

## К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ МАКРОФАГАЛЬНЫХ ГРАНУЛЁМ В ОРГАНАХ ДЫХАНИЯ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

В.А. Цинзерлинг<sup>1,2</sup>, В.Е. Карев<sup>3</sup>, А.О. Аветисян<sup>1</sup>, М.Д. Черных<sup>4</sup>, М.С. Тлостанова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

### On the Issue of Etiology of Macrophage Granuloma in Respiratory Organs and Lymph Nodes: Cases from Practice

V.A. Cinslerling<sup>1,2</sup>, V.E. Karev<sup>3</sup>, A.O. Avetisyan<sup>1</sup>, M.D. Chernyh<sup>4</sup>, M.S. Tlostanova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Science Research Institute of Phtysiopulmonology, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

<sup>3</sup>Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>5</sup>Russian Science Center of Radiological and Surgical Technologies, Saint-Petersburg

Среди хронических поражений легких значимое место занимают макрофагальные (эпителиодные) гранулёмы, которые могут располагаться как непосредственно в ткани легких, так и в регионарных лимфатических узлах [1 – 5]. Достоверных данных об их этиологии нет, чаще всего высказываются мнения о возможной микобактериальной (*M. tuberculosis* и *avium*) и саркоидозной природе. Реже обсуждается роль простейших (прежде всего токсоплазм), грибов, экзогенных факторов (прежде всего берриллиоза) [5].

В связи с вышесказанным приводим наши клинические наблюдения, относящиеся к одной семье.

Больная Ч., 1964 г.р. Из анамнеза известно, что в возрасте 12 лет она страдала полиартритом кисти, получала лечение преднизолоном в течение 12 мес. Жалуеться на частые простудные заболевания. С 2009 г. отмечает периодический кашель. Туберкулезом ранее не болела, туберкулезный контакт отрицает. Изменения в легких впервые выявлены в мае 2012 г. при обращении за медицинской помощью в связи с повышением температуры тела до 39°C с появлением болей в грудной клетке без иррадиации. Получала неспецифическую антибактериальную терапию, на фоне которой отмечено незначительное улучшение самочувствия, однако рентгенологической динамики получено не было. С целью верификации диагноза была направлена в дифференциально-диагностическое отделение СПбНИИ фтизиопульмонологии.

При клиническом обследовании в анализе крови гемоглобин 103 г/л, эритроциты  $4,17 \times 10^{12}$ , лейкоциты  $4,8 \times 10^9$  без сдвигов формулы, ускорение

СОЭ до 40 мм/ч. При оценке функции внешнего дыхания констатировано, что жизненная ёмкость легких и проходимость дыхательных путей в пределах нормы. Маркёры вирусных гепатитов, ВИЧ и RW отрицательные. При цитологическом и иммунологическом исследованиях микобактерии туберкулеза не выявлены.

При флюорографическом исследовании от 02.05.12 г. – корень легкого малоструктурен, локальный участок снижения пневматизации в язычковом сегменте по типу «матового стекла». 12.05.12 г. определяется сливная инфильтрация в прикорневом отделе верхней доли слева треугольной формы, основанием в сторону костальной плевры. На ФЛГ от 18.05.12 г. и 22.05.12 г. и рентгенограммах от 8.06.12 г. отмечается уменьшение инфильтрации по протяженности и выраженности, с сохранением лишь в прикорневых отделах С2 с формированием плевродиафрагмальных спаек. На КТ от 28.05.12 г., помимо интерстициальной инфильтрации, в верхней доле слева в развилке между В2 и В3 выявляется узел  $3,5 \times 2,5$  с точечной деструкцией у латерального полюса, раздвигающий угол бифуркации. Просветы бронхов не изменены. В С6 и С8 слева по одному обызвествленному очагу – 0,9 и 0,5 соответственно. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

