

Диссеминация в верхних долях легких с кальцинозом и поражением большого сальника у женщины 60 лет

**И.Э. Степанян, М.Н. Ковалевская, М.А. Багиров,
Л.Н. Лепеха, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова**

Пациентка 60 лет поступила в клинику ЦНИИ туберкулеза РАМН 9 февраля 2009 г. с **жалобами** на резкую слабость, одышку в покое, редкий малопродуктивный кашель со слизистой мокротой, снижение аппетита, похудание, головокружение.

Анамнез

Летом 2005 г. у пациентки на флюорограмме была выявлена диссеминация в легких, которая была расценена как проявление диссеминированного туберкулеза легких. В противотуберкулезном диспансере по месту жительства в течение года проводили противотуберкулезную терапию изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и канамицином, после чего было достигнуто клиническое излечение, и в 2007 г. пациентка была снята с учета.

Летом 2007 г. появилась выраженная боль в животе, и пациентка была госпитализирована с подозрением на острый перитонит. При лапароскопии были обнаружены изменения в большом сальнике, при гистологическом исследовании которых выявлены аморфные эозинофильные массы, напоминающие некрозы, по периферии этих участков – гигантские многоядерные клетки и фрагменты костной ткани (рис. 1). Эти изменения были расценены как туберкулезное поражение с организацией и кальцинозом. Пациентке была вновь назначена противотуберкулезная терапия.

За последующий год пациентка отмечала стойкое снижение аппетита, похудела на 18 кг. В апреле 2008 г. появилась и стала прогрессировать одышка, на рентгенограмме

выявлена диссеминация в верхних отделах легких. Противотуберкулезная терапия была продолжена, однако в августе 2008 г. при компьютерной томографии (КТ) было отмечено нарастание диффузных изменений в легких (рис. 2), сохранялась выраженная одышка.

В декабре 2008 г. пациентка обратилась в ЦНИИ туберкулеза РАМН, где амбулаторно было проведено бронхологическое исследование. В материале браш-биопсии и бронхоальвеолярном лаваже кислотоустойчивые микобактерии и ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) не выявлены. Появление одышки и нарастание изменений в легких на фоне противотуберкулезной терапии расценено как признаки лекарственного альвеолита у больной с гистологически верифицированным туберкулезом, и наряду с продолжением противотуберкулезной терапии был назначен преднизолон (15 мг/сут). После 1 мес терапии состояние пациентки не изменилось: сохранялись выраженная слабость, головокружение, одышка в покое, снижение аппетита, что послужило основанием для госпитализации.

ЦНИИ туберкулеза РАМН:

И.Э. Степанян – профессор, ведущий научный сотрудник, зав. пульмонологическим отделением.

М.Н. Ковалевская – канд. мед. наук, научный сотрудник.

М.А. Багиров – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. хирургическим отделением.

Л.Н. Лепеха – профессор, зав. лабораторией патоморфологии.

НИИ пульмонологии ФМБА России:

А.Л. Черняев – профессор, зав. отделом патологии.

М.В. Самсонова – докт. мед. наук, зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии.

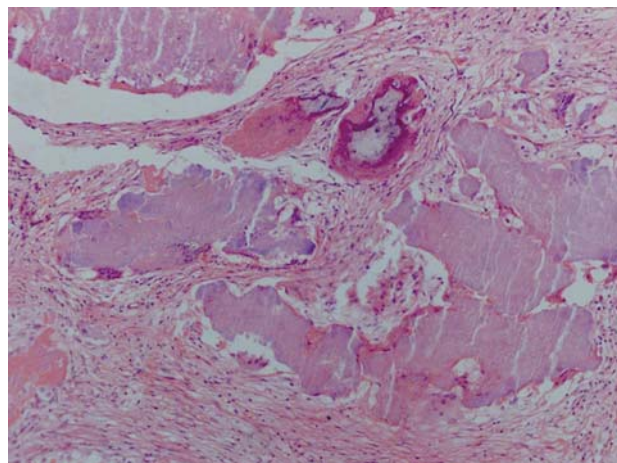


Рис. 1. Жировая клетчатка большого сальника. Разрастание грануляционной ткани со скоплениями аморфных масс, по периферии которой имеются гигантские многоядерные клетки, кальцификаты с формированием костной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.



