

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-12>

Диссеминированная форма мелкоклеточного рака легких в практике врача-пульмонолога

Е. Бородулина, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Яковлева

Самарский государственный медицинский университет
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Сложность диагностики диссеминированных заболеваний легких объясняется наличием сходных неспецифических проявлений при разных этиологиях, патогенезе, морфологии. Пациенты с диссеминированной формой мелкоклеточного рака легких (МРЛ) длительно наблюдаются и лечатся с такими диагнозами, как диссеминированный туберкулез, пневмония, альвеолит. МРЛ характеризуется быстрым ростом, ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием. Приводимое наблюдение демонстрирует объективные трудности дифференциально-диагностического поиска от момента поступления в стационар до заключительного диагноза. Несмотря на широкое распространение высокоинформативных методов обследования пациентов пульмонологического профиля, как визуализирующих, так и лабораторных, дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких вызывает затруднения в практической деятельности врача. Прижизненная верификация легочных диссеминаций не всегда возможна, что создает предпосылки для их дальнейшего всестороннего изучения.

Ключевые слова: пульмонология, онкология, синдром легочной диссеминации, мелкоклеточный рак легких, пневмония, туберкулез, альвеолит.

Для цитирования: Бородулина Е., Яковлева Е. Диссеминированная форма мелкоклеточного рака легких в практике врача-пульмонолога // Врач. – 2019; 30 (4): 65–69. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-12>

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких занимает особое место в практической деятельности пульмонологов, фтизиатров, онкологов и рентгенологов, так как синдром двусторонней диссеминации объединяет большое количество заболеваний, различных с точки зрения этиологии, патогенеза, морфологии, но со схожими клиническими, рентгенологическими и лабораторными данными [1].

Заболевания, проявляющиеся легочной диссеминацией, можно классифицировать на диссеминации инфекционного генеза (туберкулез, ВИЧ-ассоциированные поражения, микозы), кардиогенные диссеминации, интерстициальные заболевания легких и опухолевые поражения [1–3], среди которых – диссеминированная форма мелкоклеточного рака легких (МРЛ), характеризующегося быстрым ростом, ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием [4].

Особенностью бронхиолоальвеолярного МРЛ является стелющийся рост опухоли по межальвеолярным и межлобулярным перегородкам, что приводит к их уплотнению и утолщению, вызывая вентиляционно-перфузионные нарушения, артериальную гипоксемию, прогрессирующую дыхательную недостаточность. Диагностика этой формы патологии легких весьма трудна, больные с диссеминированной формой МРЛ длительное время наблюдаются и лечатся с диагнозами диссеминированного туберкулеза, пневмонии, альвеолита [4, 5].

Одним из наиболее ценных методов дифференциальной диагностики диссеминированных процессов является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения. Данный метод не представляет собой «золотой стандарт» диагностики, но помогает уточнить характер диссеминаций и тип очагов [6–8]. Установить этиологию диссеминированных заболеваний позволяет гистологическая верификация: чрезбронхиальная биопсия, хирургическая биопсия, цитологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [9, 10].

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких и необходимость ее осуществления в практической деятельности демонстрирует приведенное наблюдение. Представление данных проводилось с учетом общепринятых рекомендаций [11].

***Пациент Б.**, 40 лет, житель города, работает монтажником пластиковых окон. Проживает в частном деревянном доме. Не курит. В течение полугода (с августа 2017 г.) замечает появление и усиление одышки при обычной физической нагрузке, снижение массы тела. В связи с ухудшением самочувствия, повышением температуры тела до 38,5°C обратился к участковому терапевту 06.02.2018. Объективно: состояние средней тяжести, в легких везикулярное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 125 в минуту. С предварительным диагнозом «внебольничная двусторонняя пневмония» пациент поступил в экстренном порядке на стационарное лечение в пульмонологическое отделение. Сатурация (SpO₂) по данным пульсоксиметрии – 60%, после проведения оксигенотерапии через кислородную маску – 97%. На рентгенограмме (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены двусторонние интерстициальные изменения легочной ткани во всех отделах; плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон (рис. 1, а).*

В общем анализе крови (ОАК) лейкоцитоз (л. – $9,7 \cdot 10^9/л$); СОЭ – 20 мм/ч. В общем анализе мочи (ОАМ) и биохимическом анализе крови отклонений от референсных величин не выявлено.

