

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Мановицкая Н. В., Климко У. В., Мержинская Е. П.

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
кафедра фтизиопульмонологии*

Реферат. Представлены результаты ретроспективного анализа карт стационарных пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, всего 151 пациент. Преобладали пациенты в возрасте 26–35 лет и старше 45 лет, наиболее часто определялась легочно-медиастенальная форма саркоидоза (82,0 %). Острое начало саркоидоза отмечено в 18,0 % случаев. Повышение показателей общего кальция в крови (37,4 % пациентов) и изменения на электрокардиограмме в виде нарушения ритма и проводимости (23,2 %) отмечались с одинаковой частотой у пациентов с острым и не острым началом саркоидоза. С-реактивный белок в крови чаще

повышались у пациентов с острым началом саркоидоза. У 34,0 % пациентов имелись обструктивные нарушения легочной вентиляции на уровне мелких бронхов, реже у пациентов с острым началом саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, острое начало, обструктивные нарушения, гиперкальциемия.

Введение. Саркоидоз — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием в пораженных органах гранулематозного воспаления. По литературным данным саркоидоз чаще встречается у женщин, болеют лица преимущественно молодого возраста (20–40 лет) [1, 6]. Более чем в 90 % случаев при саркоидозе поражаются легкие, однако заболевание может поражать практически все органы и ткани. Клиническая симптоматика и степень ее выраженности при дебюте саркоидоза разнообразна, но ни один симптом не является патогномичным [1, 5]. Возможны различные варианты дебюта саркоидоза: острое начало — в 10–20 % случаев (синдромы Лефгрена, Хеерфордта–Вальденстрема), постепенное (малосимптомное) и бессимптомное. Течение и клинические проявления саркоидоза различаются в популяциях. Так, для стран Северной и Центральной Европы более характерно поражение органов дыхания и благоприятное течение заболевания, течение саркоидоза более агрессивное с частым поражением центральной нервной системы у представителей населения афро-карибского региона, в Японии часто наблюдается поражение сердца при саркоидозе [4–6].

Цель исследования: определить частоту и особенности различных вариантов начала саркоидоза в белорусской популяции.

Задачи: изучить возрастную-половую структуру, анамнестические данные, клинико-лабораторные и функциональные показатели пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания.

Материалы и методы. Материалом исследования явились карты стационарных пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016 г., всего 151 пациент. Диагноз в 49 % случаев саркоидоза был установлен методом морфологической верификации (проводилась видеоассоциированная торакоскопия с биопсией), в 51 % — на основании совокупности клинико-рентгенологических данных. У пациентов с дебютом саркоидоза были изучены пол, возраст, анамнестические и клинические данные, лабораторные (анализы крови общий и биохимический при поступлении в стационар) и функциональные (исследование функции внешнего дыхания (ФВД), электрокардиограмма (ЭКГ)) показатели, данные лучевых методов исследования (компьютерная томография органов грудной полости высокого разрешения, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы). При проведении статистической обработки данных и построении рисунков

и гистограммы использовались программы Statistica 6.0 и Excel. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (75) и нижней квартилей (25) и медианы (Me) в виде Me [25 %; 75 %], а также минимальное и максимальное значения. Изучение частоты признаков осуществлялось с применением % и 95 % доверительного интервала (ДИ), двустороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. В изученной группе пациентов с саркоидозом преобладали мужчины — 84 мужчины (55,6 %) и 67 женщин (44,4 %), медиана возраста пациентов составила 33 года [22 года; 48 лет] (от 18 лет до 61 года). Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис. 1.

