

Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакоскопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению

О.В. БЛАГОВА, И.Н. АЛИЕВА, А.В. НЕДОСТУП, А.Н. КАБУРОВА, П.В. СЕНЧИХИН, В.Д. ПАРШИН, Е.А. КОГАН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова, Москва, Россия

Резюме

Цель – представить возможности верификации диагноза, особенности клинической картины туберкулезного перикардита в терапевтической клинике и результаты его лечения.

Материалы и методы. В работе представлено клиническое наблюдение и общий анализ 10 случаев туберкулезного перикардита у больных 31–79 лет (средний возраст $58,0 \pm 15,1$ года), 6 женщин и 4 мужчины. Диагностическая пункция перикарда проведена 2 больным, плевральная пункция – 3. Выполнены торакоскопическая биопсия внутригрудных лимфоузлов и легкого ($n=1$), плевры ($n=1$), биопсия надключичного лимфоузла ($n=1$). Проведены диаскин-тест, исследование мокроты, бронхиального смыва, мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) легких и сердца, онкологический поиск.

Результаты. Представлен пациент 31 года с массивным выпотом в полости перикарда, поражением плевры, артритом левого коленного сустава, у которого результаты исследования выпота в перикарде и мокроты не дали диагноза, туберкулез выявлен лишь при торакоскопической биопсии легкого и внутригрудных лимфоузлов; проведено лечение туберкулостатиками, преднизолоном, выполнена субтотальная перикардэктомия. Среди 10 больных при МСКТ легких изменения отмечены у всех, но лишь в одном случае они были высокоспецифичны. Диаскин-тест положителен в 70%. При исследовании пунктатов, бронхоальвеолярного смыва бактерии Коха (БК) не выявлены; в мокроте при микроскопии и биологической пробе БК обнаружена у 2 больных. Лимфоцитарный характер выпота в перикарде/плевре отмечен в 4 из 5 случаев. При биопсии лимфоузлов и легкого у 2 больных картина гранулематозного воспаления с казеозным некрозом. Перикардит характеризовался преимущественно большим (от 2 см и более) выпотом, признаки констрикции отмечены у 50% пациентов.

Заключение. Туберкулез является одной из частых причин перикардита в московской терапевтической клинике. Наиболее типичны большой лимфоцитарный выпот с фибрином и развитие констрикции. Отрицательные результаты всех лабораторных тестов на туберкулез не исключают диагноза, необходимо применение инвазивной морфологической диагностики, включая торакоскопическую биопсию.

Ключевые слова: экссудативно-констриктивный перикардит, туберкулез, ревматоид Понсэ, торакоскопическая биопсия, туберкулостатическая терапия, кортикостероиды, перикардэктомия.

Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thoracoscopic biopsy as a diagnosis and treatment method

O.V. BLAGOVA, I.N. ALIJEVA, A.V. NEDOSTUP, A.N. KABUROVA, P.V. SENCHIHIN, V.D. PARSHIN, E.A. KOGAN

V.N. Vinogradov Faculty Therapeutic clinic of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The goal is to present the possibilities of diagnosis verification, the features of the clinical picture of tuberculous pericarditis in the therapeutic clinic and the results of its treatment.

Materials and methods. The paper presents clinical observation and a general analysis of 10 cases of tuberculous pericarditis in patients aged 31–79 (mean age 58.0 ± 15.1 years), 6 women and 4 men. Diagnostic puncture pericardium was performed on two patients, pleural puncture – on three. Thoracoscopic biopsy of hilar lymph nodes and lung ($n=1$), pleura ($n=1$), supraclavicular lymph node biopsy ($n=1$). Dyskin test was carried out, as well as sputum examination, multispiral computed tomography, oncological search.

Results. A 31-year-old patient with a massive effusion in the pericardial cavity, pleural lesion, arthritis of the left knee joint, whose results of the pericardial effusion and sputum were not diagnosed, tuberculosis was detected only with thoracoscopic biopsy of the lung and intrathoracic lymph nodes; the treatment via prednisolone and subtotal pericardectomy was performed. Among 10 patients with MSCT of the lung, changes were noted in general, but in only one case they were highly specific. Diaskin test is positive in 70%. In the study of punctata, bronchoalveolar flushing, Koch bacteria were not detected; at sputum in microscopy and biological sample BC was detected in two patients. The lymphocytic character of effusion in the pericardium / pleura is noted in 4 out of 5 cases. At a biopsy of lymphonoduses and a lung at 2 patients the picture of a granulomatous inflammation with a caseous necrosis. Pericarditis was predominantly large (from 2 cm and more) effusion, signs of constriction were noted in 50% of patients.

Conclusion. Tuberculosis is one of the frequent causes of pericarditis in the Moscow therapeutic clinic.

The most lymphocytic effusion with fibrin and the development of constriction. The negative results of all laboratory tests for tuberculosis do not exclude a diagnosis, It is necessary to use invasive morphological diagnostics, including thoracoscopic biopsy.

Keywords: exudative-constrictive pericarditis, tuberculosis, rheumatoid Ponce, thoracoscopic biopsy, tuberculostatic therapy, corticosteroids, pericardectomy.

