

# Сочетание туберкулеза легких и интерстициального заболевания легких у одного пациента

Г.М. Куклина<sup>✉</sup>, Н.Н. Макарьянц, Е.И. Шмелев

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия  
✉kgm74@mail.ru

## Аннотация

В данной статье представлена проблема диагностики двух сосуществующих заболеваний легких (туберкулеза легких и интерстициальной болезни легких) у москвички 53 лет без хронических заболеваний. Показан тяжелый путь диагностических мероприятий, который пришлось пройти: неоднократные бронхологические исследования, дважды перенесенные видеоторакоскопические биопсии легких.

**Ключевые слова:** туберкулез, интерстициальное заболевание легких, VATS-резекция легкого.

**Для цитирования:** Куклина Г.М. Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И. Сочетание туберкулеза легких и интерстициального заболевания легких у одного пациента. Consilium Medicum. 2020 (22); 11: 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200401

## Clinical Case

# Combination of pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease in the same patient

Galina M. Kuklina<sup>✉</sup>, Evgenii I. Shmelev, Natalia N. Makar'iants

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia  
✉kgm74@mail.ru

## Annotation

This article presents the issue of diagnosis of two coexisting lung diseases (pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease) in a 53-year-old muscovite without chronic diseases. The hard way of diagnostic procedures, which had to go through, is shown: repeated bronchological examination, two videothoracoscopic lung biopsies.

**Key words:** tuberculosis, interstitial lung disease, VATS-lung resection.

**For citation:** Kuklina G.M. Makar'iants N.N., Shmelev E.I. Combination of pulmonary tuberculosis and interstitial lung disease in the same patient. Consilium Medicum. 2020 (22); 11: 87–90. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200401

Диссеминированные заболевания легких разной природы часто являются источником диагностических ошибок в клинической пульмонологии из-за стертости и неспецифичности клинических проявлений, отсутствия четких патогномичных симптомов, однородных изменений при классическом рентгенологическом исследовании [1].

Диссеминированный туберкулез легких может протекать бессимптомно или со скудными клиническими проявлениями, из-за этого заболевания часто выявляют при профилактическом флюорографическом исследовании [2].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диффузные паренхиматозные заболевания легких, – это большая группа болезней легких, представленная разнородными нозологическими формами, при которых поражается легочный интерстиций [3].

Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество выделяют следующие клинко-морфологические характеристики идиопатической интерстициальной пневмонии (ИП):

- идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
- неспецифическая ИП;
- респираторный бронхиолит с ИЗЛ;
- десквамативная ИП;
- криптогенная организующая пневмония;
- острая ИП;
- идиопатическая лимфоцитарная ИП;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
- неклассифицируемые идиопатические ИП [4, 5].

Известно, что распространенность ИЛФ в США составляет в среднем 14,0 на 100 тыс., а заболеваемость – 6,8 на 100 тыс. населения. В Великобритании заболеваемость ИЛФ составляет в среднем 4,6 на 100 тыс. Таким образом, ИЛФ не относится к редким заболеваниям. С возрастом число пациентов увеличивается [4].

Диагностический алгоритм при работе с больными ИЗЛ предполагает мультидисциплинарный комплексный подход

с участием клинициста, рентгенолога, хирурга и патоморфолога. В случае ранней диагностики ИЗЛ повышается эффективность лечения, при этом предотвращается большое число ятрогений [6, 7]. В настоящее время во фтизиатрии для диагностики туберкулеза широко используется иммунологический кожный тест, разработанный на основе специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* белков: ESAT-6 и CFP-10, продуцируемых генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* (проба с аллергеном туберкулезных рекомбинантным – Диаскинтест), доказавший свою высокую эффективность как в клинических исследованиях, так и в клинической практике [8–10]. Чувствительность и специфичность теста находятся в доверительном интервале от 98 до 100%. Однако у взрослых пациентов с выраженными диссеминированными процессами, особенно если речь идет о сочетанной с аутоиммунными процессами патологии, кожные пробы могут давать отрицательный результат. Это обусловлено общей анергией макроорганизма на фоне иммунодефицитного состояния [11]. Для исключения диагноза туберкулеза неопределимую важность представляет микробиологическое исследование. Но при малых клинических проявлениях или бессимптомном течении заболевания, как правило, единственным способом верифицировать диагноз остается биопсия легкого и/или лимфатических узлов средостения, выполняемая хирургически либо эндоскопически [4].

