

Синдром воспалительной интоксикации и множественные участки уплотнения в легких у пациентки с метатуберкулезными изменениями

И.Э. Степанян, М.Н. Ковалевская

Женщина 68 лет была госпитализирована в клинику ЦНИИ туберкулеза РАМН в феврале 2011 г. Симптомы заболевания – малопродуктивный кашель, слабость, одышка при физической нагрузке – появились у нее в августе 2010 г. Пациентка в течение недели получала азитромицин и симптоматическую терапию без отчетливого эффекта. На флюорограмме в легких изменений не было выявлено. В октябре 2010 г. были выполнены рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которых были обнаружены инфильтративные изменения в легких и крупные кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (рис. 1 и 2). Пациентка была госпитализирована с диагнозом “двусторонняя внебольничная полисегментарная пневмония” и в октябре–ноябре 2010 г. получала антибактериальную терапию (цефтриаксон, амикацин, мидекамицин, метронидазол). Несмотря на лечение, сохранялись сухой кашель, одышка и слабость.

В декабре–январе по данным КТ была отмечена нарастающая отрицательная динамика изменений в легких (рис. 3 и 4). В январе 2011 г. появилась лихорадка, за последующие 6 мес пациентка похудела на 11 кг. В результате целенаправленного обследования было исключено метастатическое поражение легких. Тем не менее подозрения на опухолевую природу процесса в легких сохранялись, и 28.01.2011 г. в торакальном отделении медицинского центра им. Н.И. Пирогова была выполнена видеоассистированная торакоскопическая атипичная резекция нижней доли правого легкого. Гистологическая картина биоптата была характерна для воспалительного процесса, признаки туберкулеза или опухоли отсутствовали.

Состояние при поступлении в клинику ЦНИИТ удовлетворительное. Жалобы на выраженную слабость, субфебрильную лихорадку, сухой кашель, одышку при физической нагрузке. Кожа и слизистые оболочки чистые, обыч-

ной влажности и окраски; отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, умеренная крепитация в нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в 1 мин, артериальное давление 125/75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На КТ легких 23.03.2011 г. в $S_{1,2,3}$ левого и S_2 правого легкого определялись субплевральные, перибронхиальные фиброзно-очаговые уплотнения (рис. 5). Средняя доля правого легкого была уменьшена в объеме (после хирургического вмешательства), в ней визуализировались тени металлических скрепок. В сегментах средней доли, S_5 слева и базальных сегментах обоих легких определялись тракционные бронхоэктазы, перибронхиальные и интрабронхиальные воспалительные изменения. В S_{10} справа имелся сливной лобулярный участок уплотнения ткани лег-



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациентки в начале заболевания (21.10.2010 г.).

ЦНИИ туберкулеза РАМН.

Игорь Эмильевич Степанян – профессор, ведущий научный сотрудник, зав. пульмонологическим отделением.

Марина Николаевна Ковалевская – канд. мед. наук, зав. общеклиническим отделом.

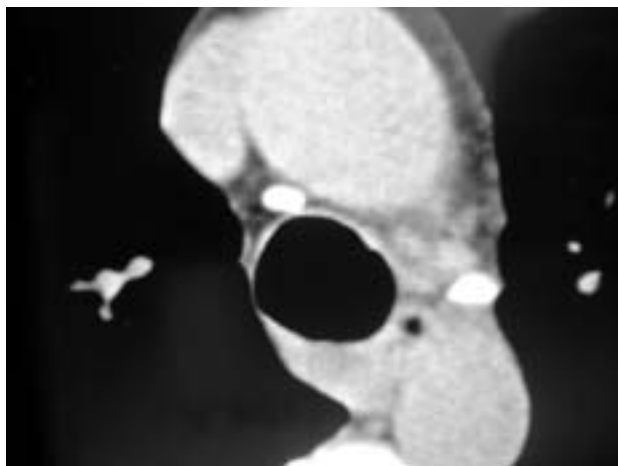
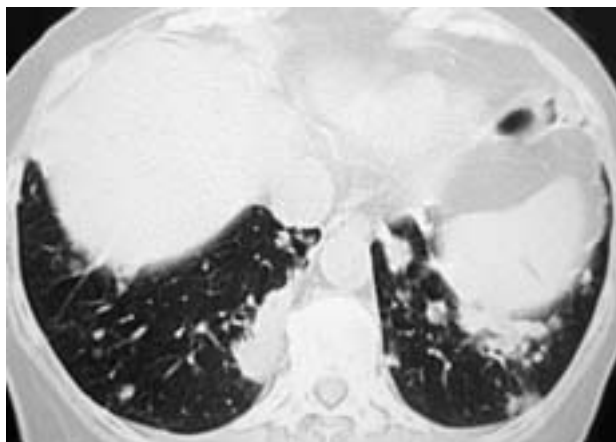


Рис. 2. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки в начале заболевания (25.10.2010 г.).

