

***Государственная образовательная  
организация высшего профессионального  
образования Донецкий национальный  
медицинский университет им. М. Горького***

**Генерализованный саркоидоз в практике  
фтизиатра: сложности дифференциальной  
диагностики, клинические наблюдения**

***Корж Е.В., Подчос Н.А., Искевич С.А., Передерий О.Е.***

Донецк, 21 октября 2021 г.

- **Саркоидоз** - системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем и полисистемным поражением внутренних органов
- **Факторы риска** окончательно не установлены. Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм
- **В процесс вовлекаются** преимущественно легкие и лимфатические узлы в грудной полости
- **Наиболее характерным признаком** саркоидоза легких является диссеминации смешанного, очагового и интерстициального характера. Характерен **полиморфизм** очаговых изменений
- **Поражение глаз** – 5-25 % случаев (75 % - передний увеит). При выявлении увеита **любой природы** необходимо длительное наблюдение, поскольку **системный саркоидоз** может развиться в течение последующих **11 лет**
- **Саркоидоз печени** – 66-80 % случаев, часто протекает скрыто
- **Поражение головного мозга** (нейросаркоидоз) – 5-20 % случаев. Неврологические симптомы варьируют по тяжести
- **Поражение селезёнки** – 10-40 % случаев (спленомегалия, гиперспленизм)

- При длительном хроническом течении у трети пациентов в структуре **лимфоузлов** появляются **кальцинаты**
- **Отсутствие** специфических неинвазивных методов диагностики саркоидоза обуславливают существенные трудности в процессе прижизненной верификации диагноза
- **Диагноз** устанавливается на основании клинической картины, анализа рентгенологического архива, оценки пробы Манту, данных лучевого, бронхоскопического и гистологического исследования
- **Лечение: преднизолон** в дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей в течение 6-24 месяцев. Хлорохин, гидроксихлорохин
- Случаи **одновременного развития** саркоидоза и туберкулеза органов дыхания крайне редки и всегда требуют тщательной дифференциальной диагностики, особенно в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом
- Даже выявление **некротизирующих гранул** не является достаточно убедительным аргументом в пользу диагноза туберкулеза

- Выявление ДНК МБТ методом GeenXpert MBT/Rif в бронхолегочном смыве **не является достаточным основанием** для вынесения диагноза туберкулеза при отсутствии характерных клинико-рентгенологических признаков туберкулеза
- В таких случаях требуется проведение дополнительного обследования и дифференциальной диагностики
- Наш вывод демонстрирует следующий клинический случай

- Больной К.** 46 лет. Жалобы на приступы сердцебиений, одышку при физической нагрузке, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, снижение массы тела до 10 кг за последние полгода
- Флюорографическое обследование проводил 8 месяцев назад, патологии не находили (со слов)
  - Заболел шесть месяцев назад после нервного потрясения: появилось покашливание, сердцебиение, одышка. Лечился самостоятельно, состояние ухудшалось
  - При обращении рентгенографически в легких выявлены изменения, консультирован фтизиатром, госпитализирован в противотуберкулезное отделение с диагнозом инфильтративного туберкулеза легких
  - При поступлении общее состояние удовлетворительное, пониженного питания. Температура тела 36,5 °С. Над легкими выслушивается жестковатое дыхание, в нижних отделах, больше справа – влажные крупнопузырчатые хрипы. ЧД 18/мин. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, на верхушке – систолический шум, ритм правильный. ЧСС 110/мин., АД-140/90 мм рт ст. Печень у края реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезенки



Рентгенограмма ОГК больного К. на момент поступления: на всем протяжении - очаги диссеминации, в верхних долях – сливного характера, в верхних долях и S<sub>6</sub> легких – полости распада различной величины, корни расширены за счет увеличенных л/узлов, средостение расширено вправо за счет увеличенных лимфоузлов, в левом синусе – небольшое количество жидкости

- В крови – умеренное повышение СОЭ до 26 мм/час
- Содержание билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, активность АлТ, АсТ – в пределах физиологической нормы
- В моче изменений нет
- Антитела к ВИЧ не обнаружены
- В мокроте КУБ не найдены
- ФБС: диффузный катаральный эндобронхит, в бронхолегочном смыве методом GeenXpertMBT/Rif обнаружена **ДНК МБТ** с сохраненной чувствительностью к рифампицину
- УЗИ внутренних органов: выраженная спленомегалия
- С учетом бактериовыделения, диссеминации и деструкций в легких больному выставлен диагноз диссеминированного туберкулеза, начато лечение препаратами 1-й линии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол)