АД – артериальное давление
АЛТ – аланин-трансаминаза
АНФ – антинуклеарный фактор

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АСТ – аспартат-трансаминаза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО – конечный систолический объем
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
МА – мерцательная аритмия
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЖП – межжелудочковая перегородка
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОР – отношение рисков
п/зр. – поле зрения

ПЦР – полимеразно-цепная реакция
РФ – ревматоидный фактор
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
СРБ – С-реактивный белок
ЕНА-профиль – экстрагируемый ядерный антиген

Перикардит (собственно перикардит, а также выпоты в полости перикарда невоспалительного характера, природа которых часто не ясна) остается одной из самых больших диагностических проблем в кардиологии. Устоявшееся в середине XX века представление о триаде наиболее частых его причин (ревматизм, туберкулез, уремия) в значительной степени утратило актуальность: современный перикардит существенно изменил свою этиологию. По данным авторов последних европейских рекомендаций по диагностике и лечению перикардитов 2015 г., до половины всех случаев рассматриваются как идиопатические [1].

Вместе с тем применение инвазивных методов диагностики (включая перикардиоскопию и биопсию перикарда) дает несравнимо больший процент установленных нозологических диагнозов: В. Maisch (Марбург) и А. Ristić (Белград) и соавт. диагностировали определенную причину/форму перикардита практически у всех 259 больных и на основании этих результатов совершенно справедливо утверждают, что диагноз «идиопатического» перикардита не должен существовать [2]. Однако достижение этой цели возможно лишь при использовании морфологической диагностики, которая пока не получила широкого распространения. Имеются единичные сообщения российских авторов о применении перикардиоскопии с биопсией, по результатам которой наиболее часто выявлялись опухолевый и гнойный перикардиты [3]. Вероятно, это обусловлено хирургическим профилем нижегородского стационара.

В упомянутом марбургском регистре перикардитов, одном из самых крупных в Европе, наиболее часто встречались так называемые аутореактивный (лимфоцитарный), вирусный перикардиты и перикардит при злокачественных опухолях; частота всех бактериальных форм, включая туберкулезный, составила лишь 2% [2]. Столь же редкой является туберкулезная этиология у европейских пациентов с констриктивными формами перикардита (около 3–6% [1]). Однако частота туберкулезного перикардита

очень сильно отличается в зависимости от общей распространенности туберкулеза в регионе, а также у особых категорий больных (например, ВИЧ-инфицированных). Так, среди пациентов с констриктивным перикардитом южноафриканского госпиталя Гроуте Схюр достоверный туберкулез диагностирован у 29,8% больных, предполагаемый – еще у 61,2% [4].

Аналогичная российская статистика представлена недавно А.А. Деминим и В.П. Дробышевой: среди 200 пациентов с перикардитом туберкулез диагностирован в 7%, развитие констрикции является типичным осложнением (30–50%) [5]. С другой стороны, фтизиатрами перикардит рассматривается как частое проявление внелегочного туберкулеза, однако работы по обобщению опыта его диагностики и лечения немногочисленны [6]. Ряд регионов России эндемичен по туберкулезу, хотя и в центральных областях заболеваемость остается высокой. Российскими патоморфологами детально разработаны представления о механизмах вовлечения перикарда в туберкулезный процесс при различных его формах: наряду с непосредственным специфическим поражением (бугорчаткой перикарда) развивается и реактивное воспаление серозных оболочек. Вероятно, диагностика последнего сложнее, поскольку полисерозит может выходить на первый план в клинической картине болезни.

В данной статье мы представим случай крайне непростой диагностики и лечения туберкулезного перикардита в отсутствие ярких проявлений легочного туберкулеза, особенностью которого явилось также развитие паратуберкулезного артрита, и обсудим собственный опыт диагностики туберкулезных перикардитов в терапевтической клинике.

Цель – представить возможности верификации диагноза, особенности клинической картины туберкулезного перикардита в терапевтической клинике и результаты его лечения.

Клиническое наблюдение

Больной Г., 31 года, поступил в ФТК 05.12.2016 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение толерантности к нагрузкам, эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения преимущественно в утренние часы, периодически возникающие прокалывающие боли в области сердца без четкой связи с нагрузками, боли и ограниченность движения в левом коленном суставе, кашель с отделением небольшого количества светлой мокроты по утрам.

Контактная информация:

Благова Ольга Владимировна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та, <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>; тел.: 8(916)834-91-69; e-mail: blagovao@mail.ru

Сведения об авторах:

Алиева Индира Нуховна – врач-кардиолог отд-ния кардиологии факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова, аспирант каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та

Недоступ Александр Викторович – д.м.н., проф., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та, <https://orcid.org/0000-0002-5426-3151>

Кабурова Анастасия Николаевна – клинический ординатор каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та

Сенчихин Павел Владимирович – к.м.н., зав. отд-нием терапии туберкулеза легких №2 НИИ фтизиопульмонологии, доцент каф. фтизиопульмонологии лечебного фак-та

Паршин Владимир Дмитриевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. отд-нием торакальной хирургии факультетской хирургической клиники

Коган Евгения Александровна – д.м.н., проф., проф. каф. патологической анатомии лечебного фак-та

Из анамнеза: считал себя практически здоровым, жил и работал в Москве, физические нагрузки переносил хорошо. С мая 2016 г. отметил появление субфебрильной температуры, сухого кашля, слабости, ломоты в мышцах. Принимал амоксиклав с некоторым эффектом. При рентгенографии выявлено расширение границ сердца, при эхокардиографии (ЭхоКГ) – выпот в полости перикарда (700–800 мл). Госпитализирован в ГКБ №51 с диагнозом «острый экссудативный перикардит». Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 42 мм/ч, однократно отмечено повышение уровня волчаночного антикоагулянта (65,10 ЕД при норме до 1,2 ЕД) при нормальном активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ); антиядерные антитела, антитела к двуспиральной ДНК в норме. При рентгенографии – картина двустороннего гидроторакса. При ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) – 55%, камеры сердца не расширены, экзосвободное пространство по задней стенке левого желудочка (ЛЖ) – до 5 см, по передней стенке – до 2 см. При попытке пункции перикарда получена кровь, дальнейшие попытки безуспешны. В стационаре развились 2 пароксизма мерцательной аритмии (МА).

