

## СЛУЧАЙ ДИССЕМНИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

А. С. ПОЛЯКОВА, Т. Р. БАГДАСАРЯН, И. Э. СТЕПАНЯН, Ю. С. БЕРЕЗОВСКИЙ, В. В. РОМАНОВ, А. Э. ЭРГЕШОВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Приведен клинический случай сложной дифференциальной диагностики сочетанного диссеминированного поражения легких.

*Ключевые слова:* синдром легочной диссеминации, экзогенный аллергический альвеолит, диссеминированный туберкулез

**Для цитирования:** Полякова А. С., Багдасарян Т. Р., Степанян И. Э., Березовский Ю. С., Романов В. В., Эргешов А. Э. Случай диссеминированного поражения легких при сочетанном заболевании // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 55-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-55-59

### A CLINICAL CASE OF DISSEMINATED PULMONARY LESIONS WITH A CONCURRENT CONDITION

A. S. POLYAKOVA, T. R. BAGDASARYAN, I. E. STEPANYAN, YU. S. BEREZOVSKIY, V. V. ROMANOV, A. E. ERGESHOV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of a complex differential diagnostics of disseminated pulmonary lesions with a concurrent condition.

*Key words:* syndrome of pulmonary dissemination, exogenous allergic alveolitis

**For citations:** Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Stepanyan I.E., Berezovskiy Yu.S., Romanov V.V., Ergeshov A.E. A clinical case of disseminated pulmonary lesions with a concurrent condition. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 55-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-55-59

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких (ДЗЛ) занимает особое место в практике пульмонологов, фтизиатров, онкологов, рентгенологов, а также врачей целого ряда других специальностей. Основные трудности в установлении диагноза сопряжены с тем, что рентгенологический синдром диссеминации в легких встречается более чем при 150 заболеваниях разной этиологии, требующих различного лечения [1].

Примером может служить история болезни пациента Б. (49 лет). Пациент работает водителем-дальнобойщиком, курит – индекс курения 20 пачек/лет, периодически употребляет алкоголь. Аллергический анамнез не отягощен. Ранее туберкулезом не болел, контакт с больным туберкулезом отрицает. Ежегодно проходил флюорографическое обследование, последнее в 2015 г. – без патологических изменений. В 2015 г. пациент завел волнистого попугайчика, после чего отметил появление одышки при умеренной физической нагрузке, сухого приступообразного кашля. За медицинской помощью до августа 2016 г. не обращался. В августе 2016 г. при рентгенологическом обследовании выявлены диссеминация в легких и внутригрудная лимфаденопатия. Пациент направлен на дообследование в противотуберкулезный диспансер: кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – папула 19 мм, в мокроте методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не выявлены. Диагноз туберкулеза не был подтвержден, и пациент госпитализирован в клинику по месту жительства, где вы-

ставлен диагноз: диссеминация в легких неясного генеза; внутригрудная лимфаденопатия; ДН I. Лечение не проводилось, рекомендовано наблюдение пульмонолога. В декабре 2016 г. там же для гистологической верификации диагноза проведена торакотомия с биопсией верхней доли левого легкого. В материале биопсии обнаружены субплеврально и перибронхиально расположенные множественные конгломератные гранулемы, состоящие из эпителиоидных, макрофагальных клеток с единичными гигантскими многоядерными клетками. В центрах гранул определялись зоны некроза, по периферии – кольцевидный склероз. Заключение: хроническое гранулематозное воспаление, с наибольшей вероятностью саркоидоз.

Пациент от лечения воздержался и в феврале 2017 г. обратился в ФГБНУ «ЦНИИТ» для уточнения диагноза.

При поступлении пациент жаловался на одышку при умеренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в течение дня. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. Аускультативно: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхней доли правого легкого. ЧДД – 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, ЧСС – 100 в мин. Пульс умеренного наполнения, удовлетворительного напряжения.

АД – 140/80 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки (КТ ОГК) от 13.02.2017 г. верхушки легких фиброзированы; на фоне неравномерно сниженной пневматизации легочной ткани (участки пониженной воздушности чередуются с участками повышенной, с наличием булл, парасептальной и центрилобулярной эмфиземы) и мелкосетчатой деформации легочного рисунка за счет уплотнения и инфильтрации внутридолькового интерстиция по типу «матового стекла» определяется мелкоочаговая сливная перилимфатическая диссеминация. Стенки бронхов на всем протяжении уплотнены, просветы их свободны, прослеживаются до субсегментарных. Бронхопультмональные лимфоузлы незначительно увеличены, их максимальный поперечный размер достигает 12 мм. Выражены плевроперикардальные, перигиллярные и медиастинальные сращения. Жидкости в плевральных полостях и перикарде нет (рис. 1).