- Через два месяца (**60 доз**) на контрольной рентгенографии картина в легких оставалась стабильной, продолжено лечение в прежнем режиме. Еще через два месяца (**120 доз**) изменения на рентгенограммах ОГК оставались стабильными, противотуберкулезная химиотерапия была продолжена в прежнем режиме. В общей сложности больной был пролечен от туберкулеза в течение 6 месяцев (**180 доз**) с выполнением трех контрольных лучевых исследований, на которых динамика процесса отсутствовала
- В связи с этим диагноз туберкулеза был подвергнут сомнению, заподозрен саркоидоз, больному предложена открытая биопсия легкого
- При гистологическом изучении препаратов легочной ткани и плевры обнаружены множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с наличием единичных гигантских клеток «инородных тел» и Пирогова-Лангханса, явлениями склероза. Указанные изменения были характерны для саркоидоза



- Условием, позволяющие верифицировать туберкулез у больных саркоидозом, является **выделение культуры МБТ**
- Сложность дифференциальной диагностики сочетания бактериологически подтвержденного туберкулеза легких и генерализованного саркоидоза демонстрирует следующий клинический случай

- Больная Р., 63 года, пенсионерка
- **Заболела в 2012 г.:** появилась выраженная сухость в глазах, диагностирован **передний увеит**. Консультирована в ОКТБ, проведена проба Манту с 2 ТЕ (**отрицательная**), выполнена рентгенография органов грудной клетки, патологии в легких **не было**
- В дальнейшем к врачу не обращалась, следующее рентгенологическое обследование - в 2015 г., **со слов**, норма
- **В апреле 2018 г.:** - кашель и одышка при ходьбе, боль в правом глазу, боль в шее, головокружение. Рентгенологически в легких - диффузные интерстициальные изменения и мелкоочаговая диссеминация. На дополнительное обследование не являлась
- **В январе 2019 г.:** повторное обращение в связи с усилением одышки и кашля. При повторной рентгенографии - нарастание изменений
- **В феврале 2019 г.:** резкое усиление болей по задней поверхности шеи, учащение головокружений, появление лихорадки до 38-39 С, слабости в левых конечностях, шаткости при ходьбе
- Госпитализирована в неврологическое, затем в нейрохирургическое отделение. **МРТ головного мозга:** обширные изменения, расцененные как опухоль с метастазами
- **В июне 2019 г.** при фибробронхоскопии патологии в бронхах не выявлено, в бронхолегочном смыве методом GeenXpert MBT/Rif найдена ДНК МБТ

- **07.06.2019** госпитализирована в РКТБ с подозрением на ВИЧ-инфекцию, диссеминированный туберкулез легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), токсоплазмоз головного мозга
- **При поступлении:** жалобы: на редкий кашель со слизистой мокротой, слабость в левой руке и ноге, головокружение и шаткость при ходьбе, боль в височной области справа, повышение температуры тела до 39-40 С с ознобами, снижение массы тела на 10 кг за последние два года
- **Объективно:** состояние тяжелое. Возбуждена, настроена негативно. Ориентирована правильно, отвечает адекватно. Передвигаться самостоятельно не может из-за пареза левых конечностей и головокружения. Температура тела 37,5 С. Тахикардия до 100/мин. АД 135/90 мм.рт.ст. Печень выступает из-под реберной дуги на 5-6 см, плотная, с острым краем.
- **Неврологический статус:** зрачки D=S, глазные щели D>S, нистагмод. Движение глазных яблок ограничено кнаружи. Недостаточность конвергенции по типу расходящегося косоглазия слева. Сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо. Снижена мышечная сила в левых конечностях. Левосторонняя гемипарезия, патологические кистевые знаки слева. Положительные симптом Бабинского справа и Горнера слева. Рефлексы: S > D. Неустойчивость в позе Ромберга. Пальце-носовая проба: справа – промахивание, слева – не выполняет из-за пареза. Положительные брюшные рефлексы. Менингеальных знаков нет