Серозит расценен как аутоиммунный, назначены преднизолон 15 мг/сут, аспирин 2 г/сут. Самочувствие несколько улучшилось, однако на второй день после выписки отметил повышение температуры тела до 39°C, самостоятельно принял нестероидные противовоспалительные препараты с развитием обморока (аллергическая реакция?). Бригадой СМП зарегистрирован пароксизм МА, госпитализирован в ГКБ №51. Синусовый ритм восстановлен медикаментозно, регистрировался преходящий синдром Фредерика. При холтеровском мониторировании – эпизод МА 26 с. Отмечались субфебрильная лихорадка, лейкоцитоз, увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 36 мг/дл (норма 0–0,8 мг/дл), повышение антител к вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов, аланинаминотрансаминаза (АЛТ) 244 ед/л, аспаргатаминотрансаминаза (АСТ) 59 ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) 518 ед/л, тропонин I отрицательный. Антикardiaльные антитела: антиядерный фактор (АНФ) – нет, антитела к антигенам эндотелия – 1:40, кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры – 1:80, волокон проводящей системы – 1:160. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – лимфоаденопатия средостения. Проконсультирован фтизиатром (диаскин-тест отрицательный, данных за туберкулез нет), ревматологом (данных за диффузное заболевание соединительной ткани нет).

С июня 2016 г. пациента начали беспокоить перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения, физические нагрузки переносил удовлетворительно. С середины августа 2016 г. стал снижать дозу преднизолона на 1 таблетку в 2 нед, полная отмена с середины сентября; 3 сентября развилось предобморочное состояние, при электрокардиографии (ЭКГ) обнаружили усугубление отрицательных зубцов *T* в левых грудных отведениях. При ЭхоКГ от 09.09.2016 г.: ФВ – 57%, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 25 мм рт. ст., жидкость в перикарде у задней стенки ЛЖ – 2,4 см, у верхушки – 1,2 см, содержимое неоднородное. Начал отмечать появление одышки при умеренных нагрузках (ходьба на расстояние 100–200 м), проконсультирован кардиологом (рекомендованы прием ибупрофена 200 мг/сут, омега-3), кардиохирургом (при ЭхоКГ массивный частично организованный выпот с признаками констрикции, предложена перикардэктомия, от которой отказался). По результатам повторной МСКТ (диффузные интерстициальные изменения в легких, лимфоаденопатия средостения, экссудативный перикардит, двусторонний гидроторакс, очаговая

пневмония правого легкого?) проконсультирован в Московском научно-практическом центре по борьбе с туберкулезом, проведены общие анализы крови, мокроты, диаскин-тест, попытка пункции правой плевральной полости (безуспешно), данных за туберкулез не выявлено. В ноябре проконсультирован в клинике им. Е.М. Тареева, вновь направлен к кардиохирургам. С ноября 2016 г. отметил увеличение в объеме левого коленного сустава, ограничение движения. 29.11.2016 проконсультирован в ФТК, направлен в НИИ фтизиопульмонологии (рекомендовано повторное проведение кожных тестов на фоне отмены стероидов, исследование биожидкостей). Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Активные и пассивные движения в суставах и позвоночнике безболезненны. Отечность и гипертермия левого коленного сустава. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Шейные вены не набухшие, парадоксального пульса не выявлено. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не увеличена.

В анализах крови: лейкоциты 5,7 тыс., нейтрофилы 65,9%, лимфоциты 15,0%, эозинофилы 4,6%, тромбоциты 257 тыс., СОЭ 26 мм/ч, фибриноген 5,50 г/л, СРБ 2,8 мг/дл, электрофорез белков в пределах нормы, умеренные признаки холестаза. Тиреотропный гормон (ТТГ) 1,50 мкМЕ/мл. Повышение уровней антимиккардиальных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к экстрагируемому ядерному антигену (антитела ЕНА-профиля), антител к ДНК, кардиолипину, ревматоидному фактору (РФ), генома кардиотропных вирусов, антител к ВИЧ в крови не выявлено. В моче – минимальное количество белка. На ЭКГ (см. рисунок б на цветной вклейке) ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, отрицательные зубцы *T* в I, II, aVL, V₄–V₆, сглаженный зубец *T* в III, V₃. При холтеровском мониторировании (на фоне приема эгилока 75 мг/сут) ЧСС днем 76–117 уд/мин (среднее 90 уд/мин), ночью 66–105 уд/мин (среднее 85 уд/мин), 23 наджелудочковые и 5 желудочковых экстрасистол. При рентгенографии очаговых и инфильтративных изменений в легких нет, корни структурны, границы сердца расширены (см. рисунок а на цветной вклейке).

При МСКТ (см. рисунок г на цветной вклейке) в обоих легких определяются небольшие участки фиброза, немногочисленные плотные очаги размером до 5 мм, а также структуры типа «дерева в почках», более выраженные в правом легком. Жидкости в плевральных полостях нет. Определяются множественные увеличенные лимфоузлы: верхнего средостения до 9 мм, паратрахеальные, бифуркационные, бронхоплевральные размером до 12 мм, некоторые обызвествлены, преперикардальные размером до 9 мм. Листки перикарда диффузно утолщены, в полости перикарда жидкость с максимальной толщиной слоя до 20 мм.

