

## Некротизирующий саркоидный гранулематоз с клинической картиной рецидивирующего «острого живота». Описание случая и обзор литературы

В.И. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, С.Г. ПАЛЬШИНА<sup>1</sup>, Б.Д. ЧАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК<sup>2</sup>, Т.Н. САФОНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия

### Аннотация

Описан первый в литературе случай дебюта некротизирующего саркоидного гранулематоза (НСГ) у 22-летней женщины с клинической картины «острого живота», связанной с инфильтрацией и некрозом лимфатических узлов брюшной полости, выраженными конституциональными нарушениями (лихорадка, ночные поты, значительное снижение массы тела), высокой воспалительной активностью (анемия, лейкоцитоз, высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка), постепенным появлением очагов некроза в селезенке, печени, инфильтрации легких и слезных желез с развитием одностороннего увеита. Больная перенесла 5 хирургических вмешательств, несколько пункционных биопсий в связи с рецидивами абдоминального синдрома, длительное лечение антибактериальными препаратами с развитием лекарственного гепатита в связи с предполагаемым септическим состоянием. Бактериологическое исследование крови, пунктатов и удаленных тканей брюшной полости, серологическое исследование крови, иммуноморфологическое изучение биоптатов и удаленных тканей дали отрицательные результаты на наличие бактериальной, грибковой и туберкулезной инфекции. Учитывая системный характер поражения, наличие гранулем с мощным некрозом лимфатических узлов брюшной полости и некротизирующего гранулематозного/лимфоцитарного васкулита в брыжейке, удаленной селезенке, а также отсутствие гранулем в селезенке, червеобразном отростке, биоптатах печени, слизистой оболочке толстой кишки и околоушной железы, диагностирован НСГ. Впервые в мировой практике использована терапия флударабином в связи с недостаточной эффективностью терапии высокими дозами глюкокортикостероидов и циклофосфамида, а также обострением заболевания при снижении доз. Приведен подробный обзор литературы по клинико-лабораторным, рентгенорадиологическим и морфологическим проявлениям заболевания, позволяющим провести дифференциальную диагностику НСГ с различными вариантами гранулематозных поражений. На основании 5-летнего наблюдения за больной, анализа клинико-лабораторных, рентгенорадиологических и морфологических изменений авторы отстаивают концепцию, согласно которой заболевание представляет собой самостоятельную нозологическую единицу: некротизирующий ангиит с саркоидной реакцией, а не форму узлового или классического саркоидоза.

*Ключевые слова:* некротизирующий саркоидный гранулематоз, узловая форма саркоидоза, некроз тканей лимфоузлов брюшной полости, септическое состояние, гранулематоз с полиангиитом, гранулематозный и лимфоцитарный васкулит, флударабин.

### Necrotizing sarcoid granulomatosis with clinical presentations of recurrent acute abdomen. Case report and literature review

V.I. VASILYEV<sup>1</sup>, S.G. PALSHINA<sup>1</sup>, B.D. CHALTSEV<sup>1</sup>, S.G. RADENSKA-LOPOVOK<sup>2</sup>, T.N. SAFONOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

The authors have described the world's first case of necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG) in a 22-year-old woman with the clinical presentations of acute abdomen, which are associated with abdominal lymph nodal infiltration and necrosis, obvious constitutional disturbances (fever, nocturnal sweats, and significant weight loss), high inflammatory activity (anemia, leukocytosis, high erythrocyte sedimentation rates and C-reactive protein levels), the gradual appearance of splenic and hepatic necrotic foci, and infiltration into the lung and lacrimal glands with the development of unilateral uveitis. The patient underwent five surgical interventions, several needle biopsies for recurrent abdominal syndrome, and long-term antibiotic treatment for presumed sepsis, which had caused drug-induced hepatitis. Bacteriological examination of blood, puncture samples, and removed abdominal cavity tissues, serological tests, and immunomorphological study of biopsy samples and removed tissues yielded negative results for the presence of bacterial, fungal, and tuberculosis infections. NSG was diagnosed on the basis of the systemic nature of the lesion, the presence of granulomas with severe abdominal lymph nodal necrosis and necrotizing granulomatous/lymphocytic vasculitis in the mesentery and removed spleen, as well as the absence of granulomas in the spleen, appendix, and biopsy materials of the liver, colonic mucosa, and parotid gland. Fludarabine therapy was first used in world practice due to the inefficient treatment with high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide and to a disease relapse when reducing their doses. The paper gives a detailed review of the literature on the clinical, laboratory, radiological, and morphological manifestations of the disease, which allow the differential diagnosis of NSG with different variants of granulomatous lesions. Based on the 5-year follow-up of the patient and on the analysis of clinical, laboratory, radiological, and morphological changes, the authors uphold the concept that the disease is an independent nosological entity: necrotizing angiitis with sarcoid reactions, rather than the entity of nodular or classic sarcoidosis.

*Keywords:* necrotizing sarcoid granulomatosis, nodular sarcoidosis, abdominal lymph nodal necrosis, sepsis, granulomatosis with polyangiitis, granulomatous and lymphocytic vasculitis, fludarabine.

АНФ — антинуклеарный фактор  
 АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
 ГГТП  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза  
 ГКС — глюкокортикостероиды  
 ГК — грудная клетка  
 ГП — гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)  
 ДТЛ — диссеминированный туберкулез легких  
 КТ — компьютерная томография  
 ЛУ — лимфатические узлы  
 КПП — комбинированная пульс-терапия

МРТ — магнитно-резонансная томография  
 МБТ — микобактерии туберкулеза  
 НСГ — некротизирующий саркоидный гранулематоз  
 РРМИ — рентгенорадиологические методы исследования  
 РФ — ревматоидный фактор  
 СКТ — спиральная компьютерная томография  
 СРБ — С-реактивный белок  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 УС — узловатый саркоидоз  
 ЦФ — циклофосамид  
 ЭПП — экстрапульмональные поражения

В 1973 г. А. Liebow впервые описал заболевание, характеризующееся саркоидоподобными гранулемами, васкулитом и вариабельной степенью некрозом ткани в пораженных органах, и дал ему название «некротизирующий саркоидный гранулематоз» (НСГ). Автор предложил свою классификацию легочных ангиитов и гранулематозов, подчеркивая, что НСГ не вызывается инфекционными агентами и не связан с известными ревматологическими заболеваниями [1]. По сравнению с другими гранулематозными поражениями НСГ является редким заболеванием и может быть классифицирован только при изучении больших образцов биопсированной ткани. Возможно поэтому до настоящего времени в англоязычной литературе описано не более 179 случаев, но только 103 случая соответствовали гистологическим критериям этого заболевания при анализе публикаций к 2015 г. [2–4]. Диагностика и назначение правильного лечения бросает вызов различным специалистам из-за сходства данных клинических, лабораторных, рентгенорадиологических методов исследования (РРМИ) и морфологических проявлений НСГ с другими онкогематологическими (опухоль легкого, метастатические поражения легких при лимфомах), инфекционными гранулемами (грибы, гистоплазмоз, туберкулез и т.д.), гранулематозными ангиитами с поражением легких при классическом саркоидозе, узловатой формой саркоидоза (УС), ревматоидном артрите (РА) с узелками, гранулематозе с полиангиитом (ГП) и т.д.), создающими трудности при дифференциальной диагностике [1–19]. Заболевание чаще поражает женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 2–4:1) в возрасте от 8 до 75 лет (средний возраст при постановке диагноза от 36 до 44 лет) и у 1/3 больных заболевание дебютирует в возрасте моложе 40 лет, реже у детей [4, 11, 14, 18]. У большинства больных НСГ проявляется поражением легких с признаками респираторных нарушений (сухой кашель, одышка, боли и напряжение в грудной клетке (ГК), редко кровохарканье) и/или системными проявлениями, включающими лихорадку, снижение массы тела, ночные поты, слабость, артралгии и общее недомогание. У 25% больных