Антитела к ВИЧ, RW, HBsAg, HCV – отрицательные. В анализах крови: лейкоциты –  $8,4 \times 10^9$ /л, незначительный моноцитоз – 10%, СОЭ повышена до 51 мм/ч. С-реактивный белок – 57 мг/л.

На ЭКГ синусовая тахикардия 103 в 1 мин, признаки гипертрофии левого желудочка. Спирометрия выявила умеренное снижение ЖЕЛ до 67,6%, ОФВ<sub>1</sub> до 56%, индекс Тиффно – 86%. При бодиплетизмографии – значительное снижение вентиляционной способности легких по обструктивному типу, умеренное повышение общего бронхиального сопротивления (R tot 0,56; 185,2%), значительное снижение удельной бронхиальной проводимости (SG tot 0,44; 51,4%), изменение ОЕЛ по обструктивному типу, значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO – 46,2%). Исследование газов крови: SaO<sub>2</sub> – 93,5%, PaO<sub>2</sub> – 66 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 34,7 мм рт. ст. свидетельствовало о наличии гипоксемической дыхательной недостаточности 1-й степени.

Наличие у пациента одышки, распространенной мелкоочаговой диссеминации, интерстициальной инфильтрации в легких и умеренно выраженной внутригрудной лимфоаденопатии требовало про-

ведения дифференциального диагноза между диссеминированным туберкулезом легких, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом. Аргументами в пользу диссеминированного туберкулеза легких являлись выраженная положительная кожная проба с АТР и наличие некроза в некоторых эпителиоидно-клеточных гранулемах в биоптате легкого. Экзогенный аллергический альвеолит можно было предположить с учетом появления у пациента непродуктивного кашля, одышки и распространенных изменений в легких после приобретения волнистого попугайчика. Саркоидоз можно было подозревать на основании сочетания перилимфатической диссеминации в легких, внутригрудной лимфоаденопатии, установленных при КТ органов грудной клетки, «штампованного» характера гранулем в легочной ткани при отсутствии некроза в большинстве из них, обнаруженных в биоптате легкого.

Для уточнения диагноза пациенту было проведено бронхологическое исследование с комплексом биопсий.

Осмотр трахеи и бронхов выявил экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов справа и слева до 3-й степени, двусторонний диффузный бронхит.

При молекулярно-генетическом исследовании материала биоптата легкого выявлена ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к изониазиду и рифампицину. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа молекулярно-генетическими методами обнаружена ДНК МБТ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. При цитологическом исследовании жидкости БАЛ: альвеолярных макрофагов 11%; лимфоцитов 4%; нейтрофилов 84%; эозинофилов 1%, обнаружены КУМ.

Цитологическое исследование материала чрезбронхиальной биопсии легкого: в препаратах пласты клеток цилиндрического и кубического эпителия, местами с наличием выраженной нейтрофильной инфильтрации, встречаются скопления эпителиоидных клеток, единичные клетки Пирогова – Лангханса и участки фиброза.

Гистологическое исследование материала чрезбронхиальной биопсии: фрагменты стенки бронха с выраженной гистиоцитарно-макрофагальной воспалительной инфильтрацией. Обнаружен фокус отдельно лежащих аморфных бесклеточных эозинофильных масс. Заключение: хроническое воспаление с макрофагальной реакцией. Данное

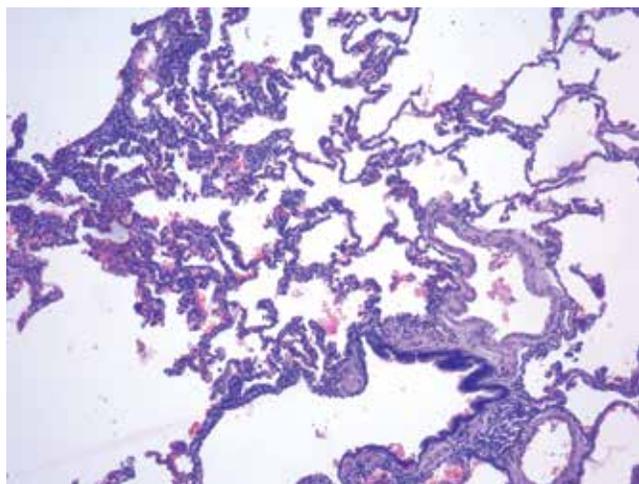


**Рис. 1.** Пациент Б. Аксиальные сканы КТ ОГК (описание в тексте) от 13.02.2017 г.

**Fig. 1.** Patient B. Axial scans of chest CT (described in the text) as of 13.02.2017

описание может иметь место и при формировании гранулематозной реакции туберкулезной этиологии, и при саркоидозе с фибриноидной некротической реакцией.

