–буроватых бляшек на коже туловища, конечностей и ягодиц. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе», как при туберкулёзной волчанке.

***Озноблённая волчанка Бенье-\_Теннисона*** является наиболее тяжелой формой заболевания. На коже щек, носа, ушных раковин, подбородка и лба появляются фиолетовые мягкие бляшки с четкими границами сочетающиеся с поражением лёгких, костей суставов и лимфатических узлов. Отмечается ухудшение процесса в зимнее время года, течение хроническое. Как правило, чаще заболевают пациенты женского пола. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен « яблочного желе».

***Ангиолюпомы.*** Заболевание характеризуется появлением симметричных бляшек багового цвета, возвышающиеся с телеангиоэктазиями на лбу, боковых поверхностях носа, иногда конечностях. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен « яблочного желе».

***Язвенный саркоид*** встречается чаще у чернокожих женщин., поражет преимущественно голени.

***Рубцовый саркоид*** характеризуется появлением красноватых полупрозрачных узлов, возникающие в старых рубцах. При поражении волосистой части головы: возможна рубцовая алопеция.

Кроме того, у больных саркоидозом встречаются неспецифические симптомы поражения кожи.

**К неспецифическим поражениям** относят узловатую эритему **(подкожный саркоид Дерье-Русси),** сопровождающуюся лихорадкой и артралгиями. Выделяют две клинические ее формы:

* *Синдром Лёфгрена:* двустороннее увеличение прикорневых лимфоузлов, узловатая эритема и артрит. Первым клиническим проявлением часто бывает узловатая эритема. Как правило, регрессирует спонтанно
* *Синдром Хеерфордта:* лихорадка, увеличение околоушных желез, иридоциклит и поражение лицевого нерва.

Под нашим наблюдением находилось 10 больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи. Все больные первично обратились к дерматологу или косметологу по поводу поражения кожи. В результате дерматоскопии и гистологических исследований у 3-х больных была диагностирована узловатая эритема; у 1 больного ознобленная волчанка Бенье-Теннисона, у 3-х- синдром Лефгрена, у 2-х - мелкоочаговый саркоидоз рубцов, у 1 – синдром Хеерфордта.

При рентгенологическом обследовании всех пациентов было обнаружено двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов, что подтвердило диагноз саркоидоза. Больные были направлены к пульмонологу.

При сборе анамнеза установлено, у 3 больных с синдромом Лефгрена (узловатая эритема, боль, припухлость голеностопных суставов, повышение температуры тела, симптом интоксикации) начало болезни было острым. У 30 % больных заболевание протекало бессимптомно. У остальных начало заболевания было постепенным, состояние больных было удовлетворительным. Самая частая и единственная жалоба была умеренная отдышка. Всем больным была сделана компьютерная томография органов грудной клетки. При рентгенологическом исседовании было выявлено увеличение паратрахеальных, параортальных и бифуркационных лимфоузлов. У 1 пациентки, кроме того, было обнаружено поражение внутрибрюшных лимфоузлов. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной. Все больные были ВИЧ-негативные. ИФА на сифилис у всех больных саркоидозом был отрицательным. При обследовании на внутриклеточную инфекцию: хламидии, микоплазмы , а так же ВПГ1,2-обнаружены IgGe 50% больных. При исследовании крови у 4-х больных отмечена лимфопения; у всех больных было увеличено СОЭ до 30 мм в час отмечено

При исследовании иммунного статуса у 7 (70%) пациентов выявлено повышение общего количества Т- лимфоцитов (СД3) до 2,25+0,73, в основном за счет Т-хелперов (СД4) 44%+0,56, при этом имело место повышение иммунорегуляторного индекса СД4/СД8 до 2,5 + 0,6. При анализе гуморального звена иммунитета существенных изменений не было выявлено, однако у 3-х пациентов (30%) отмечено некоторое повышение ЦИК (87,7% +1,3) и уровня IgG (16,3+ 1,1).

У всех пациентов исследовали уровень IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барр, вирусу простого герпеса тип 1,2. У 6-х пациентов (60%) отмечено повышение титра указанных антител до 15,8+ 5,9, что указывает на хроническое носительство герпетической инфекции.

Приводим клиническое наблюдение. Б-ой А., 1962г.р. направлен на консультацию к дерматологу с диагнозом дискоидная красная волчанка. Из анамнеза известно, что болеет с детства, ухудшение отмечает с 1980 года после прохождения службы в армии (после переохлаждения). Ухудшение отмечает в осенне-зимний период: проявляется в виде гнойничковой сыпи, сильных болей в очаге поражения. При этом тактильная, температурная и болевая виды чувствительности сохранены. Неоднократно наблюдался у дерматологов и проходил курсы лечения в КОВД по поводу хронической пиодермии. Получал антибиотики, проводилась криодеструкция очагов – без эффекта. В 2004-2005 г. (со слов больного) проходил обследование в противотуберкулезном диспансере по поводу заболевания легких: диагноз туберкулез легких не был подтвержден. С 2005 года находится на учете и лечении по поводу бронхиальной астмы. В связи с данным заболеванием неоднократно получал курсы глюкокортикоидной терапии (преднизолон), при этом улучшения со стороны дерматологических симптомов не наблюдалось. 16.05.2012 при обращении в ДУ ИДВ АМНУ обследован с очагов поражения соскоб на грибы: результат отрицательный. Проведено гистологическое исследование: эпидермис истончен. В дерме по всей толщине – мощные гранулематозные инфильтраты, состоящие из эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток, а также определялись абсцессы из нейтрофилов, грануляции. Морфологически определялись теберкулоподобные структуры. При окраске пи Циль-Нильсону и Романовскому-Гимзе специфических стуктур не обнаружено. В процессе обследования проводилась дифференциальная диагностика с дискоидной красной волчанкой, СКВ, лимфоцитомой, туберкулезной волчанкой, саркоидозом кожи, хроническим кожным лейшманиозом, хронической пиодермией, хроническим микозом кожи. При КТ органов грудной клетки у больного обнаружены увеличенные паратрахеальные, параортальные и бифуркационные лимфоузлы. На основании клинического наблюдения, данных гистологии кожи диагностирован Саркоидоз загрудинных лимфоузлов, ознабленная лихорадка Бенье-Теннисона.

