

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САРКОИДОЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Суркова Л. К., Бородин Г. Л., Шпаковская Н. С., Дюсьмикеева М. И.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Саркоидоз — это полисистемное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием иммунного воспаления и формированием эпителиоидно-клеточных гранулем в различных органах и тканях, главным образом в легких и лимфатических узлах средостения, с исходом в фиброзирование или рассасывание.

В последние 40 лет отмечается рост заболеваемости саркоидозом органов дыхания как во всем мире, так и в Республике Беларусь [1–3].

Диагноз саркоидоза должен верифицироваться морфологически. Морфологическую верификацию следует проводить во всех случаях после выявления рентгенологических изменений в лимфатических узлах средостения и/или легочной ткани независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни [4].

Ценность морфологической диагностики неразрывно связана с техникой взятия материала. В последние годы возможности диагностики значительно расширились в связи с широким внедрением в практику видеоторакоскопических малоинвазивных методов хирургической биопсии легких и лимфатических узлов средостения.

Цель работы — уточнение гистологических критериев и определение возможности морфологической верификации саркоидоза органов дыхания при использовании современных малоинвазивных хирургических методов биопсии.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ биопсийного материала, поступавшего в Республиканский консультативный фтизиопульмонологический центр в 2015–2017 гг., от 296 пациентов, которым проводилась биопсия легких, лимфатических узлов и других тканей с использованием видеоторакоскопии (249) и других видов биопсии (47) с целью морфологического подтверждения саркоидоза либо дифференциальной диагностики с туберкулезом и другими гранулематозами. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, выборочно — по Ван-Гизону.

Исследовали биопсийный материал: лимфатические узлы — 156 образцов (52,71 %), легкие — 60 (20,27 %), одновременно легкие и лимфоузлы — 26 (8,79 %), легкие и плевра — 7 (2,36 %), кожа — 20 (6,76 %), другие локализации — 27 (9,12 %).

Дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование биоптатов легких и/или лимфатических узлов с использованием автоматизированной технологии ПЦР в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину (анализ Xpert MTB/Rif фирмы Cepheid). Исследованы 30 блоков биопсийного материала легких и лимфатических узлов.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто поражались лимфатические узлы или легкие — 72,9 % (216/296) (таблица 1). Интраторакальная локализация (легкие, лимфоузлы, плевра) отмечалась в 93,6 % (249/296) случаев.

В исследовании участвовало 109 мужчин и 187 женщин. Средний возраст составил: мужчины — 36,7±1,2 года, женщины — 47,3±1,1.

Таблица 1. — Локализация гранулематозного воспаления у вновь выявленных пациентов с саркоидозом за 2015–2017 гг.

Годы	Всего	Лимфоузлы, абс./% (95 % ДИ)	Легкие, абс./% (95 % ДИ)	Легкие и лимфоузлы, абс./% (95 % ДИ)	Легкие и плевра, абс./% (95 % ДИ)	Кожа, абс./% (95 % ДИ)	Другие локализации, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	61/58,1 (48,7–67,5)	21/20,0 (12,3–37,7)	6/5,7 (1,3–10,1)	–	5/4,8 (0,7–8,9)	12/11,42 (5,3–17,5)
2016	95	46/48,3 (38,2–58,3)	18/19,0 (11,1–26,9)	10/10,5 (4,3–16,7)	3/3,2 (-0,3–6,7)	8/8,4 (2,8–13,9)	10/10,52 (4,3–16,7)
2017	96	49/51,0 (40,9–61,0)	21/21,9 (13,6–30,2)	10/10,4 (4,3–16,5)	4/4,16 (0,2–8,1)	7/7,3 (2,1–12,5)	5/5,20 (0,7–9,6)
Всего	296	156/52,71 (47,0–58,4)	60/20,27 (15,7–24,9)	26/8,79 (5,6–12,0)	7/2,36 (0,6–4,1)	20/6,76 (3,9–9,7)	27/9,12 (5,8–12,4)
P ₁₋₂							
P ₁₋₃					<0,05, если 1 = 0		
P ₂₋₃							

Вновь выявленный саркоидоз чаще регистрировался у женщин, доля которых составила 63,17 % от общего числа пациентов, 2/3 женщин были в возрасте 31–60 лет, с пиком заболевания саркоидозом в 51–60 лет (24,56 %, p<0,01). У мужчин заболевание проявлялось в более молодых возрастных группах с пиком заболеваемости в 21–30 (30,3 %, p<0,01) и 31–40 лет (33,3 %, p<0,05).