- **В крови:** лимфопения - 8 % (абсолютное содержание – 540 кл/мкл), повышение СОЭ – 50 мм/час
- Биохимия крови: гипопроотеинемия (56,2 г/л), повышение уровня мочевины (10,4 ммоль/л), билирубина (22,9 ммоль/л), резкое повышение активности трансаминаз – АлТ – 92,0 Ед (N – до 11,3), АсТ – 27,0 Ед (N – до 11,3 Ед)
- **В моче** – протеинурия до 0,58 г/л
- **Проба Манту с 2 ТЕ отрицательная**
- **Спинномозговая пункция:** ликвор прозрачный бесцветный, вытекает со скоростью 40 капель в минуту, реакция Пандии Нонне-Апельта отрицательные. В СМЖ: содержание белка – 0,06 г/л, глюкозы – 2,5 ммоль/л, хлоридов – 93,3 ммоль/л, клеточных элементов – 1 в мл (лимфоцит), МБТ методом микроскопии, GeenXpert и посева не обнаружены
- **Окулист:** катаракта правого глаза.
- **СКТ органов брюшной** полости: увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия
- **Анализ архивных рентгенограмм** за 2015, 2018, 2019 гг., СКТ ОГК за май 2019 г.: внутригрудная лимфаденопатия с 2015 года, появление интерстициальных изменений и очаговой диссеминации к 2018 г., прогрессирование процесса к январю 2019 г. с увеличением очагов и появлением в S<sub>2</sub> справа и в S<sub>1+2</sub> слева мелких парамедиастинальных инфильтратов



Рентгенограмма ОГК больной Р. за ноябрь 2015 г: внутригрудная лимфаденопатия



Рентгенограмма ОГК больной Р. за апрель 2018 г.: появление интерстициальных изменений и мелкоочаговой диссеминации

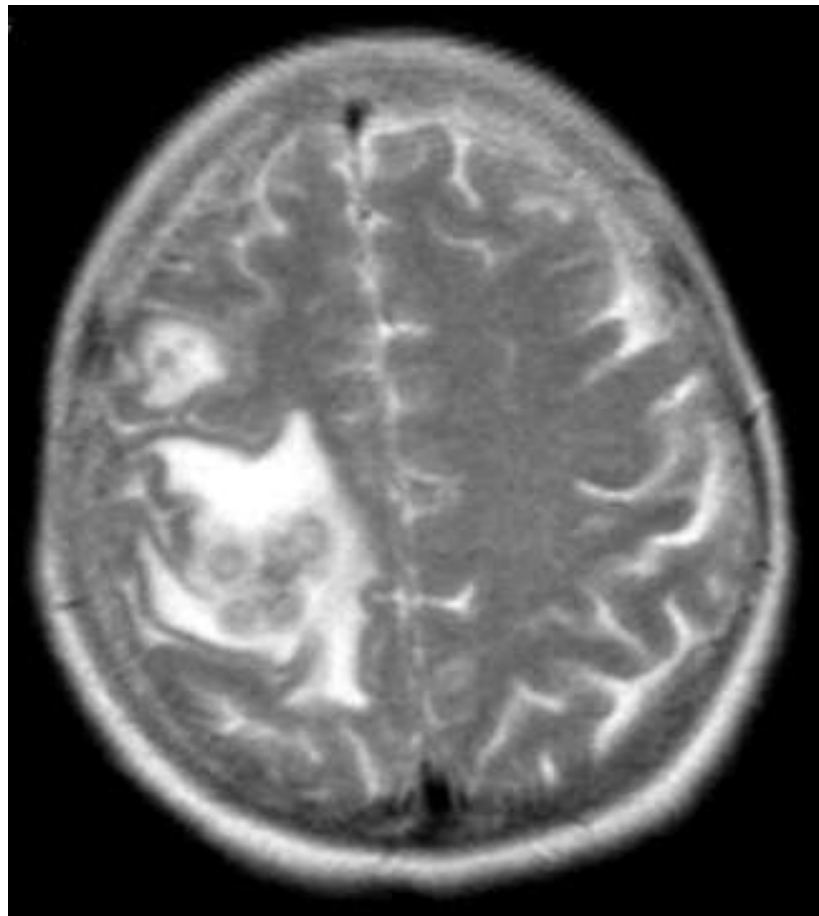


Рентгенограмма органов грудной клетки больной Р. за январь 2019 г:  
нарастание интерстициальных изменений и диссеминации