Микрореакция на сифилис, результат исследования на ВИЧ, а также на маркеры вирусных гепатитов – отрицательные.

Проведен диагностический минимум для обнаружения диссеминированного туберкулеза легких (подозрение на туберкулез связано с длительным анамнезом, наличием усиливающейся одышки в течение 6 мес, а также с незначительными изменениями в ОАК). Однако данных, подтверждающих туберкулез, не выявлено: анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии – КУМ (3-кратно) отрицательный, кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный) – отрицательная, контакт с больным туберкулезом не установлен. Постановка кожной пробы препаратом Диаскинтест®, представляющим собой рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, проводилась в связи с высокой диагностической эффективностью у пациентов разных возрастных групп [12–14]. По данным фибробронхоскопии (ФБС) с исследованием БАЛЖ выявлен диффузный катаральный эндобронхит I степени активности воспаления, лейкоциты – 10–12 в поле зрения (п.з.), КУМ не обнаружены, атипичных клеток не выявлено. На основании полученных данных (острое начало с высокой температурой тела, выраженной интоксикацией, обилием мелкопузырчатых хрипов при аускультации), поставлен диагноз внебольничной пневмонии.

При поступлении пациенту Б. была назначена стартовая антибактериальная терапия (АБТ): амоксициллин + клавулановая кислота – по 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно и левофлоксацин 500 мг/сут внутривенно капельно. Динамика слабopоложительная. На РГОГК через 2 нед с момента поступления изменения прежние, без положительной динамики. Смена АБТ: амикацин – 500 мг внутримышечно 3 раза в сутки и метронидазол – 500 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки.

Для уточнения диагноза проведена КТ ОГК. Описаны полиморфные очаги с нечеткими контурами по всем легочным полям, склонные к слипанию, на фоне равномерного повышения плотности легочной ткани по типу матового стекла. В S4-сегменте правого легкого – инфильтрат неправильной формы, широким основанием, прилежащий к междолевой плевре. В S6 и S10-сегментах левого легкого – аналогичный инфильтрат с «сухой» полостью деструкции, размером 19×16 мм. Сосудистый рисунок избыточный, прослеживающийся до периферии.

В течение 1 нед проводилась респираторная поддержка (оксигенотерапия среднего потока через кислородную маску) в отделении реанимации и интенсивной терапии пульмонологического отделения, а также патогенетическая и симптоматическая терапия. Отмечено улучшение, переведен в общую палату. Срок лечения составил 22 койко-дня, пациент выписан 28.02.2018 с улучшением: нормализация температуры тела, отсутствие кашля, уменьшение одышки (в покое одышка не беспокоила).

После выписки направлен повторно в противотуберкулезный диспансер (ПТД) к фтизиатру по месту жительства в связи с сохранением характерных изменений на РГ, на основании которой диагноз диссеминированного туберкулеза легких был исключен.

Через 1 мес пациент Б. вновь почувствовал ухудшение: в течение 3–4 дней появилась выраженная слабость, усилилась одышка, вновь отмечен малопродуктивный кашель. Пациент повторно госпитализирован в пульмонологическое отделение в экстренном порядке. При поступлении в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 22–24 в минуту. SpO₂ по данным пульсоксиметрии – 86%, при оксигенотерапии через кислородную маску – 96%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 102 в минуту, АД – 100/70 мм рт. ст. Состояние тяжелое. При обследовании: в ОАК увеличились лейкоцитоз (15,9 · 10⁹/л), СОЭ (28 мм/ч), в биохимическом анализе крови – повышение уровня фибриногена (5,3) и С-реактивный белок (++)). Анализ мокроты (3-кратно): серого цвета, слизистая; бактериальная флора по Граму положительная; лейкоциты – 0–2 в п.з., эпителий – 2–3 в п.з., КУМ не выявлены. При ФБС с исследованием БАЛЖ: диффузный эндобронхит I степени интенсивности воспаления; лейкоциты – единичные в п.з., КУМ не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости: очаговое образование в печени,