Известно, что саркоидная гранулема имеет стадийность развития с исходом в рассасывание либо фиброзирование и гиалиноз [4, 5]. На всех этапах развития гранулемы в ее формировании принимают участие цитокины, способствующие межклеточному взаимодействию макрофагов, лимфоцитов и фибробластов [6].

Основным морфологическим субстратом исследуемого биопсийного материала лимфатических узлов и легких являлась эпителиоидно-клеточная гранулема конгломерирующего характера у 58,11 % (172/296) пациентов, что характерно для описываемой в большинстве работ типичной картины саркоидоза (таблица 2).

Отсутствие некроза в гранулемах было установлено в 67,23 % (199/296) наблюдений.

Одновременно с гранулемами отмечено развитие выраженного распространенного фиброза и гиалиноза у 30,4 % (190/296) пациентов. Наиболее часто выявлялись свежие гранулемы в сочетании с гранулемами с признаком фиброзирования, рассасывания, дистрофически измененными эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками, гиалинизирующиеся гранулемы. Многочисленные гигантские многоядерные клетки определялись в 12,17 % случаев.

У 45,7 % (85/196) пациентов было выявлено тотальное замещение ткани лимфатического узла рубцово-склеротическими полями, свежими и фиброзирующимися гранулемами.

Таблица 2. — Частота различных морфологических изменений при анализе биопсийного материала

Годы	Всего	Легочный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Тотальное замещение лимфоузла, абс./% (95 % ДИ)	Конгломерирующие гранулемы, абс./% (95 % ДИ)	Гигантские многоядерные клетки, абс./% (95 % ДИ)	Фиброзирующиеся и гиалинизирующиеся гранулемы, абс./% (95 % ДИ)	Выраженный фиброз и гиалиноз, абс./% (95 % ДИ)	Перигранулемный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Кольцевидный фиброз, абс./% (95 % ДИ)	Некроз в центре гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Некроз вне гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Некроз в центре и вне гранулем, абс./% (95 % ДИ)	Гранулемы без некроза, абс./% (95 % ДИ)	Гранулемы на разных стадиях развития, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	7/26 26,9 (18,4–35,4)	27/68/ 39,7 (30,3–49,0)	69/ 65,7 (56,6–74,8)	10/9,5 (3,9–15,1)	12/ 11,4 (5,3–17,5)	32/ 30,5 (21,7–39,3)	31/ 29,5 (20,8–38,2)	7/ 6,7 (1,9–11,5)	14/ 13,3 (6,8–19,8)	17/ 16,2 (9,1–23,2)	9/ 8,6 (3,2–13,9)	65/ 61,9 (52,6–71,2)	11/ 10,5 (4,6–16,3)
2016	95	8/32 25,0 (16,3–33,7)	28/57 49,1 (39,0–59,1)	58/ 61,1 (51,3–70,9)	15/ 15,8 (8,4–23,1)	13/ 13,7 (6,8–20,6)	27/ 28,4 (19,3–37,4)	14/ 14,7 (7,6–21,8)	5/ 5,3 (0,8–9,8)	11/ 11,6 (5,2–18,0)	2/ 2,1 (–0,8–4,9)	13/ 13,7 (6,8–20,6)	69/ 72,6 (63,3–81,5)	10/ 10,5 (4,3–16,6)
2017	96	4/35 11,4 (5,0–17,7)	30/61 49,2 (39,2–59,2)	45/ 46,9 (36,9–56,9)	11/ 11,5 (5,1–17,9)	15/ 15,6 (8,3–22,8)	31/ 32,3 (22,9–41,6)	28/ 29,2 (20,1–38,3)	8/ 8,3 (2,8–13,8)	13/ 13,6 (6,7–20,4)	8/ 8,3 (2,8–13,8)	10/ 10,4 (4,3–16,5)	65/ 67,7 (58,3–77,0)	13/ 13,6 (6,7–20,4)
Всего	296	19/93 20,43 (15,8–25,0)	85/186 45,7 (40,0–51,4)	172/ 58,11 (52,4–63,7)	36/ 12,17 (8,4–15,9)	40/ 13,52 (9,6–17,4)	90/ 30,41 (25,1–35,6)	73/ 24,67 (19,7–29,6)	20/ 6,76 (3,9–9,6)	38/ 12,84 (9,0–16,6)	27/ 9,13 (5,8–12,4)	32/ 10,81 (7,3–14,3)	199/ 67,23 (61,9–72,6)	34/ 11,49 (7,8–15,1)
P1-2								<0,05			<0,001			
P1-3		<0,001		<0,05										
P2-3		<0,001		<0,01				<0,01			<0,01			