Результаты обследования

Состояние пациентки при поступлении средней тяжести. Кожа и слизистые оболочки чистые, иктеричные,

подкожно-жировой слой практически отсутствует, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких жесткое дыхание, хрипы отсутствуют. Тоны сердца

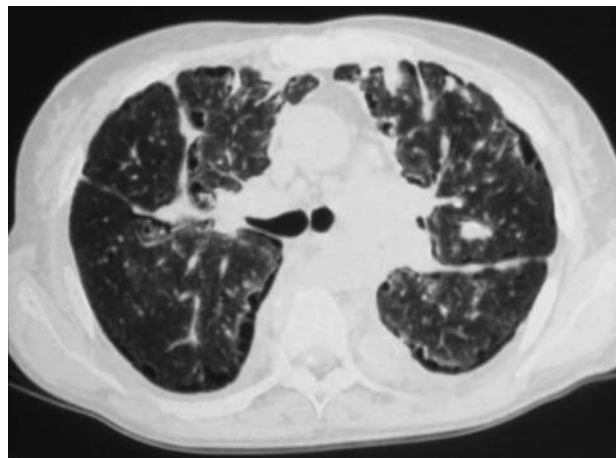
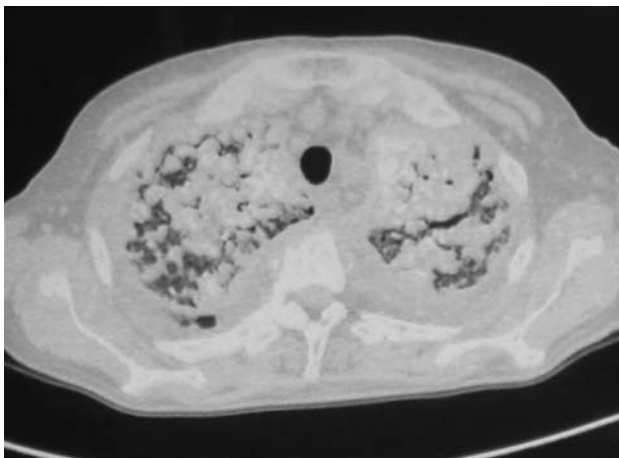


Рис. 2. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки после повторного курса противотуберкулезной терапии (август 2008 г.).

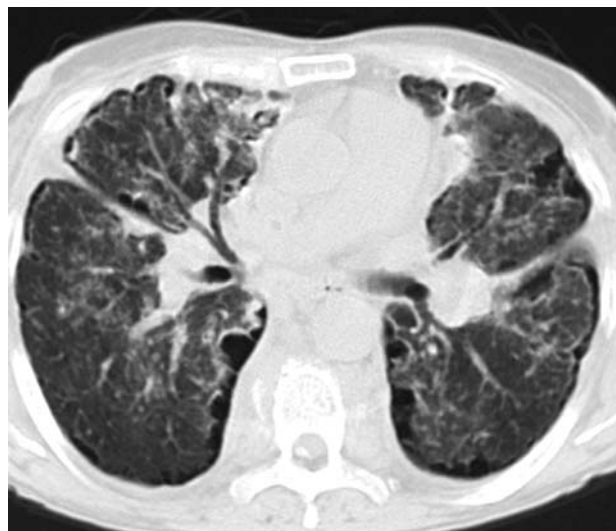
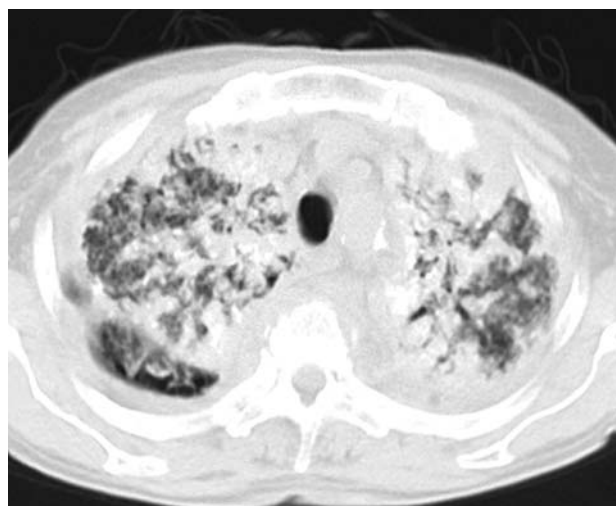
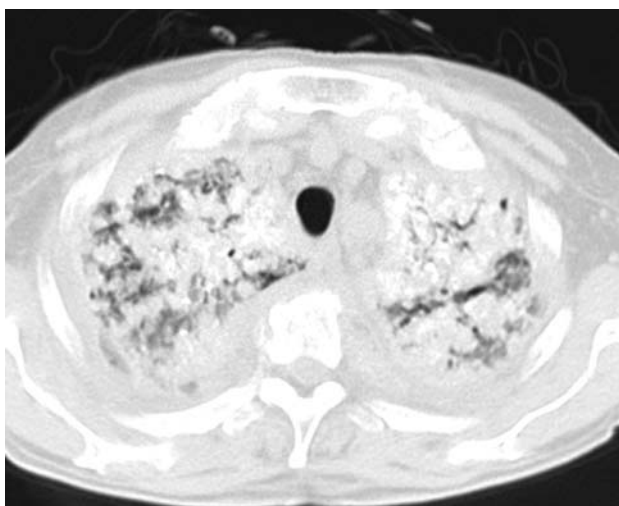