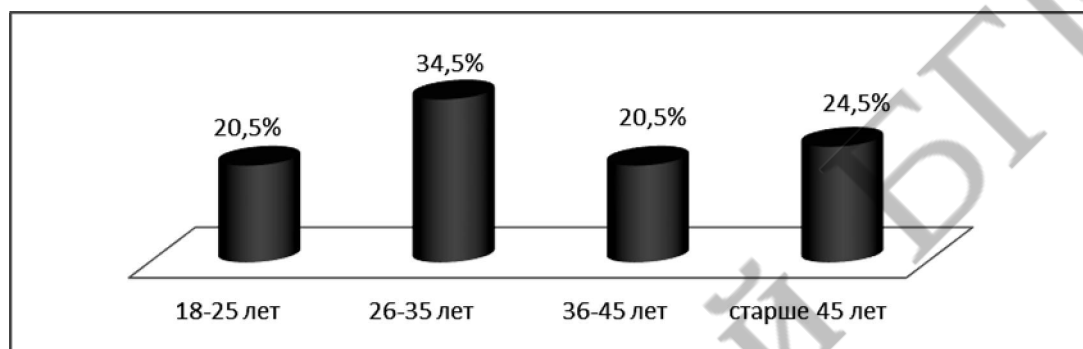


Рис. 1. Распределение пациентов с саркоидозом по возрасту

Как показано на рис. 1, наибольшее количество пациентов было в возрасте 26–35 лет — 34,5 % (52 пациента), в то же время пациенты старше 45 лет составили 24,5 % (37 пациентов), доли пациентов в возрастных диапазонах 18–25 лет и 36–45 лет составили по 20,5 %. Среди изученных пациентов преобладали городские жители — 136 человек (90,0 %). Курили 46 пациентов (30,5 %), злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ все пациенты отрицали. Работали или учились 127 пациентов (84,0 %), 6 пациентов являлись пенсионерами (4,0 %), 6 пациентов находилось в декретном отпуске (4,0 %), не работали и не учились по другим причинам 12 (8,0 %) пациентов. Большая часть пациентов (75,0 %) имели высшее или среднее специальное образование или являлись студентами, 25,0 % имели рабочую специальность. Профессиональная вредность (пыль, загазованность, вибрация, шум) имела только у 12 пациентов (8,0 %). Всего у 2 пациентов родственники болели саркоидозом (отец и дед). Таким образом, среди изученных пациентов не было страдающих алкогольной зависимостью и наркоманией, треть пациентов курили, не работали и не учились только 8,0%, что согласуется с литературными данными о социальном благополучии пациентов с саркоидозом и отсутствии связи саркоидоза с курением [4, 5].

На рис. 2 показано относительное количество пациентов с различными клиническими вариантами дебюта саркоидоза органов дыхания.

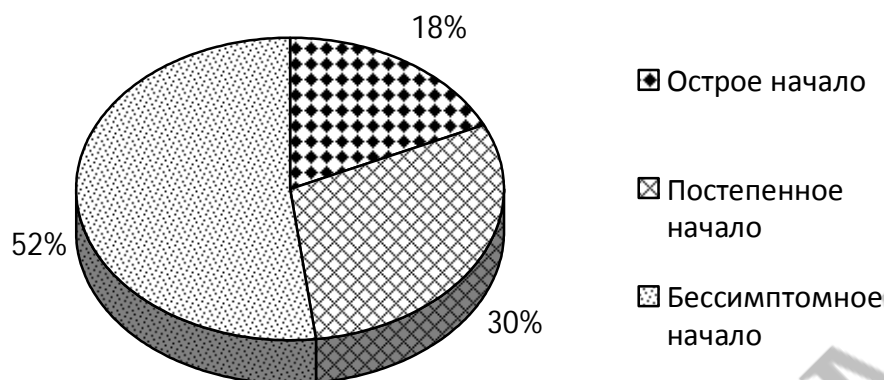


Рис. 2. Количество пациентов с различными вариантами дебюта саркоидоза

Острое начало саркоидоза наблюдалось у 27 пациентов (18,0 %), из них синдром Лефгрена был установлен у 26 человек, синдром Хеерфордта–Вальденстрема — у 1. Постепенное малосимптомное начало (общая слабость, сухой кашель, дискомфорт в грудной клетке) отмечалось у 45 пациентов (30,0 %). В то же время у половины пациентов (79 человек, 52,0 %) клинические проявления саркоидоза отсутствовали, заболевание было выявлено случайно при флюорографическом обследовании.