ЭхоКГ: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка 4,0 см, конечный диастолический объем (КДО) 67 мл; конечный систолический объем (КСО) 36 мл, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 0,9–1,0 см, ФВ 45–47%, диффузный гипокинез, мозаичность сокращений различных сегментов. E/A= 1,22. Правый желудочек – 2,6 см, левое предсердие – 52 мл, правое – 45 мл. Нижняя полая вена спадается на вдохе более чем на 50%. СДЛА – 25 мм рт. ст.

В полости перикарда большое количество жидкости (по задней стенке 3,3 см, по боковой на уровне фиброзного

кольца 4,2 см, на уровне ЛЖ 3,3 см, ближе к верхушке до 1,7 см, в области верхушки 1,6 см, по передней стенке 1,8 см, по правому контуру от 3,0 до 1,4 см, спайки и фибринозные наложения (см. рисунок 6 на цветной вклейке). Листки перикарда утолщены и уплотнены (фиброз, кальциноз). Выполнена пункция перикарда по Сельдингеру, получена серозная жидкость, продолжена пассивная аспирация (суммарно удалено около 500 мл). При контрольной ЭхоКГ: ФВ – 53%, уменьшение количества жидкости в полости перикарда до 500–600 мл. Признаков сдавления сердца нет.

Общий анализ перикардальной жидкости: удельный вес 1010, цвет светло-желтый, белок 19,5%, прозрачность неполная, проба Ривальта отрицательная, рН 8,0, билирубин слабopоложительный, глюкозы нет, лейкоциты и эритроциты единичные в поле зрения (п/зр.), клетки мезотелия – незначительное количество, лимфоцитов нет, нейтрофилов нет, атипичные клетки, эозинофилы, бактерии Коха, микрофлора не обнаружены. При цитологическом исследовании в НИИ фтизиопульмонологии: бесструктурные слизевидные массы, единичные макрофаги, других клеток нет. При посеве пунктата роста микрофлоры не получено, полимеразно-цепная реакция (ПЦР) на ДНК кардиотропных вирусов отрицательная, исследование на кислотоустойчивые микроорганизмы и ПЦР на микобактерии туберкулеза (МБТ) отрицательные. Таким образом, скудное количество клеток в пунктате не дало диагностически ценной информации. Диаскин-тест дал отрицательный результат.

За время пребывания в клинике у пациента отмечено появление эпизодов субфебрильной лихорадки, кашля с мокротой, при исследовании которой выявлено: характер гнойно-слизистый, лейкоциты 30–40 в п/зр., эритроциты 6–8 в п/зр., макрофаги умеренное количество, атипичные клетки не найдены, эозинофилы 3–6 в п/зр., бактерии Коха не найдены. При бактериологическом анализе мокроты получен рост *Streptococcus oralis* 10⁷, *Haemophilus parainfluenzae* (Blac-) 10⁶, *Neisseria flavescens* 10⁵; исследование на кислотоустойчивые микроорганизмы отрицательно. Проведена терапия цефтриаксоном, температура тела нормализовалась, кашель уменьшился.

Выполнена также пункция левого коленного сустава: белок 25,5%, проба Ривальта отрицательна, глюкоза 50 мг%, эритроциты 30–100 в п/зр., лейкоциты сплошь в п/зр., бактерии Коха, атипичные клетки не найдены, роста микрофлоры не получено. При рентгенографии коленного сустава (см. рисунок 3 на цветной вклейке) изменений в костных структурах не выявлено, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставная щель не изменена, в просвете верхнего заворота до границы средней и нижней трети бедра определяется жидкость толщиной слоя до 15 мм, выражена неоднородная за счет фибрина синовиальная оболочка толщиной до 2,6 мм, васкуляризация не выявлена. Контуры мышечков бедра и большеберцовой кости неровные за счет эрозивных дефектов кортикального и субкортикального слоя. Проконсультирован ревматологом: синовит коленного сустава неизвестной этиологии (в рамках основного заболевания?), отложения фибрина, степень утолщения (2,6 мм при норме до 3 мм) и васкуляризации (не усилена) синовиальной оболочки не соответствуют воспалительной артропатии. На фоне терапии мовалисом 15 мг/сут боли в суставе несколько уменьшились, воспаление сохранялось. Характер полисерозита оставался неясным – убедительных данных в пользу туберкулеза не получено, эффективность низкой дозы преднизолона оценить сложно (температурные свечи, на некоторое субъективное улучшение), в качестве наиболее вероятных

диагнозов, наряду с туберкулезом, рассматривались лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома), а также саркоидоз (с поражением печени).

С целью верификации диагноза пациент переведен в отделение торакальной хирургии для проведения видеоторакоскопической биопсии внутригрудных лимфоузлов, продолжена медикаментозная терапия верошпироном 25 мг/сут, эгилоком 75 мг/сут, престариумом 2,5 мг/сут. Выполнена видеоторакоскопия справа: при осмотре плевры и легкого выявлены белесоватые бугорки, проведена атипичная резекция верхней доли правого легкого, биопсия лимфоузлов средостения и легкого. При срочном морфологическом исследовании макроскопически фрагмент ткани легкого 7×3 см, плевра содержит мелкие белесоватые очажки размером 0,1 см, на разрезе аналогичного вида узелки 0,2 см, лимфатический узел диаметром 2,0 см, ткань серо-белого цвета, микроскопически хроническое гранулематозное воспаление с наличием крупных участков гиалиноза и некроза. Гранулематозный лимфаденит с участками гиалиноза.