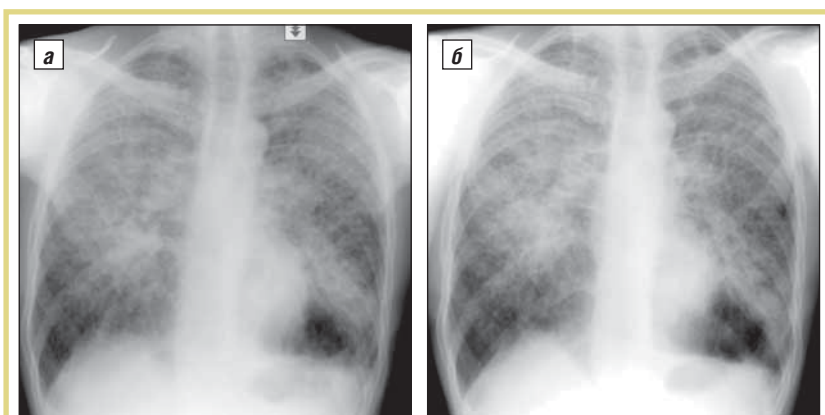


Рис. 1. Рентгенограммы пациента Б.: а – при поступлении в стационар (06.02); б – при повторной госпитализации (03.03)

susp-гемангиома. ЭхоКГ — умеренная легочная гипертензия.

Проведена консультация онколога, данных, подтверждающих рак легких, не выявлено.

На РГ ОГК (от 08.03.2018) выявлены множественные фокусы затемнения очагово-сливного характера во всех отделах легких (см. рис. 1, б).

Дифференциальная диагностика проводилась между диагнозами:

1. Саркоидоз (легочная форма). У большинства пациентов саркоидоз протекает бессимптомно, но в 15–20% случаев возникают слабость, одышка при обычной нагрузке, возможно повышение температуры тела до субфебрильной [15, 16]. Пациента Б. беспокоили одышка и субфебрильная температура. Отмечалась слабopоложительная динамика при назначении системных глюкокортикоидов.

2. Экзогенный аллергический альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит. Диагноз заподозрен в связи с постоянным контактом с пылью (долгое время работал монтажником пластиковых окон и проживал в частном деревянном доме, где высока вероятность наличия аллергенов). В последние годы заболеваемость аллергическими интерстициальными болезнями легких возрастает [17].

3. Идиопатический легочный фиброз. Заподозрен в связи с наличием у пациента таких проявлений, как непрерывное прогрессирование заболевания, нарастающая одышка, малопродуктивный кашель, выраженная общая слабость, утомляемость, снижение массы тела, лихорадка [18].

Поставлен диагноз: интерстициальное заболевание легких неуточненной этиологии. Дыхательная недостаточность III степени. Подозрение на хронический гиперчувствительный пневмонит.

Проводившееся лечение: АБТ, оксигенотерапия (средний поток через кислородную маску); преднизолон 30 мг/сут внутривенно (с 08.03), затем солу-медрол 1000 мг (с 20.03 по 22.03), метипред по 16 таблеток (80 мг) в сутки, симптоматическая терапия. Без положительной динамики.

С учетом результатов проведенного обследования и лечения, а также стабильно тяжелого состояния пациента повторно проведена консультация онколога, поставлен диагноз: опухоль легких, без морфологической верификации. Рекомендовано продолжить симптоматическую терапию.

Динамика состояния пациента отрицательная, в связи с нарастанием дыхательной недостаточности переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на искусственную вентиляцию легких — ИВЛ (08.05). Через 1 сут (09.05) несмотря на проводимую терапию, состо-

яние пациента резко ухудшилось, зафиксирована остановка сердечной деятельности. Проводимые в полном объеме реанимационные мероприятия оказались неэффективны. Констатирована смерть больного.

На вскрытии выявлены интерстициальное заболевание легких, канцероматоз без установления опухоли первичной локализации и хроническое легочное сердце. Осложнение основного диагноза: субмассивная тромбоэмболия легочной артерии и левосторонний гидроторакс. Сопутствующие диагнозы: буллезная эмфизема легких; гемангиома печени.

При гистологическом исследовании верифицирован МРЛ с прорастанием всех долей и метастазами в перибронхиальные, паратрахеальные, парааортальные лимфатические узлы. Смерть больного наступила от МРЛ (IV клиническая группа), прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности и отека легких (рис. 2).

Нейроэндокринные опухоли, к которым относится МРЛ, образуют редкую гетерогенную группу. В литературе продолжают споры о клинико-морфологических характеристиках и особенностях биологического поведения этих опухолей [4]. МРЛ выделяется в отдельную подгруппу, так как отличается от других гистологических типов рака легкого по клиническому течению и ответу на химиотерапию: для него характерны быстрая манифестация и раннее метастазирование, частые рецидивы даже при хорошем ответе на лечение [4, 5].

Клиническая картина диссеминированной формы МРЛ неспецифична. Первой и основной жалобой пациента является нарастающая одышка; физикальные методы обследования малоинформативны, на рентгенограммах — синдром легочной диссеминации [4, 5]. В рассмотренном клиническом случае при выявлении

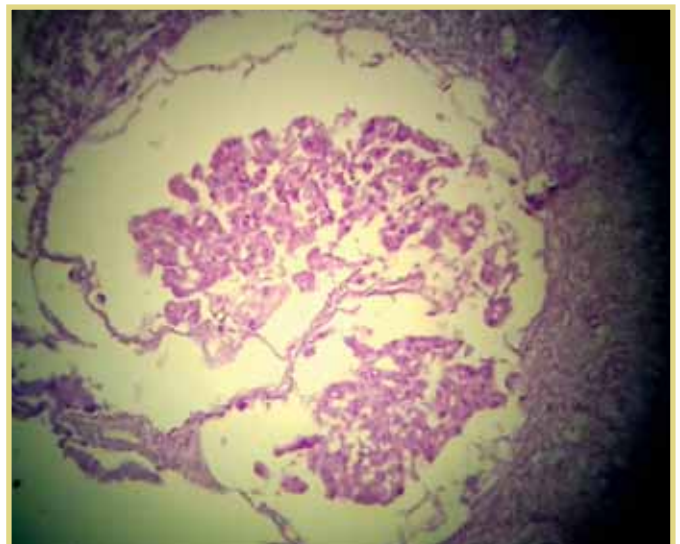


Рис. 2. То же наблюдение. Микропрепарат легкого (МЛР)

диссеминации легочной ткани врач провел тщательный сбор анамнеза, исключил инфекционную природу поражений (туберкулез, ВИЧ-ассоциированные диссеминации) и заболевания с потенциально устранимым этиологическим фактором (экзогенные аллергические альвеолиты, пневмокониозы). Рентгенологически для интерстициальных заболеваний легких характерны усиление и деформация легочного рисунка, появление дополнительных элементов вследствие вовлечения сосудов легких. При высокой активности альвеолита возможно появление множественных очаговых теней, имеющих тенденцию к слиянию и формирующих типичную картину «матового стекла» [18, 19]. КТ органов грудной клетки не позволила установить нозологию.

Единственной возможностью, на наш взгляд, было проведение морфологического исследования биоптатов легочной ткани на начальном этапе дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких, что в данном случае было невозможно из-за тяжести состояния пациента.