При ПЭТ от 29.06.12 г. на серии томограмм грудной клетки в прикорневом отделе S3 левого легкого выявлен очаг патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в наибольшем измерении  $1,9 \times 1,4$  с  $SUV = 2,4$ . В прикорневом отделе 6 сегмента левого легкого определяется очаг патологического накопления РФП в наибольшем изме-

рении 1,9×1,4 см с SUV = 2,5. В паренхиме верхней и нижней долей левого легкого выявляется не менее 6 очагов патологической гиперфиксации РФП. Фокус с наибольшей (SUV = 3,9) метаболической активностью располагается паракостально в 3 сегменте размерами 1,6×1,9 см. В верхней доле правого легкого выявляется очаг до 1 см в диаметре с SUV = 0,7. В лимфатических узлах средостения и корнях легких билатерально визуализируются множественные очаги патологической гиперфиксации РФП до 1,5 см в диаметре с максимальным уровнем SUV = 1,8. Киста правого яичника.

С целью верификации диагноза была назначена видеоторакоскопическая операция: биопсия медиастинального лимфатического узла с краевой резекцией левого легкого. Операция в запланированном объеме выполнена 03.07.12 г.

Проведено расширенное гистологическое исследование, парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, карболовым фуксином по Цилю – Нильсену, реактивом Шиффа (ШИК/PAS), также выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование для выявления антигенов *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, CD68.

При микроскопическом исследовании ткани легкого определяется очаговая карнификация, местами утолщение межальвеолярных перегородок. Выраженное утолщение стенок кровеносных сосудов с периваскулярным фиброзом (рис. 1). Выраженная пролиферация альвеолярного эпителия, увеличение числа макрофагов, экспрессирующих CD68 (рис. 2). В просвете альвеол многочисленные альвеолярные макрофаги с несколько увеличенной мелковакуолизированной цитоплазмой, содержащие ШИК/PAS позитивные включения (рис. 3), экспрессирующие антиген *M. pneumoniae*. Антигены других возбудителей при ИГХ исследовании не выявлены. Кислотоустойчивых бактерий при окраске по Цилю – Нильсену не обнаружено.

В ткани лимфатических узлов на фоне умеренно или значительно выраженного лимфоидного опустошения и диффузно-очагового антракоза расположены макрофаги, в том числе гигантские многоядерные CD68-позитивные клетки, местами формирующие мелкие гранулемы без признаков некроза в центре (рис. 4). В цитоплазме многоядерных гигантских клеток в ткани лимфатических узлов, в том числе их синусах, расположены мелкогранулярные ШИК/PAS – позитивные структуры, экспрессирующие антиген *M. pneumoniae* (рис. 5). Экспрессии антигенов *C. trachomatis*, *toxoplasma* не выявлено.

Десквамативно-макрофагальная пневмония с интерстициальным и периваскулярным фиброзом. Макрофагальные гранулемы лимфатических узлов. Этиологией настоящих изменений является микоплазма. Данных за опухолевый процесс нет.

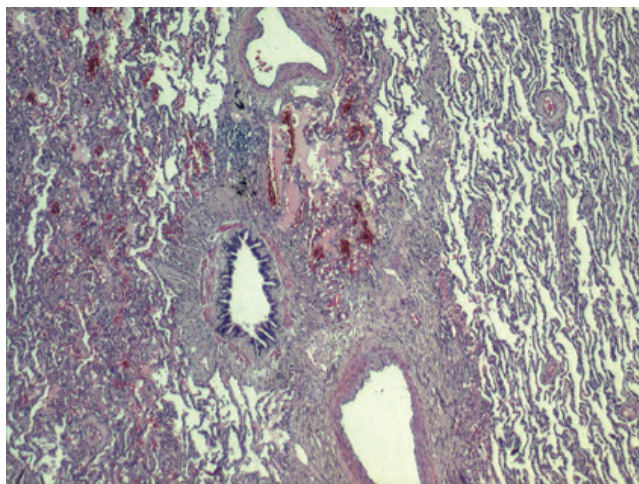


Рис. 1. Общий вид биопсии легкого пациентки Ч. Межуточный и периваскулярный фиброз. Окраска гематоксилином эозином. Ув. ×25