При плановом гистологическом исследовании (см. рисунки д, е, ж на цветной вклейке) в ткани легкого обнаруживаются казеозный бронхит и туберкулезные гранулемы, содержащие очаги казеозного некроза в центре. В ткани лимфатического узла лимфоидная ткань замещена эпителиоидно-клеточными и гигантоклеточными гранулемами саркоидного типа с очагами казеозного некроза в отдельных гранулемах. Заключение: туберкулезное воспаление в легочной ткани и ткани лимфоузла с множественными диссеминатами по легочной ткани, умеренной степени активности. Микропрепараты пересмотрены в ЦНИИ туберкулеза, диагноз подтвержден.

Больной переведен в НИИ фтизиопульмонологии, где получен результат посева мокроты на плотные питательные среды – выявлен рост МБТ (3 КОЕ). При повторном исследовании мокроты (люминисцентная микроскопия, посев на плотные среды) рост МБТ подтвержден. Некоторое повышение активности легочного процесса расценено как следствие хирургического вмешательства. При бронхоскопии патологии трахеобронхиального дерева не выявлено. Состояние расценено как генерализованный туберкулез: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом. МБТ (+), IА группа диспансерного наблюдения. Хронический экссудативно-констриктивный перикардит туберкулезной этиологии. С середины января 2017 г. начата туберкулолостатическая терапия изониазидом 1,2 мг, пиперазидом 1,5 мг, рифампицином 0,6 мг с последующей заменой этой комбинации на пиперазид 1,5 мг, этамбутол 1,6 мг, левофлоксацин 0,75 мг, капреомицин 1,0 внутримышечно, циклосерин 0,5 мг в связи с устойчивостью микроорганизмов; при исследовании мокроты от февраля МБТ не выявлены.

Переносил терапию удовлетворительно (однократно развился эпизод нарастания креатинина, мочевой кислоты), отметил полное прекращение кашля, стихание болей и отечности левого коленного сустава. Однако жидкость в полости перикарда сохранялась в прежнем объеме (до 1 л), выявлялись элементы констрикции, отмечено некоторое нарастание одышки и тяжести за грудной, признаков холестаза, появление выпота в плевральных полостях. При исследовании плеврального пунктата – выраженный лимфоцитоз, бактерии Коха не найдены. С середины апреля к лечению добавлен преднизолон 20 мг/сут с постепенным снижением дозы и полной отменой к июню. На этом фоне лихорадка не возобновлялась, количество жидкости в полостях (включая перикард) значительно уменьшилось, однако клиническая картина (отеки, одышка, эффект диуретиков) свидетельствовала о нарастании констрикции. В связи с этим 04.08.2017 г.

в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского успешно выполнена перикардэктомия, после которой самочувствие пациента заметно улучшилось.

Обсуждение

Туберкулезная этиология полисерозита в представленном наблюдении в конечном счете не вызывает сомнений: в ее пользу свидетельствуют результаты морфологического исследования легких и внутригрудных лимфоузлов, получение роста МБТ при повторном посеве мокроты, отчетливый положительный эффект туберкулостатиков в отношении легочного процесса. Однако проведению биопсии предшествовали безуспешные попытки установить этиологию процесса с помощью исследования перикардального пунктата (несмотря на получение достаточного его количества), мокроты, а также пунктата из коленного сустава, в том числе иммунологическими методами (ПЦР).

По всей видимости, поражение перикарда носило неспецифический (паратуберкулезный) характер, при котором возбудитель закономерно отсутствовал в экссудате. Не выявлено даже косвенных признаков паратуберкулезного воспаления – столь типичного преобладания лимфоцитов в пунктате, который оказался беден клетками. Диагностика перикардита затруднялась также проведенным недавно курсом стероидной терапии – на этом фоне отрицательный результат диаскин-теста не мог расцениваться однозначно. На разных этапах обследования диагноз туберкулеза фтизиатрами отвергался, что также можно считать типичным для подобных больных без очевидного поражения легких – лишь в НИИ фтизиопульмонологии наличие туберкулеза рассматривалось как вероятное.

Вместе с тем перикардит не укладывался в картину «банального» инфекционно-иммунного, который в отсутствие специальных методов диагностики нередко расценивают как идиопатический. О необычном характере перикардита говорили его прогрессирующий характер с накоплением большого количества жидкости, признаки полисерозита. Лихорадка в дебюте болезни и в отдельные периоды в последующем могла расцениваться как проявление респираторной инфекции, обострения неспецифического бронхита, что косвенно подтверждалось эффектом цефалоспоринов, но могла иметь отношение и к основному заболеванию. Отсутствовали лабораторные признаки воспаления (нормализовался уровень СРБ). Ключом к постановке диагноза стала инвазивная биопсия, которая первоначально была направлена на лимфоузлы, и лишь в процессе торакоскопии визуально выявленные изменения плевры потребовали забора дополнительного материала (ткани легкого).