По данным компьютерной томографии органов грудной полости медиастенальная форма саркоидоза была диагностирована в 25 случаях (16,0 %), легочно-медиастенальная форма — в 124 случаях (82,0 %), легочная форма — у 2 пациентов (2,0 %). Таким образом, у 84,0 % пациентов с впервые выявленным саркоидозом определялись изменения в паренхиме легких (преимущественно ретикулярные, очаговые, «матовое стекло»), визуализировать которые в некоторых случаях позволяет только компьютерная томография высокого разрешения.

По результатам исследования ФВД медиана жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у изученных пациентов составила 95 % [86 %; 104 %] (от 55 % до 128 %). У 25 пациентов (16,5 %) определялось снижение показателей ЖЕЛ < 80 % должных величин. Медиана объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составила 94 % [85 %; 101 %]. Показатели ОФВ₁ распределились в диапазоне от 53 % до 123 % должных величин. Снижение ОФВ₁ < 80 % отмечено у 23 пациентов (15,0 %). Медиана максимальной объемной скорости выдоха на уровне средних бронхов (МОС₅₀) составила 82 % [65 %; 94 %], диапазон — от 42 % до 115 %, снижение МОС₅₀ < 60 % определялось у 24 пациентов (16,0 %).

У значительной части пациентов (51 пациент, 34,0 %) было выявлено снижение показателей проходимости мелких бронхов (< 60 %) (рис. 3).

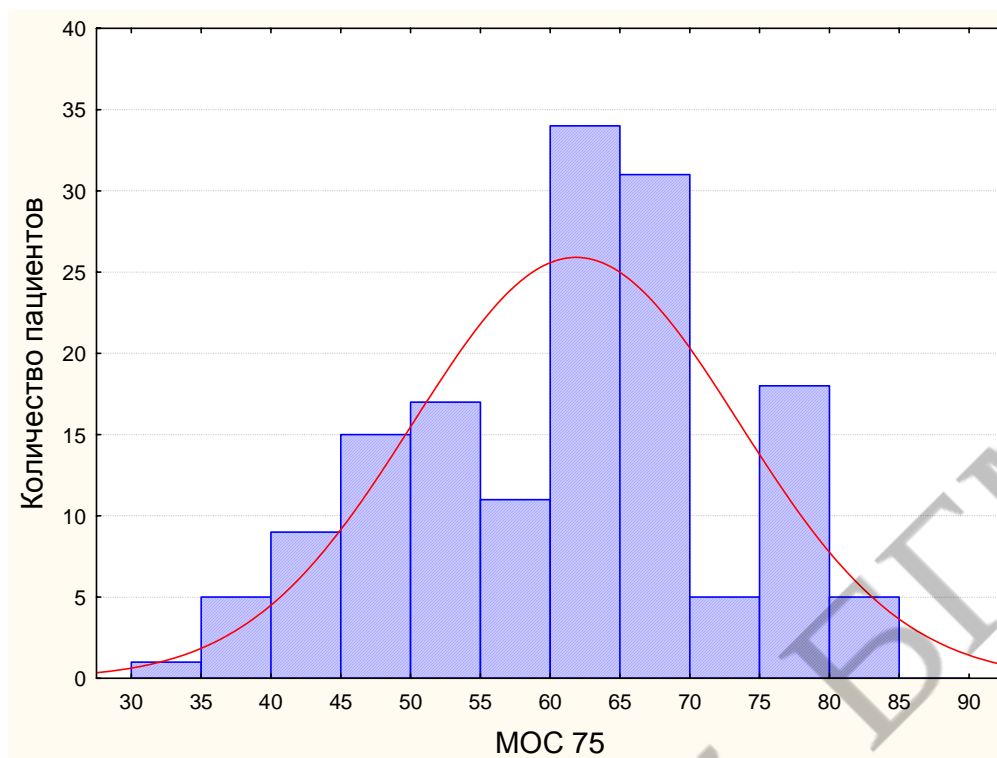


Рис. 3. Показатели МОС₇₅ у пациентов с саркоидозом

Медиана максимальной объемной скорости выдоха на уровне мелких бронхов (МОС₇₅) составила 67 % [50 %; 76 %], диапазон значений — от 35 % до 85 %.