Рис. 3. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки (февраль 2009 г.): дальнейшее нарастание изменений в легких.

Трудный случай

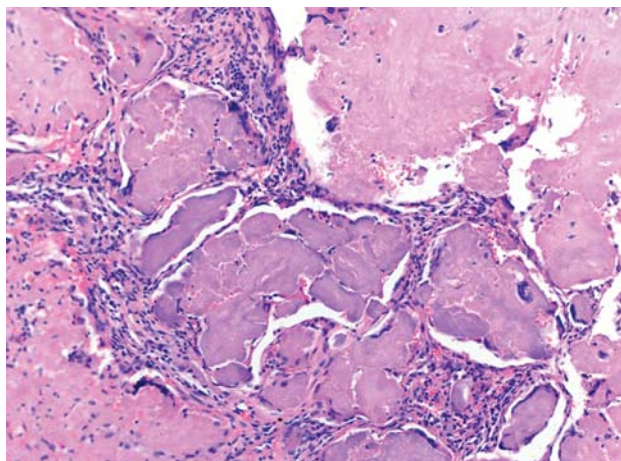


Рис. 4. Материал открытой биопсии легкого. Скопление аморфных масс в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

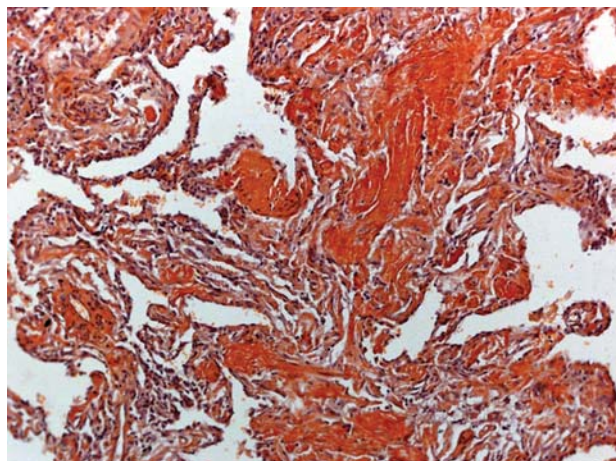


Рис. 5. Материал открытой биопсии легкого. Отложение амилоида в интерстиции и стенках артериол. Окраска конго красным. $\times 100$.

звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 110 в 1 мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, послеоперационная грыжа белой линии живота. Печень по краю реберной дуги.

КТ органов грудной клетки от 20.02.09 (рис. 3): легочный рисунок на всем протяжении резко деформирован за счет фиброзно-дистрофических изменений паренхиматозно-интерстициальных структур с наличием разнокалиберных булл и распространенных бронхоэктазов. Верхние доли обоих легких цирротически изменены, в них определяются рассеянные очаговые тени с наличием кальцинированных включений. Диффузный плеврогенный фиброз с массивными апикальными плевральными наслоениями. Корни легких значительно фиброзированы, не дифференцируются. Признаки медиастинофиброза. Сердце в размерах не увеличено, имеются плевроперикардialesращения.

Клинический анализ крови: гемоглобин 133 г/л, эритроциты – $4,67 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 52%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 41%, моноциты – 5%, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 80 г/л, билирубин 11 мкмоль/л, АлАТ 17 Ед/л, АсАТ 33 Ед/л, креатинин 77 мкмоль/л, мочевины 4,4 ммоль/л, глюкоза 5,8 ммоль/л. Уровень иммуноглобулинов G к МБТ в крови низкий (21 мкг/мл). Анализ мочи без патологии.