В легких постоянно выявлялись как свежие, так и с признаками фиброзирования гранулемы, образующие конгломераты. В стадии фиброзных изменений гранулемы замещались фибропластическими элементами, ретикулиновые волокна превращались в коллагеновые преимущественно 1-го типа. Для саркоидных гранул было характерно развитие перигранулематозного фиброза (в 24,67 % случаев) с наличием вокруг гранул концентрически расположенных коллагеновых волокон.

Особенностью клеточно-структурных проявлений саркоидоза явилось преобладание вариантов с выраженными фиброзными изменениями и гиалинозом в 55,06 % (163/296) случаях, частота которых увеличилась за последние годы с 43,15 (41/95) до 61,45 % (59/96) ($p < 0,01$) случаев.

При изучении морфологических параметров саркоидоза органов дыхания за 2015–2017 гг. выявлено уменьшение по сравнению с предыдущими годами объема гранулематоза ($p < 0,05$), достоверно увеличилась распространенность перигранулематозного фиброза ($p < 0,05$), возрасли число фиброзирующих гранул, распространенность и выраженность гиалиноза и фиброза (различие статистически не достоверно), отмечена высокая частота развития некроза в центре и вне гранулем ($p < 0,001$) (таблица 2).

Вопрос о соответствии клинических проявлений каким-либо морфологическим особенностям гранулематозного воспаления остается в научной литературе открытым. Большинство авторов указывает на отсутствие какого-либо соответствия клинических проявлений саркоидоза морфологическим особенностям [4, 5].

Соответствие клинико-рентгенологических стадий саркоидоза морфологическим стадиями развития гранулематозного воспаления нами не отмечено.

Известно, что морфологические проявления гранулематозного воспаления при саркоидозе определяются генетически обусловленными особенностями иммунного ответа [7]. Считается, что при преобладании клеточных (Тх1) иммунологических реакций морфологически определяется гранулематозный процесс и высокая продукция цитокинов. У лиц с саркоидозом легких развитие прогрессирующего фиброза происходит на фоне снижения равновесия цитокинов Тх1/Тх2 в сторону последнего [8].

Пролиферативная (гиперпластическая) и гранулематозная морфологические стадии саркоидоза являются морфологическим отражением выраженности напряжения клеточного иммунитета, в то время как преобладание фиброза и гиалиноза служит морфологическим признаком иммунологического истощения [5].

Высокая частота развития распространенного выраженного фиброза и гиалиноза при саркоидозе органов дыхания на фоне угнетения гранулематозного компонента в наших наблюдениях свидетельствует в пользу более позднего выявления саркоидоза на фоне продукции цитокинов Тх2 и иммунологического истощения.

Считается, что развитие некроза свидетельствует о высокой активности клеток макрофагального звена [5]. Частота развития фибриноидного некроза при саркоидозе отмечена нами в 32,77 % (97/296) случаев, некроз имел место только вне гранулем в 9,13 % (27/296) и одновременно в центре и вне гранулем в 10,8 % (32/296) случаев.