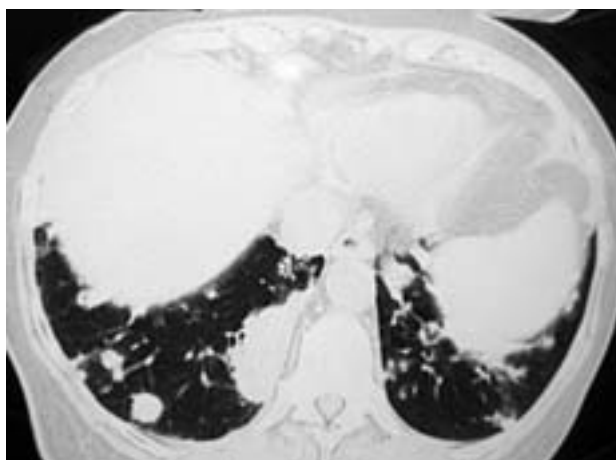
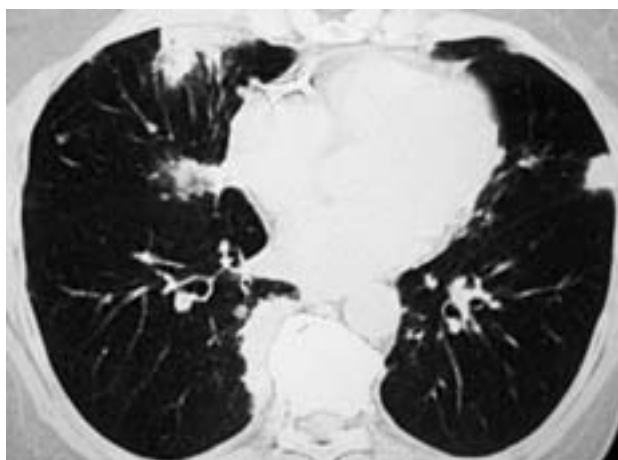


Рис. 3. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки от 06.12.2010 г. – нарастание изменений в легких.

кого, широко прилежащий к костальной плевре. В нем определялись воздушные просветы деформированных мелких бронхов и кальцинированных включений. Внутригрудные лимфатические узлы не были увеличены, выявлялись кальцинаты в лимфатических узлах паратрахеальной группы справа. Выпота в плевральных полостях нет. Заключение: картина криптогенной организирующейся пневмонии, бронхоэктазов, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации.

Клинический анализ крови при поступлении: гемоглобин 115 г/л, эритроциты $4,72 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $9,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные 19%, сегментоядерные 59%, эозинофилы 2%, лимфоциты 16%, моноциты 3%, СОЭ 55 мм/ч. Иммуноглобулины G к микобактериям туберкулеза в крови отсутствовали.

Содержание креатинина в плазме было повышено до 299 мкмоль/л, в связи с чем было проведено дообследование, результаты которого не подтвердили предположения

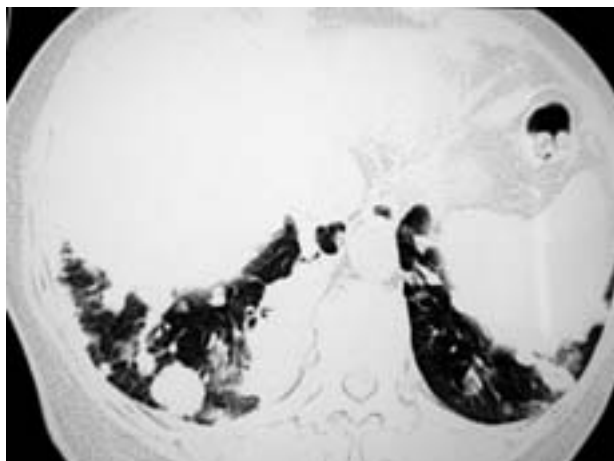
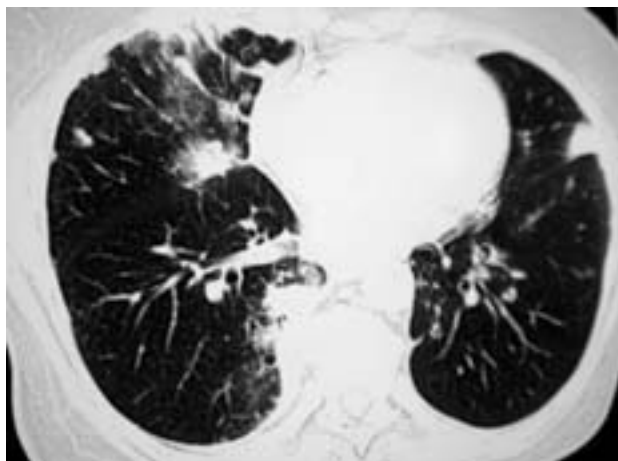


Рис. 4. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки от 13.01.2011 г. – дальнейшее нарастание изменений в легких.