наблюдается бессимптомное течение заболевания, которое выявляется случайно при рентгенорадиологических исследованиях ГК [1–4]. При этом у большинства больных определяется двустороннее поражение, один или более очагов поражения легких диаметром от 1–5 см и более, реже — одиночные узлы и мелкоточечные поражения, которые при динамическом наблюдении формируют узлы. Внутригрудная лимфаденопатия, плевральные выпоты и образование полостей выявлялась у 64, 85 и 7% больных соответственно [1–4, 12, 20–24]. Нередко РРМИ представляют картину, не отличимую от периферической опухоли легкого [8,9] или опухоли головного мозга при экстрапульмональном поражении (ЭПП) в дебюте заболевания [10, 19]. Следует отметить, что в 101 из 103 анализируемых гистологически подтвержденных случаев диагноз НСГ верифицирован при хирургических вмешательствах на открытом легком и в 2 случаях — на аутопсии [4]. До 1980 г. в литературе отсутствовали гистологически подтвержденные случаи развития ЭПП у больных с НСГ. N. Singh и соавт. [11] в 1981 г. первые описали гранулематозное изменения в удаленной ткани, полученной при ламинэктомии позвонков  $C_{V_{II}}-T_{II}$  у 12-летней девочки с развитием пареза левой кисти. Но только спустя 2 года при появлении изменений в легких и проведении открытой биопсии средней доли был диагностирован НСГ. В настоящее время у 25% больных описываются ЭПП, при этом у 12% без признаков поражения легких. Наиболее частыми описанными ЭПП у больных с НСГ являются поражение глаз и его придатков (дакриoadенит, увеит, сухой кератоконъюнктивит) [2–4, 12, 17, 18], центральной и периферической нервной систем [4, 10, 11, 15, 19] и крайне редко кожи [13], селезенки/печени [1, 14, 15] и желудка [15, 16]. Лабораторные проявления НСГ неспецифичны (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов — СОЭ и уровня С-реактивного белка — СРБ) и анализируются только при описании отдельных случаев. Наличие кислотоустойчивых микобактерий при микроскопии и диагностика ДНК микобактерий в биоптатах с помощью полимеразной цепной реакции, обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) исключает заболевание, тогда как повышение уровней ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) исключительно редко описывали при этой форме заболевания в отличие от саркоидоза, при котором повышение уровня АПФ вы-

#### Сведения об авторах:

*Васильев Владимир Иванович* — д.м.н., проф., в.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний

*Пальшина Светлана Геннадьевна* — к.м.н., н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний

*Раденска-Лоповок Стефка Господиновна* — д.м.н., проф. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова

*Сафонова Татьяна Николаевна* — к.м.н., в.н.с. отд-ния терапевтической офтальмологии и офтальмофармакологии

#### Контактная информация:

*Чальцев Богдан Дмитриевич* — м.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний; e-mail: bodya92@inbox.ru

является у большинства больных [2–4]. Экссудативные плевриты, увеличение слюнных/слезных желез, увеит, поражения кожи, печени, селезенки, периферической и центральной нервной систем отсутствовали при описании первых серий больных НСГ [1, 20–22], но стали чаще диагностироваться при изучении этой патологии в последние четыре 10-летия [4, 12, 23–25], поднимая вновь вопрос о принадлежности НСГ к УС или классической форме саркоидоза. Анализируя все работы в англоязычной и отечественной литературе, посвященные изучению НСГ, мы не встретили публикаций о дебюте заболевания с рецидивирующими клиническими проявлениями «острого живота», что привело к неоднократным полостным операциям, длительному лечению септического состояния с последующим развитием системных проявлений заболевания, включающих очаговые поражения печени, селезенки, слезных желез, некроза внутрибрюшинных лимфатических узлов (ЛУ), диссеминированной инфильтрации легких, развитием увеита с односторонней потерей остроты зрения. В мировой литературе также отсутствуют данные о применении флуларбина у больных НСГ при отсутствии эффекта при длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) и циклофосфида (ЦФ).

#### Описание клинического случая.

Больная Г., 22 года, 10.10.11 поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на слабость, фебрильную лихорадку, проливные поты, снижение массы тела до 20 кг за год, снижение остроты зрения на левый глаз. При поступлении: больная резко пониженного питания (рост 174 см, масса тела 47 кг). На коже живота множественные послеоперационные рубцы, отек век и снижение остроты зрения на левый глаз (рис. 1). Температура тела 38 °С. Другие органы и системы без видимой патологии. Из анамнеза: с 2005 г. диагностируется хронический аднексит, с 09–10.10.10 обратила внимание на снижение массы тела на 3–4 кг за месяц, 25.10.10 появились боли в животе, 01.11.10 госпитализирована в больницу по месту жительства с лихорадкой 39 °С, клиническими признаками «острого живота». Проведена лапаротомия и с диагнозом аппендикулярного инфильтрата больная переведена в областную больницу (Hb 113 г/л, л.  $17 \cdot 10^9$ /л, п.я. 3%, СОЭ 56 мм/ч). При пункции получено 10 мл мутной жидкости (посев отрицательный). По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлены множественные очаговые образования селезенки, спленомегалия, инфильтрация правой подвздошной области. Диагноз: сепсис, метастатические абсцессы селезенки (источник — деструктивный аппендицит?). В начале декабря выполнены срединная лапаротомия, спленэктомия. Селезенка в инфильтрате, вскрыто жидкостное образование, получено 50 мл мутной жидкости без запаха, поверхность селезенки с множественными инфильтратами, покрытыми фибрином. Гистологическое заключение: апостематозный спленит, септическая метаплазия селезенки (посев отрицательный). Назначено лечение антибиотиками; 22.12.10 больная выписана из стационара с рекомендацией аппендектомии в плановом порядке через 2–3 мес. Однако 03.02.11 вновь появились лихорадка и боли в животе. При СКТ: множественные очаги 3–8 мм в печени, увеличение ЛУ малой кривизны желудка и корня брыжейки. Проведена плановая аппендэктомия (как возможный источник