В литературе описано, что иногда цитоплазма гигантских многоядерных клеток может содержать включения: астероидные тельца, тельца Шауманна, кристаллоподобные включения, тельца Хамазаки-Везенберга.

На нашем материале включения астероидных телец встречались в 1,3 % случаев и диагностического значения не имели.

Таблица 3. — Частота морфологической верификации саркоидоза у вновь выявленных пациентов за 2015–2017 гг.

Годы	Всего	Морфологический диагноз саркоидоза, абс./% (95 % ДИ)	Диагноз саркоидоза вероятен, абс./% (95 % ДИ)	Трудность дифференцированной диагностики саркоидоза и туберкулеза, абс./% (95 % ДИ)	Саркоидоз на фоне ОТИ, абс./% (95 % ДИ)	Саркоидная реакция, абс./% (95 % ДИ)	Некротизирующий саркоидный гранулематоз, абс./% (95 % ДИ)	Трудности дифференцированной диагностики из-за малого объема биоптата, абс./% (95 % ДИ)	Трудности дифференцированной диагностики саркоидоза и саркоидной реакции, абс./% (95 % ДИ)
2015	105	69/65,7 (56,6–74,8)	9/8,6 (3,2–13,9)	12/11,4 (5,3–17,5)	9/8,6 (3,2–13,9)	4/3,8 (0,1–7,4)	2/1,9 (-0,7–4,5)		
2016	95	62/65,3 (55,7–74,8)	7/7,4 (2,1–12,6)	7/7,4 (2,1–12,6)	9/9,5 (3,6–15,4)	2/2,1 (-0,8–4,9)	3/3,2 (-0,3–6,7)	4/4,2 (0,2–8,2)	1/1,1 (-1–3,2)
2017	96	72/75,0 (66,3–83,7)	7/7,3 (2,1–12,5)	9/9,4 (3,5–15,2)	1/1,05 (-1–3,1)	–	–	4/4,2 (0,2–8,2)	3/3,1 (-0,4–6,6)
Всего	296	203/68,59 (62,2–75)	23/7,77 (4,1–11,5)	28/9,46 (5,4–13,5)	19/6,42 (3,0–9,8)	6/2,03 (0,09–3,9)	5/1,69 (-0,08–3,5)	8/2,71 (0,5–4,9)	4/1,36 (-0,2–2,9)
P ₁₋₂								<0,05, если 1 = 0	
P ₁₋₃								<0,05, если 1 = 0	
P ₂₋₃					<0,001	<0,05, если 3 = 0			

При саркоидозе легких структура легочной ткани подвергается изменениям в результате гранулематозного процесса, поражения бронхов мелкого калибра и сосудов, склеротических изменений. Однако, как правило, глубокого ремоделирования легочной ткани не выявляется, что связано, по мнению ряда авторов, с тем, что гранулематозный процесс в легочной ткани не затрагивает бронхиолоальвеолярную переходную зону, являющуюся нишей стволовых клеток легочного эпителия и стромы [9].

Точный морфологический диагноз саркоидоза при пересмотре гистологических препаратов был верифицирован в 68,59 % случаев (203/296), вероятный диагноз саркоидоза установлен у 23 из 296 пациентов, что составило 7,77 % (таблица 3).

Сложность диагностики саркоидоза общеизвестна, в связи с чем имеет место как гипо-, так и гипердиагностика саркоидоза. Диагностика саркоидоза особенно сложна при исследовании на небольшом объеме материала биопсии.

При анализе биопсийного материала трудности дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза возникли у 9,46 % (28/296) пациентов, а в 2,71 % (8/296) случаев не представлялось возможным высказаться определенно как в пользу саркоидоза, так и туберкулеза из-за малого объема материала биоптата. При дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза без развития казеозного некроза по морфологическим параметрам нозологически различить эти заболевания не представляется возможным.

Во всех случаях затруднений при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза были проведены молекулярно-генетические исследования биоптатов.