СКТ органов грудной клетки больной Р за май 2019 г.  
Диффузная мелкоочаговая диссеминация. Мелкие парамедиастинальные инфильтраты в  $S_2$  справа и в  $S_{1+2}$  слева

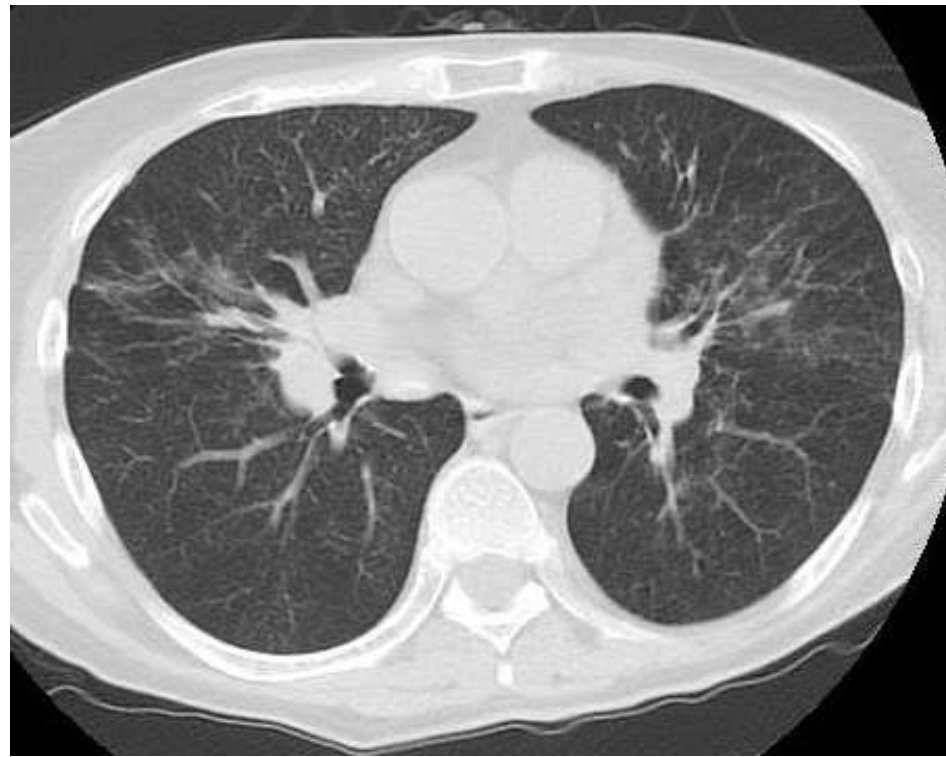
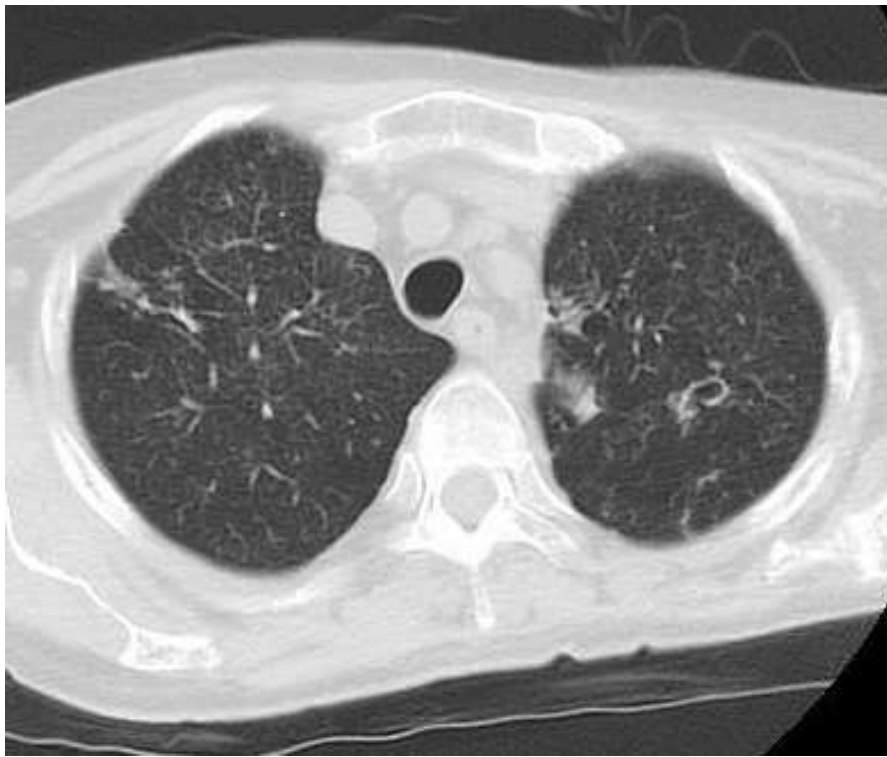