В ФГБНУ «ЦНИИТ» был проведен пересмотр материала хирургической биопсии верхней доли левого легкого. Легочная ткань с явлениями дистелектаза, выраженной эмфиземой и пневмосклерозом. В просвете альвеол небольшие кровоизлияния разной давности, макрофаги и сидерофаги. Большое количество эпителиоидно-клеточных гранул с гигантскими многоядерными клетками, местами с очагами бесструктурных масс. В гранулемах также имеется примесь лейкоцитов. Вал лимфоцитов выражен слабо. Отдельные гранулемы отграничены зрелой грануляционной и фиброзной тканью. Перибронхиально и периваскулярно явления бронхита и реактивного васкулита, инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфогистиоцитарными элементами с формированием гранул с эозинофилами. Выявлены КУМ (рис. 2-6). Заключение: картина диссеминированного туберкулезного воспаления с умеренной степенью активности, признаки альвеолита, возможно экзогенного характера.

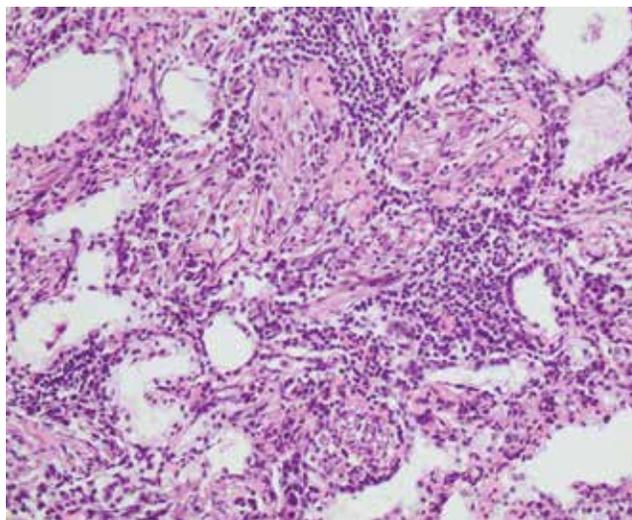


**Рис. 2.** Скопление гемосидерофагов в просвете отдельных альвеол с участками кровоизлияния на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью эозинофилов в межальвеолярных перегородках. Окр. гематоксилином и эозином  $\times 200$

**Fig. 2.** Accumulation of hemosiderophages in the lumen of separate alveoli with the parts of hemorrhage against the background of lymphohistiocytic infiltration with the addition of eosinophils in interalveolar septa. Stained by hematoxylin and eosin  $\times 200$

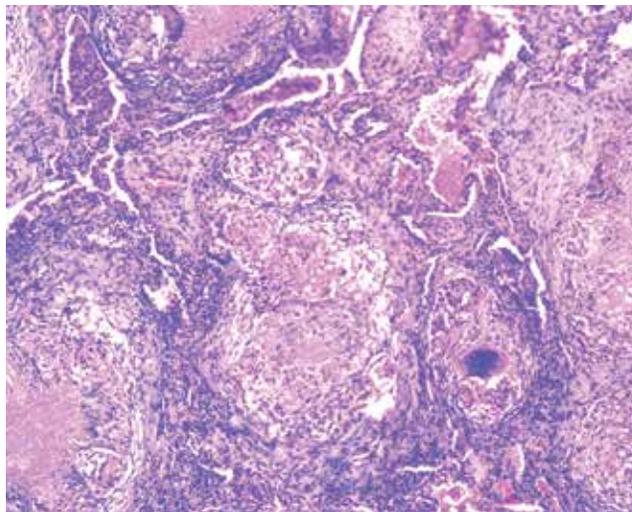
Анализ мокроты методом люминесцентной микроскопии: КУМ не обнаружены. Методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом посева на жидкие питательные среды выявлен рост МБТ, установлена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, пиперазину, этионамиду.

