

# Гранулематозные заболевания легких

М.В. Самсонова<sup>1,2</sup>, А.Л. Черняев<sup>1,3,4</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 11123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Информация об авторах

**Самсонова Мария Викторовна** – д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

**Черняев Андрей Львович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», профессор кафедры патологической анатомии и клинической морфологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

## Резюме

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, которые определяют клинико-морфологическую сущность каждой болезни. Целью настоящей работы является привлечение внимания читателей к разнообразию гранулематозных заболеваний, а также описание ключевых моментов патологоанатомических проявлений различных болезней инфекционной и неинфекционной природы и определение подхода к дифференциальной диагностике гранулематозов. Гранулема является хронической воспалительной реакцией, в которой принимают участие клетки макрофагальной системы и другие клетки воспаления. После воздействия антигена происходит активация Т-лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток, приводящая к образованию гранулемы. Гранулема включает также внеклеточный матрикс, продуцируемый фибробластами, позволяющий отграничить и изолировать антиген. Гранулематозные заболевания по этиологии классифицируются на инфекционные и неинфекционные. Однако согласно последним исследованиям, патогенные микроорганизмы могут быть причиной развития гранулем при заболеваниях, ранее считавшихся неинфекционными. В ряде случаев классифицировать гранулематозный процесс как инфекционный и неинфекционный представляется затруднительным.

**Ключевые слова:** гранулематозные заболевания, инфекция.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 250–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261

# Granulomatous lung diseases

Mariya V. Samsonova<sup>1,2</sup>, Andrey L. Chernyaev<sup>1,3,4</sup>

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 2 – A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 11123, Russia;
- 3 – Federal Research Institute of Human Morphology: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia;
- 4 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Mariya V. Samsonova**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal Research Institute of Human Morphology; Professor at Department of Pathology and Clinical Morphology, Therapeutic Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

## Abstract

Granulomatous lung disease is a heterogeneous group of diseases with different etiology, clinical symptoms and tissue damage, and different response to therapy. The prevalent histological sign of granulomatous lung disease is granuloma which is the clinical and morphological entity of this disease. The aim of this review was to describe a diversity of granulomatous diseases, key morphological features of infectious and non-infectious granulomatosis, and a diagnostic approach. Granuloma is a result of chronic inflammation involving cells of macrophage system and other inflammatory cells. Antigens activate T-lymphocytes, macrophages, epithelioid cells and polynuclear giant cells which form granuloma. Also, granuloma contains

the extracellular matrix that is produced by fibroblasts and is intended to isolate the antigen. Granulomas could be infectious and non-infectious but, according to recent findings, microorganisms could cause granuloma formation in cases considered as non-infectious diseases. Therefore, sometimes it is difficult to estimate infectious or non-infectious origin of the disease.

**Key words:** granulomatous diseases, infection, sarcoid granuloma, Wegener's granulomatosis.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 250–261 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261

Название гранулема происходит от латинского слова *granulum*, означающее «зерно», греческое окончание *-ома* используется для обозначения узелкового образования. Таким образом, гранулема представляет собой узелковое очерченное образование. При микроскопической оценке термин используется для обозначения компактных агрегатов клеток. Микроскопически гранулемы могут состоять из гистиоцитов и / или эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток и других клеток воспаления (лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки являются производными моноцитов / макрофагов, причем первые являются дифференцированными секреторными клетками, тогда как последние специализированы на функции фагоцитоза [1]. Гигантские многоядерные клетки образуются путем слияния или неполного клеточного деления, что было доказано в экспериментальных исследованиях [2], причем раньше образуются гигантские клетки инородных тел, затем – клетки Пирогова–Лангханса. Лимфоциты располагаются преимущественно по периферии гранулемы и представляют собой популяцию Т-клеток, тогда как В-лимфоциты разрозненно лежат вне гранулемы. В зависимости от заболевания Т-лимфоциты представлены преимущественно Т-хелперами-1 и -2 или же цитотоксическими Т-супрессорами.

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 гранул, определяющих клиноморфологическую сущность каждой болезни [3]. Целью данной публикации является привлечение внимания читателей к разнообразию гранулематозных заболеваний, описание ключевых моментов патологоанатомических проявлений различных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также определение подхода к дифференциальной диагностике гранулематозов.

В первую очередь следует рассмотреть гранулематозные заболевания неинфекционной природы и гранулемы при этих болезнях, за некоторыми исключениями, о которых будет сказано далее и которые не приводят к развитию некроза.

## Саркоидоз

Поражение легких при саркоидозе описано в 90 % наблюдений. Морфологическим субстратом сарко-

идоза является эпителиоидноклеточная гранулема – компактное скопление мононуклеарных фагоцитов – макрофагов и эпителиоидных клеток. При развитии саркоидной гранулемы выделяются несколько стадий:

1) ранняя, или макрофагальная, гранулема, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов (рис. 1);

2) гранулема со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии;

3) эпителиоидно-лимфоцитарная гранулема;

4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клетки «инородных тел», а затем – клетки Пирогова–Лангханса);

5) ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроза эпителиальных клеток;

6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный ишемический некроз – как правило, мелкие фокусы;

7) гранулема с парциальным фиброзом (или гиалинозом; при окраске серебром выявляются ретикулиновые волокна);

8) гиалинизированная гранулема.

Процесс организации гранулем начинается с периферии, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид (рис. 2). Зачастую при саркоидозе в одном и том же материале можно встретить гранулемы разного «возраста», нередко гранулемы располагаются в виде конгломератов (рис. 3) [4].

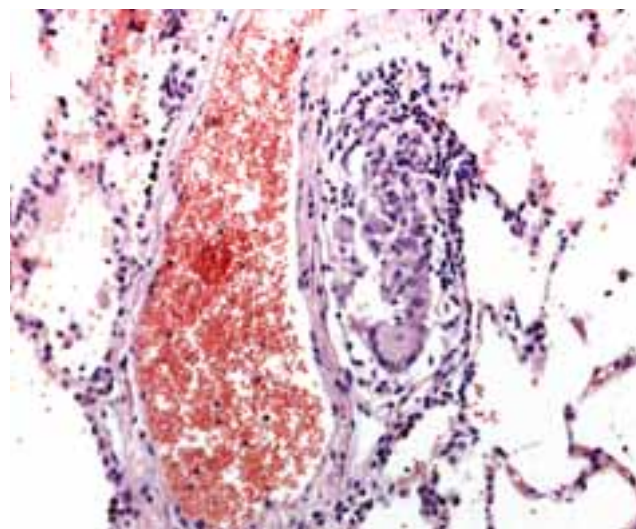


Рис. 1. Ранняя фаза саркоидной гранулемы: периваскулярная лимфогистиоцитарная, нечетко очерченная гранулема с единичной многоядерной клеткой. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 1. An early-stage sarcoid granuloma: perivascular poorly demarcated lymphohistiocytic granuloma with a single polynuclear cell. Hematoxylin and eosin staining (magnification 200 $\times$ )

