

**В. К. Гаврисяк, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадріна, Е. А. Меренкова, О. В. Страфун**  
**СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ***ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»***ВИПАДОК РОДИННОГО САРКОИДОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ****В. К. Гаврисяк, Г. Л. Гуменюк, О. В. Шадріна,  
Е. О. Меренкова, О. В. Страфун***Резюме*

У статті представлений опис клінічних спостережень саркоїдозу органів дихання у рідних братів. Відмічена дивна схожість клінічної та рентгенологічної семіотики саркоїдозу в обох випадках. Подальше спостереження дозволить співставити також характер перебігу та темпи регресії захворювання.

Головною особливістю, з точки зору авторів, є одночасний початок захворювання у близьких родичів, що дозволяє нагадати про гіпотезу інфекційної природи саркоїдозу, етіологія якого до нинішнього часу не з'ясована.

Приймаючи до уваги повідомлення літератури про випадки родинного саркоїдозу, серед яких можна зустріти факти захворювання не кровних родичів, а чоловіка та жінки, одночасний початок захворювання дозволяє посередньо запідозрити, що в основі родинного саркоїдозу може мати значення не стільки родинний зв'язок, скільки родинний контакт із хворим на саркоїдоз.

**Ключові слова:** саркоїдоз органів дихання, родинний випадок.

**Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 3, С. 45–48.**

*Гаврисяк Владимир Константинович**ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»**Заведующий клинико-функциональным отделением**Д. мед. н., профессор**10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина**Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@inbox.ru***A CASE OF FAMILIAL PULMONARY SARCOIDOSIS****V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, O. V. Shadrina,  
E. A. Merenkova, O.V. Strafun***Abstract*

A description of clinical cases of lung sarcoidosis in siblings is presented in current report. An amazing similarity of clinical and radiological presentation of both sarcoidosis cases is emphasized. Further follow-up would help to compare the clinical course and the rate of progression of the disease.

In authors view the major point is simultaneous onset of the disease in siblings, reminding the hypothesis of infectious cause of sarcoidosis, etiology of which is not yet established.

Taking into consideration a literature data about cases of familial sarcoidosis, especially the cases of disease in husbands and wives, a simultaneous onset of the disease suggests that household contact rather than hereditary factors plays a significant etiological role.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, familial case.

**Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3: 45–48.**

*Volodymyr K. Gavrysiuk**National institute of phthiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine**Chief of clinical-functional department**Doctor of medicine, professor**10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine**Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@inbox.ru*

Семейный саркоидоз был впервые описан в Германии у двух сестёр в 1923 году [4]. С тех пор сообщения о семейном саркоидозе встречаются во многих публикациях. Установлено, что члены семей больных саркоидозом имеют в несколько раз больший риск заболеть саркоидозом, чем остальные люди из той же популяции [1, 6].

В мультицентровое исследование ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis) было включено 10862 родственника первого уровня и 17047 — второго уровня 706 болевших саркоидозом в период 1996–1999 гг. Был сделан вывод, что среди родственников больного саркоидозом первого и второго уровня риск заболевания заметно выше, чем в популяции в целом [12].

Французские исследователи наблюдали 22 семьи, в которых саркоидозом болели 2 или 3 родственника. 16 из них были белыми и в 6 случаях были смешанные браки европейцев и жителей Карибского региона. Частота семейного саркоидоза среди всех пациентов составила 2,4 %, но чаще — среди лиц, родившихся на Карибах. Тенденции в сходстве клинических проявлений, рентгенологической картине, одновременности заболевания были у гомозиготных близнецов. Несколько

чаще встречались случаи заболеваний однополых родственников, в то время как различий в частоте «родитель–ребёнок» или между братьями и сёстрами не было. Случаи «мать–ребёнок» и «отец–ребёнок» по частоте не различались [7].

Эпидемиологические исследования семейного саркоидоза в Великобритании показали, что частота семейного саркоидоза составляла 1,7 %. Были установлены следующие закономерности: значительное преобладание однополых над разнополыми, ассоциаций «мать–ребёнок» над «отец–ребёнок», перевес монозиготных над дизиготными близнецами [6].

В Республике Ирландия была выявлена высокая распространённость саркоидоза именно среди ирландцев. Высокая частота саркоидоза среди братьев и сестёр, выявленная в Ирландии (2,4 %), указывала на генетический фактор предрасположенности к развитию саркоидоза и на то, что члены семей, больных саркоидозом, должны проходить скрининговое обследование на саркоидоз [2].

Семейные связи у больных саркоидозом были отмечены в публикациях из Германии [3], Голландии [16], Финляндии [9], Японии [14] и многих других стран.

Для оценки наследственной восприимчивости к саркоидозу исследовались лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). В ходе проведения исследования ACCESS была

подтверждена генетическая предрасположенность к саркоидозу и её связь с вариациями в локусе HLA-DRB1 [11].