инфицирования). Ревизия 1,5 м подвздошной кишки патологии не выявила. Гистологически диагностирован хронический аппендицит. При контрольной СКТ отмечена положительная динамика, очаги в печени не определяются. Несмотря на лечение антибиотиками 20.04.11 вновь возникли лихорадка, слабость и боли в поясничной области. На СКТ определяется генерализованная внутрибрюшная лимфаденопатия, ЛУ диаметром до 25 мм. Пункция образования в области поджелудочной железы: 5 мл мутной жидкости (посев отрицательный). Пункция межпетлевого абсцесса в правой подвздошной области в диаметре до 3 см: получено 5 мл густого беловатого содержимого (посев отрицательный). В мазке детрит, лейкоциты. Прокальцитонинный тест и посевы крови дали отрицательный результат. При пункционной биопсии печени от 11.05.11 картина активного гепатита (лекарственного? рис. 2 см. на цв. вклейке). Серологический анализ на йерсиниоз, псевдотуберкулез, хламидии, токсокароз, токсоплазмоз отрицательный. Ввиду неэффективности консервативной антибактериальной терапии вновь проведено хирургическое вмешательство: 24.05.11 выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлено незначительное количество желтоватого выпота. Имеются плотные, увеличенные ЛУ в забрюшинном пространстве вдоль аорты, в корне брыжейки тонкой кишки. Местами ЛУ образуют конгломераты с участками размягчения, на разрезе сливкообразный гной. Взятые посевы (результат отрицательный) и ЛУ для гистологического исследования. В биоптате ткань ЛУ с выраженным фиброзом окружающей ткани, в паренхиме узла определяются множественные гранулемы с валом из эпителиоидных клеток и единичными клетками Пирогова—Лангханса и клетками инородных тел, в просвете гранул гнойный нейтрофильный инфильтрат с кариорексисом в части ядер. Гистологическая картина туберкулоидной гранулематозной реакции. Микобактерий не выявлено. Посев отрицательный. 14.06.11 пациентка отметила снижение остроты зрения и выпадение полей зрения в левом глазу. Диагностирован тромбоз ветви центральной артерии сетчатки. Сохранялась лихорадка до 39 °С. Hb 93 г/л, л.  $24 \cdot 10^9$ /л, п. 9%, лимф. 7%, СОЭ 64 мм/ч, аспаратаминотрансфераза 48 ед., аланинаминотрансфераза 41 ед. Больная переведена из КОБ в Институт хирургии им. А.В. Вишневского. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, увеличение брыжеечных ЛУ. Свободная жидкость в малом тазу. Небольшое количество жидкости в правой плевральной области. По данным компьютерной томографии легких, появились 23 очага 2–7 мм в паренхиме правого и 11 очагов в левом



Рис. 1. Поражение OS при поступлении.

легком воспалительной природы, внутригрудные ЛУ до 13 мм. Очаги кольцевидной формы (6 мм) со стенками толщиной 1—2 мм, характерные для сепсиса. Лимфаденопатия брюшной полости (ЛУ до 20 мм). Жидкость в полости малого таза. При колоноскопии обнаружен выраженный спаечный процесс в брюшной полости. При пересмотре препаратов удаленной селезенки выявлены некрозы, пролиферация лимфоидных и ретикулярных клеток. Данных, подтверждающих специфический процесс, нет. Исключались туберкулез, лимфопролиферативный процесс и грибковое поражение; 27.06.11 в связи с наличием признаков непроходимости тонкой кишки больная экстренно прооперирована — выполнено рассечение спаек и взят материал для бактериологического и гистологического исследования (брюшина, мезентериальные ЛУ). Микроскопически: узел с казеозным некрозом в центре. Материал представлен фрагментами фиброзной и жировой ткани с фокусами хронического продуктивного воспаления, мелкими эозинофильными участками некроза и единичными гигантскими многоядерными клетками. Гистологическая картина не позволяет исключить туберкулезный процесс. При молекулярно-генетическом исследовании с помощью гранулематозного лимфаденита данных, подтверждающих МКТ, не получено (ДНК нескольких типов *Mycobacterium tuberculosis*). Окраска по Цилю—Нильсену, Ван-Гизону, Броун—Хоппсу, Шифф-реакция с ЛУ отрицательные. Иммуногистологическое исследование: данных, подтверждающих наличие микобактерий туберкулеза, нет. Больная 8.07.11 обратила внимание на появление выраженных болей в левом глазу, прогрессирующее снижение зрения в нем. Предположен увеит туберкулезной этиологии. Отмечены прогрессирующее снижение зрения, инъекция склер, слезотечение, птоз левого глаза. Диагностирован увеит неясной этиологии. Сохранились лихорадка, лейкоцитоз до  $14 \cdot 10^9$ /л, прокальцитониновый тест менее 0,5 нг/мл. Больная консультирована в ГНЦ, предположен системный гранулематозный васкулит АНЦА+. Рекомендовано дополнительное обследование в НИИР. С диагнозом: мезаденит. Сепсис. Состояние после лапаротомии, дренирование брюшной полости по поводу аппендикулярного инфильтрата от 1.11.10, спленэктомия по поводу абсцессов селезенки от 3.12.10, аппендэктомии от 3.2.11, пункционной биопсии печени от 11.5.11, срединной лапаротомии от 24.5.11, лапаротомии в связи с непроходимостью тонкой кишки от 27.6.11. Множественные инфильтраты легких. Конъюнктивит, увеит левого глаза неясного генеза. По данным МРТ, органической патологии головного мозга, глазниц не выявлено. Утолщение слизистой оболочки носовых раковин, решетчатой кости слева. Таким образом, в настоящее время заключительный клинический диагноз до конца неясен. Онкогематологическое (лимфопролиферативное заболевание?) с учетом регресса размеров очагов (септических?) в печени и легких на фоне антибактериальной терапии маловероятно, нельзя исключить инфекционный процесс (орнитоз?), туберкулез, токсоплазмоз и саркоидоз. Приводим результаты обследования при поступлении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Анализ крови: Нб 110 г/л, л.  $15,7 \cdot 10^9$ /л, п. 5%, с. 71%, лимф. 20%, мон. 4%, тр.  $764 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 42 мм/ч. Биохимия:  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) 81 ед/л (норма 5—50 ед/л), общий белок 85—92 г/л,  $\gamma$ -глобулины 28,4—29%. Иммунология:

ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, рАНЦА/сАНЦА — отрицательный, высокочувствительный СРБ 74 мг/мл (норма 0,0—5,0 мг/мл), компонент комплемента  $C_3$  2,39 г/л (норма 0,9—1,8 г/л). КТ легких: пересмотр до июня 2011 г. Полученные данные позволяют предполагать саркоидоз с поражением легочной ткани, ЛУ средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства. Незначительный двусторонний гидроторакс, асцит, состояние после спленэктомии. КТ органов ГК и брюшной полости от 28.10.11: единичные мелкие очаги в субплевральных отделах легких. Увеличение ЛУ в брюшной полости и забрюшинного пространства, гепатомегалия. Положительная динамика. Комбинированное УЗИ глаз и глазниц с обеих сторон: отмечается асимметрия скоростных показателей ветвей глазной артерии с обеих сторон, которая выражена в снижении (в основном диастолической составляющей) значений доплеровского сдвига частот потоков крови по центральной артерии сетчатки и цилиарным артериям с левой стороны. По ходу сосудистого потока в ультразвуковом срезе зрительного нерва отмечается наличие «муфт». Признаков дислокации внутриглазных оболочек нет. Биопсия околушной железы: отсутствуют признаки гранулематозного поражения. Консультация офтальмолога: на конъюнктиве гранулем не выявлено, имеются признаки хориоретинита слева (задний увеит). При пересмотре послеоперационного материала и пункционной биопсии печени: в ткани печени выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты портальных трактов с примесью единичных эозинофилов. Продуктивные васкулиты. В гепатоцитах выраженная гиалиново-капельная и белковая дистрофия. Фиброза нет. Пролiferация звездчатых ретикулоцитов и дисконформации балок нет. Заключение: персистирующий гепатит (вероятно, лекарственный; **рис. 3 см. на цв. вклейке**). Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки: собственная пластинка резко утолщена в связи с массивной лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферацией лимфоидных фолликулов. В подслизистом слое патологических изменений нет. Заключение: выраженный хронический колит. Препараты ЛУ и окружающей клетчатки: в ЛУ определяются массивные очаги некроза (**рис. 4 см. на цв. вклейке**) с гигантоклеточной реакцией (**см. рис. 2, рис. 5 на цв. вклейке**). В клетчатке и соединительной ткани вокруг узлов определяются очаги лимфоцитарной инфильтрации и множество артериол с морфологическими признаками продуктивно-деструктивного васкулита (**рис. 6 см. на цв. вклейке**). Таким образом, с учетом неоднократных обострений абдоминального синдрома, протекающего с выраженными конституциональными проявлениями (фебрильная лихорадка, значительное снижение массы тела, выраженная слабость) и высокой воспалительной активностью (анемия, лейкоцитоз, высокие уровни СРБ и СОЭ), с вовлечением в процесс внутрибрюшных ЛУ и сосудов клетчатки и постепенным развитием патологических изменений в селезенке, печени, легких, внутригрудных ЛУ, глаз и его придатков, отсутствия роста микроорганизмов при неоднократных посевах крови, удаляемой жидкости и органов брюшной полости при пункции и хирургических вмешательствах, малоизмененный характер удаленного червеобразного отростка, отрицательных результатов при изучении туберкулезной и АНЦА-ассоциированной природы заболевания, а также наличия в

биоптатах саркоидоподобных гранулем, интенсивного некроза и продуктивно-деструктивного васкулита, диагноз сепсиса с первичным очагом в червеобразном отростке является ошибочным. Больной диагностирован некротизирующий саркоидный гранулематоз. Начата комбинированная пульс-терапия (КПТ) высокими дозами глюкокортикостероидов и циклофосфана (внутривенно капельно 1 мл солю-медрола и 1 мл циклофосфана) 1 раз в 2 нед и ежедневный прием 8 мг метилпреднизолона. После 6 курсов КПТ в феврале 2012 г. повторная госпитализация в НИИР с диагнозом: НСГ, генерализованная форма с вовлечением ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, средостения, легких, селезенки, печени, глаза (задний увеит) с гранулематозным и лимфоцитарным васкулитом сосудов ЛУ, брышины, селезенки и левого глаза. При поступлении органы без видимой патологии, масса тела увеличилась на 11 кг (масса тела 58 кг, температура тела 36,8 °С). В анализах крови: Hb 139 г/л, л.  $10,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч, все биохимические показатели в норме, высокочувствительный СРБ 8,9 мг/л (норма до 5 мг/л), иммунологические показатели в пределах нормы. КТ органов ГК и брюшной полости с контрастированием от 11.03.12: единичные мелкие очаги в субплевральных отделах легких. Единичные увеличенные ЛУ средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства. Гепатомегалия. При сравнении с КТ от 06.11., 07.11. и 28.10.11 отмечается дальнейшая положительная динамика, появление мелкой кисты в поджелудочной железе. Рекомендовано снижение дозы метипреда до 4 мг через день и циклофосфан внутримышечно по 200 мг 1 раз в неделю. С 10.12 больную вновь стали беспокоить боли в животе. При МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости при сравнении с МСКТ от 03.12 отмечается разнонаправленная динамика: исчезновение очагов в легких, очага в поджелудочной железе, уменьшение количества и размеров ЛУ в брюшной полости и забрюшинном пространстве, появление множественных очаговых изменений в печени (рис. 7). Больная 13.12.12 госпитализирована в НИИР для коррекции терапии. Небольшой птоз на левый глаз. При пальпации отмечаются умеренная болезненность живота в правой подвздошной области и дискомфорт при пальпации эпигастральной области. Край печени закруглен, при пальпации умеренно болезненный. Другие органы без особенностей. Анализ крови: Hb 114 г/л, л.  $21,0 \cdot 10^9$ /л, п. 2%, с. 77%, лимф. 10%, мон. 11%, тр.  $659 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 26 мм/ч; общий белок 82 г/л,  $\alpha_2$ -глобулины 12,8% (норма до 10%),  $\gamma$ -глобулины 19% (норма до 14%), ГТПП 56,5 ед/л (норма до 30 ед/л), другие параметры в пределах нормы, иммунология: высокочувствительный СРБ 51,1 г/л (норма до 5 г/л). При УЗИ глаза и глазницы отмечена положительная динамика — уменьшение поперечного размера продольного УЗ-среза прямых экстраокулярных мышц, однако отмечается увеличение слезных желез с обеих сторон (справа  $1,8 \times 0,97$  см, слева  $1,74 \times 0,94$  см) по сравнению с таковыми при предыдущем исследовании. Структура их гетерогенная, имеются гиперэхогенные зоны неправильной формы. Отмечается отрицательная динамика по *a. centralis retinae*, *a. ciliaris post.br.lat.* с левой стороны при нормальных гемодинамических параметрах в слезной артерии с правой стороны. При изучении порог-лабильность: правый глаз — умеренное снижение проводимости аксиального пучка зрительного нерва, левый глаз — зна-

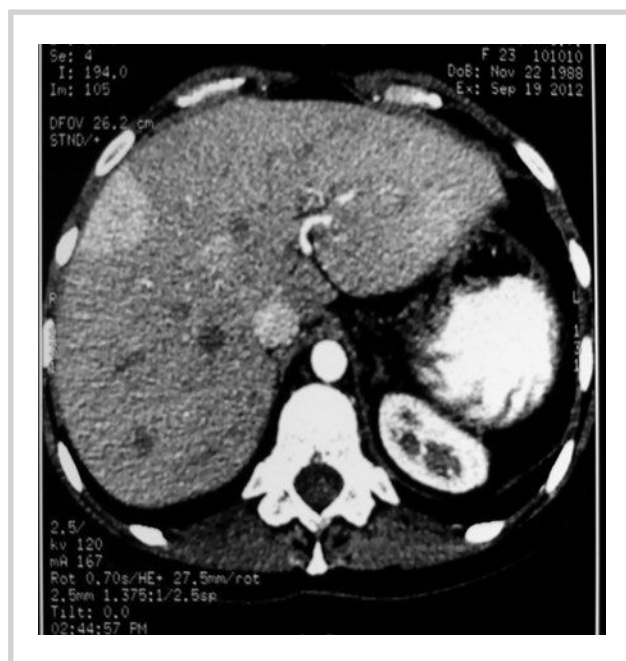


Рис. 7. Паренхима печени.