**МРТ головы с внутривенным контрастированием от 6 июня 2019:**  
наличие в субкортикальных отделах правой теменной области многоузлового образования размерами 2,7x2,4x2,7 см, неправильной овальной формы с четкими волнистыми контурами и отеком вокруг, накапливающее контрастное вещество по контуру. В обоих полушариях головного мозга, мозжечка, преимущественно субкортикально, а также по мосту – очаги от 0,5 до 0,8 см в диаметре

- В отделении с учетом наличия внутригрудной лимфаденопатии с 2015 г., появления диссеминации к январю 2019 г., отрицательной пробы Манту в 2012 г. и в 2019 г., был выставлен диагноз **генерализованного саркоидоза** с поражением легких, головного мозга, печени и, возможно, глаз
- Диагноз туберкулеза нервной системы был снят из-за нехарактерной клинико-лучевой картины и отсутствия изменений в ликворе
- Этиология изменений в головном мозге требовала уточнения, помимо нейросаркоидоза не исключали опухоль
- Больной назначено плановое микробиологическое и лабораторное обследование, начата тест-терапия саркоидоза **преднизолоном (45 мг) и хлорохином (250 мг)**
- Через три дня от начала лечения в мокроте методом микроскопии обнаружены **КУБ 3+**, методом GeenXpert – микобактериальная ДНК с сохраненной чувствительностью к рифампицину

- Присоединено лечение **противотуберкулезными препаратами 1-го** ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол)
- Из-за плохой переносимости хлорохин был отменен, доза преднизолона снижена до **35 мг**
- Через неделю после госпитализации получены результаты исследования крови в центре СПИДа, **антитела к ВИЧ не обнаружены**
- Через 11 дней от момента поступления на жидкой среде Миддлбрук был зафиксирован **рост МБТ**, чувствительность к противотуберкулезным препаратам 1-го и 2-го ряда сохранена
- На фоне лечения **через пять дней** нормализовалась температура тела, уменьшилась головная боль и головокружение, увеличился объем движений в левой руке
- В крови наблюдалось **снижение** СОЭ до 20 мм/час и **нормализация** активности АлТ и АсТ
- За первый месяц пребывания в стационаре больная ежедневно получала **35 мг** преднизолона и приняла **10 доз** HRZE, после чего выполнена контрольная СКТ ОГК



**Контрольная СКТ ОГК** больной Р.: уменьшение интерстициальных изменений и очагов диссеминации, частичное рассасывание парамедиастинальных инфильтратов в верхних долях.

Появление в  $S_{1+2}$  слева полости распада размерами 15,0x8,0x9,0 мм и крупных очагов вокруг

Размеры увеличенных лимфоузлов не изменились, в них - участки обызвествления

- С учетом непродолжительной противотуберкулезной химиотерапии (**10 доз**) был сделан вывод, что положительная клинико-рентгенологическая динамика не могла быть следствием регрессии специфических изменений, что, как и наличие кальцинатов ВГЛУ, указывало на **длительно текущий саркоидоз**
- Появление полости распада с очагами бронхогенного отсева в  $S_{1+2}$  левого легкого было следствием **присоединения туберкулезной инфекции** и объясняло причину массивного бактериовыделения
- Вынесен диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого с деструкцией и бактериовыделением в сочетании с генерализованным саркоидозом с поражением легких, ВГЛУ, лимфатических узлов брюшной полости, головного мозга, печени
- Лечение продолжено. Еще через месяц отмечено дальнейшее улучшение неврологического статуса: уменьшились патологические рефлексы, возобновились движения в руке, прошла головная боль и головокружение, больная стала вставать с постели, активно передвигаться по палате, выходить на улицу без посторонней помощи. Это позволило окончательно исключить опухоль головного мозга и туберкулез ЦНС, остановившись на диагнозе **нейросаркоидоза**