Доказана патогенетическая связь саркоидоза с полиморфизмом генов мощного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [5], ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) [13, 15], сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [8].

### Клинические наблюдения

Анатолий и Андрей — родные братья.

1. Анатолий К., 1971 года рождения, (история болезни № 487) поступил в отделение интерстициальных заболеваний легких Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины (НИФП) с жалобами на сухой кашель, возникающий при физических нагрузках, во время пения (поет в церковном хоре). Также беспокоила общая слабость, повышенная утомляемость. Указанные симптомы беспокоят на протяжении 1,5–2 месяцев, однако к врачу обратился неделю назад. При обследовании методом рентгенографии органов дыхания был заподозрен саркоидоз органов дыхания, и для верификации диагноза пациент был направлен в НИФП.

В раннем возрасте рос и развивался нормально, ничем не болел. всю жизнь проживает в сельской местности. Никогда не курил. Контакт с производственными вредностями не было. Имеет 12 здоровых детей. Сведений в анамнезе о хронических заболеваниях органов дыхания у родственников нет.

Состояние относительно удовлетворительное. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, сыпи и гиперемии нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

ЧД — 17 в 1 минуту. Перкуторный тон — лёгочный. Аускультативно — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧСС — 74 в 1 минуту. АД — 120 и 80 мм

рт. ст. Тоны сердца ясные, шумов нет. Живот мягкий. Печень не увеличена. Отеков нет.

Результаты клинических и биохимических анализов крови и мочи без особенностей, СОЭ не увеличена. Отмечена выраженная гиперкальциемия: концентрация  $Ca^{++}$  в крови — 1,41 ммоль/л.

По данным многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) органов дыхания (рис. 1), в средних отделах обоих легких выявлена мелкоузловая диссеминация, наблюдаются отдельные более крупные узелки в разных сегментах. Множество увеличенных лимфатических узлов: парааортальные, паратрахеальные справа, бифуркационные, бронхоплевральные с обеих сторон. Заключение: Саркоидоз органов дыхания, II стадия.

Бодиплетизмография: TLC — 111,0 % от должн., RV — 109,1 %, RV/TLC — 92,3 %, VC — 113,5 %, FEV<sub>1</sub> — 102,8 %, FVC — 106,7 %, FEV<sub>1</sub>/FVC — 78,9 %. Нарушений структуры общей емкости легких и бронхиальной проходимости не выявлено.

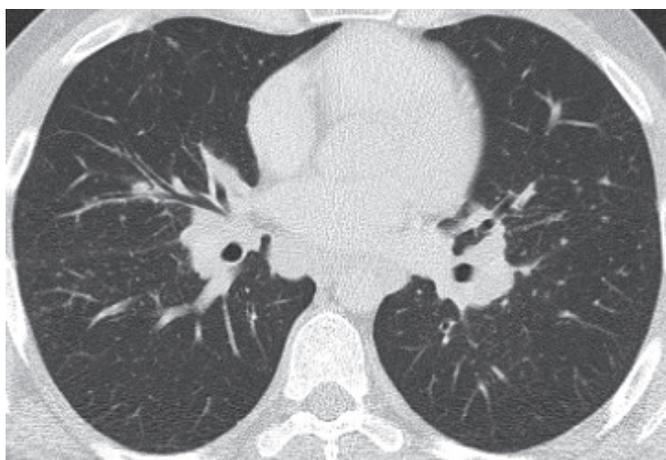
Фибробронхоскопия: отмечается расширение переднего и заднего треугольника бифуркации трахеи, расширение междолевой шпоры слева. Заключение — эндоскопические признаки увеличения внутригрудных лимфатических узлов.

ЭКГ: электрическая ось сердца не отклонена; правопредсердный ритм 63 в 1 мин.; умеренная гипоксия миокарда.

Осмотр окулиста: патологии не выявлено.

Больному установлен клинический диагноз: саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия, ЛН 0 ст.

В отделении получал лечение: дексаметазон по 8 мг внутривенно в течение 7 дней, затем назначен метилпреднизолон в таблетках в дозе 24 мг в первой половине дня в амбулаторных условиях в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 12 мг к концу 3-го месяца. Также были назначены препараты калия. Рекомендован контрольный осмотр через 3 месяца.



**Рис. 1.** МСКТ органов дыхания Анатолия К.: двухсторонняя прикорневая лимфаденопатия в сочетании с мелкоузловой диссеминацией паренхимы.



**Рис. 2.** МСКТ органов дыхания Андрея К.: двухсторонняя прикорневая лимфаденопатия в сочетании с мелкоузловой диссеминацией паренхимы.