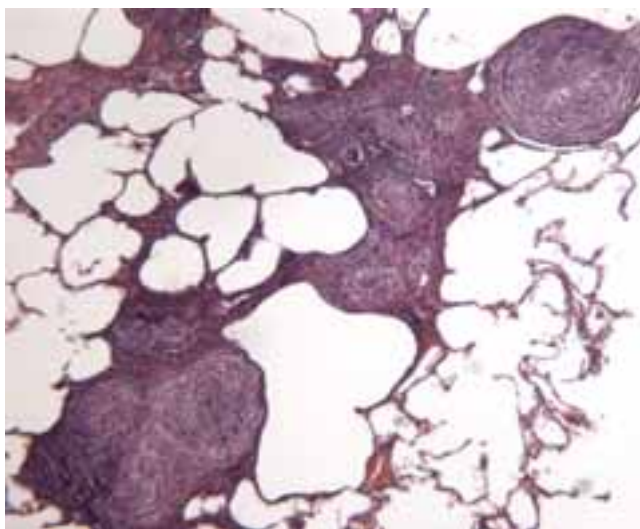


Рис. 2. Множественные, четко очерченные эпителиоидно-клеточные саркоидные гранулемы в виде конгломератов. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$

Figure 2. Multiple well-demarcated epithelioid-cell sarcoid granulomas forming conglomerates. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$ )

Значительное число лимфоцитов в ткани легких при саркоидозе представлено преимущественно Т-клетками. При дифференциальной диагностике саркоидоза полезно оценивать бронхиолоальвеолярный смыв, в котором при этом заболевании преобладают Т-хелперы. Гигантские клетки в составе гранулем могут содержать в цитоплазме включения, такие как астероидные тельца, тельца Шауманна или кристаллоидные структуры. Эти включения характерны для саркоидоза, однако не являются патогномоничными, т. к. могут выявляться и при других гранулематозных заболеваниях [5].

При исследовании биоптатов бронхов и легких при гранулематозных заболеваниях, как правило, обнаруживаются диссеминированное поражение с васкулитом, периваскулитом, перибронхитом; гранулемы чаще всего локализуются в межальвеолярных перегородках. Гранулематозное поражение бронхов и бронхиол при саркоидозе встречается часто и описывается у 15–55 % пациентов. Нередко

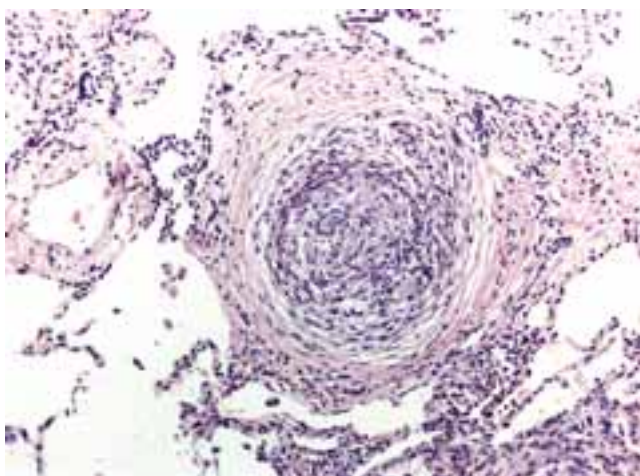


Рис. 3. Типичная «штампованная» саркоидная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Figure 3. A typical punched out sarcoid granuloma. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$ )

гранулемы располагаются в стенке сосуда, частота гранулематозного васкулита может достигать 69 %. В этих наблюдениях следует дифференцировать саркоидоз с некротизирующим саркоидным гранулематозом (НСГ), который некоторыми исследователями относится к узловым формам саркоидоза [6], однако для последнего характерно развитие некрозов.

Помимо саркоидоза, встречается т. н. неспецифическая саркоидная реакция в виде эпителиоидно-клеточной гранулематоза. Она обычно наблюдается в регионарных лимфатических узлах, но может встречаться и в ткани легких при псевдоопухолях, злокачественных новообразованиях, паразитарных заболеваниях, экзогенном аллергическом альвеолите, туберкулезе. Гистологически саркоидная реакция отличается ограниченностью и топической связью с указанными патологическими процессами.

### Гиперсенситивный пневмонит

В основе патогенеза гиперсенситивного пневмонита лежит развитие иммунологической реакции легочной ткани по 3-му (иммунокомплексному) и 4-му типам при ингаляции аллергена. Этиологическим фактором болезни обычно являются термофильные бактерии, грибы, животные протеины. Другие бактерии и их продукты, амёбы и некоторые химические вещества значительно реже являются причиной развития заболевания. При гиперсенситивном пневмоните гранулемы нечетко организованы, более «рыхлые», состоят из гистиоцитов, лимфоцитов, многоядерных клеток, иногда – эозинофилов (рис. 4) [7]. В отличие от саркоидоза, характерна перибронхиолярная локализация гранулем. При диагностике гиперсенситивного пневмонита следует выявить триаду признаков: неспецифическую интерстициальную пневмонию в перибронхиолярных зо-

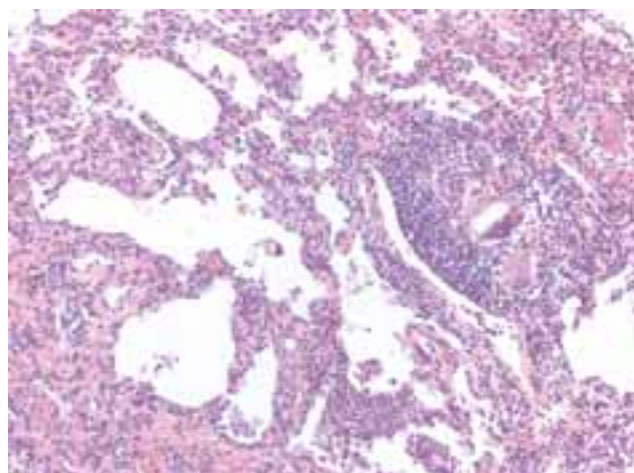


Рис. 4. Гиперсенситивный пневмонит: нечетко очерченная гранулема, состоящая из гигантских многоядерных клеток с игольчатыми структурами, окруженных лимфоцитами, лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Figure 4. Hypersensitive pneumonitis: a poorly demarcated granuloma consisted of polynuclear giant cells with acicular structures and surrounded by lymphocytes; lymphocytic infiltration of interalveolar septa. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$ )

нах, ненекротизирующие гистиоцитарные (гиганто-клеточная гранулема) и фокусы облитерирующего бронхиолита. При гиперсенситивном пневмоните в гигантских клетках в зонах гранулем и внутриальвеолярно часто встречаются игольчатые включения. В поздней (фиброзной) стадии заболевания гистологические проявления сходны с таковыми при обычной интерстициальной пневмонии, при гиперсенситивном пневмоните можно обнаружить лишь единичные гигантские многоядерные клетки в участках фиброза или в «сотовых» структурах [8].

### Хроническая аллергическая болезнь, вызванная металлами

Хронический беррилез представляет собой аллергический гранулематоз. Гранулемы сходны с таковыми при саркоидозе, но могут быть несколько крупнее. Такой же вариант гранулематоза может развиваться в результате действия циркония. Диагностику следует основывать на данных анамнеза и тесте трансформации лимфоцитов [9].

