

Принцип бритвы Оккама в дифференциальной диагностике. Серия клинических наблюдений

Профессор Е.В. Кульчавеня¹⁻³, к.м.н. Д.П. Холтобин^{1,3}, д.м.н. Е.М. Жукова¹

¹ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

³АО Медицинский центр «АВИЦЕННА», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Туберкулез мочеполовой системы за последние 14 лет опустился с первой позиции в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза на вторую. Это привело к формированию ошибочного мнения о потере актуальности урогенитального туберкулеза (УГТ), однако оно не соответствует действительности. В последние годы все чаще у одного пациента диагностируют несколько заболеваний, причем показано взаимоотягчающее влияние сопутствующих патологий.

В статье приводится несколько клинических наблюдений. Пациентка А., 48 лет, обратилась с жалобами на боль в области правой почки и учащенное мочеиспускание. Пациентке 25 лет назад диагностировали мочекаменную болезнь, вторичный пиелонефрит. Туберкулез заподозрили лишь при развитии микроцистиса. Пациент Г., 54 года, болен кавернозным туберкулезом легких. Появившаяся на головке полового члена язву первоначально расценили как туберкулез пениса. Отсутствие эффекта от противотуберкулезной терапии побудило выполнить краевую биопсию, гистологически подтвержден рак. У пациента Т., 33 года, диагностированы туберкулез органов дыхания и образование левой почки, которое также вначале отнесли на счет туберкулеза. На фоне противотуберкулезной химиотерапии выполнили нефрэктомия, гистологически выявлен рак почки.

Урогенитальный туберкулез не имеет патогномичных симптомов, клиническая картина и лабораторные проявления, наряду с общей высокой онкологической настороженностью, заставляют в первую очередь подумать о раке. Неспецифические инфекции мочеполовой системы и злокачественные опухоли могут предвещать туберкулез, сопутствовать ему или развиваться после излечения туберкулеза. Полиморбидность затрудняет своевременную диагностику УГТ.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, рак почки, мочекаменная болезнь, диагностика.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Жукова Е.М. Принцип бритвы Оккама в дифференциальной диагностике. Серия клинических наблюдений. РМЖ. 2022;7:42–45.

ABSTRACT

Principle of Occam's razor in differential diagnosis. A series of clinical cases

E.V. Kulchavenya¹⁻³, D.P. Kholto bin^{1,3}, E.M. Zhukova¹

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

³AVICENNA Medical Center, Novosibirsk

Genitourinary tuberculosis (GUTB) over the past 14 years has fallen from the first position in the structure of the extrapulmonary tuberculosis prevalence to the second. This led to the formation of a misperception about the relevance loss concerning GUTB, but it does not correspond to reality. In recent years, several diseases have been diagnosed more and more commonly in one patient, showing mutually aggravating effect of concomitant pathologies.

The article provides the following several clinical cases. Patient A., female, 48 years old, complained of pain in the right kidney and frequent urination. Urolithiasis and secondary pyelonephritis was diagnosed 25 years ago. Tuberculosis was suspected only in the microcystis manifestation. Patient G., male, 54 years old, had cavernous pulmonary tuberculosis. The penile ulcer was initially regarded as tuberculosis of the penis. The lack of effect from antitubercular therapy prompted to perform a marginal biopsy, histologically confirmed cancer. Patient T., male, 33 years old, diagnosed with tuberculosis of the respiratory organs and the mass in the left kidney, which was also initially attributed to the role of tuberculosis. During antitubercular chemotherapy, nephrectomy was performed, and kidney cancer was histologically detected. GUTB has no pathognomonic symptoms. Clinical picture and laboratory manifestations, along with the high oncological vigilance, can make think about cancer first. Nonspecific infections of the genitourinary system and malignant tumors can precede tuberculosis, accompany it or develop after the tuberculosis treatment. Besides, multimorbidity makes it difficult to diagnose GUTB in a timely manner.

Keywords: genitourinary tuberculosis, kidney cancer, penile cancer, urolithiasis, diagnosis.

For citation: Kulchavenya E.V., Kholto bin D.P., Zhukova E.M. Principle of Occam's razor in differential diagnosis. A series of clinical cases. RMJ. 2022;7:42–45.

ВВЕДЕНИЕ

За прошедшие несколько лет с начала пандемии COVID-19 во всем мире сократилось число вновь диагностируемых случаев туберкулеза. Это объясняется как ношением масок и ограничением социальных контактов, так и малой доступностью специализированной медицинской

помощи. В пользу последнего говорит резкий рост смертности от туберкулеза [1, 2].

Туберкулез мочеполовой системы за последние 14 лет опустился с первой позиции в структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза на вторую, а в некоторых регионах — и на третью [3, 4]. Это привело к фор-

мированию ошибочного мнения о потере актуальности урогенитального туберкулеза (УГТ), однако оно не соответствует действительности [5]. УГТ всегда был сложен для диагностики, а после многолетнего использования в медицинской практике фторхинолонов своевременное распознавание заболевания превратилось в значимую проблему [6].

В последние годы все чаще у одного пациента диагностируют несколько заболеваний. Был разработан даже специальный индекс коморбидности (Charlson comorbidity index) [7] — это проверенный, простой и легко применимый метод оценки риска смерти от сопутствующих заболеваний, который широко используется в качестве предиктора долгосрочного прогноза и выживаемости. Многими исследованиями [8–11] показано взаимооттягивающее влияние сопутствующих заболеваний, как соматических, так и психических.

В дифференциально-диагностическом ряду туберкулеза органов мочеполовой системы на первом месте наряду с неспецифическими инфекциями стоит рак [12–16]. Долгое время считалось, что рак и туберкулез — антагонисты, на этом постулате даже была разработана БЦЖ-терапия, которая сегодня является «золотым стандартом» лечения поверхностного мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с высоким риском рецидива или прогрессирования. БЦЖ — русская транскрипция аббревиатуры *BCG* (*Bacillus Calmette — Guérin*), противотуберкулезной вакцины, названной именами ее создателей. БЦЖ представляет собой лиофилизат *Mycobacterium bovis* — живого ослабленного патогена. Доклинические и клинические исследования показали, что сильный воспалительный ответ на БЦЖ включает несколько этапов: прикрепление микобактерий; внедрение микобактерий в резидентные иммунные клетки, нормальные клетки и опухолевые уротелиальные клетки; БЦЖ-опосредованная индукция врожденного иммунитета, которая управляется клеточной и цитокиновой средой; и опосредованная БЦЖ инициация опухолеспецифического иммунитета [17, 18]. Однако БЦЖ-терапия чревата грозным осложнением — развитием туберкулеза как ближайших к месту введения вакцины органов, так и отдаленных [19–21].

Вместе с тем получены новые экспериментальные данные о том, что *M. tuberculosis* является канцерогеном для человека. Этот патоген может действовать как инициатор и промоутер роста опухоли [22]. Показана причинно-следственная связь между туберкулезом и раком легких и предложена генетическая модель для дальнейшего анализа механизмов канцерогенеза, активируемых туберкулезной инфекцией [23].

Ведение больных нередко основывается на принципе бритвы Оккама. Бритва Оккама — это методологический принцип, гласящий: «Не нужно множить сущее без необходимости». Этот принцип предложил английский монах-францисканец по имени *William of Ockham*. Сохранились скудные первоисточники со словами Оккама: «Что может быть сделано на основе меньшего числа предположений, не следует делать, исходя из большего числа» и «Многообразие не следует предполагать без необходимости». Следуя этому принципу, пациента, пришедшего на прием с готовым диагнозом, не обследуют, не анализируют заново его симптомы, а принимают на веру установленный ранее диагноз. Классическим примером могут быть следующие наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка А., 48 лет, обратилась с жалобами на боль в области правой почки и учащенное (40–45 раз днем и 8–10 раз ночью) мочеиспускание. Считает себя больной в течение 25 лет, когда впервые появились почечная колика справа, пиурия, дизурия. Диагностировали мочекаменную болезнь, вторичный пиелонефрит. В дальнейшем не реже 2–3 раз в год возникали обострения пиелонефрита, которые купировались антибиотиками. От операции по удалению камня больная отказывалась. Четыре года назад к типичной картине обострения пиелонефрита присоединились дизурия, нарастающая поллакиурия. Появившиеся симптомы, в сущности, укладывались в клиническую картину хронического заболевания, и дополнительное обследование пациентке не проводили, диагноз, соответственно, не меняли. Шесть месяцев назад, когда частота мочеиспу-

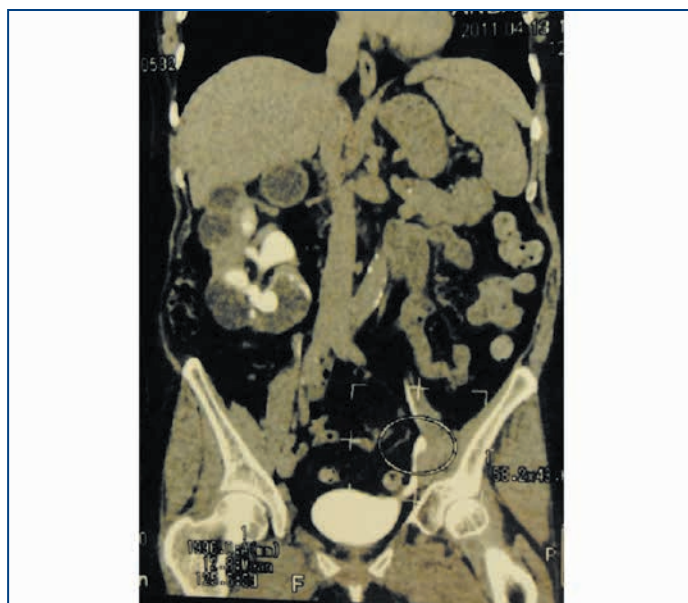


Рис. 1. Компьютерная томограмма больной А. Множественные полости правой почки, расцененные первоначально как ретенционные, и коралловидный камень



Рис. 2. Операционный материал больной А. Множественные каверны почки, сморщенный мочевой пузырь, коралловидный камень

сканий практически лишила пациентку социальной жизни, а в анализах мочи наряду с пиурией появилась гематурия, впервые подумали о туберкулезе. В первой же порции мочи была идентифицирована *M. tuberculosis*. Больная согласилась на хирургическое лечение. В силу выраженного деструктивного процесса и формирования коралловидного камня органосохраняющая операция была невозможна, объем мочевого пузыря был предельно мал (58 мл), поэтому выполнили нефруретерцистэктомия с одномоментной кишечной пластикой мочевого пузыря. На рисунке 1 приведена компьютерная томограмма, на рисунке 2 — почка с крупными кавернами и коралловидный камень.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Г., 54 года, болен кавернозным туберкулезом легких, по поводу чего получает лечение у фтизиатра. Отметил появление на головке полового члена язвы, но постеснялся сказать об этом врачу и 2 мес. самостоятельно использовал мазевые повязки, но безрезультатно. Тогда больной все же пожаловался доктору, который, осмотрев язву, счел ее проявлением генерализованного туберкулеза с поражением наряду с органами дыхания полового члена (классическое проявление принципа бритвы Оккама — не стал множить сущности). Пациенту продолжили полихимиотерапию, добавили противотуберкулезные препараты местно. Поскольку эффекта не было, направили на консультацию к урологу, который посредством краевой биопсии подтвердил рак полового члена. Внешний вид пациента представлен на рисунке 3, цитологическая картина — на рисунке 4.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Т., 33 года, обследован по поводу жалоб на сильную слабость, потливость, общее недомогание, боль в поясничной области, повышение температуры тела в вечернее время. Выполнили компьютерную томографию легких, которая показала наличие слева в нижней доле множественных мелкоочаговых теней, паравerteбрально — плевральный выпот. При исследовании мокроты найдена *M. tuberculosis*, резистентная к рифампицину. Установлен диагноз: «Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулезный левосторонний косто-диафрагмальный плеврит. МБТ+».

Пациенту начата стандартная полихимиотерапия по IV режиму. Поскольку пациент жаловался на боль в области почки, выполнили компьютерную томографию органов брюшной полости с контрастированием. Обнаружили в левой почке в верхней трети объемное образование с деформацией наружного края размером 49×41×44 мм, с перегородкой в структуре и неоднородной плотностью содержимого; образование отдавливало верхнюю группу чашечек (рис. 5).

Опять же, исходя из принципа бритвы Оккама, первоначально полученную картину расценили как проявление генерализованного туберкулеза, охватывающего почки наряду с органами дыхания. Однако пациента направили на консультацию к онкоурологу, который предположил сложную кисту левой почки 4 ст., не исключая, впрочем, и злокачественное новообразование левой почки.

После подбора противотуберкулезных препаратов, убедившись в их хорошей переносимости, пациенту выполнили



Рис. 3. Рак полового члена у пациента Г. 54 лет, больного туберкулезом легких

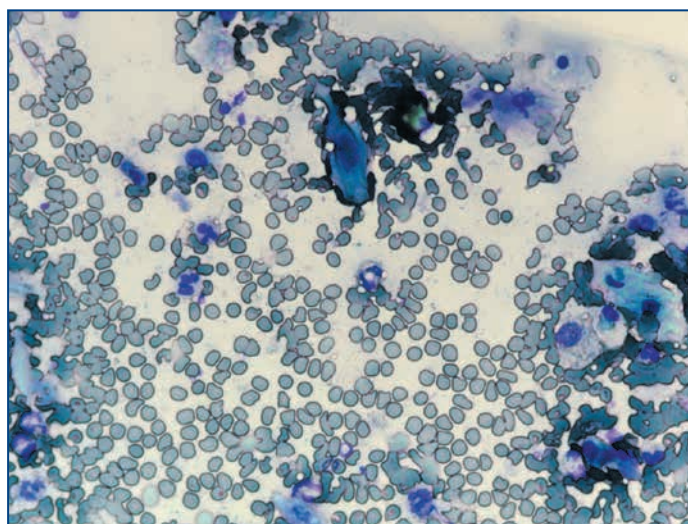


Рис. 4. Цитологическая картина язвы пациента Г. 54 лет: видны атипичные клетки плоскоклеточного рака



Рис. 5. Пациент Т. 33 лет. Компьютерная томограмма с болюсным контрастированием: образование в верхнем полюсе левой почки

лапароскопическую нефрэктомия. При патоморфологическом исследовании в ткани почки обнаружены очаговая воспалительная инфильтрация и фиброз. В мочеточнике присутствовала гиперплазия уротелия, очаговая мононуклеарная инфильтрация, признаки фиброза в стенке. В кистозном образовании виден фиброз, гиалиноз и мультифокальный гемосидероз в капсуле и септах, участки разрастаний светлого

эпителия с умеренным полиморфизмом ядер, в некоторых клетках — с крупными ядрами и значительной нуклеолой. Эпителиоциты формируют солидные гнезда, ацинарные и микрокистозные структуры, иногда с сосочковыми разрастаниями. Митозы редкие. Множественные кровоизлияния. Заключение: «Признаков туберкулеза не найдено. Морфологическая картина соответствует светлоклеточному раку почки (Т3а, N0), ISUP grade 2».

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных клинических примеров, дополнительные или новые симптомы врачи склонны объяснять основным заболеванием, а не искать сопутствующую патологию. Туберкулез имеет тенденцию скрываться под картиной рака и предрасполагать к развитию злокачественной опухоли [24–26]. Выполнение расширенной нефрэктомии по поводу предполагаемого рака почки, который при гистологическом исследовании операционного материала оказывается туберкулезом, без неoadъювантной полихимиотерапии чревато грозными осложнениями, вплоть до молниеносной генерализации туберкулеза [13, 27–30]. Полиморбидность, характерная для современного пациента, весьма затрудняет постановку диагноза и подбор альтернативной терапии. В недавней статье [31] описан случай множества заболеваний у 46-летней женщины. Пациентка, страдающая диабетом 1 типа, заболела новой коронавирусной инфекцией. На 4-й день состояние резко ухудшилось, на фоне кетоацидоза развился септический шок, абсцесс *m. iliopsoas*, эмфизематозный пиелонефрит. Поскольку пациентка проживала в регионе с высокой заболеваемостью туберкулезом, где стандарт подразумевает обследование на туберкулез всех пациентов, ей также было выполнено исследование мочи на *M. tuberculosis* молекулярно-генетическим методом, которое дало положительный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, надо отметить, что полиморбидность затрудняет своевременную диагностику УГТ. Так как УГТ не имеет патогномичных симптомов, клиническая картина и лабораторные проявления, наряду с общей высокой онкологической настороженностью, заставляют в первую очередь подумать о раке. Неспецифические инфекции мочеполовой системы и злокачественные опухоли могут предвещать туберкулез, сопутствовать ему или развиваться после излечения туберкулеза. Поэтому врачам-клиницистам не следует забывать о возможных дифференциальных диагнозах и проводить диагностику с прицелом на несколько заболеваний, учитывая, что несвоевременная диагностика заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений. Все вышеизложенное подтверждается приведенными клиническими наблюдениями пациентов с полиморбидной патологией.

Литература

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022;3(100):6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Epidemiological situation in tuberculosis during the COVID-19 pandemic — 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022;3(100):6–12 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Global tuberculosis report 2021 (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (access date: 16.04.2022).

3. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003;4(80):13–15. [Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrapulmonary localization in Western Siberia. Problems of tuberculosis and lung diseases. 2003;4(80):13–15 (in Russ.)].
4. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемиологической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2009;10(86):27–31. [Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemic situation of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East. Tuberculosis and Lung Diseases. 2009;10(86):27–31 (in Russ.)].
5. Mehta K.P., Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. Future Microbiol. 2020;15:159–162. DOI: 10.2217/fmb-2019-0323.
6. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. World J Urol. 2020;38(1):89–94. DOI: 10.1007/s00345-019-02767-x.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
8. Zhang F., Wong C., Chiu Y. et al. Prognostic impact of comorbidity measures on outcomes following acute coronary syndrome: A systematic review. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14345. DOI: 10.1111/ijcp.14345.
9. Bernstein C.N., Nugent Z., Shaffer S. et al. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(5):637–651. DOI: 10.1111/apt.16444.
10. Rockenschaub P., Hayward A., Shallcross L. Antibiotic Prescribing Before and After the Diagnosis of Comorbidity: A Cohort Study Using Primary Care Electronic Health Records. Clin Infect Dis. 2020;71(7):e50–e57. DOI: 10.1093/cid/ciz1016. PMID: 31631225.
11. González-Robles A., Díaz-García A., Miguel C. et al. Comorbidity and diagnosis distribution in transdiagnostic treatments for emotional disorders: A systematic review of randomized controlled trials. PLoS One. 2018;13(11):e0207396. DOI: 10.1371/journal.pone.0207396.
12. Chandran S., Rahman A., Norris J.M. et al. Diagnostic pitfalls of urogenital tuberculosis. Trop Med Int Health. 2021;26(7):753–759. DOI: 10.1111/tmi.13583.
13. Chaker K., Chakroun M., Gharbi M., Chebil M. Renal tuberculosis mimicking renal cell carcinoma: a case report. J Med Case Rep. 2019;13(1):139. DOI: 10.1186/s13256-019-2073-0.
14. Saini A., Yadav G., Gothwal M. et al. Tuberculosis and ovarian malignancy: Sometimes mimics, sometimes coexists. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(6):945–949. DOI: 10.1111/jog.14223.
15. Chaabouni H., Féki J., Elleuch E. et al. Tuberculosis and non-pulmonary malignancies: study of ten cases. Tunis Med. 2018;96(6):343–347.
16. Sivanandam S.E., Poonkodi M., Venkatesh U. et al. Solitary tubercular renal cyst in a postpartum lady masquerading as an infected giant renal cyst with urosepsis. Indian J Pathol Microbiol. 2022;65(1):170–172. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_228_20.
17. Pettenati C., Ingersoll M.A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. Nat Rev Urol. 2018;15(10):615–625. DOI: 10.1038/s41585-018-0055-4.
18. Van Puffelen J.H., Keating S.T., Oosterwijk E. et al. Trained immunity as a molecular mechanism for BCG immunotherapy in bladder cancer. Nat Rev Urol. 2020;17(9):513–525. DOI: 10.1038/s41585-020-0346-4.
19. Bajramovic S., Alic J., Skopljak E. et al. Renal Tuberculosis Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Immunotherapy for the Treatment of Bladder Cancer. Med Arch. 2020;74(2):146–150. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.146-150.
20. Colomba C., Rubino R., Mantia G. et al. Clinical use of BCG and its complications: a case series. Infez Med. 2021;29(1):123–129.
21. Green D.B., Kawashima A., Menias C.O. et al. Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer. Radiographics. 2019;39(1):80–94. DOI: 10.1148/rgr.2019180014.
22. Roy D., Ehtesham N.Z., Hasnain S.E. Is Mycobacterium tuberculosis carcinogenic to humans? FASEB J. 2021;35(9):e21853. DOI: 10.1096/fj.202001581RR.
23. Nalbandian A., Yan B.S., Pichugin A. et al. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. Oncogene. 2009;28(17):1928–1938. DOI: 10.1038/onc.2009.32.
24. Kulchavenya E., Kholobin D. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis. Ther Adv Urol. 2015;7(6):331–338. DOI: 10.1177/1756287215592604.
25. Kumar S., Shankaregowda S.A., Choudhary G.R., Singla K. Rare presentation of genitourinary tuberculosis masquerading as renal cell carcinoma: a histopathological surprise. J Clin Imaging Sci. 2014;4:26. DOI: 10.4103/2156-7514.133259.
26. Kulchavenya E., Kholobin D. Prostate Tuberculosis as Predisposition for Prostate Cancer. Clin Res Infect Dis. 2015;2(1):1014–1016.
27. Panwar A., Ranjan R., Drall N., Mishra N. Pseudotumor presentation of renal tuberculosis mimicking renal cell carcinoma: a rare entity. Turk J Urol. 2016;42(3):206–209. DOI: 10.5152/tud.2016.91129.
28. Androulaki A., Papatheomas T.G., Liapis G. et al. Inflammatory pseudotumor associated with Mycobacterium tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2008;12:607–610. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.12.011.
29. Sarf I., Dahami Z., Dakir M. et al. A new case of pseudotumoral renal tuberculosis. Ann Urol (Paris). 2001;35:34–36. DOI: 10.1016/S0003-4401(01)80009-7.
30. Singh S.K., Singh A., Kumar A. Unusual presentation of tuberculosis in the form of a bilateral renal pseudotumor. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016;27(1):161–163. DOI: 10.4103/1319-2442.174201.
31. Bilge M., Akilli I.K., Isgoren F. et al. Coexistence of emphysematous pyelonephritis related to renal tuberculosis, iliopsoas abscess and COVID-19 pneumonia presenting as diabetic ketoacidosis; a case report and review of the literature. Grand J Urol. 2022;57:80–84. DOI: 10.5505/GJU.2022.57441.