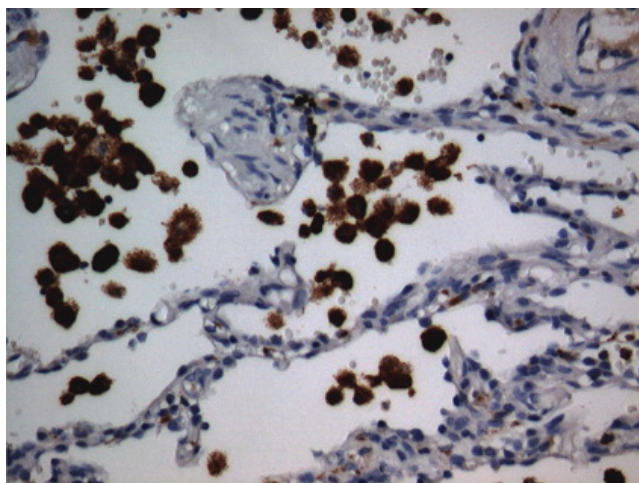


Рис. 2. Преимущественно макрофагальный экссудат в просвете альвеол у той же больной. ИГХ с выявлением антигена CD 68. Ув. ×200

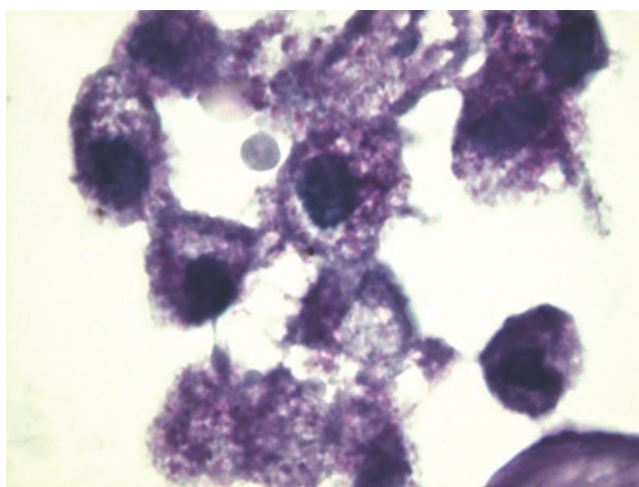
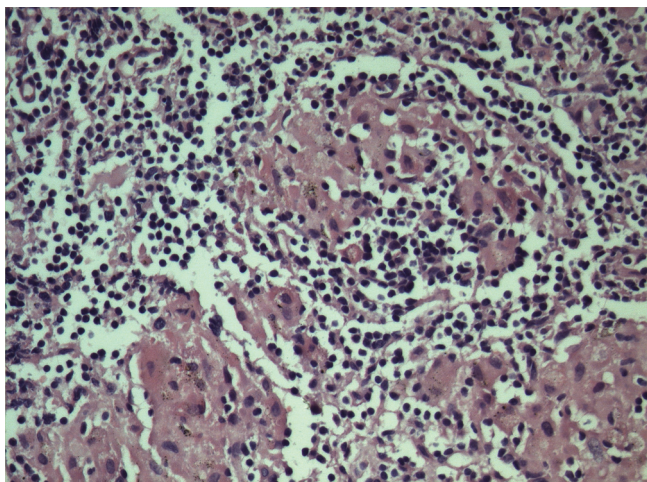
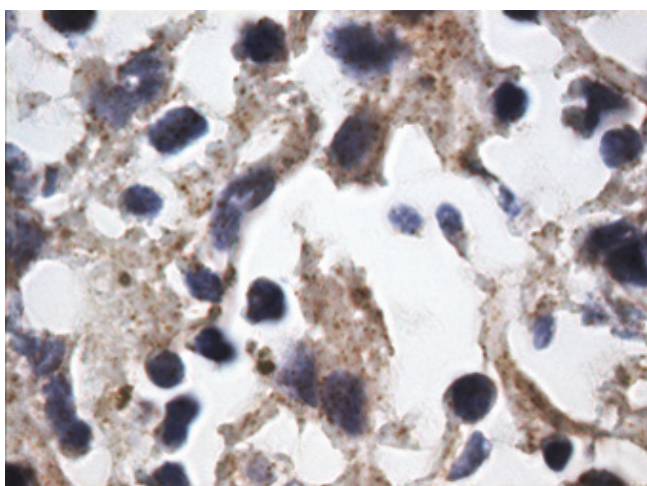