Особую сложность представляет **дифференциальная диагностика некротических гранулематозных процессов**. Инфекционные заболевания как одну из наиболее частых причин некротических гранулематозных процессов следует дифференцировать прежде всего с гранулематозом Вегенера, аспирационной пневмонией, реже — с узелковой формой ревматоидного артрита, НСГ, инфарктом легкого и лимфатоидным гранулематозом [10]. Несмотря на специфические гистологические изменения при этих заболеваниях, существует перекрест, и сформулировать окончательный диагноз позволяет лишь комбинация множества гистологических особенностей. **Инфекционная некротическая гранулема** обычно имеет ровные контуры, как правило, эозинофильный некроз, окруженный валом гистиоцитов и гигантских многоядерных клеток. Напротив, при **гранулематозе Вегенера** зоны некроза — обычно с неровными контурами, напоминающими географическую карту, с большим количеством клеточного детрита, что придает некрозу «грязный» вид (рис. 5). Зоны некроза также окружены гистиоцитарным валом, однако гигантские клетки обычно немногочисленны и лежат разрозненно. Характерной чертой гранулематоза Вегенера является наличие некротического васкулита с фибриноидным некрозом мышечной оболочки (рис. 6). Некротический васкулит часто можно встретить в зоне некроза и при инфекционном процессе, поэтому для подтверждения диагноза гранулематоз Вегенера необходимо внимательно оценить сосуды вне зон некроза, желательно при этом использовать дополнительные окраски для выявления эластической ткани (по Верхофф—ван Гизону и т. д.). Кроме того, для гранулематоза Вегенера, в отличие от инфекционного гранулематоза, нехарактерно вовлечение в процесс лимфатических узлов [11].

Некротические гранулемы могут формироваться в легком и **при ревматоидном артрите**, однако диагноз

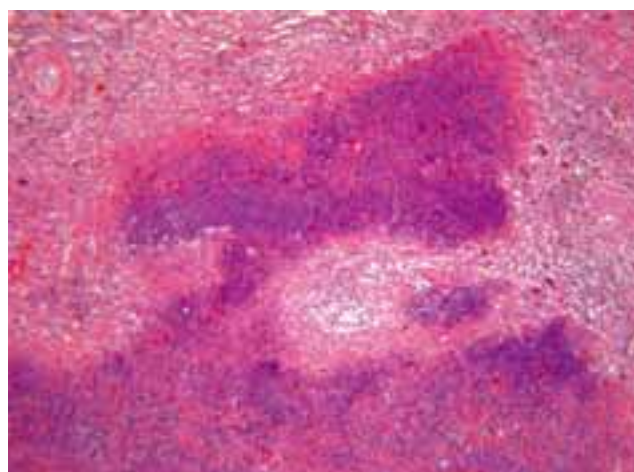


Рис. 5. Гранулематоз Вегенера: некроз с клеточным детритом в виде географической карты. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$   
Figure 5. Wegener's granulomatosis: necrosis with cellular detritus of geographic distribution. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$ )

в этом случае следует формулировать с осторожностью. Прежде всего следует учитывать клинические данные, поскольку узелковые формы ревматоидного артрита развиваются только в активной фазе заболевания у серопозитивных пациентов с наличием выраженного суставного синдрома. При этом заболевании некроз, как правило, окрашен эозинофильно, клеточный детрит располагается обычно между некрозом и окружающим его гистиоцитарным валом, может сочетаться с васкулитом, однако некротический васкулит нехарактерен (рис. 7) [12]. Описанные гистологические изменения практически неотличимы от инфекционного гранулематоза, кроме того, описаны редкие наблюдения сочетания ревматоидного артрита и туберкулеза, поэтому необходимо исключить наличие инфекции!

Инфекционный гранулематоз следует также дифференцировать с НСГ. Последний имеет также некоторое сходство с гранулематозом Вегенера, но для НСГ характерно развитие интерстициального

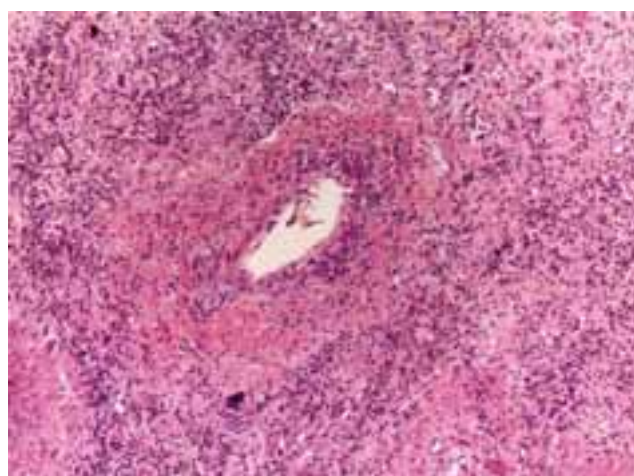


Рис. 6. Гранулематоз Вегенера: фибриноидный некроз стенки сосуда с лимфолейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$   
Figure 6. Wegener's granulomatosis: fibrinoid necrosis of the vascular wall with lymphocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$ )

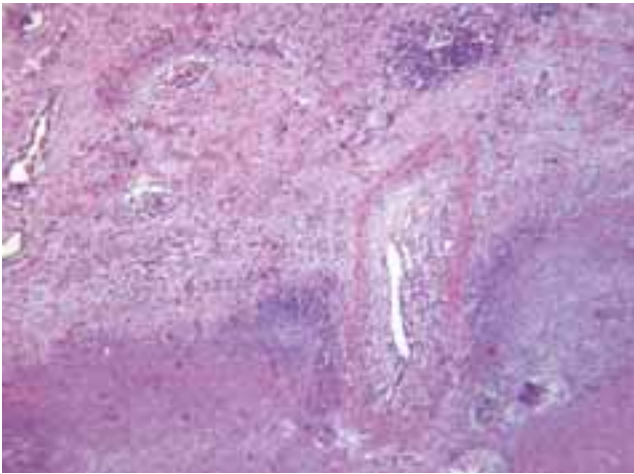


Рис. 7. Ревматоидный артрит: обширная зона некроза с гистиоцитарным валом по периферии, лимфоидная инфильтрация стенок сосудов с обтурацией просветов. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$

Figure 7. Rheumatoid arthritis: extensive necrosis surrounded by histiocytic cuffs; lymphoid infiltration of the vascular wall occluding the lumen. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$ )

некроза, чаще эозинофильного, который, однако, может также быть «грязным» – содержащим клеточный детрит. Некроз при НСГ сочетается с наличием некротизирующих гранулем саркоидного типа, состоящих преимущественно из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток с небольшим числом лимфоцитов, эти гранулемы имеют тенденцию к слиянию, часто располагаются вблизи кровеносных сосудов или в их стенке, не приводя к развитию васкулита (рис. 8) [6].

Поскольку некроз при инфекционном гранулематозе может быть коагуляционного типа, его также следует дифференцировать с **инфарктом легкого**. В стадии организации инфаркты могут быть окружены фибробластами и клетками воспаления, напоминающая гранулематозное воспаление. В резецированных кусочках легкого при инфаркте, как правило, можно обнаружить тромбы в ветвях легочной артерии, явившихся причиной развития инфаркта [13].