Визуализируются множественные округлой формы очаги, слабо пониженной плотности, визуализация которых улучшается на фоне введения контраста, расположенные в VII сегменте, размером  $1,2 \times 0,9$ , в VIII и III сегментах, размером до  $0,9 \times 0,9$  см, в IV сегменте, размером  $0,7 \times 0,6$  см, в VI сегменте, размером  $0,8 \times 0,6$  см. В VIII и IV сегментах печени определяются 3 фокуса неравномерно пониженной плотности, размерами  $4,5 \times 3,1$ ,  $3,9 \times 2,5$  см (VIII сегмент),  $3,0 \times 2,7$  см (IV сегмент).

чительное снижение электропроводности сетчатки и проводимости зрительного нерва, резкое снижение критической частоты слияния мельканий (не видит носовую половину объекта). Таким образом, при снижении дозы гормональной и цитотоксической терапии у больной вновь отмечены усиление воспалительной активности, появление инфильтрации печени, увеличение слезных желез и прогрессирование сосудистых нарушений в левом глазу. С учетом возраста больной и желания в дальнейшем иметь ребенка, а также проведенной терапии циклофосфаном решено при лечении обострения использовать курсы флударабина. Больной проведены 6 курсов флударабина в стандартной дозе  $40 \text{ мг/м}^2$ /сут перорально 5 дней подряд. Начало следующего курса на 29-е сутки с приемом бисептола в стандартной дозировке и малых доз ГКС (4 мг метилпреднизолона). При контрольном клиническом, лабораторном исследовании и РРМИ от 01.11.13. зафиксирована полная ремиссия заболевания, метипред в дозе 4 мг отменен и больной через 6 мес разрешена беременность. При сроке беременности 28–29 нед (26.6.15) наблюдалось только повышение СОЭ до 46 мм/ч, периодически акушерами-гинекологами фиксировался гипертонус матки. Родоразрешение кесаревым сечением 09.15, родился здоровый мальчик массой тела 3700 г. При обследовании в январе 2017 г. у пациентки признаков рецидива НСГ не выявлено, ребенок также здоров. Больная находится без терапии в течение 3 лет.

## Обсуждение

Представленный нами длительно прослеженный случай НСГ является уникальным с точки зрения обсуждения экстрапульмональных (ЭПП), клинических, рентгено-радиологических, лабораторных, морфологических проявлений, а также оценки терапии этого малоизученного заболевания. В отечественной литературе мы встретили описание клинического случая НСГ [27] и две публикации, посвященные различным морфологическим аспектам гранулематозных поражений легких из одного учреждения [28, 29]. Следует отметить, что как в описании случая НСГ [27], так и в статье по дифференциальной диагностике диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ) и НСГ по данным морфологического исследования [28] кислотоустойчивые микобактерии найдены у 7 (58%) из 12 пациентов, следовательно, постановка диагноза НСГ некорректна [25]. Лекция [29], основанная на материалах тех же авторов, опровергает результаты трехлетнего исследования по дифференциальной диагностике ДТЛ. Единственный метод диагностики — морфологическое исследование, главный постулат морфологов авторов этих статей. Следует отметить, что 131 (23,2%) случай некротизирующей гранулемы из 566 открытых операций на легких в клинике Мейо [30] в период с 1994 по 2004 г. остались неуточненного происхождения, несмотря на тщательное морфологическое исследование. Клинические исследования и РРМИ позволили установить причину у 13 больных, лабораторные методы, базируемые на культуральных методах исследования, у 40 больных и гистологический пересмотр препаратов с использованием специальных методов позволил установить диагноз в 47 случаях (41 — инфекционные и 6 — неинфекционные причины). Таким образом, инфекционный характер некротизирующей гранулемы установлен у 64 (49%), нозологический неинфекционный диагноз (ревматоидный артрит, ГП, саркоидоз) — у 15 (11,5%) и причина не установлена, несмотря на все клинико-лабораторные, РРМИ и морфологические методы исследования у 52 (39,5%) с подтверждением васкулита соответственно у 63, 91,5 и 54% и гранулем в стенке сосудов у 40, 53 и 29% в каждой категории больных. В 1982 г. W. Edwards [7], анализируя концепцию легочных васкулитов и гранулематозных заболеваний, предложенную в 1973 г. A. Liebow [1] с точки зрения полученной новой информации по изучению 62 сообщенных случаев НСГ [1, 8, 11, 21, 22] останавливался не только на рентгенологической, морфологической, но и на клинической картине (отсутствие характерной внутригрудной лимфаденопатии, увеитов, поражений слюнных/слезных желез, суставов, печени, кожи, центральной и периферической нервной системы), позволяющей провести дифференциальную диагностику с классической формой саркоидоза и другими формами гранулематозных ангиитов легких. Действительно, наиболее частыми диагнозами при поступлении больных с единичными или множественными узловатыми поражениями легких до проведения открытой биопсии легких были ГП, карцинома легких, саркоидоз [20—22], а при наличии в дебюте лихорадки, высокой воспалительной активности и мелкоочаговой инфильтрации легких — различные варианты инфекции и септические состояния [9, 23, 25—30]. Начиная с первой публикации гистологически доказанных ЭПП при НСГ

[11,31], появились многочисленные сообщения при описании отдельных случаев и небольших серий случаев, указывающих на возможность развития ЭПП у больных как с поражением легких, так и без таковых [4, 12—16, 19, 25, 32—34]. Более поздние описания больных с НСГ стали выявлять увеличение ЛУ корней легких и высокую частоту плевритов (60—100% случаев НСГ) [14, 28, 34], что стимулировало новую волну дискуссий о связи НСГ с классической формой саркоидоза или УС. Учитывая, что этиология и механизмы НСГ остаются неустановленными, а основные гистологические изменения могут выявляться при разнообразных клинических состояниях, дискуссионный вопрос, представляет ли заболевание самостоятельный некротизирующий ангиит с саркоидной реакцией [21, 28, 29, 31—36] или это УС с некрозом гранулем и сосудов [11, 17, 23, 24, 37], разделит исследователей на два лагеря. Тщательные клинические, лабораторные, рентгено-радиологические, морфологические и терапевтические подходы могут привести к консенсусу при изучении этого редкого заболевания. В нашем случае болезнь дебютировала с конституциональных нарушений и клинических признаков рецидивирующей острой хирургической патологии в брюшной полости с лабораторными признаками воспаления (анемия, лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига и высокая СОЭ), без рентгенологических изменений органов ЖК и появлением массивной инфильтрации в правой подвздошной области с последующим появлением некроза ЛУ брюшной полости, в селезенке, печени с инфильтрацией легких и развитием увеита. Неоднократные посевы крови, серологические исследования на различные варианты инфекции, исследования удаленного гноеродного содержимого при пункции брюшной полости, отрицательный прокальцитонинный тест не подтверждали инфекционного воспаления. Отсутствовали также признаки инфекции по данным морфологических исследований удаленных селезенки, ЛУ брыжейки, слизистой оболочки кишечника и червеобразного отростка. Обнаружение некротизирующего гранулематозного лимфаденита ЛУ брыжейки трактовалось как туберкулезное, иерсиниозное или грибковое поражение, несмотря на отсутствие морфологических и бактериологических подтверждений. По течению заболевания у 26-летней молодой женщины, повторным хирургическим вмешательствам на легких с массивным некрозом паренхимы легких, напоминающим гнойные расплавление тканей, и длительному неоправданному лечению антибиотиками и противотуберкулезными препаратами, несмотря на отсутствие подтверждения инфекции, наш случай сходен с описанием D. Rolfe и соавт. [35], тогда как по дебюту заболевания с ЭПП — с описанием двух случаев НСГ у девочек 11 и 12 лет, дебютировавших с поражения центральной и периферической нервной систем, васкулита сетчатки с последующим поражением легких [11, 31]. В нашем случае при поступлении больной дифференциальный диагноз нужно было проводить с классической формой саркоидоза с гранулематозным васкулитом, УС, НСГ и ГП. При классическом саркоидозе, УС в дебюте с ЭПП (поражение кожи, периферических ЛУ, слюнных/слезных желез, глаз, печени, селезенки, почек) всегда обнаруживаются значительная внутригрудная лимфаденопатия и интерстициальные или узловатые поражения легких [38—41], а эти проявления отсутствовали как при дебюте, так и