о гранулематозе Вегенера. Скорость клубочковой фильтрации составила 56,6 мл/мин, реабсорбция воды в канальцах – 98,2%, концентрационный индекс – 33,3; в моче не было эритроцитов и белка, в крови отсутствовали антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA). Повторное исследование через 2 нед показало нормальное содержание креатинина в крови (114 мкмоль/л).

Спирометрия: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 100,7% от должного, жизненная емкость легких 98%. Умеренное снижение диффузионной способности легких – 69,8% от должной.

ЭКГ (28.02.2011 г.): синусовая тахикардия (108 в 1 мин). Горизонтальное положение электрической оси сердца. Изменения миокарда переднебоковой области левого желудочка, возможно связанные с тахисистолией. ЭКГ от 29.03.2011 г.: ритм синусовый, 70 ударов в 1 мин, единичная суправентрикулярная экстрасистолия. В остальном без существенной динамики.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: диффузные изменения поджелудочной железы, кальцинаты в почках, неполное удвоение обеих почек, спленомегалия.

Эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка в норме. Аорта не расширена, стенки кальцинированы. На задней стенке митрального клапана имеется кальцинат. Давление в легочной артерии 21,7 мм рт. ст.

Гистологические препараты материала биопсии легкого были пересмотрены специалистами ЦНИИТ РАМН и НИИ пульмонологии ФМБА России. Наряду с воспалительными и пневмосклеротическими изменениями в легочной ткани были выявлены признаки лимфопролиферативного процесса, в связи с чем препараты были направлены в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина для дополнительного изучения и иммуногистохимического исследования.

В гистологических препаратах легкого отмечались инфильтраты из мелких лимфоидных клеток с округло-

овальными ядрами с морфологией центробластов, со значительным содержанием зрелых плазматических клеток. В пределах лимфоидной инфильтрации были выражены явления пневмосклероза. Перифокально в ткани легкого имелись фолликулоподобные структуры с неширокими центрами размножения.

Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием расширенной панели антител к CD3, CD10, CD20, CD23, BCL-2, CD43, циклину D1, L-цепям, MUM1, MNDA, Ki-67. В ткани легкого на фоне интерстициального воспаления отмечались небольшие четко очерченные фолликулоподобные структуры, представленные как В-клетками (CD20⁺), так и Т-клетками (CD3⁺), в умеренном количестве присутствовали поликлональные зрелые плазматические клетки (κ⁺, λ⁺). Преимущественно субплеврально, среди фиброзированной стромы отмечались диффузные участки инфильтрата, представленные мелкими лимфоидными клетками с атипией ядер и дискретно расположенными крупными клетками с округло-

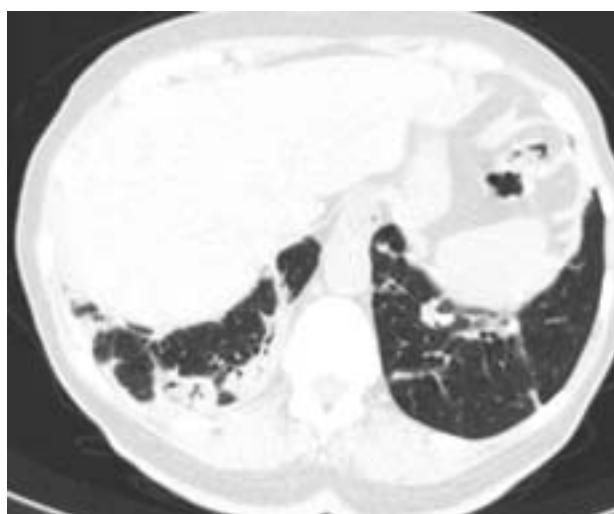


Рис. 5. КТ органов грудной клетки пациентки после 2 нед терапии глюкокортикостероидами (23.03.2011 г.).