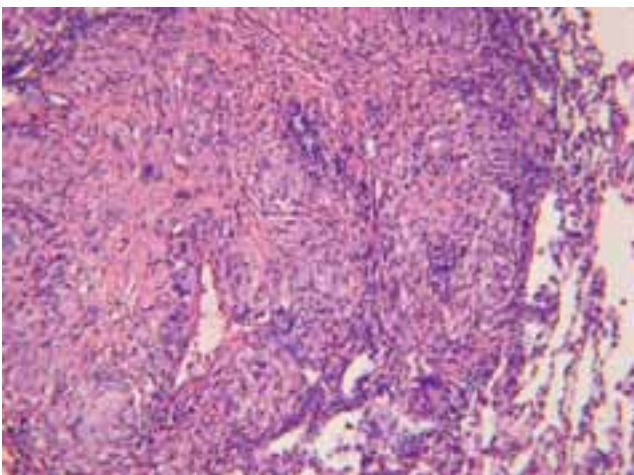


Рис. 8. Некротизирующий саркоидный гранулематоз: гранулематозный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Figure 8. Necrotizing sarcoid granulomatosis: granulomatous vasculitis. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$ )

## Грибы

Грибы, вызывающие глубокие микозы, как правило, не формируют гранулематозное воспаление в легких. В большинстве наблюдений такие грибы, как *Aspergillus*, *Candida* и некоторые другие вызывают локальную мицетому, диффузный инвазивный микоз или аллергические реакции (аллергический бронхолегочный аспергиллез / микоз). Развитие гранулематозных реакций при этих грибах происходит редко [14].

### Гистоплазмоз

Вызывается *Histoplasma capsulatum* (встречается в долинах рек Северной Америки) и *H. duboisii* (встречается в Африке), представляющие собой почкующиеся дрожжевые клетки диаметром 2–4 мкм. Микроорганизмы обнаруживаются в цитоплазме макрофагов и гистиоцитов, но также в некротическом детрите. Капсулы организма окрашиваются по Гимзе или ШИК-реакции (PAS-reaction). Формирование эпителиоидно-клеточных гранулем вызывают оба организма, однако некротизирующий гранулематоз чаще описан при *H. capsulatum* [15].

### Криптококк (европейский бластомикоз)

*Cryptococcus neoformans* встречается повсеместно – в почве, голубином помете, размножается почкованием; размер клетки 4–7 мкм; окрашивается гематоксилином и эозином, муцикармином, при ШИК-реакции. Криптококки вызывают спектр различных изменений в легких. Типичная гранулематозная реакция представляет собой сливающиеся некротические гранулемы с множеством гигантских многоядерных клеток и нерезко выраженной воспалительной реакцией, гигантские клетки располагаются преимущественно вне гранулем и содержат клетки криптококков. Эти грибы можно также обнаружить внутри некротических гранулем (криптококкома), напоминающих таковые при микобактериальной инфекции и других видах грибов (рис. 9). У иммунокомпromетированных лиц клетки криптококка можно обнаружить внутри альвеол, в их стенках и интерстиции при отсутствии выраженной воспалительной реакции; могут встречаться также разрозненные гигантские многоядерные клетки [9].

### Кокцидиоз

*Coccidioides* наиболее часто приводит к образованию некротической гранулемы, при этом эозинофильная реакция может быть выраженной или отсутствовать, нейтрофилы могут быть многочисленными. Как и при других инфекциях, гранулемы располагаются перибронхиолярно или сообщаются с разрушенными бронхиолами. Процесс сопровождается формированием по периферии мелких некротизирующих гранулем. *Coccidioides* обычно находятся в центре некротических гранулем, они состоят из больших сферических структур (сферул), содержащих дрожжеподобные структуры (эндоспоры),

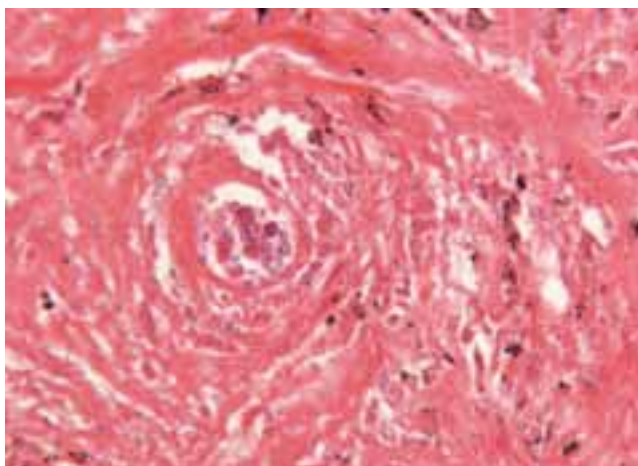


Рис. 9. Фрагмент некротической гранулемы с округлыми образованиями диаметром 10–20 мкм (клетки криптококка). Окраска гематоксилином и эозином; × 400  
Figure 9. A fragment of necrotic granuloma with rounded structures of 10 – 20 mm in diameter (cryptococcal cells). Hematoxylin and eosin staining (magnification 400×)

эндоспоры различного размера могут располагаться в некрозе или клеточном детрите, напоминая другие грибы. Наличие сферул и эндоспор свидетельствует в пользу кокцидиоза. Как и *Histoplasma*, *Coccidioides* не растут в культуре, таким образом, диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании [15].

#### Бластомикоз

Встречается редко, такой диагноз может быть заподозрен при наличии гранулематоза или гигантоклеточной реакции в сочетании с выраженным острым воспалением. Как правило, описывается базофильный, богатый клеточным детритом некроз, в отличие от эозинофильного или слегка «грязного» при других инфекционных некротических гранулемах. Часто процесс бронхиолоцентричный. Крупные, толстостенные дрожжеподобные клетки *Blastomyces* обнаруживаются при окраске гематоксилином и эозином, они также окрашиваются муцикармином. Отличительной чертой микроорганизма является активное почкование, внутри клеток также обнаруживается ядерный материал (множественные ядрышки), однако эти признаки наблюдаются не всегда. По сравнению с клетками *Histoplasma* и *Cryptococcus* и эндоспорами *Coccidioides* клетки *Blastomyces* крупнее, но мельче сферул *Coccidioides* [15].

#### Пневмоциста

Большинство патологов знакомы с обычной картиной пневмонии, вызванной *Pneumocystis*, однако в 5–17 % случаев описано формирование нечетко очерченных внутриальвеолярных эпителиоидных или гистиоцитарных гранул вокруг эозинофильного экссудата, иногда без такового, возможно формирование даже четко очерченных гранул с / без центрального некроза (рис. 10). [16, 17].

#### Туберкулез

Туберкулезное воспаление вызывают члены семейства *Mycobacterium tuberculosis*, а именно – *M. tubercu-*

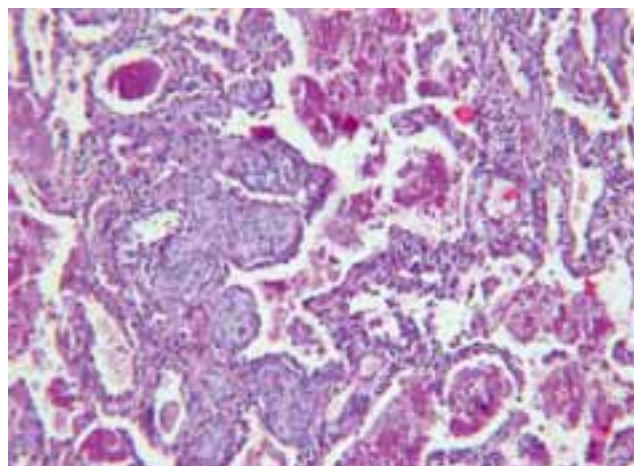


Рис. 10. Гранулематозная реакция при пневмоцистной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином; × 100  
Figure 10. Granulomatous response to *Pneumocystis pneumonia*. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100×)