Рис. 3. PAS-позитивные включения в вакуолизированной цитоплазме макрофагов в просвете альвеол у той же пациентки. PAS-реакция. Ув. ×1025



**Рис. 4.** Макрофагальная гранулёма в биопсии лимфатического узла той же пациентки. Окраска гематоксилином-эозином. Ув.  $\times 200$



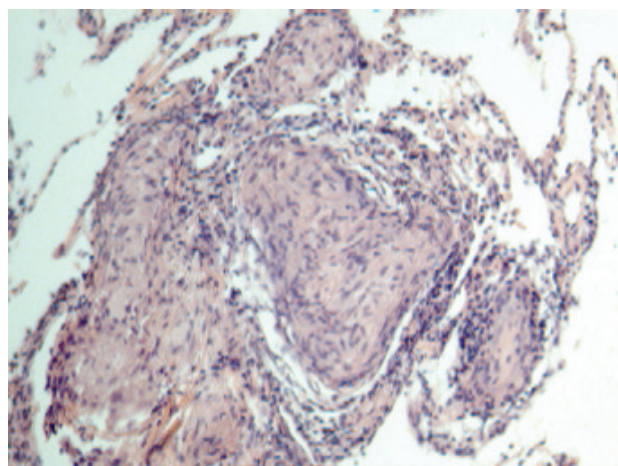
**Рис. 5.** Антиген микоплазмы пневмонии в цитоплазме макрофагов в синусе лимфатического узла той же пациентки. ИГХ. Ув.  $\times 1000$

После выписки из стационара в июле 2012 г. больная поступила под наблюдение медицинского центра, при обращении в который предъявляла жалобы на слабость, быструю утомляемость, кашель, боли в грудной клетке, субфебрилитет. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими отмечалось небольшое, преимущественно справа, укорочение перкуторного звука в паравертебральных областях. Аускультативно на фоне жесткого дыхания выслушивались рассеянные сухие и единичные влажные хрипы, частота дыхания до 24 в мин. В клиническом анализе крови умеренно выраженная анемия (гемоглобин снижен до 96 г/л), лейкоцитопения (до  $4,3 \times 10^9$ ), в формуле сдвиг влево до 9 палочко-ядерных и ускоренное СОЭ до 40 мм/ч. В течение трех недель пациентке проводился курс

антибактериальной терапии (клион до 3 г в сутки; доксициклин до 200 мг в сутки) внутривенно в сочетании с плазмаферезом, симптоматическая терапия. В результате проведенного лечения состояние и самочувствие больной полностью нормализовались, к третьей неделе полностью исчезли боли в грудной клетке, кашель, субфебрилитет. Контрольные клинико-лабораторные и рентгенологические данные свидетельствовали о практически полном выздоровлении пациентки.

В дальнейшем контакт с пациенткой поддерживался по телефону. По состоянию на сентябрь 2013 г. считает себя практически здоровой по патологии легких. После небольшой травмы беспокоит остеоартроз левого коленного сустава.