Известно, что функциональные расстройства свидетельствуют о наличии саркоидозных изменений в бронхолегочной ткани, что подтверждается морфологически наличием в стенках бронхов и в альвеолярной ткани мелких формирующихся гранулем и диффузной лимфоидной инфильтрации. На ранней стадии саркоидоза органов дыхания преимущественное значение имеют обструктивные изменения периферических отделов воздушных путей, что происходит вследствие перибронхиально расположенных гранулем или фибротической деформации мелких бронхов [5].

В биохимическом анализе крови у части изученных пациентов определялись повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и гиперкальциемия, другие биохимические показатели у всех пациентов были в пределах нормы. Повышение СРБ (более 5,0 мг/л) как маркера активного воспалительного процесса отмечалось только у 35 пациентов (23,2 %). Повышение уровня общего кальция в крови более 2,50 ммоль/л наблюдалось у 58 пациентов (37,4 %). Гиперкальциемия при саркоидозе обусловлена гиперпродукцией кальцитриола активированными макрофагами саркоидных гранулем, однако в настоящее время не получено убедительных данных о связи ее частоты и степени с распространенностью саркоидозного поражения органов дыхания. Также не имеется единого мнения у исследователей по поводу связи гиперкальциемии с динамикой течения саркоидоза [1, 3].

По данным УЗИ органов брюшной полости, увеличение печени встречалось у 21 пациента (14,0 %), увеличение селезенки — у 3 (2,0 %), что может являться признаками вовлечения в патологический процесс этих органов при наличии у пациентов саркоидоза органов дыхания [2, 4]. Данные изменения не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями и отклонением лабораторных показателей.

Изменения на ЭКГ в виде нарушения сердечного ритма и проводимости (экстрасистолия, АВ-блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков) встречались у 35 пациентов (23,2 %). Нарушение ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ являются скрининговыми критериями для проведения углубленного обследования с целью исключения кардиосаркоидоза [2].

При изучении сопутствующей патологии у пациентов с дебютом саркоидоза выявлено наличие изменений в щитовидной железе у 47 пациентов (31,2 %) в виде узловых образований или аутоиммунного тиреоидита.

Далее все пациенты были разделены на две группы согласно клиническим фенотипам начальных проявлений саркоидоза: 1-я группа — острое начало и 2-я группа — не острое начало. К 1 группе были отнесены 27 пациентов (18,0 %) с синдромами Лефгрена и Хеерфордта–Вальденстрема, ко 2 группе — 124 пациента (82,0 %) с постепенным или бессимптомным началом заболевания. Было установлено, что в 1 группе преобладали женщины — 63,0 % (17 из 27 пациентов), во 2 группе — мужчины, 60,0 % (74 из 124 пациентов).

Далее был изучен возраст пациентов в группах с острым и не острым началом саркоидоза (табл. 1).

Таблица 1

Распределение по возрасту пациентов в группах

Возраст пациентов	1 группа (n = 27)	2 группа (n = 124)
18–25 лет	11,0 % 95 % ДИ 0,7–22,9	23,0 % 95 % ДИ 15,2–29,9
26–35 лет	26,0 % 95 % ДИ 9,4–42,5	36,0 % 95 % ДИ 27,8–44,7
36–45 лет	33,0 % 95 % ДИ 15,5–51,1	18,0 % 95 % ДИ 11,0–24,5
Старше 45 лет	30,0 % 95 % ДИ 12,4–46,8	23,0 % 95 % ДИ 15,2–29,9

Как показано в табл. 1, в 1-й группе в возрастном диапазоне 36–45 лет было 33,0 % пациентов (95 % ДИ 15,5–51,1); 30,0 % пациентов (95 % ДИ 12,4–46,8) были старше 45 лет; наименьшее количество пациентов было в возрасте 18–25 лет — 11,0 % (95 % ДИ 0,7–22,9). Во 2-й группе пациенты 26–35 лет составили 36,0 % (95 % ДИ 27,8–44,7), пациенты 36–45 лет — 18,0 % (95 % ДИ 11,0–24,5). Не было выявлено значимых различий по воз-

расту между группами пациентов, однако необходимо отметить, что 63 % пациентов с острым началом саркоидоза были в возрасте старше 35 лет.