- В связи с появлением гипертензии, нарушений углеводного обмена и отказа больной от приема больших доз преднизолона начато ступенчатое снижение дозы по 5 мг в неделю. При достижении суточной дозы в 15 мг состояние ухудшилось: снизилась мышечная сила и уменьшился объем движений в левой руке, вновь появились патологические рефлексy и судорожные подергивания мышц левой руки
- **Повторная спинномозговая пункция:** ликвор прозрачный, вытекает со скоростью 45 капель в минуту, реакция Панди - слабоположительная, реакция Нонне-Апельта – отрицательная, содержание белка – 0,083 г/л, глюкозы – 2,6 ммоль/л, хлоридов – 110 ммоль/л, клеточных элементов – 3 (лимфоциты – 78%)
- МБТ в ликворе методом микроскопии, посева и GeenXpert не обнаружены
- Контрольная МРТ от 19.08.2019 г: увеличение зоны отека в полушариях, мозжечке и области моста справа, поражение позвоночника



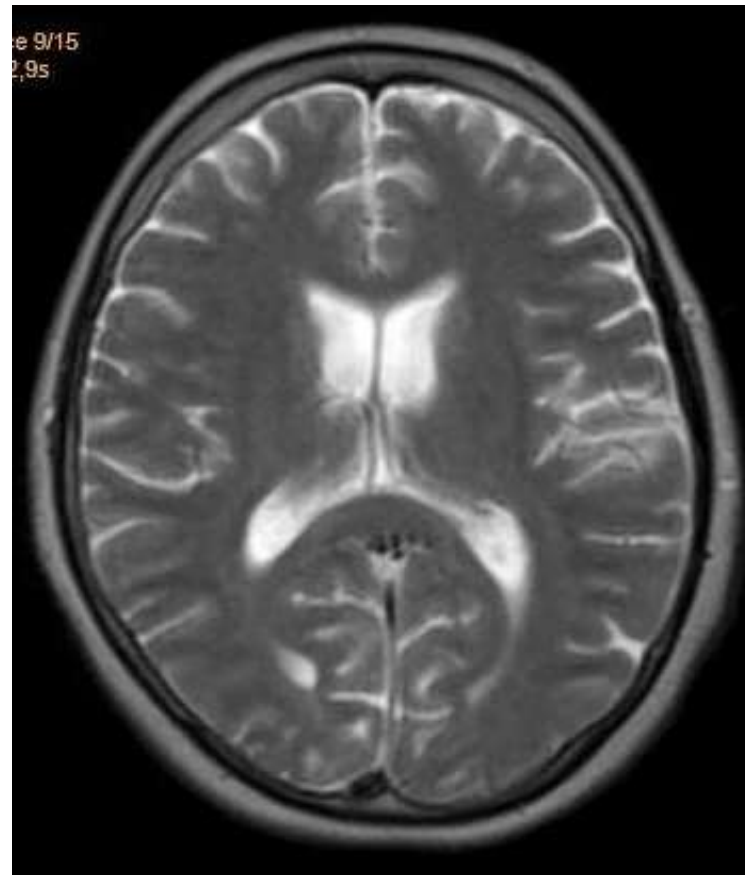
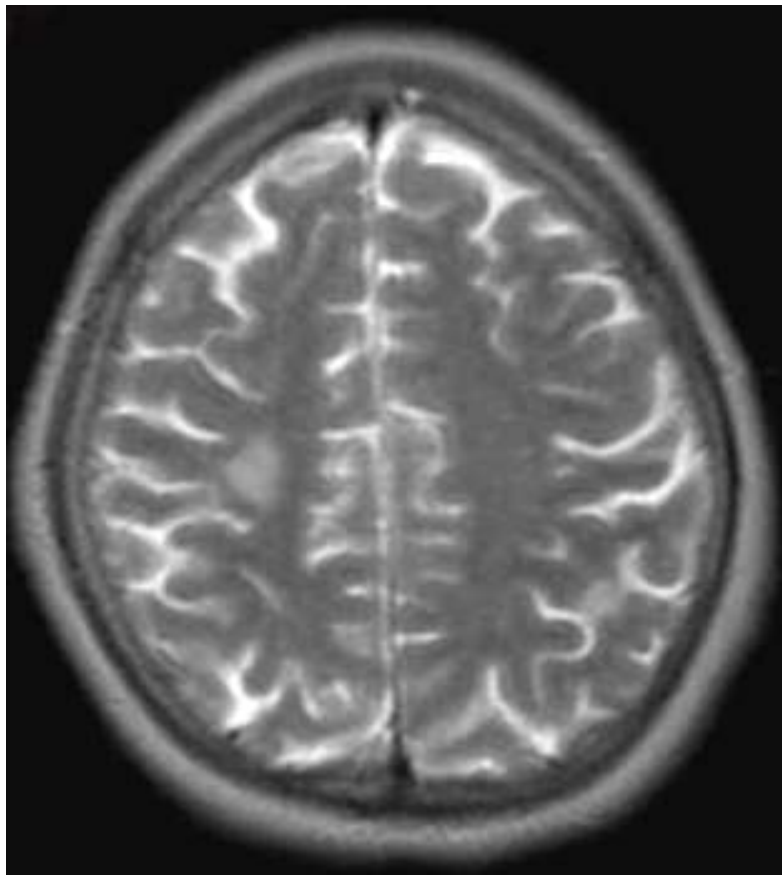
## **МРТ шейно-грудного отдела позвоночника больной Р.**