*losis*, *M. bovis*, *M. africanum*, принадлежащие к группе быстрорастущих микобактерий. Вирулентность этих микобактерий видоизменяется при ШИК-реакции от умеренных до высоковирулентных штаммов. Изменения в легких при туберкулезе могут быть самыми разнообразными – от распространенных некротических гранул, милиарных некротических гранул, некротических гранул, туберкулом, зажившей фиброзированной гранулемы (в зависимости от вирулентности микобактерии – с одной стороны, и состояния иммунной защиты – с другой) (рис. 11) [18]. Гранулемы при туберкулезе локализуются обычно бронхиолоцентрично, но следует помнить, что они могут быть таковыми при любом инфекционном гранулематозе и даже при саркоидозе. Гистологические изменения при туберкулезе неотличимы от таковых при нетуберкулезном гранулематозе. Это подтверждено в исследовании *R.F. Corpe* и *I. Stergus* (1963), в котором патологам, специалистам в диагностике микобактериальных заболеваний

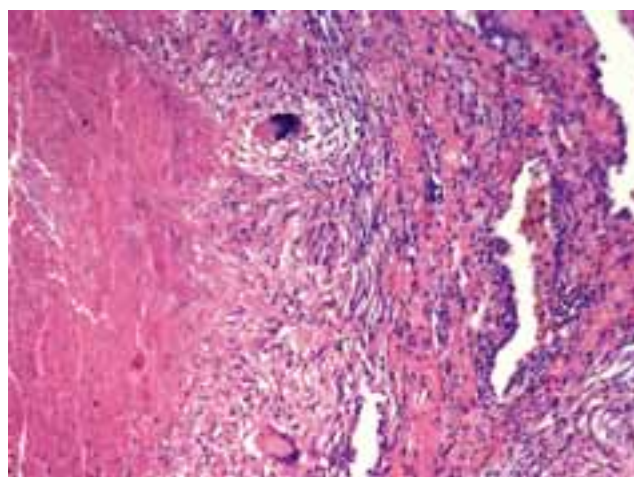


Рис. 11. Туберкулезная гранулема с лимфогистиоцитарным валом и гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса по периферии. Окраска гематоксилином и эозином; × 100  
Figure 11. Tuberculous granuloma with lymphohistiocytic cuffs and Langhans giant cells peripherally. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100×)

( $n = 27$ ) предлагалось оценить 25 гистологических препаратов без информации о культурально подтвержденной инфекции. В большинстве случаев различить туберкулез или микобактериоз или не представлялось возможным, или сформулированный диагноз являлся ошибочным. [19].

Таким образом, диагностика туберкулеза **должна быть основана на выявлении и последующем определении вида микобактерии!** Сталкиваясь в процессе консультационной работы с пациентами, которые несколько месяцев (а иногда и не один год!) получали эмпирически назначенное лечение противотуберкулезными препаратами без подтверждения микобактериальной инфекции, авторы данной работы полагают, что при таком подходе в нашей стране повышается число наблюдений с мультирезистентными штаммами микобактерий или штаммами с множественной лекарственной устойчивостью.

### Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезный микобактериоз – воспаление, вызываемое микобактериями, не относящимися к семейству микобактерий туберкулеза – *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. marinum*, определяемых как *Mycobacterium avium complex* (MAC). В отличие от микобактерий туберкулеза, эти микобактерии могут быть обнаружены внутриклеточно в макрофагах (гистиоцитах). У иммунокомпromетированных лиц они могут быть многочисленными. Диагностируются при проведении окраски на кислотоустойчивость, культуральных или молекулярно-биологических исследований. Зачастую гистологические изменения сходны с таковыми при туберкулезе. Могут быть также выявлены некротические гранулемы, гистиоцитарные гранулемы, гранулемы, состоящие из пенных, зернистых макрофагов, содержащих микобактерии. *И.П.Соловьевой и соавт.* описан следующий спектр гистологических изменений при микобактериозах: туберкулезная гранулема – эпителиоидно-клеточная, число клеток Лангханса и интенсивность некроза меняются, микобактерий немного; ареактивная, некротическая мультибациллярность – воспалительный ответ представлен слабо, в зоне некроза – обилие микобактерий; мультибациллярный гистиоцитоз – диффузная макрофагальная инфильтрация с внутриклеточным обилием микобактерий, некрозы отсутствуют; мультибациллярный минимальный гистиоцитоз – слабая воспалительная реакция с внутриклеточным обилием микобактерий; гистиоидное поражение – узелковые скопления веретенообразных макрофагов с обилием микобактерий; неспецифическая грануляционная ткань; острый гнойный абсцесс [20].

Описана также MAC-гиперсенситивноподобная болезнь (в англоязычной литературе чаще встречается *Hot tub lung*), вызываемая микобактериями MAC и связанная ингаляционным аэрозольным воздействием при использовании саун, душевых кабин и т. п. Гистологические проявления при этом заболевании сходны с изменениями при гиперсенситивном пневмоните.

Одним из важных моментов в дифференциальной диагностике гранулематозных процессов, особенно саркоидоза и туберкулеза, является возможность исследования эндоскопических биопсий и их диагностической ценности. В работе *D.Edvardas* и *Ž.Edvardas* [21] проведена оценка диагностической значимости таких биопсий. По результатам анализа наблюдений ( $n = 105$ ), при которых в эндоскопических биопсиях выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы (66 % – без некрозов и 34 % – некротических), в 79 % подтвержден диагноз саркоидоз или туберкулез, причем диагноз туберкулез во всех наблюдениях подтвержден по результатам культурального исследования. В результате исследования подсчитано, что обнаружение в бронхоскопических биопсиях некротических гранул позволяет диагностировать саркоидоз с чувствительностью 94 % и специфичностью 60 %, при этом положительный и отрицательный уровень предсказания составляют 68 и 92 % соответственно. Напротив, выявление некротических гранул в эндоскопических биопсиях позволяет установить туберкулез с чувствительностью 76 % и специфичностью 85 %, а положительный и отрицательный уровень предсказания составляют при этом 69 и 88 % соответственно. Таким образом, чувствительность диагностики саркоидоза при обнаружении в эндоскопических биопсиях гранул без некрозов относительно низка. В ряде работ рекомендуется проводить биопсию из нескольких сегментов легкого, что позволяет повысить чувствительность метода до 85 % [22].

Исследование открытых биопсий легкого позволяет обнаружить гранулемы в легком при саркоидозе в 100 % наблюдений даже при I стадии [23]. Эпителиоидные гранулемы с некрозом высокоспецифичны для туберкулеза, тем не менее следует помнить, что отсутствие некротических гранул не исключает туберкулез.