Медианы показателей СРБ в 1-й и 2-й группе составили соответственно 8,0 мг/л [4,0 мг/л; 18,0 мг/л] и 4,0 мг/л [2,0 мг/л; 6,5 мг/л]. Повышение уровня СРБ наблюдалось у 21 из 27 пациентов в 1-й группе (77,8 %, 95 % ДИ 62,1–93,4), причем у 5 пациентов значение данного показателя было более 40,0 мг/л, максимальное значение составило 95,0 мг/л. Повышение СРБ было выявлено у 14 из 124 пациентов (11,3 %; 95 % ДИ 5,7–16,9) во 2-й группе, максимальное значение составило 40,0 мг/л (табл. 2).

Таблица 2

Относительное количество пациентов с повышенным уровнем СРБ и общего кальция в крови в группах

Показатели	1 группа (n = 27)	2 группа (n = 124)	p
СРБ (> 5,0 мг/л)	77,8 % 95 % ДИ 62,1–93,4	11,3 % 95 % ДИ 5,7–16,9	< 0,001
Кальций (общий) (> 2,50 ммоль/л)	48,0% 95 % ДИ 29,3–67,0	35,5 % 95 % ДИ 27,1–43,9	> 0,05

Таким образом, у пациентов из 1-й группы повышение СРБ в крови определялось чаще и до более высоких значений.

При изучении уровня общего кальция в крови у пациентов в группах установлено, что в 1-й группе медиана данного показателя составила 2,50 ммоль/л [2,42 ммоль/л; 2,70 ммоль/л]. Легкая гиперкальциемия (2,50–2,86 ммоль/л) определялась у 13 из 27 пациентов (48,0 %; 95 % ДИ 29,3–67,0), максимальное значение — 2,82 ммоль/л. Во 2-й группе медиана показателей уровня кальция в крови составила 2,53 ммоль/л [2,39 ммоль/л; 2,76 ммоль/л]. Гиперкальциемия была выявлена у 44 пациентов из 124 (35,5 %; 95 % ДИ 27,1–43,9), максимальное значение данного показателя составило 2,93 ммоль/л (у 4 пациентов определялась умеренная гиперкальциемия — 2,86–3,37 ммоль/л). Таким образом, не было выявлено значимых различий между группами по частоте гиперкальциемии (табл. 2).

У 20 пациентов из 1-й группы (74,0 %; 95 % ДИ 57,5–90,6) и у 104 пациентов из 2-й группы (83,9 %; 77,4–90,3) была определена легочно-медиастенальная форма саркоидоза (не было значимых различий между группами). По данным исследования ФВД, снижение МОС₇₅ в 1-й группе определялось у 4 из 27 пациентов (14,8 %; 95 % ДИ 1,4–28,2), в то же время у пациентов во 2-й группе нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов наблюдалось чаще — у 47 пациентов из 124 (38,0 %; 95 % ДИ 29,4–46,4), $p = 0,002$. Не было выявлено различий по частоте снижения показателей ЖЕЛ и ОФВ₁ между группами. Так снижение ЖЕЛ было выявлено у 4 пациентов в 1-й группе (14,8 %; 95 % ДИ 1,4 и 28,2) и у 21 пациента во 2-й группе (16,9 %; 95 % ДИ 10,3–23,5). Снижение ОФВ₁ наблюдалось у 3 пациентов в 1-й группе (11,1 %; 95 % ДИ

0,7–22,9) и у 19 пациентов во 2-й группе (15,3 %; 95 % ДИ 9,0–21,7). У всех пациентов со сниженными показателями ФВД определялись изменения в паренхиме легких по данным компьютерной томографии.

Из 35 пациентов с изменениями на ЭКГ в виде нарушения ритма и проводимости 9 пациентов были из 1-й группы (33,3 %; 95 % ДИ 15,6–51,1) и 26 пациентов из 2-й группы (21,0 %; 13,8–28,1), различия не являлись значимыми.