**Выводы.** Диагностика саркоидоза сложна, т.к поражение органов грудной клетки не имеют специфических симптомов и часто рассматриваются как другие легочные заболевания. Саркоидоз кожи является наиболее объективным наглядным проявлением заболевания т.к. на ранних этапах его развития диагностируется специфическими клиническими проявлениями, диагноз объективизируется дерматоскопическими и гистологическими методами.

**Список литературы**

1. Потейко П.И. Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области//Болезни и антибиотики.- 2011. – Vol. 1-4 (04)
2. [Bohelay G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bohelay%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Bouaziz JD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bouaziz%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Nunes H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nunes%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Rybojad M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rybojad%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Bagot M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bagot%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Petit A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Petit%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855), [Laroche L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Laroche%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24742855). Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis/ [J. Am AcadDermatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24742855)- 2014
3. [Bui KM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bui%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867), [Garcia-Gonzalez JM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Garcia-Gonzalez%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867), [Patel SS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Patel%20SS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867), [Lin AY](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lin%20AY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867), [Edward DP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Edward%20DP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867), [Goldstein DA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Goldstein%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24641867). Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocularsarcoidosis./ [J. Ophthalmic Inflamm Infect.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641867) – 2014.- Mar 18;4(1):8.May;70(5). e111-3.
4. [Chen JH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033979), [Wang TT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wang%20TT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033979), [Lin ZQ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lin%20ZQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24033979). Successful application of a novel dressing for the treatment of ulcerative cutaneous sarcoidosis. [Chin Med J (Engl).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033979) 2013;126(17):3400.
5. Du Bois R.M., Kirby M., Balbi B. et al. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of resent stimulation of the T-cell antigen receptor /Am.Rev.Resp.Dis.-2008.-Vol.145.-P.1205-1211.
6. [Dubrey S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dubrey%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25230946), [Shah S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shah%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25230946), [Hardman T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hardman%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25230946), [Sharma R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sharma%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25230946). Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology/ [Postgrad Med J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230946) 2014 Oct;90(1068):582-589.
7. Gircis R., Basha M., Malarik M. et al. Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis/ Am.J.Respir.Crit.Care Med.-2005.-Vol.152.-P.71-75.
8. Katchr K., Eklund A., Grunewald J. Expression of Th1 markers by lung accumulated T cells in pulmonary sarcoidosis/ J.Intern med.-2010.-Vol.254.-P.564-571.
9. Moller D.R., Forman J.D., Liu M.C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis / J.Immunol.-2006.-Vol.156.-P.4952-4960.
10. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications / Eur.Resp.J.-2008.-Vol.12.-P.716-738.
11. [Singal A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Singal%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24616865), [Vij A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Vij%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24616865), [Pandhi D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pandhi%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24616865) Post herpes-zoster scar sarcoidosis with pulmonary involvement. [Indian Dermatol Online J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24616865) 2014 Jan;5(1):77-9.
12. [Su O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Su%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136), [Onsun N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Onsun%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136), [Topukçu B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Topuk%C3%A7u%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136), [Ozçelik HK](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oz%C3%A7elik%20HK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136), [Cakıter AU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cak%C4%B1ter%20AU%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136), [Büyükpınarbaşılı N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=B%C3%BCy%C3%BCkp%C4%B1narba%C5%9F%C4%B1l%C4%B1%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24089136). Disseminated scar sarcoidosis may predict pulmonary involvement in sarcoidosis.[ActaDermatovenerol Alp PannonicaAdriat.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089136) 2013 Sep;22(3):71-80
13. Tong Z., Dai H., Chen B., Abdoh Z. et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifilline: comparison with dexametasone/Chest.-2003.-Vol.124.-P.1526-1532
14. [Tong C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tong%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24427359), [Zhang X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24427359), [Dong J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dong%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24427359), [He Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=He%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24427359). Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis.[Int J ClinExpPathol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24427359) 2013 Dec 15;7(1):372-7.

***Бильченко О.С., Савоськина В.А., Химич Т.Ю.***

**САРКАИДОЗ ОГРАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ**

Приведены сведения о саркоидозе, его иммунопатогенезе, особенностях клинических проявлений, сочетанного поражения органов грудной клетки и кожи. Предоставлены результаты наблюдения больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи.

***Ключевые слова:*** *саркоидоз, гранулематозное воспаление, интерлейкины, гранулематозные инфильтраты.*

**CHEST SARCOIDOSIS IN COMBINATION WITH SKIN LESIONS**The information on sarcoidosis, its immunopathogenesis, clinical manifestations, combined lesions of the chest and skin has been provided. The results of observation of patients with sarcoidosis with lesions of the chest and skin have been presented.
***Key words:*** *sarcoidosis, granulomatous inflammation, interleukins, granulomatous infiltrates.*