При трехкратном **исследовании мокроты** методами люминесцентной микроскопии и посева МБТ обнаружены не были. При цитологическом исследовании мокроты определялись значительные скопления макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, небольшое число клеток мерцательного эпителия, “малые” плоские метаплазированные клетки, кислотоустойчивые микобактерии не найдены.

Показатели **спирометрии:** жизненная емкость легких – 59,1% от должной, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 53,2% от должного. Проба с бронходилататором (фенотерол 400 мкг) отрицательная. **Бодиплетизмогра-**

фия: изменение структуры легочных объемов по рестриктивному типу. Умеренное снижение общей емкости легких – 69,1% от должной, значительное снижение жизненной емкости легких – 51,3% от должной (за счет снижения резервного объема выдоха и емкости вдоха). Умеренное повышение бронхиального сопротивления на выдохе. Удельная бронхиальная проводимость в норме. Резкое снижение диффузионной способности легких – 21,5% от должной.

Анализ газового состава артериальной крови: парциальное напряжение кислорода 57 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа 31,1 мм рт. ст.

ЭКГ: ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца, умеренные изменения миокарда нижней стенки левого желудочка. **Эхокардиография:** полости сердца не расширены, стенки не изменены, клапаны интактны, глобальная сократимость миокарда левого желудочка в норме. Аорта не расширена, стенки ее уплотнены. Давление в легочной артерии в норме (24,6 мм рт. ст.).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, контуры ровные, структура однородная, эхогенность средняя, очаговых образований не выявлено. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в шейке, контуры ровные, стенки уплотнены, конкременты не определяются. Поджелудочная железа не увеличена, структура неоднородная, эхогенность средняя. Селезенка не увеличена, структура однородная. Почки расположены симметрично, не увеличены, паренхима истончена до 13 мм, неоднородная, справа диаметр лоханки 23 мм, чашечек – от 11 до 32 мм. В проекции синусов обеих почек гиперэхогенные включения (кальцинаты) размером 2–3 мм. В паренхиме левой почки анэхогенное округлое образование (киста) диаметром 9 мм с четким контуром.

3 марта 2009 г. пациентке была выполнена диагностическая операция – **открытая биопсия правого легкого и плевры**. Гистологическое исследование операционного материала: в висцеральной и париетальной плевре множество участков гомогенно розовато-фиолетового цвета,

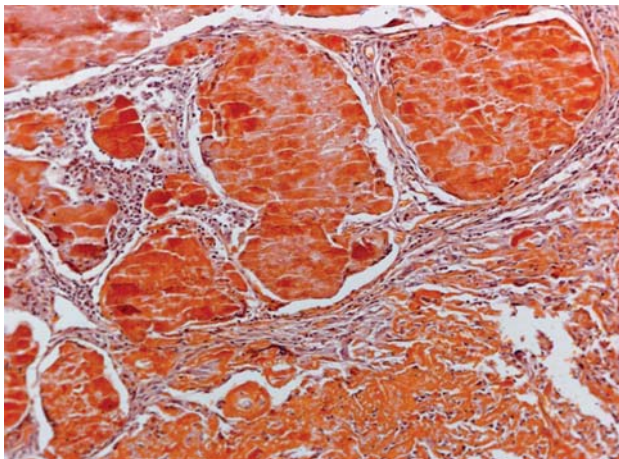


Рис. 6. Материал открытой биопсии легкого. Отложение амилоида в интерстиции и просветах альвеол. Окраска конго красным. $\times 100$.

местами отграниченных тонкой стенкой с лимфоидной инфильтрацией. По периферии этих образований – гигантские многоядерные клетки “инородных тел” и мелкие очаги кальциноза. В описанных образованиях встречаются сосуды с гомогенными фиолетовыми стенками. Очаговый фиброз висцеральной плевры. В просветах альвеол и в интерстиции определяются скопления гомогенных масс (рис. 4), такие же массы видны в стенках артериол (рис. 5). Эти гомогенные скопления положительно окрашиваются конго красным (рис. 6), при поляризационной микроскопии в части из них наблюдается двоякопреломляющее диффузное свечение (рис. 7), что характерно для амилоидоза.