Учитывая изложенное, сочетание двух заболеваний (туберкулеза и ИЗЛ) у одного пациента увеличивает трудности, с которыми сталкиваются врачи при дифференциальной диагностике данных заболеваний.

## Клинический случай

Женщина 53 лет, москвичка, медицинский представитель фармацевтической компании, поступила в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза в июле 2017 г. с диссеминацией в легких неясного генеза. Паци-

ентка в течение последних 2 лет проходила флюорографическое исследование легких – изменений найдено не было. С февраля 2017 г. имела контакт с больным туберкулезом мужем, в связи с чем проведена компьютерная томография (КТ) легких, где выявлена диссеминация в легких с обеих сторон (рис. 1).

Состояние при поступлении удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

Гемограмма, функция внешнего дыхания (ФВД), биохимические показатели, анализ мочи, электрокардиограмма – в норме. Проба Манту отрицательная. Диаскинтест отрицательный. Пациентке была проведена диагностическая бронхоскопия. В материале бронхоальвеолярного лаважа микобактерия туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ не обнаружены. Из-за отсутствия каких-либо признаков заболевания (отрицательные туберкулиновые пробы и Диаскинтест, отсутствие данных в пользу туберкулеза при бронхологическом обследовании) пациентке была предложена диагностическая операция. Таким образом, 11.09.2017 пациентке была выполнена видеоассистированная торакоскопия – VATS-резекция S2 справа.

Неспецифическая флора из биоптата легкого роста не дала. При цитологическом исследовании интраоперационного материала отмечалась нейтрофильная и лимфоидная инфильтрация с формированием гранул с некрозом. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в материале не обнаружены. Заключение: по цитологической картине больше соответствует туберкулезу. Гистологически отмечались специфические туберкулезные гранулемы с казеозным некрозом в центре, эпителиоидными гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Ланганса. ДНК МБТ обнаружена методом полимеразной цепной реакции в операционном материале. При исследовании лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* по выявлению мутаций в геноме МТВС тест-системой «Синтол» от 13.09.2017 чувствительность сохранена к рифампицину и фторхинолонам, устойчивость к изониазиду.

В операционном материале КУМ не обнаружены методом люминесцентной микроскопии. Рост микобактерии туберкулезного комплекса выявлен методом посева на жидкую питательную среду в системе VASTEC MGIT 960 от 04.10.2017. При исследовании лекарственной чувствительности культуры МБТ в системе VASTEC MGIT 960 выявлена устойчивость к изониазиду.

Чувствительность сохранена к рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину.

На основании данных микробиологического и гистологического исследований пациентке был установлен клинический диагноз: диссеминированный туберкулез легких; МБТ(-); состояние после VATS-резекции S2 справа от 11.09.2017; устойчивость к изониазиду.

Проводилась противотуберкулезная химиотерапия с учетом данных полученной устойчивости амикацином, пиразинамидом, рифампицином, протионамидом, левофлоксацином (Таваник) с удовлетворительной переносимостью в течение 2 мес. При контроле на КТ органов грудной клетки – ОГК (рис. 2) от декабря 2017 г. значимой динамики не отмечалось, в связи с чем пациентке к лечению был добавлен Метипред 8 мг/сут для улучшения рассасывания явлений «матового стекла» в легких. Противотуберкулезная химиотерапия была продолжена в прежнем объеме в течение последующих 2 мес.