при длительном наблюдении у нашей больной. Даже при наличии гранулематозного васкулита при саркоидозе, всегда имеется поражения внутригрудных ЛУ и легких, а при наличии лихорадки в 100% случаев выявляется классическая саркоидная гранулема в биоптатах околоушных желез при верификации диагноза [40, 42]. Морфологическое исследование селезенки, печени, биопсия печени и околоушных желез у высоколихорадящей больной дали отрицательный результат, отсутствовали также узлы в легких при длительном наблюдении, что позволило отвергнуть диагноз классического саркоидоза и УС. Ввиду отсутствия поражений носоглотки, кожи, легких и почек, а также с учетом неоднократных отрицательных результатов при определении АНЦА [36, 43] диагноз ГП был исключен. Наличие саркоидоподобных гранулем, массивного гранулематозного некротического распада внутрибрюшных ЛУ, продуктивного и продуктивно-деструктивного васкулита в удаленных тканях позволило диагностировать НСГ. Несмотря на то что заболевание имеет благоприятный прогноз в большинстве случаев, в многоцентровом исследовании при длительном наблюдении 14 больных НСГ в течение 18–114 мес у 50% больных наблюдали неблагоприятное течение заболевания [33]. Рецидивирующий характер течения НСГ на фоне отмены или снижения дозы гормональной, цитотоксической терапии [8, 12, 19, 33, 35, 44], летальные исходы при описании случаев [5, 6, 8] и анализе серий больных [4, 20, 22–24, 33] отражены в литературе. Данные литературы демон-

стрируют более тяжелое течение НСГ у детей с ЭПП [11, 14, 31] при сравнении с больными, имеющими только легочные проявления заболевания [45].

В терапии НСГ при одиночных узлах иногда после хирургического удаления узла или после биопсии наступает регресс заболевания без лечения, у 1/3 больных используются ГКС и при прогрессирующих формах заболевания комбинация ГКС с циклофосфамидом [4, 23, 33]. Следует отметить, что в случаях терапии тяжелых форм, дебютировавших с ЭПП, как правило, использовались комбинации цитотоксических препаратов и ГКС [14, 31, 33, 38–40, 46]. В нашем случае, учитывая неуклонное прогрессирование ЭПП НСГ, наличие системного васкулита, мы использовали КПП высокими дозами ГКС и ЦФ. Учитывая развитие рецидива при снижении поддерживающей дозы ГКС и ЦФ, а также детородный возраст женщины, впервые в мировой практике использовали флударабин в терапии, что привело к полной ремиссии этого заболевания. В литературе описаны случаи неэффективности высоких доз преднизолона и ЦФ в терапии ЭПП НСГ с последующим летальным исходом [33] и тяжелой формы ГП с полной длительной ремиссией при использовании флударабина [47]. Результатом лечения флударабином явилось полное обратное развитие НСГ — больная родила здорового ребенка и в течение 3 лет наблюдения нет рецидивов НСГ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liebow AA. The J. Burns Amberson Lecture pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1-18. <https://doi.org/10.1164/arrd.1973.108.1.1>
- Corrin B, Nicholson AG. *Pathology of the lungs*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone/Elsevier, 2011.
- Leslie KO, Wick MR. *Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
- Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis what do we know now? *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:252-262. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0051-RA>
- Huang H, Li C, Bai C, Li Q, Zheng W, Zhu Z, Zarogoulidis P, Zarogoulidis K, Gschwendtner A, Hohenforst-Schmidt W, Simoft M. Necrotizing sarcoid granulomatosis with hemoptysis: a case report and literature review. *Diagnostic Pathology*. 2013;8:79-86. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-79>
- Chong Y, Lee EJ, Kang CS, Kim T-J, Song JS Shim H. Necrotizing sarcoid granulomatosis: possibly veiled disease in endemic area of mycobacterial infection. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2015;49:346-350. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.04.17>
- Edwards CW. Editorial. Vasculitis and granulomatosis of the respiratory tract. *Thorax*. 1982;37:81-87. <https://doi.org/10.1136/thx.37.2.81>
- Stephen JG, Braimbridge MV, Corrin B, Wilkinson SP, Dae D, Whimster WF. Necrotizing «sarcoidal» angitis and granulomatosis of the lung. *Thorax*. 1976;31:356-360. <https://doi.org/10.1136/thx.31.3.356>
- Sahin H., Ceylan N., Bayraktaroglu S., Tasbakan S., Veral A., Savas R. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking lung malignancy: MDCT, PET-CT and pathologic findings. *Iran J Radiol*. 2012;9(1):37-41. <https://doi.org/10.5812/iranradiol.6572>
- Leah B, Strickland M, Fessler RG, Rojiani AM. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking an intracranial neoplasm: clinicopathologic features and revive of the literature. *Mod Pathol*. 2000;13(8):909-913. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880162>
- Singh N, Cole S, Krause PJ, Conway M, Garcia L. Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Am Rev Respir*. 1881;124:189-192. <https://doi.org/10.1164/arrd.1981.124.2.189>
- Le Gall F, Loeuillet L, Delaval P, Thoreux PH, Ramee MP. Necrotizing sarcoid granulomatosis with and without extrapulmonary involvement. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):306-313. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(96\)80237-8](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(96)80237-8)
- Shirodaria CC, Nicholson AG, Hansell DM, Wiells AU, Wilson R. Necrotizing sarcoid granulomatosis with skin involvement. *Histopathology*. 2003;43(1):91-93.
- AIE'ed A, ALManea H, Al-Mayouf SM. Childhood systemic sarcoid-like necrotizing granulomatous disease: Another piece of the puzzle. *Inter J Pediatr Fnd Adolescent Medicine*. 2014;1:31-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2014.09.007>
- Momah N, Otesile A, Pawa R, Shedlofsky S. Sarcoidosis presenting as necrotizing sarcoid granulomatosis of the liver, sclerosing cholangitis, and gastric ulcer. *ACG Case Rep J*. 2014;1(3):164-166. <https://doi.org/10.14309/crj.2014.38>
- Ahmed HM, Liang DB, Giday SA, Montgomery EA, Farmer NM. Necrotizing sarcoid granulomatosis: a case report of gastric involvement. *J Hosp Med*. 2010;5(2):113-114. <https://doi.org/10.1002/jhm.499>