**19.08.2019** г.: костно-мозговой отек и деструкции тел позвонков С3-С5, слева на уровне С3-Th3 - паравертебральный инфильтрат 1,7x2,0x11,7 с жидкостным содержимым. Распространение процесса в переднее эпидуральное пространство на уровнях С4-С6

- Травматологом РКТБ данные изменения были расценены как **туберкулезный спондилит** с развитием деструкции тел позвонков и натежного абсцесса. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную химиотерапию.
- **Вместе с тем**, поражение шейного отдела и большого количества позвонков не было характерным для туберкулезного спондилита, в связи с чем не исключали **саркоидоз позвоночника**



- Лечение было продолжено, в связи с развитием судорожного синдрома из схемы исключили изониазид, заменив его на канамицин и левофлоксацин.
- В декабре 2019 г. - повторная проба **Манту с 2 ТЕ**, результат **отрицательный**
- Больная завершила курс лечения, приняв **316 доз противотуберкулезных препаратов**. Наступило стойкое абациллирование, подтвержденное методом микроскопии и посева. Рентгенологически: закрытие полости распада, рассасывание и уплотнение очагов бронхогенного отсева в  $S_{1+2}$  слева. Значительное рассасывание интерстициальных изменений, очагов диссеминации и парамедиастинальных инфильтратов в верхних долях
- **Прием преднизолона** продолжался 318 дней, из которых повышенные дозы (45-35 мг) - первые два месяца, после чего доза была уменьшена до 15 мг с постепенным снижением и отменой
- В результате терапии преднизолоном через 6 месяцев произошло полное исчезновение неврологического дефицита



**Контрольная СКТ** головного мозга больной Р. в конце лечения: выраженная положительная динамика уменьшения количества и размеров очагов в головном мозге



**МРТ шейно-грудного отдела позвоночника больной Р. в конце лечения: нарастание фиброзно-склеротических изменений в местах деструкции позвонков С3-С5, явления эпидурита и паравертебральные воспалительные изменения не определяются**

# Выводы

- Сложность дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза обусловлена схожей клинической симптоматикой, изменениями на рентгенограммах и способностью обоих заболеваний поражать внутренние органы
- Обнаружение в бронхолегочных смывах КУБ методом микроскопии и/или ДНК МБТ методом GeenXpert VBN/Rif не является основанием для вынесения окончательного клинического диагноза туберкулеза при отсутствии характерной клинико-рентгенологической картины и подтверждения бактериовыделения методом посева
- Решающее значение в верификации диагноза саркоидоза играют тщательный анализ и сопоставление клинико-рентгенологической картины заболевания, результатов туберкулинодиагностики и данных бактериологического обследования



**Благодарю за  
внимание!**