При контроле на КТ ОГК (рис. 3) от февраля 2018 г. отмечалось незначительное нарастание очагов «матового стекла» и очаговой диссеминации. При этом клинические и лабораторные показатели пациентки никак не изменились. Жалоб у пациентки нет, гемограмма, биохимические показатели, ФВД остаются в пределах нормы.

Ретроспективно был проведен анализ рентгенологической документации и выявлено, что у пациентки при VATS-

Рис. 1. КТ ОГК от 25.07.2017: диссеминация.

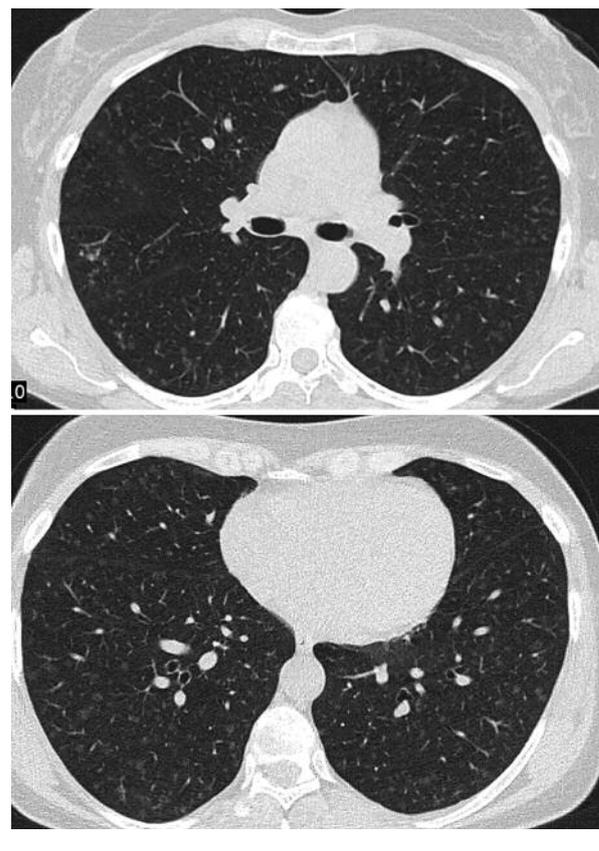
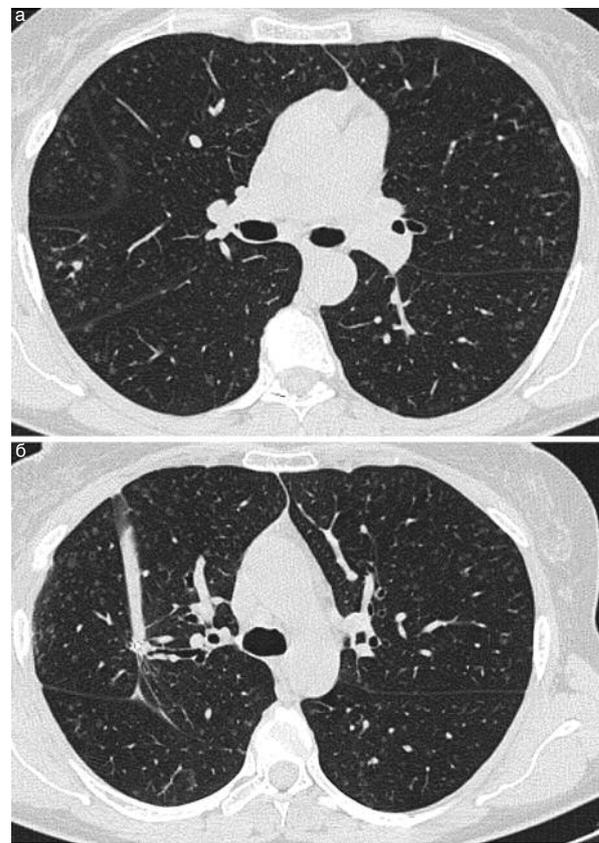


Рис. 2. КТ ОГК, контроль: а – от 27.07.2017; б – 07.12.2017.