Разнообразие заболеваний, приводящих к развитию гранулематозного воспаления, обуславливает определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики даже при выполнении резекционных (операционных, видеоассистированных) биопсий, позволяющих получить достаточное количество материала для гистологического исследования [24]. Тем не менее установить причину гранулематозного воспаления удается не всегда. По данным анализа 86 одиночных гранул легкого, выявленных *T.M.Ulbricht* и *A.-L.Katzenstein* при рентгенологическом исследовании, инфекционный процесс, вызванный кислотоустойчивыми микобактериями или грибами, подтвержден в 70 %. В 25 наблюдениях инфекционная этиология не доказана, при этом в 2 из них диагностирована гиалинизированная гранулема, в 1 – гранулематоз Вегенера, в 22 случаях классифицировать процесс не удалось. При этом обнаружено значительное сходство гистологических изменений при инфекционных гранулемах и гранулематозе Вегенера, поэтому вполне возможно, что последний явился отражением нарушений иммунного ответа на инфекционный агент, который уже не

мог быть обнаружен в ткани. Это означает, что диагностировать гранулематоз Вегенера и другие ангииты легких в случаях солитарных узлов при отсутствии поражения других органов следует с крайней осторожностью. В таких случаях рекомендуется тщательное обследование и динамическое наблюдение [25].

*S. Mukhopadhyay et al.* (университетская клиника г. Сиракузы, США) проведено мультицентровое ретроспективное исследование 500 биопсий при гранулематозе легких из 10 клиник США, Великобритании, Австрии, Бразилии, Японии, Турции и Индии [26]. При анализе биопсий специфический диагноз установлен в 58 % наблюдений, наиболее часто выявлялись саркоидоз (27 %) и микобактериальная инфекция (25 %) (табл. 1), причем последняя выявлена в 18 % случаев вне США vs 8 % случаев – в США. Напротив, грибковая инфекция (чаще всего – гистоплазмоз) составила 19 % в США vs 4 % в других странах. При гистологическом исследовании чаще всего выявлялись грибы, тогда как при культуральном – микобактериальная инфекция. В 42 % наблюдений этиологический фактор гранулематоза не установлен (табл. 2).

Исследование [26] представляется крайне интересным, поскольку свидетельствует прежде всего о преобладании саркоидоза и инфекционного гранулематозного воспаления в структуре гранулематозных заболеваний по данным гистологических исследований, проведенных в разных странах и географических регионах. Грибковая инфекция чаще являлась причиной гранулематозного воспаления, тогда как в других странах чаще диагностировалась микобактериальная инфекция, что является отражением эндемичности этих инфекций. Для улучшения качества этиологической диагностики следует обязательно направлять материал одновременно в гистологическую и микробиологическую лаборатории **во всех случаях наблюдений, в которых подозревается гранулематозное заболевание.** По данным [26], причина гранулематозного воспаления не установлена в  $> 1/3$  наблюдений **даже после гистологического исследования** [26].

Поскольку опыт работы лаборатории связан прежде всего с консультативным материалом, спектр исследуемых нозологических форм можно в большей степени отнести к редким заболеваниям. Чаще всего это наблюдения, в которых патологоанатомы не смогли дать определенную нозологическую характеристику по результатам гистологического исследования, а ограничились общими определениями, например «хронический воспалительный процесс». Значительную долю материала, поступающего в лабораторию патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», представляют наблюдения, в которых пульмонолога или в ряде ситуаций – хирурга, выполнявшего биопсию, не устраивают ответы на гистологическое исследование. Таким обра-

зом, чаще всего приходится встречаться с наблюдениями, которые представляют сложность для диагностики. При анализе архивных записей в указанной лаборатории, начиная с 2010 г., обнаружено, что гранулематозные болезни составили практически  $1/3$  общего объема биопсийного материала. Спектр заболеваний представлен в табл. 3.

Частота инфекционного гранулематоза велика, за исключением других процессов, в диагностике которых существенную помощь оказывают данные анам-

**Таблица 1**  
**Частота выявления различных причин гранулематозного воспаления в легких по данным биопсий (n = 500); n (%) [26]**

**Table 1**  
**Frequency of different causes of lung granulomatosis according to biopsy [26]**

Инфекция	США (n = 200)	Вне США (n = 300)	Всего (n = 500)
<b>Специфический диагноз</b>	<b>133 (67)</b>	<b>157 (52)</b>	<b>290 (58)</b>
Саркоидоз	61 (31)	75 (25)	136 (27)
Инфекция	55 (28)	70 (23)	125 (25)
Гиперсенситивный пневмонит	11 (6)	6 (2)	17 (3,4)
Гранулематоз Вегенера	2 (1)	3 (1)	5 (1)
Аспирационная пневмония	2 (1)	0 (0)	2 (0,4)
Лимфома или лимфоидная интерстициальная пневмония	1 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,4)
Синдром Чарджа–Стросс	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
ANCA-ассоциированные болезни*	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)
Ревматоидные узелки	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
<b>Неизвестная этиология</b>	<b>67 (33)</b>	<b>143 (48)</b>	<b>210 (42)</b>

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; \* – ANCA-позитивные заболевания, не укладывающиеся в картину гранулематоза Вегенера и синдрома Чарджа–Стросс.

**Таблица 2**  
**Частота встречаемости специфических гранулематозных инфекций [26]**

**Table 2**  
**Prevalence of specific granulomatous infections [26]**

Инфекция	США (n = 55)	Вне США (n = 70)	Всего (n = 125)
<b>Микобактерия</b>	<b>16</b>	<b>56</b>	<b>72</b>
<i>M. tuberculosis</i>	1	27	28
Нетуберкулезные микобактерии	13	8	21
Микобактерия неустановленная*	2	21	23
<b>Грибы</b>	<b>38</b>	<b>13</b>	<b>51</b>
<i>Histoplasma</i>	18	0	18
<i>Coccidioides</i>	13	0	13
<i>Cryptococcus</i>	4	2	6
<i>Paracoccidioides</i>	0	6	6
<i>Aspergillus</i>	0	4	4
<i>Pneumocystis</i>	2	0	2
Грибы неклассифицируемые	1	1	2
<b>2 организма</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Примечание: \* – микобактерия, выявленная при окраске на кислотоустойчивость в срезах при отрицательном или невыполненном культуральном исследовании.

Note. \*, *Mycobacterium* was detected in acid-fast staining in culture-negative cases or in cases when microbiological study was not done.



**Таблица 3**  
**Частота гранулематозных заболеваний**  
**(на 1 тыс. наблюдений) по данным лаборатории**  
**патологической анатомии и иммунологии**  
**Федерального государственного бюджетного**  
**учреждения «Научно-исследовательский институт**  
**пульмонологии Федерального медико-биологического**  
**агентства России»**

**Table 3**  
**Prevalence of granulomatous inflammation**  
**(per 1,000 of cases) according to data of Federal**  
**Pulmonology Research Institute, Federal Medical**  
**and Biological Agency of Russia**

Гранулематозные заболевания	n (%)
<b>Неинфекционные заболевания</b>	
Саркоидоз	80 (24,8)
Гиперсенситивный пневмонит	32 (10)
Гистиоцитоз Х	32 (10)
Гранулематоз Вегенера	18 (5,6)
Синдром Чарджа–Стросс	5 (1,6)
Болезнь Крона	2 (0,6)
Гранулематоз пылевой*	14 (4,3)
Лимфатоидный гранулематоз	1 (0,3)
<b>Инфекционные гранулемы</b>	
Грибы	21 (6,5)
Туберкулез	14 (4,3)
Неидентифицированная инфекция	40 (12,4)
<b>Неклассифицируемый гранулематоз</b>	<b>63 (20)</b>
<b>Всего</b>	<b>322</b>

Примечание: \* – в т. ч. силикоз – 10 (3,2), силикотуберкулез – 1 (0,3) и др.  
 Note: \* – including: silicosis – 10 (3,2), silicotuberculosis – 1 (0,3)

неза, клинических проявлений лабораторных исследований и специфических морфологических изменений, которые обсуждались в данной работе, остальные гранулематозные заболевания с наибольшей вероятностью следует отнести к инфекционным.