На основании вышепредставленных данных обследования был установлен диагноз: диссеминиро-



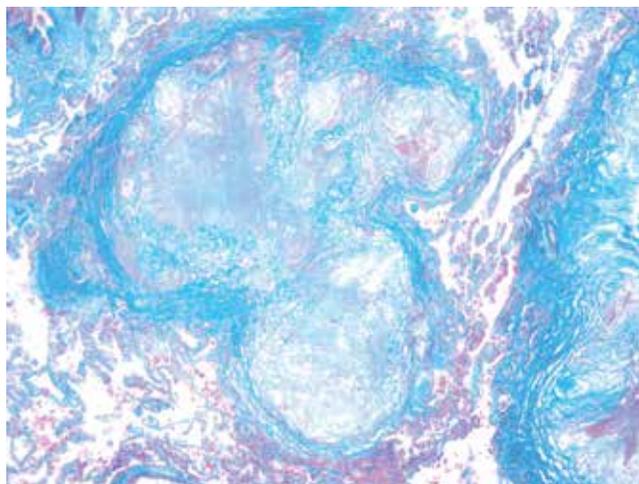
**Рис. 3.** На фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации в межальвеолярных перегородках формирование макрофагально-гистиоцитарных гранул с примесью эозинофилов и наличием периферического склероза (характерное проявление экзогенного аллергического альвеолита). Окр. гематоксилином и эозином  $\times 400$

**Fig. 3.** Macrophage-histiocytic granulomas with the addition of eosinophils and peripheral sclerosis (which is typical of exogenous allergic alveolitis) are formed against the background of lymphohistiocytic infiltration in interalveolar septa. Stained by hematoxylin and eosin  $\times 400$



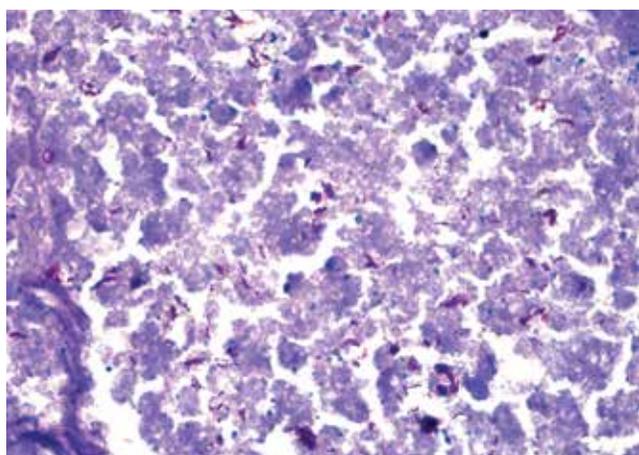
**Рис. 4.** Гранулематозная реакция в легочной ткани эпителиоидно-клеточного и гистиоцитарно-макрофагального характера с казеификацией сливного типа. Характерное свидетельство наличия туберкулеза, имеющего временную давность, на периферии гранулематозного процесса явление десквамационной пневмонии. Окр. гематоксилином и эозином  $\times 200$

**Fig. 4.** Granulomatous reaction in the lung tissue of epithelioid-cellular and histiocytic-macrophage character with coalesced caseification. There is a typical sign indicative of tuberculosis developed long time ago, desquamated pneumonia is visualized in the periphery of granulomatous lesions. Stained by hematoxylin and eosin  $\times 200$



**Рис. 5.** Зоны казеозного некроза. Окраска по Маллори  $\times 100$

**Fig. 5.** Areas of caseous necrosis. Stained by Mallory  $\times 100$



**Рис. 6.** Наличие кислотоустойчивых микобактерий в зоне казеозного некроза.

Окраска по Цилю – Нильсену  $\times 1\ 000$

**Fig. 6.** Presence of acid-fast mycobacteria in the area of caseous necrosis. Stained by Ziehl- Nelsen  $\times 1\ 000$

ванный туберкулез легких; МБТ(+); множественная лекарственная устойчивость МБТ (H, R, Z, E, Et); состояние после диагностической торакотомии с биопсией верхней доли левого легкого (13.12.2016 г.); экзогенный аллергический альвеолит.

Пациенту начата химиотерапия по IV модифицированному режиму согласно данным о лекарственной устойчивости МБТ и распространенности

процесса: спарфлоксацин – 0,2 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, ПАСК – 9,0 г/сут, линезолид – 0,6 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут, пипразинамид – 1,5 г/сут. Патогенетическая терапия: витаминотерапия (витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>); нейрометаболическая терапия (глицин, глутаминовая кислота); гепатопротекторная терапия (силимарин, метионин).

В процессе лечения отмечались нежелательные реакции: повышение уровня мочевины в крови, боли в суставах, в связи с чем пипразинамид был отменен. Некупируемая тахикардия с ЧСС до 115-139 в 1 мин, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. потребовали отмены спарфлоксацина, назначен левофлоксацин в дозе 0,75 г/сут.