Были также проконсультированы микропрепараты, относящиеся к трансбронхиальной биопсии сына пациентки, обследовавшегося в связи с подозрением на саркоидоз. Выявлены небольшие не некротизирующиеся эпителиоидно-макрофагальные гранулемы, с гигантскими клетками инородных тел, частично состоявшие из вакуолизированных клеток, что делало морфологическую картину сходной с наблюдавшейся в лимфатических узлах у матери (рис. 6). При дополнительных исследованиях были выявлены внутриклеточные PAS-положительные включения и антиген микоплазмы как периваскулярно, так и в меньшей степени в клетках гранулёмы. Антиген *S. trachomatis* не выявлен. После проведенного лечения состояние улучшилось, диагноз саркоидоза клиницистами был снят.



**Рис. 6.** Макрофагальная гранулёма саркоидного типа в биопсии легкого пациента Ч. (сына). Окраска гематоксилином-эозином. Ув.  $\times 200$

Микоплазменную этиологию хронических поражений легких и региональных лимфатических узлов в данном наблюдении можно считать доказанной. В её пользу свидетельствуют не только результаты иммуногистохимического исследования, но и достаточно характерные гистологические из-

менения [6]. Кроме того, этому диагнозу не противоречат данные анамнеза, клинические проявления и эффективность целенаправленной терапии. Проведенные исследования позволяют исключить другие обсуждаемые в литературе этиологические факторы. Хотя в доступной литературе нет указаний на способность микоплазм приводить к формированию гранулем, их возникновение вполне укладывается в недавно уточненную характеристику свойств этого возбудителя, связанного с различными иммунопатологическими реакциями. В частности, известна их способность выступать триггером аутоиммунных реакций с появлением в крови аутоантител ко многим внутренним органам, инициирование формирования циркулирующих иммунных комплексов, активация избыточных Т-клеточных реакций, стимуляция лимфоцитов к бласттрансформации [7]. Связь микоплазм с хроническими заболеваниями легких, сопровождающихся фиброзированием, доказана давно [1, 6, 7]. Об активности воспалительного процесса в данном наблюдении свидетельствовали также результаты ПЭТ, которые не могли исключить опухолевый процесс. Интерес представляет развитие сходных поражений у сына пациентки, что

позволяет предположить наличие семейного очага. Нельзя исключить, что микоплазменную этиологию имеют и поражения суставов [7], которые были у пациентки в подростковом возрасте и беспокоят в настоящее время.

#### Литература

1. Leslie, K.O. Practical Pulmonary Pathology. A Diagnostic Approach / K.O. Leslie, M.R. Wick. — 2 Ed. — Elsevier Saunders, 2011. — 828 p.
2. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology / J. Rosai. — 9<sup>th</sup> Ed. — Mosby, 2004. — 1482 p.
3. Travis W.D. Non Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract American Registry of Pathology / W.D. Travis [et al.]. — Washington DC: AFIP, 2002. — 939 p.
4. Zander D.S. Pulmonary Pathology / D.S. Zander, C.F. Farver. — Churchill Livingstone Elsevier, 2008. — 837 p.
5. Райт, Д. Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов / Д. Райт, Э. Леонг, Б. Эддис. — М.: Медицинская литература, 2008. — 162 с.
6. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза : руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., исправл. и доп. — Сотис, 2002. — 346 с.
7. Waites, K.B. Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen / K.B. Waites, D.F. Talkington // Clin. microbial. Rev. — 2004. — №17(4). — P. 697–728.

#### Авторский коллектив:

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — заведующий лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, д.м.н., профессор; e-mail: zinslerling@yandex.ru;

*Карев Вадим Евгеньевич* — заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н., тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru;

*Аветисян Армен Оникович* — заведующий хирургическим отделением Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н., тел.: 8(812)579-24-22, e-mail: spbniiif\_all@mail.ru;

*Черных Михаил Дмитриевич* — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., тел.: 8(812)277-64-96;

*Глостанова Марина Сергеевна* — врач-радиолог Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, к.м.н., тел.: 8(812)596-66-49, e-mail: lipex69@yandex.ru.