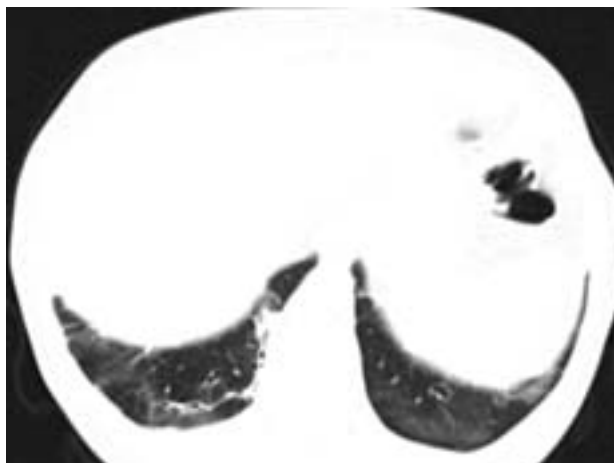
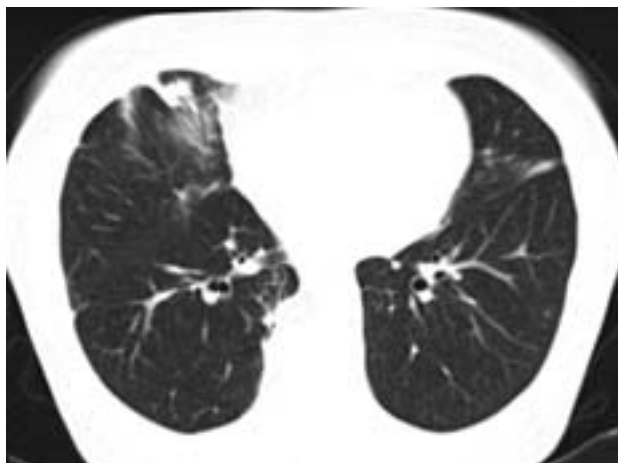


Рис. 6. Фрагменты КТ органов грудной клетки пациентки после 3,5 мес лечения (20.06.2011 г.).

овальными ядрами. В этих участках наблюдалась выраженная В-клеточная (CD20⁺) инфильтрация со слабой ядерной экспрессией MUM1 и значительным количеством MNDA-позитивных клеток. Рестрикции легких цепей не обнаружено. В основе инфильтрата при реакции с CD23 кластеров фолликулярных дендритических клеток не выявлено. Индекс пролиферативной активности Ki-67 низкий (10–15%). Реакции с CD10, циклином D1 негативны (соответствующие “внутренние” контроли позитивны). В этих участках диффузного инфильтрата среди выраженного В-клеточного инфильтрата дискретно, в виде скоплений присутствовали Т-клетки (CD3⁺, CD43⁺). Заключение: в ткани легкого обнаружены участки экстра nodальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны – MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue).

Первоначально, после исключения у пациентки рака, туберкулеза легких и гранулематоза Вегенера на основании КТ-картины изменений в легких был установлен диагноз: криптогенная организуемая пневмония; малые остаточные изменения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. После получения результатов иммуногистохимического исследования гистологических препаратов биоптата легкого в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в апреле 2011 г. диагноз был пересмотрен в пользу MALT-лимфомы легких.

С 5 марта пациентке была назначена терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 16 мг/сут). Под влиянием лечения быстро исчезли кашель и одышка, значительно уменьшилась слабость, улучшился аппетит, масса тела увеличилась на 2,5 кг. Нормализовался анализ крови: гемоглобин 133 г/л, эритроциты $4,64 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 71%, эозинофилы 1%, лимфоциты 17%, моноциты 7%, СОЭ 25 мм/ч.

При осмотре пациентки в июне 2011 г. после 3,5 мес лечения симптомы заболевания стойко отсутствовали. При КТ было отмечено значительное уменьшение всех участков уплотнения в обоих легких (рис. 6). Пациентка продолжает получать глюкокортикостероиды (метилпред-

низолон 8 мг/сут) и остается под наблюдением гематологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Обсуждение

MALT-лимфома развивается в результате клональной пролиферации В-клеток лимфоидной ткани слизистых оболочек. Эта нозологическая форма впервые была описана Isaacson и Wright в 1983 г. Заболевание встречается относительно редко, на него приходится около 8% всех неходжкинских лимфом [1]. MALT-лимфома может развиваться в различных органах, чаще в всего – в желудочно-кишечном тракте. Первичная MALT-лимфома легких и бронхов встречается редко, поражение может быть одно- или двусторонним, возможно сочетание с внелегочными локализациями. Мужчины болеют реже, чем женщины, средний возраст пациентов около 60 лет. Отмечена тенденция к увеличению частоты MALT-лимфомы у больных аутоиммунными заболеваниями и ВИЧ-инфекцией [2].