операции была проведена резекция сегмента S2 из верхней доли правого легкого, где находился комплекс из плотных

Рис. 3. КТ ОГК, контроль: а – от 07.12.2017; б – 06.02.2018.

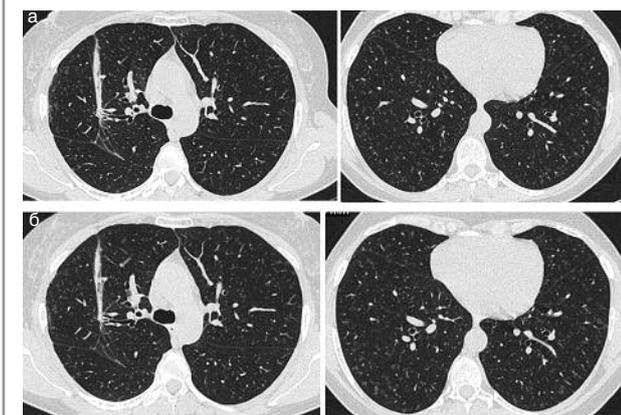
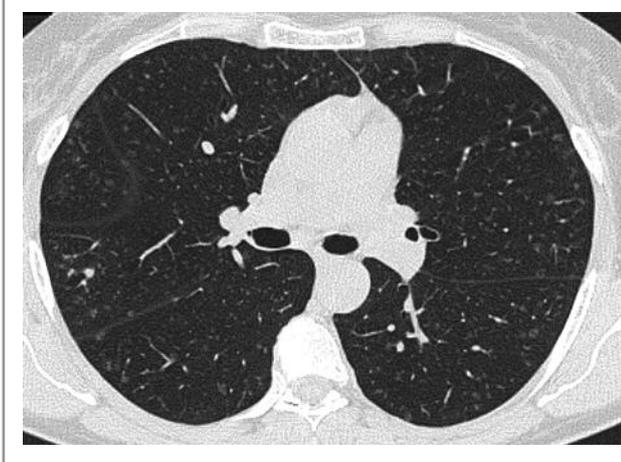


Рис. 4. КТ ОГК плотных очагов от 11.08.2017.



очагов, наиболее похожих на туберкулезные изменения (рис. 4). Таким образом, у пациентки предположено наличие двух заболеваний: очагового туберкулеза легкого и диссеминации неясной этиологии.

В дифференциально-диагностический ряд были включены следующие заболевания: аденокарцинома, васкулит, гиперчувствительный пневмонит. Для верификации диагноза повторно была выполнена диагностическая бронхоскопия 09.02.2018. В материале бронхоальвеолярного лаважа МБТ и ДНК МБТ не обнаружены.

Цитологические и гистологические данные чресbronхиальной биопсии легкого неспецифичны. Также были пересмотрены препараты операционного материала от 11.09.2017 – картина гранулематозного воспаления по туберкулезному типу. Для исключения васкулита пациентка сдала кровь на антитела к цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody – ANCA) – результат отрицательный, а также антитела к базальной мембране клубочков IgG, результат отрицательный. Данные пересмотра препаратов онкологами-морфологами в пользу онкологии являются неинформативными, рекомендована VATS-резекция легкого. Пациентке 13.03.2018 проведена VATS слева, резекция части S4–5, S6.

Визуально определяется диссеминация по всей легочной ткани. В S4–5, S6 определяется конгломерат белесоватых мягко-эластичных очагов диаметром до 0,7 см. ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции от 14.03.2018 в операционном материале не обнаружена. В операционном материале методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. Неспецифическая флора из биоптата легкого роста не дала. При цитологическом исследовании интра-

операционного материала в препаратах на фоне эритроцитов отмечались клетки альвеолярного и бронхиального эпителия с наличием лимфоцитарной инфильтрации, единичные небольшие участки фиброза. Гистологически в препаратах определялась легочная ткань со множественными очагами интерстициального фиброза, сочетающимися с поражением терминальных и респираторных бронхиол, а также очагов атипичной аденоматозной гиперплазии. Особенность очагов в мозаичности образования фокусов плоскоклеточной метаплазии и сфероидных структур. Кроме того, обнаруживаются очаги уплотнения, ателектаза и поля обструктивной эмфиземы легких. В мелких бронхах также картина хронического воспаления.