Весьма необычным было также развитие артрита, который полностью соответствовал критериям ревматоида Понсэ, названного автором (A. Poncet, 1897) «туберкулезным ревматизмом»; морфологически его характеризуют периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, мукоидное набухание, иногда – гранулемы ашофф-талалаевского типа. Артрит имеет токсико-аллергическую природу: возникает вследствие воздействия туберкулезного токсина, поступающего из очагов хронической инфекции (лимфоузлы, легкие). Развитию синовита способствует неспецифическая респираторная инфекция (имевшаяся в анамнезе у больного). Наряду с чертами ревматического полиартрита, артрит при туберкулезе отличается стойкостью, склонностью к деструкции костной ткани, что сближает его с ревматоидным артритом. Наиболее типично воспаление лучезапястных, межфаланговых, голеностоп-

ных, коленных суставов, исключительно редко поражаются плечевые и тазобедренные суставы.

Ревматоид Понсэ не исчез из клиники внутренних болезней, в англоязычной литературе его описание регулярно встречается под названием «Poncet's disease». Так, в работе из Индии описано 23 больных: у 13 развился олигоартрит, длительность симптомов составляла от 3 дней до 6 лет, эрозии и деформации суставов отсутствовали, реакция Манту оказалась положительна лишь в 81%; симптомы, как и у нашего пациента, полностью разрешились на туберкулостатиках [7]. Основным критерием является неэрозивный, недеформирующий артрит при отсутствии других причин воспалительной артропатии, дополнительным – иные проявления гиперчувствительности к туберкулезному антигену (узловатая эритема, кератоконъюнктивит и пр.). Случаи диагностики ревматоида Понсэ, в том числе ошибочной, недавно проанализированы и отечественными авторами [8].

Еще один важный вопрос, который встает у пациентов с туберкулезной этиологией перикардита – использование, наряду с туберкулостатиками, кортикостероидов. В европейских рекомендациях предполагается рассмотрение вопроса о назначении кортикостероидов у больных без ВИЧ-инфекции (класс IbC [1]). Однако именно ВИЧ-инфицированные больные преимущественно (2/3 из 1400 взрослых пациентов) включались в наиболее крупное исследование, в котором доказана способность кортикостероидов (использованы у половины больных в сочетании с туберкулостатиками и антиретровирусными препаратами) достоверно уменьшать частоту развития констриктивного перикардита (4,4% в сравнении с 7,8% в группе без стероидов, отношение рисков 0,56, $p < 0,05$) и госпитализаций [9]. Преднизолон назначался на 6 нед по следующей схеме: 120 мг – 90 мг – 60 мг – 30 мг – 15 мг – 5 мг/нед.

В другом исследовании у 383 больных с туберкулезным перикардитом (у 143 – констриктивным) лечение преднизолоном проводилось на протяжении 11 нед, наблюдение – в течение 10 лет: преднизолон снижал общую летальность после коррективки по полу и возрасту ($p = 0,044$) и существенно снижал риск смерти от перикардита ($p = 0,004$), а также потребность в перикардиоцентезе при наличии выпота [10]. Попытки использовать колхицин для предотвращения констрикции эффекта пока не имели [11]. Эти данные дают основания использовать кортикостероиды как минимум при резистентном к туберкулостатикам выпоте, хотя отечественные фтизиатры в этом плане несколько более консервативны.

У представленного больного преднизолон, назначенный довольно поздно, подавил продукцию жидкости, но не предотвратил развития констрикции, которая потребовала оперативного лечения.

Особенности диагностики туберкулезного перикардита в терапевтической клинике

Представленное наблюдение далеко не единственный случай туберкулезного перикардита, что дает нам основания проанализировать опыт его диагностики. Всего туберкулезный перикардит диагностирован нами у 10 больных, у одной из которых он сочетался с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии; средний возраст больных составил $58,0 \pm 15,1$ (от 31 до 79) года, соотношение мужчин и женщин – 2:3. Все больные проконсультированы фтизиатром, проведены диаскин-тест, исследование мокроты, бронхиального смыва, МСКТ легких и сердца, онкологический поиск, а также исследования, направленные на верификацию иной природы перикардита.

Из особенностей диагностики и течения следует отметить следующее:

- в 60% случаев выпот был более 10 мм и в 50% – от 20 мм и более; объем выпота являлся первым признаком, который заставлял рассматривать туберкулез в ряду наиболее вероятных причин перикардита; у 3 больных небольшая величина выпота обусловлена развитием констрикции (т.е. мы застали уже стихание экссудативной фазы и организацию фибрина); в одном случае медленное накопление жидкости сопровождалось признаками тампонады, неоднократно выполнялась лечебно-диагностическая пункция перикарда;

- в эндемичных по туберкулезу районах ранее или на момент госпитализации проживали 2 больных, однако туберкулезный анамнез отсутствовал у всех пациентов;

- лихорадка отмечена лишь у половины больных, ночные поты – лишь у двоих; острое начало заболевания описано у 6 пациентов; влажный кашель развился у 3; общевоспалительная активность в крови выявлена у половины больных;

- особенностями перикардального выпота являлись высокая частота обнаружения нитей фибрина (70%) и признаков констрикции (50%), а также значительное утолщение листков перикарда по данным ЭхоКГ и МСКТ (70%);

- диаскин-тест был отрицателен у 2 больных и сомнителен у одной, однако двоим из них ранее проводилась терапия малыми дозами стероидов, что могло сделать тест неинформативным; в остальных случаях диаскин-тест расценен как положительный, что свидетельствовало об инфицированности организма МБТ, но не позволяло судить об активности процесса;