Также отмечалось появление аллергической реакции в виде зуда и шелушения кожных покровов, гиперемии лица, что с большой вероятностью связано с приемом капреомицина. Для устранения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты к лечению был добавлен метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

Пациент был консультирован пульмонологом.

У пациента с гистологически и бактериологически доказанным диагнозом диссеминированного туберкулеза стойкое сохранение одышки и диффузной интерстициальной инфильтрации в легких на фоне противотуберкулезной терапии, длительный контакт с волнистым попугайчиком, наличие в биоптате легкого разнородных гранул (казеифицированных и без некроза) позволяют говорить о сочетании диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную терапию в сочетании с системными кортикостероидами.

Через 3 мес. лечения отмечались уменьшение выраженности синдрома интоксикации, устранение «грудных симптомов», нормализация показателей общего анализа крови, коагулограммы, прекращение (всеми методами) выделения МБТ с мокротой. На КТ ОГК документировано частичное рассасывание интерстициальной инфильтрации в легких.

Через 5 мес. лечения наблюдалась дальнейшая положительная динамика: выделение МБТ с мокротой отсутствовало, кашель и одышка значительно уменьшились, увеличилась масса тела на 8 кг. На КТ ОГК от 31.07.2017 г. отмечались дальнейшее рассасывание интерстициальной инфильтрации в легких, уплотнение очагов, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов (рис. 7).



**Рис. 7.** Пациент Б. Аксиальные сканы КТ ОГК от 31.07.2017 г.

**Fig. 7.** Patient B. Axial scans of chest CT as of 31.07.2017

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для продолжения лечения с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения; МБТ(-); множественная лекарственная устойчивость МБТ (H, R, Z, E, Et); экзогенный аллергический альвеолит, стадия ремиссии; состояние после диагностической торакотомии с биопсией верхней доли левого легкого в 2016 г.

После выписки рекомендовано продолжить лечение: левофлоксацин – 0,75 г/сут, циклосерин – 0,75 г/сут, ПАСК – 9,0 г/сут, линезолид – 0,6 г/сут, метилпреднизолон – 8 мг/сут, витамины группы

B – 200 мг/сут, силимарин – 1 таб. × 3 р/д, глицин – 300 мг/сут, глутаминовая кислота – 1 000 мг/сут.

При контрольной КТ ОГК в ноябре 2017 г. наблюдались дальнейшее рассасывание и уплотнение очагов и рассасывание интерстициальных изменений.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы диагностики и лечения больного с сочетанием диссеминированного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и экзогенного аллергического альвеолита.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова О. А., Колосова К. Ю. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 14. - С. 940-944.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

#### **Полякова Анжела Сергеевна**

врач-фтизиатр.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: anjelka.ru.91@yandex.ru

#### **Багдасарян Татевик Рафиковна**

заведующая 1-м терапевтическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: norair04@mail.ru

#### **Степанян Игорь Эмильевич**

советник директора по лечебной работе и издательской деятельности.

Тел.: 8 (499) 785-90-31.

E-mail: drstepanyan@mail.ru

#### **Березовский Юрий Сергеевич**

заведующий патологоанатомическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-91-79; 8 (499) 785-90-19.

E-mail: report-q@yandex.ru

#### **Романов Владимир Викторович**

заведующий отделом фтизиатрии.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

#### **Эргешов Атаджан Эргешович**

директор.

E-mail: cniit@cetri.ru

### REFERENCES

1. Tsvetkova O.A., Kolosova K.Yu. Difficulties of differential diagnostics of disseminated pulmonary diseases. Russky Meditsinsky Journal, 2009, no. 14, pp. 940-944. (In Russ.)

### FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

#### **Anzhela S. Polyakova**

Phthysiologist.

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: anjelka.ru.91@yandex.ru

#### **Tatevik R. Bagdasaryan**

Head of the 1st Therapy Department

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: norair04@mail.ru

#### **Igor E. Stepanyan**

Councilor of the Director in Therapy and Publishing Activities.

Phone: +7 (499) 785-90-31.

E-mail: drstepanyan@mail.ru

#### **Yury S. Berezovskiy**

Head of Autopsy Department.

Phone: +7 (499) 785-91-79;

+7 (499) 785-90-19.

E-mail: report-q@yandex.ru

#### **Vladimir V. Romanov**

Head of Tuberculosis Control Department.

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

#### **Atadzhan E. Ergeshov**

Director.

E-mail: cniit@cetri.ru