**Заключение.** Изменения по типу обычной ИП с атипичной аденоматозной гиперплазией. Учитывая наличие по данным гистологического исследования ИЗЛ, препараты были отданы на пересмотр морфологам в ведущие учреждения Москвы.

Консультация по образцам препаратов 1. Легочная ткань с множественными специфическими туберкулезными гранулемами с казеозным некрозом в центре, эпителиоидными гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Ланганса и лимфоидными элементами по периферии. Гранулемы располагаются по ходу лимфатических коллекторов, в периваскулярной ткани, а также в стенках бронхов, бронхиол и в зонах бронхиолоальвеолярного перехода.

**Заключение.** Диссеминированный активный туберкулезный процесс в легких. Особенностью данного туберкулезного процесса в легких является очаговый выраженный интерстициальный процесс с лимфогистиоцитарными инфильтратами и васкулитами, что может рассматриваться в рамках туберкулезного процесса.

Консультация по образцам препаратов 2. Легочная ткань мозаично изменена. Очаги поражения располагаются субплеврально, а также по ходу терминальных бронхиол и прилежащих альвеол. Имеется чередование очагов интерстициального фиброза с фибробластическими фокусами и пролиферацией кубического и цилиндрического эпителия бронхиол и альвеол, а также очагов иррегулярной эмфиземы. В зонах бронхиолоальвеолярного перехода, а также в виде очагов обнаруживается интерстициальное фиброзирование. Интерстиций неравномерно склерозирован и инфильтрирован лимфоплазмноклеточными элементами. Плевра склерозирована, неравномерно инфильтрирована лимфоплазмноклеточными элементами.

Также пациентке было выполнено иммуногистохимическое обследование препаратов. Обнаружен виментин в очаговых пролифератах из фибробластических элементов в зонах бронхиолоальвеолярного перехода и в виде очагов интерстициального фиброирования в альвеолах, кроме того, маркер обнаруживается в стромальной ткани легкого. Гладкомышечный актин выявлялся в стенках сосудов, бронхиол и бронхов. Панцитокератины выявлены в эпителии бронхиол и бронхов. В соответствии с этим исследованием дано следующее заключение: интерстициальный фиброз легкого в исходе излеченного туберкулеза легких с формированием фибробластических фокусов в зоне бронхиолоальвеолярного перехода, что напоминает обычную ИП.

Морфологическое заключение: обычная ИП не коррелирует с клинико-лабораторными данными, полученными в результате проведенного комплексного обследования пациентки – у пациентки отсутствуют жалобы, быстрое прогрессирование заболевания, нормальные показатели ФВД, отсутствует крепитация в легких, изменения на КТ ОГК не характерны для данного заболевания.

Посттуберкулезный фиброз также вызывает сомнения, так как процесс прогрессирует, несмотря на проводимую противотуберкулезную химиотерапию с учетом данных устойчивости и чувствительности МБТ к препаратам.

Исходя из всего перечисленного проведенным консилиумом было решено расценить данный процесс в легких как ИЗЛ неустановленной этиологии. От лечения интерстициального заболевания на данный момент рекомендовано воздержаться. Следует продолжить динамическое наблюдение и противотуберкулезную химиотерапию в прежнем объеме.

Таким образом, полностью клинический диагноз стал звучать: «Очаговый туберкулез S2 правого легкого, состояние после ВАТС-резекции S2 справа по поводу очагового туберкулеза от 11.09.2017. Устойчивость к изониазиду. МБТ(-). Состояние после ВАТС слева, резекция части S4–5, S6 от 13.03.2018. ИЗЛ неуточненной природы. ДН 0».