При пересмотре гистологических препаратов большого сальника с проведением окраски конго красным было показано, что выявленные аморфные массы представляют собой скопления амилоида (рис. 8) с гигантоклеточной реакцией по периферии, образованием грануляционной и костной ткани; амилоид обнаружен также в стенках сосу-

дов. Поляризационная микроскопия также подтвердила наличие амилоида.

На основании данных гистологического исследования был установлен **клинический диагноз**: Системный амилоидоз с поражением легких, сальника. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Кахексия.

Противотуберкулезные препараты были отменены, продолжено лечение преднизолоном, назначена малопоточная кислородотерапия. Пациентка была выписана из клиники 21 апреля 2009 г. Состояние ее не ухудшилось, но сохранялись выраженная слабость, гипотония, одышка в покое, пониженный аппетит. Было рекомендовано лечение мелфаланом по 6 мг/сут в течение 1 мес, затем дексаметазоном по 1,5 мг/сут в течение 1 года, кислородотерапия (поток 2–3 л/мин не менее 12 ч в сутки) под наблюдением пульмонолога, гематолога.

Обсуждение

Амилоидоз – редкое заболевание, при котором в различных органах происходит отложение белковых субстанций в виде волокон, что приводит к серьезному нарушению структуры и функции пораженных органов и может стать причиной смерти. Выделяют первичный (идиопатический), генетический (семейный) и вторичный (приобретенный) амилоидоз. Вторичный амилоидоз развивается вследствие моноклональной гаммапатии и выработки легких цепей иммуноглобулинов. По распространенности амилоидоз может быть системным или локальным.

Наряду с волокнами амилоид содержит протеин плазмы пентраксин и сывороточный Р-компонент амилоида (SAP), который способствует стабилизации амилоидных волокон и замедляет их клиренс. Предшественниками амилоидных отложений при различных типах амилоидоза могут быть около 20 амилоидформирующих белков. Отложение амилоидных масс может иметь разнообразные локализации, в частности, оно лежит в основе болезни Альцгеймера, сахарного диабета II типа, диализной артропатии

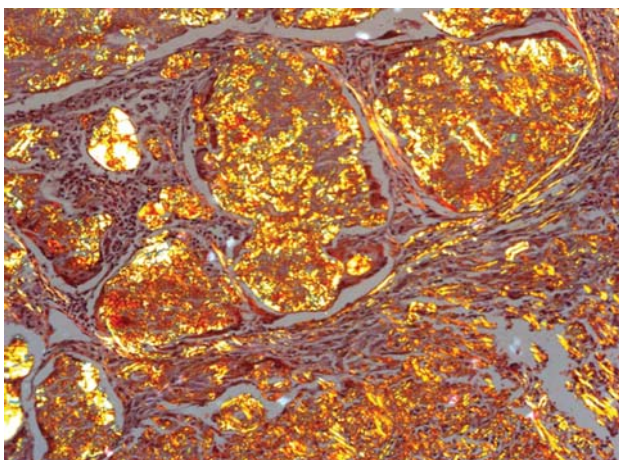


Рис. 7. Поляризационная микроскопия биоптата легкого. Двоякопреломляющее свечение амилоидных масс. $\times 100$.

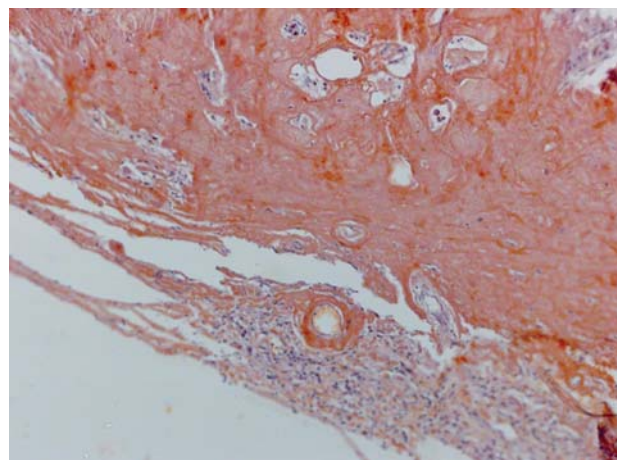
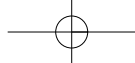


Рис. 8. Жировая клетчатка большого сальника. Отложение амилоида в жировой клетчатке и стенке сосуда. Окраска конго красным. $\times 100$.



Трудный случай

[1–3]. Исход амилоидоза чаще неблагоприятный, так как амилоидные отложения ведут к атрофии и гибели паренхиматозных элементов различных органов.