- дальнейшая специфическая диагностика предполагала поиск возможной локализации туберкулезного процесса: при МСКТ легких изменения отмечены у всех (петрификаты в лимфоузлах, лимфоаденопатия, очаги Гона, «фиброз», очаги в легочной ткани, бронхоилит, фиброателектаз), однако лишь в одном случае можно было с большой вероятностью думать о туберкулезе; значительный двусторонний выпот в плевральных полостях выявлен у 3 больных;

- лишь в одном случае выпотному перикардиту сопутствовали явные признаки миокардита (умеренное снижение ФВ, частая правожелудочковая экстрасистолия), который расценен нами как иммунный (изолированное повышение титра антител к антигенам кардиомиоцитов до 1:160); у представленного пациента миокардит также может быть заподозрен на основании изменений ЭКГ и аритмий;

- диагностическая пункция перикарда проведена только 2 больным (в остальных случаях хирурги сочли процедуру небезопасной), плевральная пункция – еще троим; ни в одном случае МБТ методами ПЦР и люминесцентной микроскопии, а также с помощью интерферонового теста не выявлено, однако лимфоцитарный характер серозного экссудата (98–99%) отмечен у всех больных, за исключением представленного выше;

- исследование мокроты проведено 3 больным, еще в 3 случаях выполнялась бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа – бактерия Коха биологическим методом обнаружена у 2 больных (срок ожидания ответа составил 2–3 мес), другими методами (ПЦР, люминесцентная микроскопия) МБТ не выявлены;

- помимо торакаскопической биопсии внутригрудных лимфоузлов и легкого ($n=1$), выполнены биопсия плевры ($n=1$), надключичного лимфоузла ($n=1$); при исследовании лимфоузлов и легкого диагноз туберкулеза полностью подтвержден; в резку утолщенной плевры с формированием панцирного легкого выявлены лишь признаки фибринозного воспаления.

В результате определенный диагноз туберкулезного перикардита поставлен 7 больным, у 3 он рассматривался как высоковероятный. Туберкулолостатическая терапия проводилась 7 больным, в том числе в сочетании с малыми дозами кортикостероидов – 2; один пациент отказался от обследования, в 2 случаях фтизиатры по месту жительства не видели показаний к лечению. Терапия *ex juvantibus* подтвердила диагноз в 3 случаях. Декортикация плевры успешно выполнена одному больному, перикардэктомия – двоим. Средний срок наблюдения составил 6 (3; 20) мес, максимальный – 4 года, летальность – 20% (2 погибшие пациентки); причинами смерти стали сердечная недостаточность и развившийся на фоне туберкулеза рак легкого.

Сопоставляя представленные данные с публикацией отечественных коллег на материале 8 больных [6], отметим очевидное сходство, отражающее общие закономерности процесса – отсутствие возбудителя в перикардальном пунктате, развитие констрикции у 1/4 больных. У 2 же время посев с удаленного перикарда на среды Финна-2 и Левенштейна–Йенсена выявил рост МБТ, устойчивых к препаратам основного ряда, что позволило провести коррекцию противотуберкулезной терапии; эти данные говорят о прямом поражении перикарда, которое не может быть исключено даже при отрицательном результате исследования перикардального пунктата. Заслуживает также внимания использование авторами внутривнутриперикардальных инъекций стрептомицина и тубазида.

Европейскими экспертами даются подробные рекомендации по этапной диагностике туберкулезного перикардита [1]: первым шагом является разносторонняя малоинвазивная диагностика, которая направлена на визуализацию туберкулезного процесса в грудной полости (рентгенография, МСКТ, МРТ), высев возбудителя из мокроты и получение доступного морфологического материала (биопсия подключичных лимфоузлов); при отсутствии доступного материала предлагается использование простой клинической шкалы – лихорадка, ночные поты, потеря массы тела, уровень глобулинов более 40 г/л и лейкоцитов в крови менее 10 тыс. К сожалению, в представленном и многих других случаях большая часть этих признаков отсутствует. Экспертами сообщается о низкой информативности туберкулинового кожного теста.

Вторым необходимым шагом является диагностический перикардиоцентез – однако наш опыт показывает, что возможен он далеко не всегда; еще менее доступной является на сегодня перикардиоскопия с биопсией перикарда (третий этап диагностики). В этой ситуации большое значение приобретает использование всех возможностей получения цитологического и морфологического материала – пункции плевральной полости, биопсии плевры, легких и пр. Наконец, в эндемичных районах в качестве четвертого шага диагностики рассматривается терапия *ex juvantibus*, которая оправдана и в наших условиях. Среди методов исследования перикардального выпота отсутствует оптимальный и единственный: используют посев на жидкие среды, ПЦР, биохимические и иммунологические (γ -интерфероновый) тесты; несомненно, диагностическое значение имеет обнаружение большого количества лимфоцитов.

В последние годы разрабатываются новые методы иммунологической диагностики туберкулеза, которые находят свое применение и в дифференциальной диагностике причин перикардита. В одном из самых крупных исследований такого рода принял участие 151 больной с перикардитом, которому выполнена диагностическая пункция перикарда; наиболее информативным методом у больных с морфологической верифицированным туберкулезом оказался уровень не стимулированного интерферона- γ ≥ 44 пг/мл

(чувствительность 95,7%, специфичность 96,3%), несколько меньшей диагностической значимостью обладал метод количественной ПЦР (Xpert MTB/RIF); применение обеих методик обладало чувствительностью 97,1% и специфичностью 100% [12]. В этом исследовании положительная культура получена при исследовании пунктата в 49% случаев, однако необходимо учитывать особенности контингента больных (эндемичный район, 75% инфицированы ВИЧ). У пациентов с реактивной природой перикардита (в отсутствие возбудителя) диагностическая значимость иммунологических тестов может быть совершенно иной, о чем свидетельствует и наш опыт. Насущно необходимы аналогичные исследования на российской популяции больных с туберкулезным перикардитом, проведенные совместно с кардиологами и фтизиатрами.