Важным вопросом при дифференциальной диагностике инфекционных гранулематозов является выявление в срезах инфекционного агента. Для этого необходимо и обязательно выполнять дополнительные окраски. Для выявления грибковой инфекции прежде всего следует внимательно оценивать срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, в этом случае можно увидеть большинство грибов – *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* и *Aspergillus*, чаще в зонах некроза, нежели в окружающей ткани. При проведении дополнительных окрасок следует выбирать срезы, в которых присутствует некроз. Как правило, для диагностики грибковой инфекции наиболее часто используются окраска серебрением по Грокотту, ШИК-реакция, предлагаются также окраски альциановым синим (по Моури), основным коричневым (по методу Шубича) или комбинированная окраска – ШИК-реакция с обработкой альциановым синим с докраской гематоксилином (рис. 12) [14].

Для диагностики микобактериальной инфекции используется окраска по Цилю–Нильсену, однако микобактерии, как правило, немногочисленны, их поиск трудоемок, при использовании альтернатив-

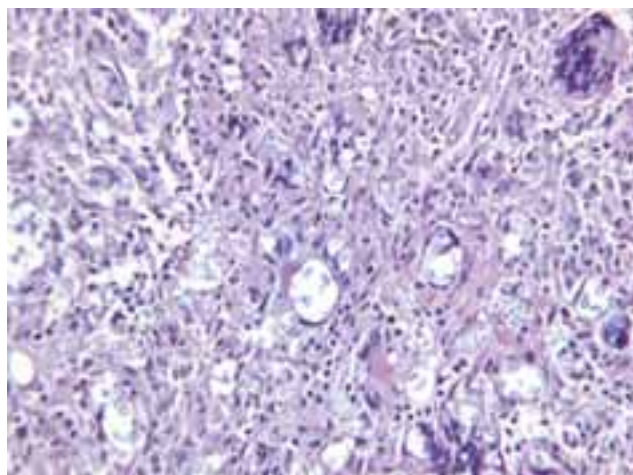


Рис. 12. Клетки криптококка в гигантских многоядерных клетках в гранулеме. Комбинированная окраска альциановым синим, реактивом Шиффа и гематоксилином;  $\times 200$   
 Figure 12. Cryptococcus cells into polynuclear giant cells of granuloma. Combined alcian blue, Schiff's reagent and hematoxylin staining (magnification 200 $\times$ )

ных окрасок аураминем или аураминем / родамином повышается чувствительность метода, однако требуется флуоресцентный микроскоп (рис. 13А, В). Для повышения выявляемости микобактерий *T.M. Ulbright*, *A.-L. Katzenstein* рекомендуется проводить окрашивание по крайней мере с 2 блоков [25].

При диагностике сифилиса рекомендуется проводить серебрение по Гомори или по Вартину–Старри [9].

До сих пор не найден ответ на вопрос: существуют ли дополнительные возможности, современные методы диагностики инфекций при гранулематозах? Иммуногистохимическое исследование является доступным, однако имеет несколько ограничений, а именно – перекрестная реактивность, а также доступность антител, особенно для редко встречающихся микроорганизмов. *In situ* гибридизация может быть полезна, однако не для выявления, а для идентификации грибов, обнаруженных в срезах, окра-

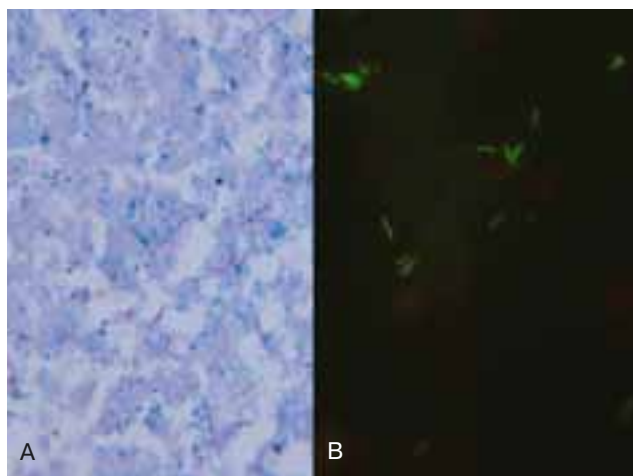


Рис. 13. Кислотоустойчивые микобактерии. Окраска по: А – Цилю–Нильсену, В – аураминем / родамином (флуоресценция);  $\times 1\,000$   
 Figure 13. Acid-fast mycobacteria. A, Ziehl–Neelsen staining; B, auramine–rhodamine staining (fluorescence); (magnification 1 000 $\times$ )

шенных традиционно. Для диагностики туберкулеза проводится полимеразная цепная реакция в реальном времени на парафиновых срезах, при этом специфичность метода составляет 99 %, а чувствительность — лишь 65 %. В то же время при использовании этого метода для обнаружения микобактерий туберкулеза в спинномозговой жидкости, моче или бронхоальвеолярном смыве чувствительность составляет > 90 %. Таким образом, этот метод является полезным: в случае выявления микобактерий при его применении туберкулез подтверждается, а при отрицательном результате — не исключается. Однако он не позволяет выявить нетуберкулезные микобактерии. По данным *М.-С. Aubry*, «золотым стандартом» для диагностики нетуберкулезных микобактериозов остается культуральное исследование, их анализ свидетельствует о том, что в > 75 % наблюдений единственным методом, позволившим подтвердить микобактериоз, явилось исследование культуры ткани [10].

Несмотря на полную гистологическую оценку препаратов легкого, а также проведение корреляций с клиническими, микробиологическими и серологическими данными, этиологический фактор инфекционных гранулематозов в 30–40 % случаев остается невыясненным даже в ведущих университетских клиниках США. В России на долю таких наблюдений приходится > 60 %. В связи с этим возникает вопрос о диагностической значимости таких заболеваний. В работе [25] *T.M. Ulbright, A.-L. Katzenstein* полагают, что в таких наблюдениях представлены инфекционные гранулемы, в которых микроорганизм был уничтожен и / или удален посредством развившегося воспалительного процесса. По результатам ретроспективного анализа наблюдений, в которых были диагностированы некротические гранулемы, показано, что пациенты, не получавшие в дальнейшем специфической терапии, по-прежнему оставались живы при отсутствии клинических симптомов. То же подтверждено и *М.-С. Aubry*, отметившей, что

даже в случае появления новых очагов неблагоприятных исходов заболевания не выявлено [10].

При подозрении на гранулематозное заболевание и проведении резекции ткани необходимо оставлять часть ткани нефиксированной для возможного проведения культурального исследования, а если доступно — использовать метод быстрой заморозки при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  для последующего проведения ДНК- и РНК-диагностики. При дифференциальной диагностике гранулематозных заболеваний следует прежде всего определить, является ли гранулема инфекционной, определяются ли признаки других заболеваний, в т. ч. гранулематоза Вегенера. Если специфический диагноз исключен, необходимо выполнение специальных окрасок для обнаружения микроорганизмов, при этом желательно окрашивать срезы как минимум с 2 блоков, убедившись при этом, что в материале присутствуют очаги некроза. Если на первый взгляд выявить микроорганизмы не удалось, рекомендуется просмотреть срезы еще раз при большем увеличении, а также использовать для окраски дополнительный блок. При отрицательном результате и клинических данных, свидетельствующих в пользу туберкулеза или других инфекций, рекомендуется проведение полимеразной цепной реакции. Если опять получен отрицательный результат, следует рекомендовать дополнительные культуральные и серологические исследования, исключающие инфекционный процесс (рис. 14). Тем не менее даже при применении этого алгоритма этиология определенной части гранулематозных заболеваний оказывается невыясненной.

## Заключение

Таким образом, дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний легких сложна для патологоанатомов, для достижения успеха желательно не только соблюдать правила исследования материала, приведенные в предложенном алгоритме, необ-



Рис. 14. Алгоритм диагностики некротических гранулематозных заболеваний [10]

Figure 14. A diagnostic algorithm for necrotic granulomatous diseases [10]

ходим коллегиальный подход, определенное взаимодействие врачей – пульмонолога, хирурга, выполняющего биопсию. В данном обзоре отсутствует описание других, достаточно редко встречающихся заболеваний, таких как лингергансокеточный гистиоцитоз, лимфоматоидный гранулематоз и ряд других. Надеемся, что это будет темой следующего обзора.

#### Конфликт интересов

Потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией, авторы не имеют. При написании данной публикации спонсоры участия не принимали.

#### Conflict of interest

The authors declare no potential or evident conflict of interest. This study was sponsored no one pharmaceutical company.

## Литература

- Muller H., Kruger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculosis lymphadenitis. *Immunobiol.* 1994; 191: 354–368.
- Enelow R.I., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992; 6: 57–62.
- Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Gal A.A., Koss M.N. The pathology of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (5): 445–451.
- Popper H.H., Klemen H., Churg A., Colby T.V. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Sarcoidosis.* 1997; 14 (Suppl. 1): 33.
- Coleman A., Colby T.V. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12 (7): 514–518.
- Barrios R.J. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (2): 199–203.
- Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 32–46.
- Aubry M.-C. Necrotizing granulomatous inflammation: what does it mean if your special stains are negative? *Modern Pathology.* 2012; 25: S31–S38. DOI: 10.1038/modpathol.2011.155.
- Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis. *AMA Arch. Pathol.* 1954; 58 (6): 533–553.
- Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (5): 770–777. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.5.770.
- Yousem S.A. The surgical pathology of pulmonary infarcts: diagnostic confusion with granulomatous disease, vasculitis, and neoplasia. *Mod. Pathol.* 2009; 22 (5): 679–685. DOI: 10.1038/modpathol.2009.20.
- Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб: Издательский дом СПб МАПО; 2005.
- Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
- Travis W.D., Pittaluga S., Lipschik G.Y. et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14 (7): 615–625.
- Weber W.R., Askin F.B., Dehner L.P. Lung biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 67 (1): 11–19.
- Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина; 1976.
- Corpe R.F., Stergus I. Is the histopathology of nonphotochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by *Mycobacterium tuberculosis*? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 87: 289–291.
- Соловьева И.П., Батыров Ф.А., Пономарев А.Б., Федоров Д.Н. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний. М.; 2005. Доступно на: [http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r\\_11/books/Патологическая\\_анатомия\\_туберкулеза...И.Соловьева\\_и\\_др.pdf](http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r_11/books/Патологическая_анатомия_туберкулеза...И.Соловьева_и_др.pdf)
- Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126.
- Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.
- Rosen Y., Amorosa J.K., Moon S. et al. Occurrence of lung granulomas in patients with stage I sarcoidosis. *Am. J. Roengenol.* 1977; 129 (6): 1083–1085. DOI: 10.2214/ajr.129.6.1083.
- Myers J.L., Tazelaar H.D. Challenges in pulmonary fibrosis: Problematic granulomatous lung disease. *Thorax.* 2008; 63 (1): 78–84. DOI: 10.1136/thx.2004.031047.
- Ulbricht T.M., Katzenstein A.L. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 13–28.
- Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

Поступила 28.02.17

## References

- Muller H., Kruger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculosis lymphadenitis. *Immunobiol.* 1994; 191: 354–368.
- Enelow R.I., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992; 6: 57–62.
- Strukov A.I. and Kaufman O.Ya. Granulomatous inflammation and granulomatous disease. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee,

- February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
5. Gal A.A., Koss M.N. The pathology of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (5): 445–451.
  6. Popper H.H., Klemen H., Churg A., Colby T.V. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Sarcoidosis.* 1997; 14 (Suppl. 1): 33.
  7. Coleman A., Colby T.V. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12 (7): 514–518.
  8. Barrios R.J. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (2): 199–203.
  9. Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 32–46.
  10. Aubry M.-C. Necrotizing granulomatous inflammation: what does it mean if your special stains are negative? *Modern Pathology.* 2012; 25: S31–S38. DOI: 10.1038/modpathol.2011.155.
  11. Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis. *AMA Arch. Pathol.* 1954; 58 (6): 533–553.
  12. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (5): 770–777. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.5.770.
  13. Yousem S.A. The surgical pathology of pulmonary infarcts: diagnostic confusion with granulomatous disease, vasculitis, and neoplasia. *Mod. Pathol.* 2009; 22 (5): 679–685. DOI: 10.1038/modpathol.2009.20.
  14. Khmel'nitskiy O.K., Khmel'nitskaya N.M. Pathomorphology of human mycoses. Saitn-Petersburg: Izdatel'skiy dom SPb MAPO; 2005 (in Russian).
  15. Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
  16. Travis W.D., Pittaluga S., Lipschik G.Y. et al. Atypical pathologic manifestations of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14 (7): 615–625.
  17. Weber W.R., Askin F.B., Dehner L.P. Lung biopsy in Pneumocystis carinii pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 67 (1): 11–19.
  18. Strukov A.I., Solov'eva I.P. Current morphology of tuberculosis. Moscow: Meditsina; 1976 (in Russian).
  19. Corpe R.F., Stergus I. Is the histopathology of nonphotochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by Mycobacterium tuberculosis? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 87: 289–291.
  20. Solov'eva I.P., Batyrov F.A., Ponomarev A.B., Fedorov D.N. Pathology in tuberculosis and differential diagnosis of granulomatosis. Moscow; 2005. Available at: [http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r\\_11/books/Патологическая\\_анатомия\\_туберкулеза...И.Соловьева\\_у\\_др.pdf](http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r_11/books/Патологическая_анатомия_туберкулеза...И.Соловьева_у_др.pdf) (in Russian).
  21. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126.
  22. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.
  23. Rosen Y., Amorosa J.K. Moon S. et al. Occurrence of lung granulomas in patients with stage I sarcoidosis. *Am. J. Roengenol.* 1977; 129 (6): 1083–1085. DOI: 10.2214/ajr.129.6.1083.
  24. Myers J.L., Tazelaar H.D. Challenges in pulmonary fibrosis: Problematic granulomatous lung disease. *Thorax.* 2008; 63 (1): 78–84. DOI: 10.1136/thx.2004.031047.
  25. Ulbright T.M., Katzenstein A.L. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 13–28.
  26. Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

Received February 28, 2017