Диагноз амилоидоза подтверждают гистологическим исследованием биоптатов пораженных органов, окрашенных конго красным (по Puchtler), при флюоресцентной микроскопии с тиюфлавином T, S и поляризационной микроскопии. Иммунофлюоресцентный и иммунопероксидазный методы используют для идентификации амилоидформирующих белков. Для диагностики амилоидоза также используют антитела к SAP, протеинам AA и AL [4]. Простым, точным и безопасным методом для выявления и количественной оценки отложений амилоида является сцинтиграфия с SAP, меченным радиоактивным изотопом. При AL-типе амилоидоза определение в крови свободных легких цепей иммуноглобулинов обосновывает необходимость элиминации этих белков, что приводит к уменьшению отложений амилоида в органах [5].

Лечение амилоидоза направлено на подавление продукции белков-предшественников амилоида и фибриллогенеза. В случаях эффективного лечения амилоидные отложения в органах могут уменьшаться, что приводит к восстановлению их функции [2, 5]. При ограниченных поражениях к длительному улучшению у 77% пациентов приводило использование внутривенных инфузий цитостатика мелфалана (100–200 мг/м² поверхности тела) в сочетании с введением аутологичных стволовых клеток, применением талидомида и дексаметазона в течение 1 года. При AL-типе амилоидоза эффективно применение препаратов, используемых для лечения множественной миеломы, в частности бортезомиба и леналидомида [6, 7].

Сложность диагностики в приведенном наблюдении в первую очередь обусловлена редкостью самого заболевания. Основанием для ошибочного установления диагноза туберкулеза легких у нашей пациентки послужила непра-

вильная трактовка гистологических изменений в большом сальнике (гигантоклеточная реакция, кальцификаты, костная ткань, очаги, напоминающие некрозы). Кроме того, преимущественно верхнедолевая локализация изменений в легких и наличие участков кальцификации легочной ткани соответствовали стереотипам представлений о рентгено-семиотике туберкулеза легких. Микобактерий туберкулеза за весь период наблюдения у пациентки выявлено не было. Только одновременный гистологический анализ изменений в легких и в большом сальнике с использованием поляризационной микроскопии и окраски конго красным позволил подтвердить наличие амилоидоза и исключить туберкулез.

Отсутствие архива рентгенограмм грудной клетки не позволило нам оценить динамику после первого курса противотуберкулезной терапии. Второй курс лечения, несмотря на ухудшение самочувствия и нарастание изменений в легких, продолжался около года. Таким образом, длительность периода от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза у нашей пациентки составила около четырех лет. Длительное течение заболевания без адекватного лечения привело к распространенным и, по всей видимости, необратимым изменениям в легких и брюшной полости (хотя по данным ультразвукового исследования в печени, почках и селезенке изменений, характерных для амилоидоза, обнаружено не было).

Список литературы

1. Comenzo R.L. // Curr. Treat. Options. Oncol. 2006. V. 7. P. 225.
2. Gillmore J.D. et al. // Br. J. Haematol. 1997. V. 99. P. 245.
3. Hirschfield G.M., Hawkins P.N. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2003. V. 35. P. 1608.
4. Elghetany M.T., Saleem A. // Stain. Technol. 1988. V. 63. P. 201.
5. Pepys M.B. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2001. V. 356. P. 203.
6. Comenzo R.L. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. V. 5. P. 179.
7. Tan S.Y. et al. // Amer. J. Kidney Dis. 1995. V. 26. P. 267. ●

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



Ультразвуковая диагностика в неонатологии Монография / Под ред. Дворяковского И.В., Яцык Г.В.

В монографии представлены возможности метода ультразвуковой диагностики для оценки состояния головного мозга, органов эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем и сердца в неонатологии. Описана нормальная ультразвуковая анатомия различных органов и систем, варианты развития и основные признаки патологических состояний, характерных для новорожденных и детей первого года жизни. Отдельная глава посвящена применению эхографии при острой хирургической патологии у новорожденных. Благодаря высокому уровню ультразвуковых технологий в настоящее время ультразвуковая диагностика стала основным методом визуализации в неонатологии, позволяющим своевременно выявлять различные патологические состояния и оказывать необходимую помощь ребенку. 168 с., ил.

Для специалистов ультразвуковой диагностики, врачей-педиатров, неонатологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru