

Некротизирующий саркоидный гранулематоз – поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Трудный для диагностики клинический случай

Е.А. Галушко¹, Е.В. Пожидаев¹, С.Г. Раденска-Лоповок², А.В. Гордеев¹, М.В. Шалыгина¹, А.В. Алексеева¹, М.А. Седельникова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Галушко Елена Андреевна, egalushko@mail.ru
Contacts: Elena Galushko, egalushko@mail.ru

Поступила 25.04.2023
Принята 18.09.2023

Целью данной статьи была попытка ответить на вопрос: некротизирующий саркоидный гранулематоз – это поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Чтобы лучше разобраться в обозначенной теме, в рамках описания клинического случая была проведена дифференциальная диагностика ряда гранулематозных болезней с васкулитом. Основной акцент был сделан на точную интерпретацию патоморфологических особенностей в каждом отдельном случае.

Ключевые слова: некротизирующий саркоидный гранулематоз, узловая форма саркоидоза, ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом

Для цитирования: Галушко ЕА, Пожидаев ЕВ, Раденска-Лоповок СГ, Гордеев АВ, Шалыгина МВ, Алексеева АВ, Седельникова МА. Некротизирующий саркоидный гранулематоз – поздняя стадия саркоидоза или самостоятельное заболевание? Трудный для диагностики клинический случай. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):624–630.

NECROTIC SARCOID GRANULOMATOSIS – A LATE STAGE OF NODULAR SARCOIDOSIS OR AN INDEPENDENT DISEASE? ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Elena A. Galushko¹, Egor V. Pozhidaev¹, Stefka G. Radenska-Lopovok², Andrey V. Gordeev¹, Maria V. Shaligina¹, Anna V. Alekseeva¹, Maria A. Sedelnikova¹

The aim of this article was an attempt to answer the question: is necrotizing sarcoid granulomatosis a late stage of nodular sarcoidosis or an independent disease? In order to better understand the designated topic, as part of the description of the clinical case, a differential diagnosis of a number of granulomatous diseases with vasculitis was carried out. The main emphasis was placed on the accurate interpretation of pathomorphological features in each individual case.

Key words: necrotic sarcoid granulomatosis, nodal form of sarcoidosis, rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis

For citation: Galushko EA, Pozhidaev EV, Radenska-Lopovok SG, Gordeev AV, Shaligina MV, Alekseeva AV, Sedelnikova MA. Necrotic sarcoid granulomatosis – a late stage of nodular sarcoidosis or an independent disease? Analysis of a clinical case. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):624–630 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-624-630

Введение

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака – наличия гранулем, определяющих клинико-морфологическую сущность каждой болезни [1].

Принято выделять гранулематозные заболевания инфекционной этиологии (бешенство, вирусный энцефалит, болезнь кошачьих царапин, брюшной тиф, паратифы, иерсиниоз, бруцеллез, туберкулез, токсоплазмоз, лейшманиоз, актиномикоз и т. д.); гранулематозные реакции на профессиональные и экологические воздействия (силикоз, асбестоз, талькоз и т. д.); гранулематозные бо-

лезни, связанные с приемом лекарственных препаратов; гранулематозные заболевания неустановленной этиологии, включая саркоидоз, болезнь Крона, гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона), первичный билиарный цирроз печени, гранулематоз с полиангиитом (ГПА; гранулематоз Вегенера) и т. д. [2].

Одним из редких и особенных представителей группы гранулематозов с васкулитом является некротизирующий саркоидный гранулематоз (НСГ). А.А. Liebow [3] впервые описал данную патологию в 1973 г. Она характеризуется наличием саркоидоподобных гранул, васкулитом и разной степенью некроза ткани в пораженных органах.

Диагностика данного заболевания и проведение адекватной терапии являются непростой задачей для врачей разных специальностей из-за сходства клинических, лабораторных,

инструментальных и морфологических признаков НСГ с другими патологическими состояниями: онкологическими (опухоли легких, метастатическое поражение легких при лимфомах), инфекционными гранулемами (туберкулез и т. д.), гранулематозными заболеваниями с поражением легких (классический саркоидоз, узловая форма саркоидоза (УС), ревматоидный артрит (РА) с узелками), васкулитами с гранулематозным компонентом (классический ГПА и т. п. [2, 4–21].

В связи с тем, что на данный момент единственным методом верификации диагноза НСГ является морфологическое исследование биоптатов пораженных тканей и органов, крайне важно знать особенности гистологических признаков гранулемы при данном заболевании. Во всех случаях выявляются саркоидноподобные гранулемы с различным типом распределения: паренхиматозные, массоподобные, перибронхиальные, плевральные. Характерно наличие инфарктоподобного некроза. В 70,17% случаев он бывает обширным, в 21,05% формируются небольшие очаги, обычно в центре гранулемы, в 8,77% случаев некроз отсутствует. Второй морфологической особенностью является васкулит: обычно гранулематозный (84,03%), лимфоплазматический и/или гигантоклеточный и/или гистиоцитарный (11,76%). Отсутствие васкулита встречается крайне редко (1,2%). Также практически всегда в клетках отсутствуют астероидные тельца [2].

В первую очередь НСГ требуется дифференцировать с такими болезнями, как туберкулез, саркоидоз и ГПА. Поэтому понимание гистологических особенностей гранулематозного воспаления при этих заболеваниях может иметь ключевое значение (табл. 1) [2].

Но не стоит забывать и про РА. Типичным гистологическим признаком гранулем (ревматоидных узелков) при РА является обширный фибриноидный некроз, окруженный зоной палисадных эпителиоидных гистиоцитов. Область центрального некроза содержит эндотелиальные клетки и гистиоциты. Внешняя область, как правило, характеризуется наличием грануляционной ткани с воспалительными клетками и значительным стромальным фиброзом. Также могут быть обнаружены очаговый васкулит и редкие гигантские клетки. В целом формируется картина иммунопосредованного гранулематозного процесса. Для РА не характерно развитие васкулита

при образовании гранулем, однако целый ряд клинико-лабораторных и инструментальных проявлений крайне схож с таковыми при НСГ [3]. Также довольно часто при различных формах саркоидоза наблюдается повышение уровня антител к цитруллинированному виментину (АЦВ), что специфично именно для РА [22].

При типичном НСГ наблюдается поражение исключительно легких, однако имеются описания экстрапульмональных изменений, таких как поражение глаз, центральной и периферической нервной систем, селезенки и печени [2, 4–6, 12–14, 16, 17, 19–21, 23]. Результаты лабораторных анализов крови при НСГ неспецифичны, что также создает диагностические трудности [24].

Принимая во внимание все вышесказанное, первоначально НСГ рассматривался как предварительный диагностический термин. Дифференциальный диагноз проводился между некротизирующим васкулитом с саркоидной реакцией и саркоидозом с некрозом гранулем и вовлечением сосудов.

Описание клинического случая

От пациентки было получено информированное согласие на представление ее данных в рамках научного разбора клинического случая.

Больная И., 46 лет, впервые поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль и припухлость мелких суставов кистей, лучезапястных суставов (больше слева), боль в голеностопных суставах, утреннюю скованность до 3 часов, снижение остроты зрения, капли крови в стуле. Направительный диагноз — РА.

Сопутствующие и перенесенные заболевания на момент поступления: болезнь Крона; цереброваскулярная болезнь: состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — разрыв артериовенозной мальформации — в 2011 и 2019 гг.; постинсультная эпилепсия; геморрой (состояние после оперативного вмешательства по поводу тромбоза геморроидальных узлов после 3-х родов в 2014 г.)

Считает себя больной с 1998 г., когда отметила спонтанное появление боли и припухлости коленных суставов, боли в плечевых суставах, «сосискообразную» деформацию пальцев левой кисти, жидкий стул до нескольких раз в день.

Таблица 1. Гистопатологический дифференциальный диагноз некротизирующего саркоидного гранулематоза

Признаки	НСГ	Туберкулез	Саркоидоз	ГПА
Гранулема	Саркоидноподобные (эпителиоидно-клеточные) гранулемы	Множественные сливающиеся некротические гранулемы	Компактные, хорошо сформированные, штампованные, небольшие, не некротизирующие или, что необычно и незначительно, некротизирующиеся гранулемы	Лимфо-лейкоцитарные гранулемы. Многочисленные саркоидные гранулемы отсутствуют
Некроз	Большие участки инфарктоподобного некроза, отсутствие включений в клетках	Казеозный (творожистый) некроз	Отсутствие некрозов в виде больших участков, наличие включений в клетках (тельца Шаумана, тельца Хамазаки – Везенберга)	«Географический» некроз неправильной формы
Васкулит	Гранулематозный васкулит, часто деструктивный	Гранулематозный васкулит встречается редко	Гранулематозный васкулит часто наблюдается при саркоидозе в форме некротических гранулем в интиме и меди, но без сосудистого некроза.	Некротизирующий васкулит с некрозом стенок, полиморфно-клеточным инфильтратом и гигантскими многоядерными клетками

Примечание: НСГ – некротизирующий саркоидный гранулематоз; ГПА – гранулематоз с полиангиитом

За медицинской помощью длительно не обращалась, принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В 2007 г. усилились воспалительные изменения мелких суставов кистей, появились боли и покраснение правого глаза. Результаты лабораторного обследования: гемоглобин — 78 г/л; эритроциты — $4,16 \times 10^{12}$ /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 56 мм/ч; аспартатамино-трансфераза (АСТ) — 236 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 342 Ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) — 467 Ед/л; лактат-дегидрогеназа (ЛДГ) — 352 Ед/л; ревматоидный фактор (РФ) не обнаружен. При колоноскопии выявлен хронический колит с геморрагическим компонентом. Офтальмологом диагностирован эписклерит. Повышение уровня печеночных ферментов расценено как проявление лекарственного гепатита (на фоне приема НПВП). Установлен диагноз: **РА серонегативный**. Получала НПВП, метилпреднизолон 16 мг/сут. (принимала в течение 6 мес.) — с положительным эффектом. Далее постепенно снижала дозу до полной отмены. В ноябре 2007 г. обнаружены IgG антитела к токсоплазме более 200 МЕ/мл. К терапии был добавлен лефлуномид 20 мг в сутки. До 2009 г. на фоне скорректированной терапии, чувствовала себя удовлетворительно.

В 2009 г. — обострение заболевания в виде усиления воспалительных изменений суставов, появления капель крови в стуле. Результаты лабораторного обследования: гемоглобин — 98 г/л; эритроциты — $3,75 \times 10^{12}$ /л; СОЭ — 39 мм/ч; АСТ — 130 Ед/л; АЛТ — 200 Ед/л; С-реактивный белок (СРБ) +; LE-феномен положительный (21 на 1000 Z); РФ — 29,7–60,7 МЕ/мл; обнаружены антитела к цитозольному антигену (LC-1) и антитела к митохондриям (АМА-M2) (промежуточный результат). Колоноскопия: высокая вероятность неспецифического язвенного колита (хроническое воспаление от слабой до умеренной степени, мононуклеарная инфильтрация с наличием эозинофилов и плазматических клеток до подслизистого слоя включительно). Данные морфологического исследования биоптата печени: гидропическая дистрофия гепатоцитов; лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация; соединительная ткань по ходу портальных трактов (активность — 2, фиброз — 3). Клинически у пациентки впервые выявлен синдром Рейно. Установлен диагноз вероятного аутоиммунного гепатита. Повторно назначен метилпреднизолон 16 мг/сут. Лефлуномид был отменен в связи с повышением уровня трансаминаз и частым развитием на фоне его приема герпетической инфекции. С улучшением выписана домой.

В феврале 2010 г. установлен диагноз: **болезнь Крона**, вероятный аутоиммунный гепатит, полиартрит, эписклерит. Терапия: будесонид 9 мг/сут. (метилпреднизолон был отменен); азатиоприн 100 мг/сут. С улучшением выписана домой.

В 2011 г. в процессе амбулаторного наблюдения за пациенткой неоднократно обсуждалась возможность сочетания двух самостоятельных заболеваний: болезни Крона и РА. В июне 2011 г. развилось кровоизлияние в головной мозг (левая височно-теменная область) вследствие разрыва сосудистой мальформации. В августе 2011 г. в нейрохирургическом отделении было проведено микрохирургическое удаление мальформации. В 2019 г. произошел рецидив заболевания после проведенного хирургического вмешательства. Выполнено повторное микрохирургическое удаление мальформации,

сформировавшейся на том же месте. Результаты исследования биоптатов от 2011 г. не сохранились.

В 2012 г. в связи с очередным обострением артрита лучезапястных суставов и мелких суставов кистей азатиоприн был заменен на сульфасалазин 2 г/сут., после чего отмечалось уменьшение суставной симптоматики.

В 2015 г. произошло обострение заболевания и повторная госпитализация. По результатам лабораторного обследования: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 229 Ед/мл; АЦВ — 68 Ед/мл. Сульфасалазин отменен. При назначении метотрексата по 10 мг/нед. подкожно отмечалось развитие рецидивирующей герпетической инфекции, к терапии добавлены НПВП. Улучшения на фоне скорректированной терапии не отмечала.

В 2016 г. при амбулаторном обследовании выявлено повышение уровня АЛТ до 200–300 Ед/л. При фиброэластометрии обнаружен фиброз печени (F2). Метотрексат был отменен.

В 2018 г. — обострение заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): пациентка отмечала частый жидкий стул с примесью крови. Назначен месалазин по 2 г/сут., возобновлен прием метилпреднизолона по 6 мг/сут.

В 2019 г. у мужа пациентки была выявлена туберкулезная инфекция. В связи с контактом проведено обследование (несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания). При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлено полостное образование правого легкого. Выставлен диагноз: очаговый туберкулез легких, осложненный экссудативным плевритом. Микобактерии туберкулеза не обнаружены. Проведена противотуберкулезная терапия. Через полгода проведено повторное обследование, при котором выявлено новое полостное образование левого легкого с толстыми стенками, нечеткими контурами, в связи с чем пациентка переведена в хирургическое отделение. Выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого (заключение после гистологического исследования резецированной ткани: многочисленные сливающиеся между собой эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с обширными зонами некроза, содержащими клеточный детрит. При окраске по методу Циля — Нильсена и проведении PAS-реакции диагноз очагового туберкулеза не подтвержден).

В течение 3 лет проводилась терапия, назначенная в 2018 г. (метилпреднизолон 6 мг/сут., месалазин 2 г/сут.); пациентка находилась в состоянии неполной ремиссии.

КТ ОГК за период с 2019 по 2022 г. больше не проводилась.

Летом 2022 г. — обострение заболевания. Доза метилпреднизолона увеличена до 8 мг/сут., месалазина — до 4 г/сут., без эффекта.

В сентябре 2022 г. была впервые госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью верификации диагноза и коррекции терапии.

При осмотре: воспалительные изменения мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных, голеностопных суставов (число болезненных суставов — 17, число припухших суставов — 8). Оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 70 мм. Ограничение объема движений в левом лучезапястном суставе. Другие органы и системы без видимой патологии.

Несмотря на наличие симметричного артрита голеностопных, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и стоп с характерными для РА рентгенологическими проявлениями (околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, множественные кистовидные просветления), а также высокие уровни РФ (167 МЕ/мл), АЦЦП (60 Ед/мл), АЦВ (173 Ед/мл), диагноз РА, который был установлен в 2007 г., требовал уточнения.

Обращало на себя внимание довольно нетипичное течение РА: дебют с крупных суставов, в первую очередь нижних конечностей, крайне слабое рентгенологическое прогрессирование (рис. 1) и отсутствие эрозий при длительности заболевания более 15 лет. Помимо этого, поражение кишечника, которое было расценено ранее как болезнь Крона по данным представленной документации, характеризовалось нетипичной гистологической картиной (вовлечение только толстого кишечника до подслизистого слоя). Принималось во внимание наличие в анамнезе гранулематозного поражения легких (первоначально расцененного как туберкулез), а также нетипичное течение артериовенозной мальформации головного мозга, характеризующееся повторным рецидивированием после нейрохирургического вмешательства в том же самом месте. Все вышеперечисленное вызывало дискуссионные вопросы и требовало пересмотра доступного биопсионного материала с целью верификации диагноза.

В стационаре по результатам пересмотра биопсийного материала легкого патоморфологом были выявлены признаки НСГ (определялись обширные поля склероза, инфильтрированные лимфоцитами и гистиоцитами, солитарные эпителиоидноклеточные гранулемы с большим количеством гигантских многоядерных клеток, большие фокусы фибриноидного некроза с демаркационным воспалением, деструктивный васкулит). Наличие деструктивного васкулита позволяло усомниться в диагнозе и проводимой терапии. Гранулемы, конечно, могут появляться и при РА (ревматоидные узелки), в том числе с внутрилегочной локализацией и «вторичным» васкулитом, однако некроз в них, если и возникает, то, как правило, необширный. По данным литературы, при НСГ практически всегда развивается васкулит, который с большей вероятностью также является вторичным. Кроме того, в пользу саркоидной природы заболевания в целом можно отнести изменения в костях, обнаруженные при рентгенографии кистей и стоп и КТ правой кисти (множественные крупные кисты, локализация которых в большинстве случаев характерна именно для саркоидоза (рис. 1, 2).

Помимо этого, по данным КТ ОГК у пациентки обнаружены единичные узловые образования в легких, расположенные субплеврально, что довольно патогномично для НСГ и может встречаться при саркоидозе (рис. 3).

При васкулитах (таких как ГПА и др.) наблюдаются преимущественно множественные узлы, которые крайне редко располагаются на периферии легких. Кроме того, по результатам лабораторных анализов крови при ГПА и других васкулитах, АНЦА-ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), обычно отмечается повышение уровня АНЦА в крови, чего не было зафиксировано у данной пациентки (АНЦА к миелопероксидазе — 1,4 Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл; АНЦА к протеиназе — 32,6 Ед/мл при норме 0–10 Ед/мл). Высокий уровень АЦВ, как указывалось выше, сам по себе может быть характерен, помимо РА, для различных форм саркоидоза.

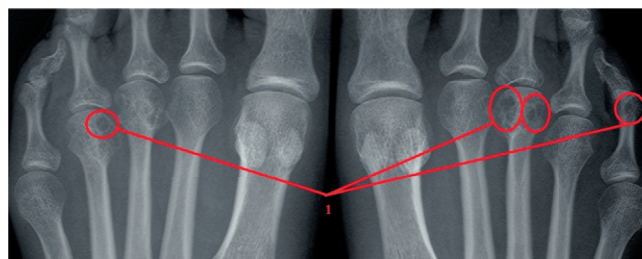


Рис. 1. Рентгенография кистей и стоп: 1 – крупные множественные кистовидные просветления



Рис. 2. Компьютерная томография правой кисти: 2 – единичные эрозии, крупные множественные кистовидные просветления

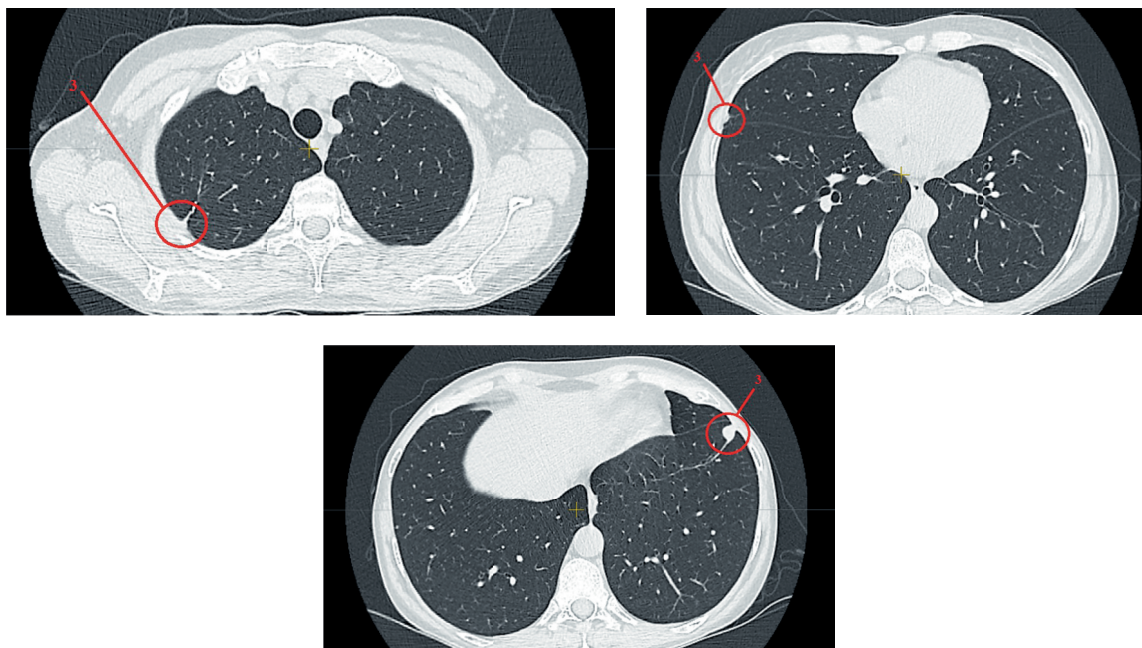


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: единичные субплевральные узловые образования

Он встречается также при туберкулезе (который был исключен по данным биопсии), но в то же время не характерен для васкулитов. Эписклерит, дактилиты в анамнезе, артрит, в первую очередь голеностопных и коленных суставов, являются типичными проявлениями саркоидоза. Для окончательной верификации диагноза требовался пересмотр архивных биопсийных материалов легких кишечника, сосудов головного мозга и печени.

В рамках текущей госпитализации, принимая во внимание вышесказанное, а также на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. пациентке был установлен диагноз: РА серопозитивный, развернутая клиническая стадия, высокая активность (DAS28 (Disease Activity Score 28) = 5,88), с внесуставными проявлениями (синдром Рейно – по данным капилляроскопии, эписклерит в анамнезе), эрозивный, рентгенологическая стадия 2 по Штейнбрökerу, АЦЦП+, функциональный класс 2. Принимая во внимание клинику в дебюте заболевания (поражение коленных суставов, дактилиты), нетипичную картину поражения ЖКТ, морфологическую картину в биоптатах легкого, в качестве сопутствующего был установлен диагноз **неуточненного саркоидоза**. Учитывая недостаточный эффект базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, вероятное наличие саркоидоподобного заболевания, врачебной комиссией было принято решение начать пациентке терапию цертолизумабом пэголом (ЦЗП) по 400 мг 1 раз в месяц подкожно. Выбор препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) был продиктован высокой вероятностью наличия у пациентки РА и/или поздней стадии саркоидоза с вторичным васкулитом, который трактовался как НСГ. Противопоказаний к применению ЦЗП выявлено не было. После первого его введения в ходе госпитализации отмечалась удовлетворительная переносимость терапии, без нежелательных явлений. Наблюдалось уменьшение воспа-

лительных изменений суставов и снижение уровня СРБ с 22 до 14 мг/л. 28.09.2022 была выписана с улучшением.

После выписки продолжала лечение ЦЗП по месту жительства по той же схеме. Отмечала отсутствие кишечной симптоматики, значительное уменьшение артралгий. При контрольном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2022 г. отмечалась положительная динамика, в связи с чем терапию ЦЗП было решено продолжить. В этом же месяце патоморфологу были представлены архивные биопсийные материалы кишечника, печени и сосудов головного мозга больной (от 2019 г.), после изучения которых специалист дал заключение о высокой вероятности саркоидной природы патологических изменений в исследуемых тканях (обнаружена гранулема в печени, вероятнее, саркоидной природы в поздней стадии развития). Биопсия белого вещества головного мозга была малоинформативна, учитывая малый объем гистологического материала.

Обсуждение

Продemonстрированное выше клиническое наблюдение НСГ представляется уникальным с точки зрения обсуждения экстрапульмональных, клинических, рентгенологических, лабораторных и морфологических проявлений, а также, крайне интересным как для исследования природы НСГ, так и для ответа на вопрос: васкулит ли это с гранулематозом и некрозом либо некротизирующий гранулематоз с вторичным васкулитом? Ответ, по всей видимости, может быть получен при тщательной и корректной интерпретации данных морфологического исследования соответствующих материалов.

Гистологическим признаком саркоидоза является наличие компактных, эпителиоидных, некротизирующих гранул с различной степенью лимфоцитарного воспаления. Гранулема саркоидного типа сама по себе никогда не является диагностическим признаком саркоидоза, поскольку такие изменения возникают и при многих других

нарушениях: онкологических, инфекционных гранулематозных заболеваний, хронической бериллиевой болезни и воспалительных реакциях на неорганические инородные тела, такие как тальк или цирконий. Считается, что саркоидоз возникает в результате контакта с неизвестным антигеном или антигенами у генетически предрасположенных людей [24].

Большой интерес в контексте НСГ представляет изучение развития и исходов УС. Это необычная форма саркоидоза, может проявляться отчетливыми легочными узлами переменного размера с периферическим расположением или, реже, одиноко расположенными узлами, которые имитируют метастатическую опухоль или первичное легочное новообразование. В отличие от НСГ, при УС формируются компактные саркоидные гранулемы **без некроза или васкулита**. До сих пор ведутся дискуссии о том, может ли НСГ быть самостоятельным вариантом или поздней стадией УС. Проявления этих двух нозологий во многом сходны. Существенно затрудняет диагностику тот факт, что у пациентов с НСГ реже выявляется внутригрудная или медиастинальная лимфаденопатия с характерным повышением уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке, нежели у пациентов с УС [25].

Обязательным признаком туберкулезных гранулем является наличие казеозного некроза. Казеозный некроз и слияние гранулем у больных туберкулезом выявляется в 61% и 48% случаев соответственно. Многочисленные клинические, эндоскопические и гистологические признаки у пациентов с болезнью Крона и с туберкулезом кишечника практически не различаются. При этом гранулемы в биоптатах выявляются соответственно у 50–80% и 15–65% больных туберкулезом кишечника и болезнью Крона [26].

Особняком в этом списке стоит гранулематозное поражение печени, и это обстоятельство представляется нам крайне важным, учитывая особенности описанного нами клинического случая. В печени можно увидеть четыре различных типа гранулем: 1) гранулема инородного тела; 2) липогранулема; 3) эпителиоидная гранулема; 4) кольцевидные гранулемы с фибрином. В гранулемах, связанных с туберкулезом, обычно наблюдается казеоз, тогда как в гранулемах, связанных с вирусным гепатитом и идиопатическими заболеваниями печени, некроз неказеозный и проявляется в меньшей степени [26]. Как следует из сказанного, именно точный морфологический «портрет» гранулем зачастую является ключом к правильному диагнозу не только поражения собственно печени, но и всего заболевания в целом.

Помимо этого, НСГ иногда дифференцируется с ГПА, при котором васкулит может быть обнаружен в редких очагах и в некотором удалении от некротизированных масс. Наоборот, при НСГ васкулит обнаруживается в очагах некроза, в больших узелковых образованиях [27].

Также необходимо помнить о целом ряде патологий, встречающихся более редко, включая синдром Блау, хроническую гранулематозную болезнь, саркоидоз, индуцированный ингибиторами ФНО- α , амилоидоз и другие.

В нашем случае пациентка поступила с диагнозами: РА (РФ-, АЦЦП-, АЦВ-положительный, с симметричным артритом суставов кистей и стоп); болезнь Крона (на момент госпитализации не было достаточных оснований для подтверждения данного диагноза, установленного, исходя из полученных анамнестических данных); перене-

сенный туберкулез легких (установленный по анамнестическим данным, не подтвержденный при бактериологическом исследовании). Перед нами предстала пациентка с тремя различными как по этиологии, так и по патогенезу патологическими состояниями, стереотипно протекающими с образованием гранулем. При этом с учетом результатов, полученных при повторном изучении ранее уже исследованных стекол с биопсийным материалом тканей дыхательных путей и ЖКТ, в вышеописанную триаду был добавлен НСГ.

В архивах трех медицинских учреждений в Австрии, Канаде и США был проведен поиск случаев НСГ, и только 10 из них соответствовали критериям гранулемы, некроза и гранулематозного васкулита без подтверждения инфекционной этиологии. 6 из 10 случаев морфологи отнесли к УС. Эти случаи УС продемонстрировали наличие гранулем и гранулематозного васкулита, но без некроза и полной обструкции просвета сосудов, в отличие от НСГ. Несмотря на эту разницу, авторы пришли к заключению, что НСГ не является отдельной нозологией, так как он, вероятно, представляет собой позднюю стадию УС, во время которой нарастающая сосудистая обструкция постепенно приводит к некрозу, но ишемического генеза. Однако несмотря на очень частое поражение сосудов при саркоидозе, которое выявляется в 69% случаев при открытой биопсии легкого и в 100% при аутопсии, некроз при саркоидозе встречается значительно реже: он обнаруживается в 16% хирургических биоптатов различных органов и в 19,5% при трансбронхиальной биопсии. Обычно он бывает очаговым и располагается в центре гранулем [22].

Вывод

НСГ представляет собой четко отграниченное редкое гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, часто клинически имитирующее злокачественное новообразование и целый спектр иных патологических состояний. Характеризуется формированием саркоидноподобных гранулем с обширным некрозом и васкулитом, обычно имеет доброкачественное течение. Последние опубликованные научные данные и описанный выше клинический случай (в том числе положительный ответ на терапию ингибитором ФНО- α), учитывая современные представления о патогенезе саркоидоза, позволяют предположить, что НСГ скорее является поздней стадией УС. Однако более точный ответ на поставленный в наименовании статьи вопрос можно будет получить только тогда, когда накопится и обобщится больший клинический опыт, опирающийся на научные изыскания в данной области.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST
2. Franquet T, Franks TJ, Galvin JR, Marchiori E, Giménez A, Mazzini S, et al. Non-infectious granulomatous lung disease: Imaging findings with pathologic correlation. *Korean J Radiol*. 2021;22(8):1416-1435. doi: 10.3348/kjr.2020.1082
3. Liebow AA, The J. Burns Amberson lecture — Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1-18. doi: 10.1164/arrd.1973.108.1.1
4. Karpathiou G, Batistatou A, Boglou P, Stefanou D, Froudarakis ME. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1313-1319. doi: 10.1111/crj.12673
5. Corrin B, Nicholson AG. *Pathology of the lungs*; 3rd ed. New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
6. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: What do we know now? *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:252-262. doi: 10.5858/arpa.2014-0051-RA
7. Huang H, Li C, Bai C, Li Q, Zheng W, Zhu Z, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with hemoptysis: A case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2013;8:79. doi: 10.1186/1746-1596-8-79
8. Chong Y, Lee EJ, Kang CS, Kim TJ, Song JS, Shim H. Necrotizing sarcoid granulomatosis: Possibly veiled disease in endemic area of mycobacterial infection. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(4):346-350. doi: 10.4132/jptm.2015.04.17
9. Edwards CW. Editorial. Vasculitis and granulomatosis of the respiratory tract. *Thorax*. 1982;37:81-87. doi: 10.1136/thx.37.2.81
10. Stephen JG, Braimbridge MV, Corrin B, Wilkinson SP, Day D, Whimster WF. Necrotizing "sarcoidal" angiitis and granulomatosis of the lung. *Thorax*. 1976;31(3):356-360. doi: 10.1136/thx.31.3.356
11. 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. doi: 10.5812/iranradiol.6572
12. Leah B, Strickland M, Fessler RG, Rojiani AM. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking an intracranial neoplasm: Clinicopathologic features and review of the literature. *Mod Pathol*. 2000;13(8):909-913. doi: 10.1038/modpathol.3880162
13. Singh N, Cole S, Krause PJ, Conway M, Garcia L. Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Am Rev Respir*. 1981;124:189-192. doi: 10.1164/arrd.1981.124.2.189
14. Le Gall F, Loeuillet L, Delaval P, Thoreux PH, Desrues B, Ramée MP. Necrotizing sarcoid granulomatosis with and without extrapulmonary involvement. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):306-13;discussion 314. doi: 10.1016/S0344-0338(96)80237-8
15. Shirodaria CC, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU, Wilson R. Lesson of the month: Necrotizing sarcoid granulomatosis with skin involvement. *Histopathology*. 2003;43(1):91-93. doi: 10.1046/j.1365-2559.2003.01632.x
16. AIE'd 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. doi: 10.1016/j.ijpam.2014.09.007
17. 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. doi: 10.14309/crj.2014.38
18. 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. doi: 10.1002/jhm.499
19. Bouman KP, Slabbynck H, Cuykens EV, Galdemans D, Coolen D, Kockx M. Necrotizing sarcoid granulomatosis with uveitis: A variant of sarcoidosis? *Acta Clin Belg*. 1997;52(6):367-370. doi: 10.1080/17843286.1997.11718602
20. Schumacher C, Lohr A, Kaup M. Necrotizing sarcoid granulomatosis: Ocular manifestations in 3 children of African origin. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1370-1372. doi: 10.1001/archophthol.2011.281
21. 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. doi: 10.1038/modpathol.3880162
22. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x
23. Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, Бурцева СА, Березовский ЮС, Лепеха ЛН. Некротизирующий саркоидный гранулематоз. *Архив патологии*. 2016;78(5):45-49. [Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berезovskii YuS, Lepekha LN. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Pathology Archive*. 2016;78(5):45-49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/201678545-49
24. Васильев ВИ, Пальшина СГ, Чальцев БД, Раденска-Лоповок СГ, Сафонова ТН. Некротизирующий саркоидный гранулематоз с клинической картиной рецидивирующего «острого живота». Описание случая и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):60-68. [Vasiliev VI, Pal'shina SG, Chaltsev BD, Radenska-Lopovok SG, Safonova TN. Necrotizing sarcoid granulomatosis with clinical presentations of recurrent acute abdomen. Case report and literature review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(11):60-68 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891160-68
25. Kim JH, Nam BD, Hwang JH, Kim DW, Kim KU, Park YW. Necrotizing sarcoid granulomatosis simulating pulmonary malignancy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(49):e28208. doi: 10.1097/MD.00000000000028208
26. Almadi MA, Aljebreen AM, Sanai FM, Marcus V, Almeghaiseb ES, Ghosh S. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(8):455-466. doi: 10.1038/nrgastro.2011.115
27. da Paz AS, Coelho JC, Melo B, Pedreira AL, Santiago MB. Pulmonary sarcoidosis with arterial involvement. *Autops Case Rep*. 2021;8;11:2021294. doi: 10.4322/acr.2021.294

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Пожидаев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

Раденска-Лоповок С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Гордеев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Шалыгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-334>

Алексеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>

Седельникова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7319-8345>