Таким образом, несмотря на широкое распространение высокоинформативных методов обследования пациентов пульмонологического профиля, как визуализирующих, так и лабораторных, диссеминированные процессы до сих пор остаются в категории трудных диагнозов и имеют сходные неспецифические клинические проявления. Прижизненная верификация легочных диссеминаций не всегда возможна, что создает предпосылки для их дальнейшего всестороннего изучения. Успешным итогом дифференциальной диагностики легочных диссеминаций следует считать четко обозначенную нозологическую единицу, определяющую долгосрочную тактику лечения.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ СО «СГБ №4» (г. Самара) Виктор Н.Н., а также заместителю главного врача по медицинской части Поваляевой Л.В. и заведующей пульмонологическим отделением №2 Нуйкиной Н.В. за оказанное содействие при проведении данной работы.

Литература/Reference

1. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Ландфанг С.В. и др. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких // Клиническая медицина. – 2013; 91 (7): 22–4 [Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P., Landfang S.V. et al. Difficulties of diagnostics in patients with disseminated processes in lungs // Klinicheskaya medicina. – 2013; 91 (7): 22–4 (in Russ.)].
2. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С. и др. Причина смерти – коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Пульмонология. – 2015; 25 (4): 461–4 [Borodulin B.E., Borodulina E.A., Vdoushkina E.S. et al. HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death? // Pul'monologiya. – 2015; 25 (4): 461–4 (in Russ.)]. DOI.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-461-464.

3. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты // Наука и инновации в медицине. – 2017; 2 (6): 39–44 [Borodulina E.A., Yakovleva E.V. Disseminated pulmonary tuberculosis: actual problems // Science & Innovations in Medicine. – 2017; 2 (6): 39–44 (in Russ.)].
4. Хакимова Г.Г., Титова Т.А., Кузьминов А.Е. и др. Казуистический случай лечения диссеминированного мелкоклеточного рака легких // Фарматека. – 2017; 8: 19–20 [Hakimova G.G., Titova T.A., Kuzminov A.E. et al. Cashuistic case of treatment of dissemned small-cell lung cancer // Farmateka. – 2017; 8: 19–20 (in Russ.)].
5. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого / М.: Фармарус Принт Медиа, 2013; 236–64 [Bychkov M.B. Melkokletochnyj rak legkogo / M.: Farmarus Print Media, 2013; 236–64 (in Russ.)].
6. Мурсалова Г.Х. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике диссеминированного туберкулеза легких и фиброзирующих альвеолитов // Туберкулез и болезни легких. – 2007; 84 (5): 36–9 [Mursalova G.H. Komp'yuternaya tomografiya v differencial'noj diagnostike dissemirowannogo tuberkuleza legkih i fibroziruyushchih al'veolitov // Tuberkulez i bolezni legkih. – 2007; 84 (5): 36–9 (in Russ.)].
7. Амансахедов Р.Б., Лимарова И.В., Перфильев А.В. и др. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2016; 97 (2): 22–3 [Amanshedov R.B., Limarova I.V., Perfiliev A.V. et al. Comparative analysis of the semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenous allergic alveolitis in accordance with the data of computed tomography // J. Radiol. Nuclear Med. – 2016; 97 (2): 79–84 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-2-79-84>.
8. Кизименко Н.Н., Литвиненко Е.А., Пигарев В.Н. и др. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких с использованием специального метода КТ-сканирования // Мед. визуализация. – 2013; 3: 32–4 [Kizimenko N.N., Litvinenko E.A., Pigarev V.N. et al. Differential Diagnostics of Disseminated Processes in Lungs Using a Special Method of CT-scanning // Medicinskaya vizualizaciya. – 2013; 3: 32–4 (in Russ.)].
9. Козлова Н.В., Журавлев В.Ю., Голубева И.В. и др. Диссеминированный туберкулез легких в терапевтической практике // Пермский мед. журн. – 2009; 26 (6): 17–9 [Kozlova N.V., Zhuravlyov V.Yu., Golubeva I.V., et al. Disseminated pulmonary tuberculosis in therapeutic practice // Permskij medicinskij zhurnal. – 2009; 26 (6): 17–9 (in Russ.)].
10. Литвиненко Е.А., Кизименко Н.Н., Болотова Е.В. Повышение качества диагностики интерстициальных заболеваний легких // Фундаментальные исследования. – 2014; 4 (1): 9–12 [Litvinenko E.A., Kizimenko N.N., Bolotova E.V. The improvement of diagnostics of interstitial pulmonary diseases // Fundamental Research. – 2014; 4 (1): 9–12 (in Russ.)].
11. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях / М.: Практическая медицина, 2011; 39 [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Vizualizaciya dannyh v prezentacijah, otchetah i issledovaniyah / M.: Prakticheskaya medicina, 2011; 39 (in Russ.)].
12. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011; 10: 16–22 [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia // Voprosy sovremennoy pediatrii. – 2011; 10: 16–22 (in Russ.)].
13. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // Eur. Resp. J. – 2013; 42 (S57): 1995.
14. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н. и др. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.Ру. – 2012; 8 (76): 27–9 [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N. et al. Tuberculosis Screening in Children Today: Important Issues // Doctor.Ru. – 2012; 8 (76): 27–9 (in Russ.)].
15. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем // Практическая пульмонология. – 2018; 1: 63–6 [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Sarcoidosis: What We Know and What We Can // Practical Pulmonology. – 2018; 1: 63–6 (in Russ.)].
16. Визель А.А., Булашова О.О., Амиров Н.Б. и др. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях // Пульмонология. – 2003; 3: 74–9 [Vizel A.A., Bulashova O.O., Amirov N.B. et al. Integral'naya model' diagnostiki i nablyudeniya bol'nyh sarkoidozom v sovremennyh usloviyah // Pul'monologiya. – 2003; 3: 74–9 (in Russ.)].

17. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // Рус. мед. журн. – 2007; 6: 12–4 [Avdeev S.N., Avdeeva O.E., Chuchalin A.G. Ehkzogennyj allergicheskij al'veolit // Russkij medicinskij zhurnal. – 2007; 6: 12–4 (in Russ.)].

18. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз // Пульмонология. – 2015; 25 (5): 600–12 [Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis // Russian Pulmonology. – 2015; 25 (5): 600–12 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612.

19. Мухин Н.А. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / М.: Литтера, 2007; с. 390–422 [Muhin N.A. Interstitial'nye bolezni legkih: prakticheskoe rukovodstvo / M.: Littera, 2007; p. 390–422 (in Russ.)].

DISSEMINATED SMALL-CELL LUNG CANCER IN A PULMONOLOGIST'S PRACTICE

Professor E. Borodulina, MD; E. Yakovleva

Samara State Medical University

Difficulties in diagnosing disseminated lung diseases are explained by the presence of similar nonspecific manifestations in different etiologies, pathogenesis, and morphology. Patients with disseminated small-cell lung cancer (SCLC) are long followed up and treated if they are diagnosed as having disseminated tuberculosis, pneumonia, and alveolitis. SCLC is characterized by rapid progression, early lymphogenic and hematogenous metastatic spread. The given case demonstrates objective difficulties in a differential diagnostic search from the moment of hospital admission to the final diagnosis. Despite the widespread use of highly informative (both visualization and laboratory) methods for examining patients with pulmonary diseases, the differential diagnosis of disseminated lung processes leads to problems in a physician's practice. Lifetime verification of pulmonary disseminations is not always possible, which creates prerequisites for their further comprehensive study.

Key words: *pulmonology, oncology, pulmonary dissemination syndrome, small-cell lung cancer, pneumonia, tuberculosis, alveolitis.*

For citation: *Borodulina E., Yakovleva E. Disseminated small-cell lung cancer in a pulmonologist's practice // Vrach. – 2019; 30 (4): 65–69. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-12>*