Через полгода динамического наблюдения состояние пациентки сохраняется удовлетворительным. Жалоб она не предъявляет. На КТ ОГК без отчетливой динамики. Решено продолжить дальнейшее наблюдение.

## Заключение

Данный случай показывает сосуществование двух легочных заболеваний у одного пациента и определяет трудности диагностики при, казалось бы, очевидных доказательствах наличия туберкулеза и второго заболевания легких.

Также даже при неоднократном бронхологическом исследовании, дважды перенесенных видеоторакоскопических биопсиях легких, объединении многих специалистов Москвы диагноз второго заболевания так и остается неясным, что говорит о том, что, даже объединив все усилия, не всегда удается определить сущность ИЗЛ, оставив заключение «ИЗЛ неустановленной природы».

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2014. [Clinical guidelines. Pulmonology. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow, 2014 (in Russian).]
2. Круглов В.А., Широкова Е.Б. Диссеминация легких: трудный диагноз в пульмонологии. Вестн. семейной медицины. 2015; 1–2. [Kruglov V.A., Shirokova E.B. Lung dissemination: a difficult diagnosis in pulmonology. Vestn. family medicine. 2015; 1–2 (in Russian).]
3. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). Пульмонология. 2018; 28 (4): 490–5. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-490-495
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188 (6): 733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST
6. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium Medicum. 2003; 5 (4): 176–81. [Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. Consilium Medicum. 2003; 5 (4): 176–81 (in Russian).]
7. Шмелев Е.И. Что должен знать врач об интерстициальных болезнях легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003; 3: 3–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/cto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih> [Shmelev E.I. Chto dolzhen znat' vrach ob interstitsial'nykh bolezniakh legkikh. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. 2003; 3: 3–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/cto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih>]
8. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (4): 229–35. [Starshinova A.A., Kudlai D.A., Dovgaliuk I.F. et al. Effektivnost' primeneniya novykh metodov immunodiagnostiki tuberkuleznoj infektsii v Rossijskoi Federatsii. Pediatria. Zhurn. im. G.N. Speranskogo. 2019; 98 (4): 229–35 (in Russian).]
9. Shovkun LA, Aksenova VA, Kudlai DA, Sarychev AM. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Eur Respir J (Suppl) 2018; 52 (S62): PAT2733.
10. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (11): 46–58. [Slogotskaia L.V., Sinitsyn M.V., Kudlai D.A. Vozmozhnosti immunologicheskikh testov v diagnostike latentnoi tuberkuleznoj infektsii i tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019; 97 (11): 46–58 (in Russian).]
11. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест® для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2009; 2: 1–8. [Kiselev V.I., Baranovskii P.M., Rudykh I.V. et al. Klinicheskie issledovaniia novogo kozhnogo testa DiaskintestR dia diagnostiki tuberkuleza. Problemy tuberkuleza. 2009; 2: 1–8 (in Russian).]
12. Сивкозов И.В., Шмелев Е.И., Ловчева О.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких. Мед. совет. 2013; 11: 58–61. [Sivokozov I.V., Shmelev E.I., Lovcheva O.V. Trudnosti differentsial'noi diagnostiki disseminirovannykh protsessov v legkikh. Med. sovet. 2013; 11: 58–61 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Куклина Галина Михайловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: kgm74@mail.ru

**Шмелев Евгений Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ, засл. деят. науки РФ. E-mail: eishmelev@mail.ru

**Макарянц Наталья Николаевна** – д-р мед. наук, зав. 2-м терапевтическим отд-нием ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: roman4000@yandex.ru

**Galina M. Kuklina** – Cand. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: kgm74@mail.ru

**Evgenii I. Shmelev** – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: eishmelev@mail.ru

**Natalia N. Makar'iants** – D. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: roman4000@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020