Негативный результат в отношении ДНК МБТ при молекулярно-генетическом исследовании биоптата являлся дополнительным критерием при дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

При развитии выраженного фиброза и гиалиноза, особенно в лимфатических узлах, невозможно было исключить наличие саркоидоза на фоне излеченного туберкулеза в виде остаточных посттуберкулезных изменений в 6,42 % (19/296) наблюдений. Суммарно саркоидоз был установлен либо подтвержден гистологически в 82,77 % (245/296) случаев. У 6 (2,03 %) пациентов была установлена в региональных или шейных лимфатических узлах саркоидная реакция при карциноме щитовидной железы, в 1,3 % случаев (4/296) дифференциальная диагностика саркоидоза и саркоидной реакции была затруднена из-за небольшого объема биоптата. Саркоидная реакция отличалась ограниченностью гранулематозных изменений и была ассоциирована с другим патологическим процессом.

У 5 (1,69 %) пациентов при морфологической дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза, преобладании коагуляционного некроза и гранулематозных васкулитов в легких был установлен некротизирующий саркоидный гранулематоз.

Заключение. Своеобразие морфологических изменений при саркоидозе органов дыхания обусловлено сочетанием эпителиоидно-клеточных гранул с разной степенью выраженности фиброза и некроза.

Выявленные патоморфологические особенности должны способствовать большей индивидуализации лечебного подхода с учетом неоднородности патологического процесса.

Собственные наблюдения указывают на сложность дифференциальной морфологической диагностики саркоидоза с туберкулезом в 12,16 % случаев.

Дополнительное использование молекулярно-генетического исследования биопсийного материала с негативным результатом для исключения туберкулеза позволяет улучшить качество и повысить достоверность морфологической верификации саркоидоза.

Детальные клиничко-морфологические сопоставления при саркоидозе остаются актуальными в плане выделения клиничко-морфологических фенотипов и прогнозирования течения болезни.

Литература

1. Бородин, Г. Л. Динамика заболеваемости и распространенности саркоидоза в Республике Беларусь / Г. Л. Бородин // Мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 28–30.
2. Clinical presentation of sarcoidosis / D. Valeyre [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 36, № 1. — P. 336–351.
3. Визель, А. А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // *Вестн. современ. клинич. медицины.* — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С. 66–73.
4. Диагностика и лечение саркоидоза (Резюме Федеральных согласительских клинических рекомендаций) / А. Г. Чучалин [и др.] // *Вестн. современ. клинич. медицины.* — 2014. — Т. 7, вып. 4. — С. 62–70.
5. Саркоидоз : учеб.-метод. пособие / под ред. А. Г. Чучалина. — Казань, 2010. — 58 с.
6. Outcome of sarcoidosis / S. Nagai [et al.] // *Clin. Chest. Med.* — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 565–574.
7. Макарова, О. В. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Тх1 и Тх2-типе иммунного ответа / О. В. Макарова, Л. П. Михайлова // *Арх. патологии.* — 2008. — № 6. — С. 48–53.
8. Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких / С. А. Терпигоров [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2013. — Т. 85, № 3. — С. 23–27.

9. Морфологические, иммунологические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе / Е. А. Коган [и др.] // Арх. патологии. — 2012. — Т. 74, № 3. — С. 37–43.

VARIABILITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN SARCOIDOSIS OF THE RESPIRATORY ORGANS AND THE POSSIBILITY OF DIAGNOSIS IN MODERN CONDITIONS

Surkova L. K., Borodina G. L., Shpakovskaya N. S., Dyusmikeeva M. I.

State Institution “Center of Pulmonology and Phthisiology”, Minsk, Republic of Belarus;

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The variability of morphological manifestations of sarcoidosis of the respiratory organs caused by a combination of epithelioid cell granulomas with varying degrees of fibrosis and necrosis was revealed.

Histologically the diagnosis of sarcoidosis was made in 82.77 % of patients, and another pathology was detected in 3.72 % of cases. In 12.17 % of cases, diagnostic difficulties were noted in the differential morphological diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis.

An additional molecular genetic study of a biopsy material with a negative result to exclude tuberculosis allowed us to increase the reliability of morphological verification of sarcoidosis.

Keywords: respiratory sarcoidosis, pathomorphology of sarcoidosis, histological diagnosis.

Поступила 13.06.2018