2. Через 2 місяця в отделение поступил младший брат Андрей К., 1975 года рождения, (история болезни № 744). В клинику обратился по совету старшего, так как тоже имел жалобы на малопродуктивный кашель, общую слабость и одышку при выполнении привычной физической нагрузки. Эти симптомы появились около 3–4 месяцев назад. Необходимо отметить, что кашель периодически беспокоит на протяжении 4 лет.

В детстве рос и развивался нормально, редко болел простудными заболеваниями. Проживал в сельской местности. В последние годы большую часть времени проживает в США. Около 10 лет назад непродолжительное время работал в неблагоприятных условиях (покраска автомобилей). Не курит.

Состояние относительно удовлетворительное. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожные покровы и слизистые чистые, сыпи и гиперемии нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

ЧД — 18 в 1 минуту. Перкуторный тон легочный. Аускультативно — дыхание везикулярное, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон. ЧСС — 76 в 1 минуту. АД — 130 и 80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий. Печень не увеличена. Отеков нет.

Результаты клинических и биохимических анализов крови и мочи без особенностей, СОЭ не увеличена. Наблюдалось увеличение концентрации  $Ca^{++}$  в крови — 1,35 ммоль/л.

По данным МСКТ (рис. 2), в средних отделах обоих легких выявлена мелкоузловая диссеминация (0,2–0,3 см) на фоне усиленного деформированного легочного рисунка. Увеличены внутригрудные лимфатические узлы: парааортальные, паратрахеальные — до 1,2 см, бронхопюльмональные — до 2,0 см. Заключение: Саркоидоз органов дыхания, II стадия.

Бодиплетизмография: TLC — 92,7 % от должн., RV — 86,6 %, RV/TLC — 89,4 %, VC — 95,8 %, FEV<sub>1</sub> — 93,0 %, FVC — 98,1 %, FEV<sub>1</sub>/FVC — 78,5 %. Нарушений структуры общей емкости легких и бронхиальной проходимости не выявлено.

Фибробронхоскопия: атрофия слизистой оболочки трахеи и бронхов.

ЭКГ: электрическая ось сердца не отклонена; синусовый ритм — 74 в 1 мин; умеренная гипоксия миокарда.

Осмотр окулиста: патологии не выявлено.

Больному установлен диагноз: саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия, ЛН I ст.

Назначена ступенчатая ГКС-терапия в комбинации с препаратами калия: дексаметазон по 8 мг внутривенно в течение 7 дней в стационаре, затем метилпреднизолон в таблетках в дозе 24 мг в первой половине дня в амбулаторных условиях в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 12 мг к концу 3-го месяца. Рекомендовано повторное обследование через 3 месяца.

### Заключение

При анализе представленных клинических наблюдений обращает на себя внимание удивительное сходство клинической и рентгенологической семиотики саркоидоза в обоих случаях. Дальнейшее наблюдение позволит сопоставить также характер течения и темпы регрессии заболевания.

Однако главной особенностью, с нашей точки зрения, является одновременное начало заболевания у близких родственников, что позволяет напомнить о гипотезе инфекционной природы саркоидоза, этиология которого до настоящего времени не установлена.

Существует много публикаций о случаях семейного саркоидоза, среди которых можно встретить факты заболевания не кровных родственников, а мужа и жены. Так, в отчете 1973 года Британской торакальной и туберкулезной ассоциации было опубликовано 62 случая семейного саркоидоза, среди которых саркоидоз у мужа и жены встретился в 11 случаях [10].

Все это позволяет предположить, что в основе семейного саркоидоза имеет значение не столько кровное родство, сколько семейный контакт с больным саркоидозом.

Однако авторы готовили данную публикацию не с целью вступить в полемику со сторонниками гипотезы генетической предрасположенности к саркоидозу, а исключительно в надежде на использование данного случая в будущих метаанализах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Саркоидоз: Монография [Текст] / под ред. А. А. Визеля. Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии А. Г. Чучалин. — Москва: Атмосфера, 2010. — 416 с.
2. Brennan, N. J. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population [Text] / N. J. Brennan, P. Crean, J. P. Long et al. // *Thorax*. — 1984. — Vol. 39, № 1. — P.14–18.
3. Kirsten, D. Sarcoidosis in Germany. Analysis of a questionnaire survey in 1992 of patients of the German Sarcoidosis Group [Text] / D. Kirsten // *Pneumologie*. — 1995. — Vol. 49, № 6. — P.378–382.
4. Martenstein, H. Knochveränderungen bei lupus pernio [Text] / H. Martenstein // *Zentralb. Haut. Geschlechtskrankh.* — 1923. — Vol. 7. — P. 308.
5. McDougal, K. E. Variation in the lymphotoxin-alpha/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis [Text] / K. E. McDougal, M. D. Fallin, D. R. Moller et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2009. — Vol. 129, № 8. — P. 1921–1926.
6. McGrath, D. S. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK [Text] / D. S. McGrath, Z. Daniil, P. Foley et al. // *Thorax*. — 2000. — Vol. 55, № 9. — P. 751–754.
7. Nassif, X. Familial sarcoidosis. Apropos of 22 families [Text] / X. Nassif, D. Valeyre, A. Loiseau, J. P. Battesti // *Ann. Med. Interne. (Paris)*. — 1985. — Vol. 136, № 8. — P. 611–614.
8. Pabst, S. VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis [Text] / S. Pabst, A. Karpushova, A. Diaz-Lacava et al. // *Chest*. — 2009. — Sep. 9 [Epub. Ahead of print].