Заключение. Наибольшее количество пациентов с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания, находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016 г., были в возрасте 26–35 лет (34,5 %), в то же время 24,5 % составили пациенты старше 45 лет (от 46 до 61 года). Среди пациентов преобладали городские жители, социально активные, без вредных привычек и не имеющие профессиональных вредностей. Острое начало саркоидоза наблюдалось у 18,0 % пациентов, в то же время у 52,0 % не было никаких клинических проявлений, и заболевание было выявлено при плановой флюорографии, следовательно, профилактическое флюорографическое исследование имеет важное значение в первоначальной диагностике саркоидоза. Преобладали пациенты с легочно-медиастенальной формой саркоидоза (82,0 %). Гиперкальциемия наблюдалась у 37,4 % пациентов, с одинаковой частотой у пациентов с острым и не острым началом саркоидоза. Повышение СРБ было более характерно для острого начала заболевания. По данным спирографии, у 34,0 % пациентов была снижена проходимость мелких бронхов (МОС₇₅). Данный вид нарушений реже наблюдался у пациентов с острым началом саркоидоза, что может свидетельствовать о более раннем выявлении саркоидоза и госпитализации при острых проявлениях. У 23,2 % пациентов имелись изменения на ЭКГ в виде нарушения ритма и проводимости, что требует углубленного обследования для исключения кардиосаркоидоза (не было значимых различий между группами пациентов с острым и не острым началом заболевания).

Практическим врачам важно помнить, что такие неспецифические симптомы, как узловатая эритема, периферическая артропатия, парез лицевого нерва, передний увеит, паротит могут являться дебютом саркоидоза (синдромы Лефгрена и Хеерфордта–Вальденстрема). Острое начало саркоидоза несколько чаще встречается у женщин, может наблюдаться у пациентов в любом возрасте, в том числе нередко в возрасте старше 45 лет. Двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов (преимущественно бронхопульмональных) на рентгенограмме или на компьютерной томограмме органов грудной полости служит подтверждением диагноза саркоидоза в случае наличия синдромов Лефгрена или Хеерфордта–Вальденстрема и не требует, как правило, морфологической верификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бородина, Г. Л.* Внелегочные поражения как проявление системного саркоидоза / Г. Л. Бородина // Медицинские новости. 2017. № 5. С. 79–93.
2. *Бородина, Г. Л.* Клинические особенности саркоидоза органов дыхания и экстраторакального саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородина // Медицинская панорама. 2015. № 9. С. 39–44.
3. *Гиперкальциемия* при саркоидозе легких не ассоциирует со степенью тяжести, характером течения заболевания и эффективностью терапии / В. К. Гаврисюк [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. 2016. № 1. С. 10–13.
4. *Пульмонология* : нац. рук. / под ред. А. Г. Чучалина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с.
5. *Саркоидоз* : от гипотезы к практике / под ред. А. А. Визеля. Казань : ФЭН, 2004. 348 с.
6. *Chen, E. S.* Sarcoidosis — scientific progress and clinical challenges / E. S. Chen, D. R. Moller // Nat. Rev. Rheumatol. 2011. № 7. P. 457–467.

Characteristics of patients who are diagnosed with sarcoidosis of respiratory system for the first time

Manovitskaya N. V., Klimko U. V., Merzhynskas E. P.

The results of retrospective analysis of patients' medical cards with newly diagnosed sarcoidosis of respiratory organs are presented, 151 patients in total. Patients aged 26–35 years and over 45 years prevailed, the pulmonary-mediastinal form of sarcoidosis (82.0 %) was most often defined. The acute onset of sarcoidosis was noted in 18.0 % of cases. An increase in the total calcium in the blood (37.4 % of patients) and changes in the electrocardiogram in the form of rhythm and conduction disorders (23.2 %) were observed with the same frequency for patients with acute and not acute onset of sarcoidosis. C-reactive protein in the blood was often increased in patients with acute onset of sarcoidosis. 34.0 % of patients had obstructive pulmonary ventilation at the level of small bronchi, but less often among patients with acute onset of sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, acute onset, obstructive disorders, hypercalcemia.