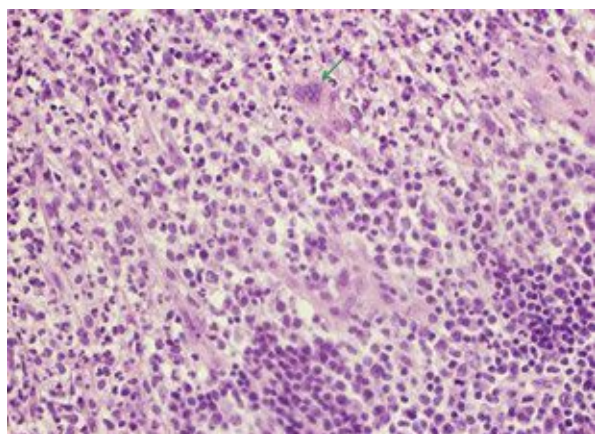
17. Bouman KP, Slabbynck H, Cuykens JJ, Galdermans D, Coolen D, Kocks M. Necrotizing sarcoid granulomatosis with uveitis: a variant of sarcoidosis. *Acta Clin Belg.* 1997;52(6):367-370. <https://doi.org/10.1080/17843286.1997.11718602>
18. Schumacher C, Lohr A, Kaup M. Necrotizing sarcoid granulomatosis: ocular manifestations in 3 children of African origin. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(10):1370-1372. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.281>
19. Strickland-Marmol LB, Fessler RG, Rojiani AM. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking and intracranial neoplasm: clinicopathologic features and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000;13(8):909-913. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880162>
20. Churg A, Carrington CB, Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest.* 1979;76(4):406-413. <https://doi.org/10.1378/chest.76.4.406>
21. Saldana MJ. Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinicopathologic observations in 24 patients [abstract]. *Lab Invest.* 1978;38:364.
22. Koss MN, Hochholzer I, Feigin DS, Carancis JC, Ward PA. Necrotizing sarcoid-like granulomatosis: clinical, pathologic and immunopathologic findings. *Hum Pathol.* 1980;2(5,suppl):510-519.
23. Churg A. Pulmonary angiitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol.* 1983;14(10):868-883. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(83\)80162-2](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(83)80162-2)
24. Popper HY, Klemen H, Colby ThV, Churg A. Necrotizing sarcoid granulomatosis — is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologia.* 2003;57:268-271. <https://doi.org/10.1055/s-2003-39365>
25. Yeboah J, Afkhami M, Lee C, Sharma Om P. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Review Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:493-498. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283560824>
26. Corrin B, Spencer H. Some aspects of pulmonary pathology. In: Anthony PP, MacSween RNM, eds. Recent advances in histopathology no 11. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981.
27. Демьяненко Н.Г., Лепеха Л.Н. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза. Клиническое наблюдение. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;1:53-59. [Dem'yanenko NG, Lepekha LN. Slozhnyi sluchai differentsial'noi diagnostiki disseminirovannogo tuberkuleza legkikh i nekrotiziruyushchego sarkoidnogo granulematoza. Klinicheskoe nablyudenie. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013;1:53-59. (In Russ.)]. ISSN 2075-1230
28. Лепеха Л.Н., Березовский Ю.С., Бурцева С.А., Ерохина М.В., Карпина Н.Л., Демьяненко Н.Г. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;2:36-40. [Lepekha LN, Berezovskii YuS, Burtseva SA, Erokhina MV, Karpina NL, Dem'yanenko NG. Differentsial'naya diagnostika disseminirovannogo tuberkuleza legkikh i nekrotiziruyushchego sarkoidnogo granulematoza po dannym morfologicheskogo issledovaniya. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2013;2:36-40. (In Russ.)] ISSN 2075-1230
29. Семенова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Бурцева С.А., Березовский Ю.С., Лепеха Л.Н. Некротизирующий саркоидный гранулематоз. Лекция. [Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berezovskii YuS, Lepekha LN. *Nekrotiziruyushchii sarkoidnyi granulematoz. Lektsiya.* (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol201678545-49>
30. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers J, Bryant SC, Buckwalter SP, Wengenack NL, Yi ES, Aughenbaugh GL, Specks U, Aubry M-C. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause. Clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. *Chest.* 2013;144(3):813-824. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2113>
31. Beach RC, Corrin B, Path FRC, Scopes JW, Graham E. Necrotizing sarcoid granulomatosis with neurologic lesions in a child. *Journal of Pediatrics.* 1980;97(6):950-953. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80431-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80431-8)
32. Saldana MJ, Israel HL. Necrotizing sarcoid granulomatosis, benign lymphocytic angitis and granulomatosis: do they exist? *Sem Respir Med.* 1989;10:182-188. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006169>
33. Quaden C, Tillie-Leblond I, Delobbe A, Delaunois L, Verstraeten A, Demedts M, Wallaert B. Necrotising sarcoid granulomatosis: clinical, functional, endoscopic and radiographical evaluations. Clinical forum. *Eur Respir J.* 2005;26:778-785. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00024205>
34. Chittock DR, Mariamma G, Joseph MB, Nigel AM, Paterson MB, Mc Fadden RG. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement. *Chest.* 1994;106(30):672-676. <https://doi.org/10.1378/chest.106.3.672>
35. Rolfes DB, Weis MA, Sanders MA. Necrotizing sarcoid granulomatosis with suppurative features. *J Clin Pathol.* 1984;82:602-607. <https://doi.org/10.1093/ajcp/82.5.602>
36. Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. State of Art. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:149-166.
37. Bouman KP, Stabbynck H, Cuykens JJ, Galdermans D, Coolen D, Kockx M. Necrotizing sarcoid granulomatosis with uveitis: variant of sarcoidosis? *Acta Clinica Belgica.* 1997;52(6):367-370. <https://doi.org/10.1080/17843286.1997.11718602>
38. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных и слезных желез. *Терапевтический архив.* 2005;1:62-67. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Simonova MV, Safonova TN. Razvitie sukhogo sindroma pri sarkoidoze s porazheniem slyunnykh i sleznykh zhelez. *Ter. Arkhiv.* 2005;1:62-67. (In Russ.)].
39. Васильев В.И., Седышев С.Х., Раденска-Лоповок С.Г., Логвиненко О.А., Симонова М.В., Александрова Е.Н., Сафонова Т.Н., Фадиенко Г.Р., Варламова Е.Ю., Насонов Е.Л. Почечная недостаточность вследствие интерстициального нефрита при саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2009;12:67-71. [Vasilyev VI, Sedyshev S Kh, Radenska-Lopovok SG, Logvinenko OA, Simonova MV, Aleksandrova EN, Safonova TN, Fadiyenko GR, Varlamova E Yu, Nasonov EL. Renal failure due to interstitial nephritis in sarcoidosis. *Ter. Arkhiv.* 2009;12:67-71. (In Russ.)].
40. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Гайдук И.В. Трудный путь к диагнозу саркоидоза. *Терапевтический архив.* 2006;6(78):91-94. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Gaiduk IV. Trudnyi put' k diagnozu sarkoidoza. *Ter. Arkhiv.* 2006;6 (78):91-94. (In Russ.)].
41. *Sarcoidosis.* Edited by RP Baughman. Taylor&Francis. 2006:1-813.
42. Седышев С.Х., Митриков Б.В., Раденска-Лоповок С.Г. Биопсия околоушной слюнной железы в диагностике саркоидоза. *Научно-практическая ревматология.* 2010;2:48-51. [Sedyshev SK, Mitrikov BV, Radenska-Lopovok SG. Parotid gland biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. *Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):48-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1416>
43. Saldana MJ, Patchefsky AS, Israel HI, Atkinson GW. Pulmonary angitis and granulomatosis: the relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol.* 1977;8:391-409. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(77\)80004-x](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(77)80004-x)
44. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Гайдук И.В. Трудный путь к диагнозу саркоидоза. *Терапевтический архив.* 2006;6(78):91-94.