Симптомы заболевания неспецифичны (повышение температуры, слабость, похудание, кашель и одышка) или могут полностью отсутствовать. Изменения в легких на рентгенограммах и КТ полиморфны. Как правило, они представлены множественными участками уплотнения различной формы, в том числе линейными, узлами, зонами “матового стекла”, которые расположены вокруг бронхов. В участках легочных изменений наблюдается расширение просветов бронхов, утолщение их стенок, феномен “воздушной бронхографии”. Реже встречаются солитарные узлы в одном или обоих легких [2–4]. Симптомов и данных лучевых методов недостаточно для установления диагноза. Для его верификации биоптаты легкого подвергают гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. Характерно выявление в ткани легкого участков лимфоматозной инфильтрации, локализованных вокруг бронхов, с наличием в них скоплений CD20⁺-клеток.

Для лечения больных MALT-лимфомой в равной степени успешно используют оперативные методы, химиотерапию, лучевую терапию и их комбинации [5, 6]. Приво-

дятся описания успешного применения кларитромицина у пациентов с верифицированным диагнозом MALT-лимфомы [7, 8]. Описан также случай спонтанной регрессии солитарного узла в легком после диагностической биопсии [9].

MALT-лимфома характеризуется благоприятным прогнозом. После лечения 5-летняя выживаемость пациентов достигает 90%, 10-летняя выживаемость – 72% [10, 11]. Наличие внелегочных поражений не влияет на прогноз.

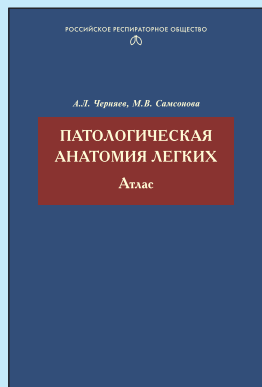
В нашем наблюдении у пациентки первоначально подозревали опухолевый процесс. В результате хирургической биопсии легкого это подозрение было отвергнуто, но диагноз не был установлен. Стойкое сохранение симптомов, наличие участков воспалительных изменений в легких и выявление у пациентки кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах наряду с неэффективностью повторных курсов антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия давали основание подозревать туберкулез, однако проведенное дообследование позволило исключить реактивацию этого заболевания. Повышение уровня креатинина в плазме в сочетании со стойкой лихорадкой, похуданием и наличием узловых образований в легких потребовало включить в дифференциально-диа-

гностический ряд гранулематоз Вегенера и провести соответствующее лабораторное обследование, результаты которого позволили исключить данный диагноз. Предположительный диагноз криптогенной организующейся пневмонии был установлен на основании наблюдавшихся на КТ изменений в легких, и, хотя он не был подтвержден гистологически, быстрый ответ на лечение глюкокортикостероидами создавал впечатление правильности диагноза. Стойкий положительный эффект терапии глюкокортикостероидами у нашей пациентки заслуживает особого внимания, поскольку мы не нашли сообщений о применении такого лечения у пациентов с MALT-лимфомой.

Список литературы

1. Verma V. et al. // Respir. Care. 2011. V. 56. P. 1046.
2. King L.J. et al. // Eur. Radiol. 2000. V. 10. P. 1932.
3. Wislez M. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. P. 423.
4. Ridene I. et al. // Rev. Mal. Respir. 2010. V. 27. P. 1069.
5. Oh S.Y. et al. // Ann. Hematol. 2010. V. 89. P. 563.
6. Huang H. et al. // Chin. Med. J. (Engl.). 2011. V. 124. P. 1026.
7. Ferreri A.J. // Chest. 2011. V. 139. P. 724.
8. Ishimatsu Y. et al. // Chest. 2010. V. 138. P. 730.
9. Sato C. et al. // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2010. V. 48. P. 677.
10. Borie R. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 34. P. 1408.
11. Oh S.Y. et al. // Int. J. Hematol. 2010. V. 92. P. 510. ●

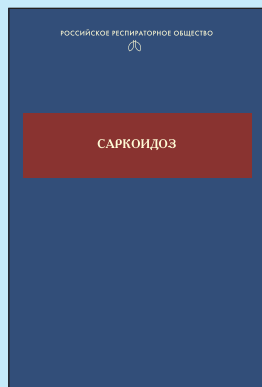
Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



Патологическая анатомия легких: Атлас. Авторы Черняев А.Л., Самсонова М.В. 2-е изд., испр. и доп. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

В фундаментальной серии Российского респираторного общества выпущен отечественный атлас по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких. В нем проиллюстрированы основные морфологические изменения при разных видах патологии органов дыхания человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинико-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы в ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России.

Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганный гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.