### REFERENCES

1. Chuchalin AG, Vigel AA. *Sarkoidoz: Monografiya* (Sarcoidosis: The monograph). Moscow: Atmosfera, 2010. 416 p.
2. Brennan NJ, Crean P, Long JP, et al. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax*. 1984;39(1):14–18.
3. Kirsten D. Sarcoidosis in Germany. Analysis of a questionnaire survey in 1992 of patients of the German Sarcoidosis Group. *Pneumologie*. 1995;49(6):378–382.
4. Martenstein H. Knochveränderungen bei lupus pernio. *Zentralb. Haut. Geschlechtskrankh.* 1923;7:308.
5. McDougal KE, Fallin MD, Moller DR, et al. Variation in the lymphotoxin-alpha/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(8):1921–1926.
6. McGrath DS, Daniil Z, Foley P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2000;55(9):751–754.
7. Nassif X, Valeyre D, Loiseau A, Battesti JP. Familial sarcoidosis. Apropos of 22 families. *Ann. Med. Interne. (Paris)*. 1985;136(8):611–614.
8. Pabst S, Karpushova A, Diaz-Lacava A, et al. VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis. *Chest*. 2009;[Epub. Ahead of print].
9. Pietinalho A, Ohmichi M, Hirasawa M. et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan — a comparative study. *Respir. Med.* 1999;93(6):408–412.

9. Pietinalho, A., Ohmichi, M., Hirasawa, M., et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan — a comparative study [Text] / A. Pietinalho, M. Ohmichi, M. Hirasawa et al. // *Respir. Med.* — 1999. — Vol. 93, № 6. — P. 408–412.
10. Renner, R. R. Sarcoidosis in husband and wife [Text] / R. R. Renner, M. Lahiri, A. J. Bragoli // *N. Y. State. J. Med.* — 1977. — Vol. 77, № 1. — P. 118–119.
11. Rossman, M. D., Thompson B., Frederick M. et al. HLA-DRB1\*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites [Text] / M. D. Rossman, B. Thompson, M. Frederick et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 73, № 4. — P. 720–735.
12. Rybicki, B. A. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents [Text] / B. A. Rybicki, K. L. Kirkey, M. Major et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 153, № 2. — P. 188–193.
13. Salobir, B. Association of angiotensin-converting enzyme/DD genotype with sarcoidosis susceptibility in Slovenian patients [Text] / B. Salobir, I. Medica, M. Tercej et al. // *Med. Sci. Monit.* — 2007. — Vol. 13, № 12. — P. CR538–542.
14. Tachibana, T. Clinical statistics of sarcoidosis in Japan [Text] / T. Tachibana // *Nippon Rinsho.* — 1994. — Vol. 52, № 6. — P. 1508–1515.
15. Tahir, M. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians [Text] / M. Tahir, S. K. Sharma, S. Ashraf, H. K. Mishra // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2007. — Vol. 24, № 2. — P. 106–112.
16. Wirnsberger, R. M. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study [Text] / R. M. Wirnsberger, J. Vries, E. F. Wouters, M. Drent // *Neth. J. Med.* — 1998. — Vol. 53, № 2. — P. 53–60.
10. Renner RR, Lahiri M, Bragoli AJ. Sarcoidosis in husband and wife. *N. Y. State. J. Med.* 1977;77(1):118–119.
11. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, et al. HLA-DRB1\*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73(4):720–735.
12. Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am. J. Epidemiol.* 2001;153(2):188–193.
13. Salobir B, Medica I, Tercej M, et al. Association of angiotensin-converting enzyme/DD genotype with sarcoidosis susceptibility in Slovenian patients. *Med. Sci. Monit.* 2007;13(12):CR538–542.
14. Tachibana T. Clinical statistics of sarcoidosis in Japan. *Nippon Rinsho.* 1994;52(6):1508–1515.
15. Tahir M, Sharma SK, Ashraf S, Mishra HK. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2007;24(2):106–112.
16. Wirnsberger RM, Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study. *Neth. J. Med.* 1998;53(2):53–60.