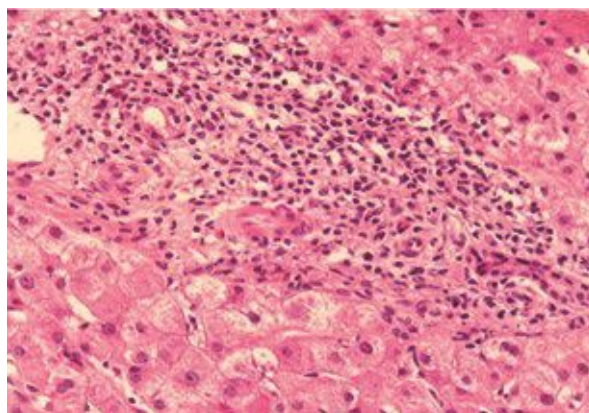
41. Sarcoidosis. Edited by RP Baughman. Taylor&Francis. 2006:1-813.
42. Седышев С.Х., Митриков Б.В., Раденска-Лоповок С.Г. Биопсия околоушной слюнной железы в диагностике саркоидоза. *Научно-практическая ревматология*. 2010;2:48-51. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1416>
43. Васильев В.И., Сокол Е.В., Седышев С.Х., Городецкий В.Р., Александрова Е.Н., Логвиненко О.А., Пальшина С.Г., Родионова Е.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Ковригина А.И., Варламова Е.Ю., Сафонова Т.Н., Боровская А.Б., Гайдук И.В., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Насонов Е.Л. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Терапевтический архив*. 2014;5:62-72. [Vasil'ev VI, Sokol EV, SedyshevSKh, Gorodetskiĭ VR, Aleksandrova EN, Logvinenko OA, Pal'shina SG, Rodionova EB, Radenska-Lopovok SG, Probatova NA, Kokosadze NV, Pavlovskaiia AI, Kovrigina AM, VarlamovaEIu, Safonova TN, Borovskaia AB, Gaĭduk IV, Mukhortova OV, Aslanidi IP, Nasonov EL. Differential diagnosis of rheumatic diseases and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Ter. Arkhiv*. 2014;5:62-72. (In Russ.)]. PMID: 25026804
44. Dekhuizen RS, Smith CC, Kennedy MM, McLay KA, Cockburn JS, Kerr KM. Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Eur Respir J*. 1997;10:246-247. <https://doi.org/1183/09031936.97.10010245>
45. Tauber E, Wojnarowski C, Horcher E, Dekan G, Frischer T. Necrotizing sarcoid granulomatosis in a 14-yr-old female. *Eur Respir J*. 1999;13:703-705. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13370399>
47. Городецкий В.Р., Васильев В.И., Седышев С.Х., Огородникова М.Д., Божьева Л.А., Насонов Е.Л. Первый опыт использования флударабина в лечении пациента с рефрактерным течением гранулематоза Вегенера. *Научно-практическая ревматология*. 2012;2:76-81. [Gorodetsky VR, Vasilyev VI, Sedyshev SK, Ogorodnikova MD, Bozhyeva LA, Nasonov EL. The first experience with fludarabine used to treat a patient with refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):76-80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1277>

Поступила 22.02.17

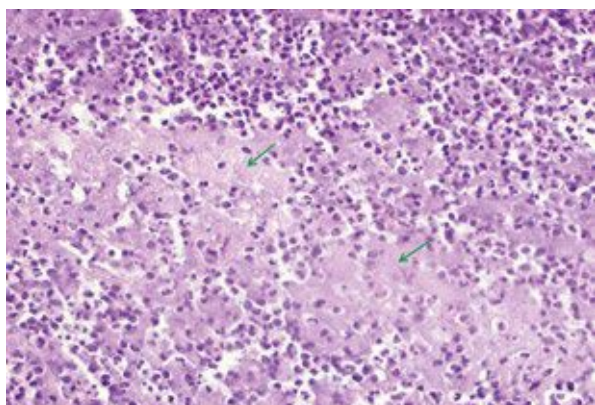
К статье *В.И. Васильева и соавт.* «Некротизирующий саркоидный гранулематоз с клинической картиной рецидивирующего «острого живота». Описание случая и обзор литературы»



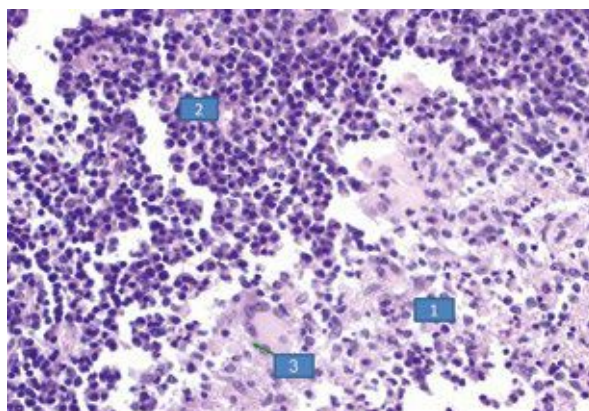
**Рис. 2.** Гигантская многоядерная клетка. Гистологический препарат.  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.



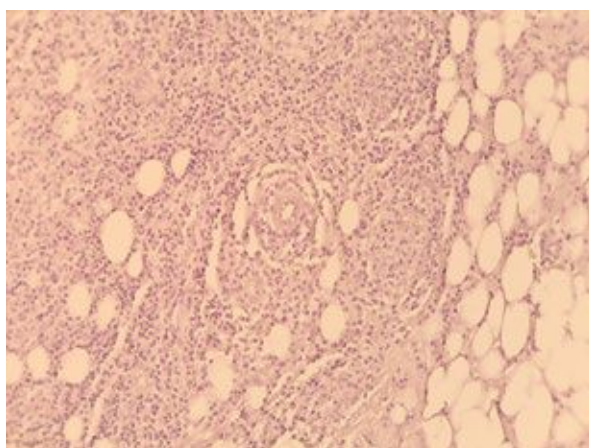
**Рис. 3.** Персистирующий гепатит. Гистологический препарат.  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.



**Рис. 4.** Некротические массы в ЛУ, лейкоцитарная инфильтрация. Гистологический препарат.  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.



**Рис. 5.** Эпителиоидные клетки (1), лимфогистиоцитарные элементы (2) и гигантская многоядерная клетка Пирогова—Лангханса (3). Гистологический препарат.  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.



**Рис. 6.** Продуктивно-деструктивные васкулиты. Гранулематозная реакция. Гистологический препарат.  
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.