Заключение

Туберкулез является одной из нередких причин перикардита в терапевтической клинике, в том числе у жителей Москвы, что требует обязательного специфического обследования всех больных (диаскин-тест, иммунологическая серодиагностика, МСКТ легких, исследование мокроты, пунктатов плевры и перикарда). Наиболее типично

наличие большого выпота, а также констрикции. Поражение легких/внутригрудных лимфоузлов отмечено у всех больных, но в большинстве случаев носило малоспецифичный характер и не могло стать основой для постановки диагноза. Полисерозит (одновременное воспаление плевры и суставов) и лимфоцитарный характер выпота в полостях повышают вероятность диагноза. Одновременное развитие миокардита (иммунного генеза) является существенно более редкой формой паратуберкулезной реакции, чем перикардит. Отрицательные результаты всех лабораторных тестов на туберкулез не исключают диагноза. Решающее значение в постановке диагноза имеет цитологическая и морфологическая диагностика, в том числе агрессивная, применение которой оправдано при неинформативности других методик. Терапия *ex juvantibus* может быть оправдана при отсутствии достоверного диагноза (биопсии, МБТ и положительных иммунологических тестов). На основании имеющихся данных назначение кортикостероидов должно рассматриваться как возможный компонент в лечении туберкулезного перикардита, направленный на подавление секреции экссудата и предотвращение констрикции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristić AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowiak W, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Angel Ferrer J, Arad M, Asteggiano R, Bueno H, Caforio AL, Carerj S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habib G, Kolh P, Lambri-nou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubille F, Ruschitzka F, Sagristà Sauleda J, Sousa-Uva M, Uwe Voigt J, Luis Zamorano J; European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epia-pericardial biopsy – a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):317-28. doi: 10.1007/s10741-013-9382-y
- Айвазян С.А., Медведев А.П., Косоногов А.Я., Сидоров М.А. Опыт применения перикардиоскопии для диагностики и лечения заболеваний перикарда. *Медицинский альманах*. 2011;6:236-7 [Aivazyan SA, Medvedev AP, Kosonogov AY, Sidorov MA. The experience of the usage of pericardioscopy for diagnostics and treatment of diseases of pericardium. *Meditsinskij al'manah*. 2011;6:236-7 (In Russ.)].
- Mutyaba AK, Balkaran S, Cloete R, du Plessis N, Badri M, Brink J, Mayosi BM. Constrictive pericarditis requiring pericardiectomy at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa: causes and perioperative outcomes in the HIV era (1990–2012). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3058-65.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.065
- Дёмин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(1):90-8 [Dyomin AA, Drobysheva VP. Pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(1):90-8 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-90-98
- Асеев А.В., Рясенский Д.С., Платонов Ю.Ф. Направления современной терапии перикардита туберкулезной этиологии. *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2015;3(22):93 [Aseev AV, Ryasenskij DS, Platonov YuF. Directions of modern therapy of pericarditis of tuberculosis etiology. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*. 2015;3(22):93 (In Russ.)].
- Sharma A, Pinto B, Dogra S, Sharma K, Goyal P, Sagar V, Dhir V, Sharma S, Singh S. A case series and review of Poncet's disease, and the utility of current diagnostic criteria. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(10):1010-7. doi: 10.1111/1756-185X.12726
- Протопопов М.С., Ахмеров С.Ф., Абдракипов Р.З., Сухорукова Е.В., Афанасьева М.А. Ревматоид Понсе: диагноз или миф? Два клинических случая и обзор литературы. *Практическая медицина*. 2013;2-1(68):80 [Protopopov MS, Ahmerov SF, Abdrakipov RZ, Suhorukova EV, Afanas'eva MA. Rheumatoid Poncet: a diagnosis or a myth? Two clinical cases and a literature review. *Prakticheskaya medicina*. 2013;2-1(68):80-7 (In Russ.)].
- Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F, Pogue J, Thabane L, Smieja M, Francis V, Joldersma L, Thomas KM, Thomas B, Awotodu AA, Magula NP, Naidoo DP, Damasceno A, Chitsa Banda A, Brown B, Manga P, Kirenga B, Mondo C, Mntla P, Tsitsi JM, Peters F, Essop MR, Russell JB, Hakim J, Matenga J, Barasa AF, Sani MU, Olunuga T, Ogah O, Ansa V, Aje A, Danbauchi S, Ojji D, Yusuf S; IMPI Trial Investigators. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1121-30. doi: 10.1056/NEJMoa1407380
- Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM*. 2004;97(8):525-35.
- Liebenberg JJ, Dold CJ, Olivier LR. A prospective investigation into the effect of colchicine on tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(6):350-5. doi: 10.5830/CVJA-2016-035
- Pandie S, Peter JG, Kerbelker ZS, Meldau R, Theron G, Govender U, Ntsekhe M, Dheda K, Mayosi BM. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous pericarditis compared to adenosine deaminase and unstimulated interferon- γ in a high burden setting: a prospective study. *BMC Med*. 2014;12:101. doi: 10.1186/1741-7015-12-101

Поступила 27.11.2017