

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЯХ

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, А.А. Старшинова¹, В.Е. Карев³, Т.А. Новицкая¹, Ф.М. Мазитова¹, М.А. Белокуров¹, И.В. Васильев¹, М.В. Павлова¹, А.Р. Козак¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Granulomatous inflammation of Mycoplasma and Chlamydia etiology

V.A. Zinserling^{1,2}, A.A. Starshinova¹, V.E. Karev³, T.A. Novitskaya³, F.M. Mazitova¹, M.A. Belokurov¹, I.V. Vasiliev¹, M.V. Pavlova¹, A.R. Kozak¹

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthiisopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проблема дифференциальной диагностики гранулематозных заболеваний остается актуальной до настоящего времени. Несмотря на широкое использование современных радиологических, микробиологических, иммунологических и традиционных морфологических методов не всегда возможно точно установить диагноз. Применение иммуногистохимии часто позволяет верифицировать наличие возбудителя заболевания. В работе даётся характеристика 17 пациентов после исключения туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Подробно приводятся морфологические данные, относящиеся к 4 наблюдениям микоплазмоза и 4 – хламидиоза. В качестве примера приводятся данные, относящиеся к наблюдению ранее не описанного в литературе респираторного хламидиоза.

Ключевые слова: диагностика, гранулематозные заболевания, хламидийная инфекция, микоплазменная инфекция.

Введение

Одной из наиболее трудных задач дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания по праву считаются гранулематозы.

Актуальность проблемы обусловлена начавшимся в середине прошлого века неуклонным ростом количества больных с данной патологией, обычно быстрым прогрессированием заболевания при отсутствии специфического лечения [1, 2, 3].

Трудности дифференциальной диагностики связаны с гетерогенностью этой группы патологических процессов, отсутствием знаний об этиологии некоторых из них, а также с отсутствием патогномичных критериев и универсального диагно-

Abstract

Problem of differential diagnostics of granulomatous diseases remains actual till nowadays. Despite the use of modern radiological, microbiological, immunological and routine morphological methods they don't allow always to formulate correct diagnosis. Use of immunohistochemistry frequently reveals the pathogen, this is very important to elaborate the tactic of patients treatment. In the paper are clinically characterized 17 cases in which clinical and laboratory data allowed to exclude tuberculosis and sarcoidosis. Are presented morphological data concerning mycoplasmosis (4) and chlamydiosis (4). As an example are given the details related to the first in the literature observation of respiratory granulomatous chlamydiosis.

Key words: diagnosis, granulomatous diseases, Chlamydia and Mycoplasma infections

стического алгоритма. Золотым стандартом дифференциальной диагностики в настоящее время признана морфологическая верификация диагноза [4, 5]. Именно она положена в основу современной классификации диссеминированных процессов.

Особую сложность в этой ситуации представляет диагностика гранулематозов разной этиологии, так как они имеют не только схожую клиническую симптоматику, рентгенологическую картину, функциональные нарушения, но и некоторые общие патофизиологические механизмы, а также схожую морфологическую картину [1, 2]. Несмотря на всю объективность морфологического исследования, оно не всегда позволяет поставить правильный диагноз [5].

Хотя во всех современных руководствах по патологии легких указывается на широкий круг причинных факторов гранулематозов (туберкулез, саркоидоз, микозы, лепра, гранулематоз Вегенера, первичный билиардный цирроз на ранних стадиях, ревматические болезни и др.), а в единичных источниках он расширяется за счёт хламидиоза и микоплазмоза [6, 7], в клинической практике морфолог чаще проводит дифференциальную диагностику между туберкулезом и саркоидозом. В части случаев абсолютно уверенно различить эти заболевания только по морфологическим данным невозможно.

В последние годы многие исследователи указывают на высокую информативность иммунологических методов в диагностике туберкулезной инфекции [8–10], что позволяет их применять для дифференциальной диагностики гранулематозов, прежде всего подтверждая или исключая наличие этого заболевания [11]. Вместе с тем, при клинической и морфологической оценке случаев с исключенным диагнозом туберкулеза сохраняются очень серьезные трудности, разрешение которых требует использование дополнительных гистологических и иммуногистохимических исследований.

Цель исследования — улучшение диагностики гранулематозных заболеваний с выявлением мало известных этиологических форм (микоплазмоза и хламидиоза).

Материалы и методы

За период с 2013 по 2014 г. на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России проведено проспективное исследование с комплексным обследованием 176 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (96 (54,6%) женщин и 80 (45,4%) мужчин) с синдромом легочной диссеминации.

Всем пациентам был выполнен диагностический комплекс исследований с оценкой: клинической и респираторной симптоматики, результатов лабораторной диагностики респираторного материала на наличие МБТ с использованием бактериоскопии, посева на плотные питательные среды (Левенштейна — Йенсена, Финна 2), посева на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960 и молекулярно-генетических методов определения ДНК МБТ в режиме реального времени с использованием системы амплитуд — RW (производитель «Синтол», Россия, GeneXpert), рентгенологических (рентгенография грудной клетки в двух проекциях, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки) методов исследования. После распределения пациентов на группы всем был проведен иммуногенетический комплекс обследования с постановкой пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберку-

лезным рекомбинантным (АТР), квантифероновый тест (КФ), ELISPOT. Для морфологического исследования операционный и биопсийный материала фиксировался в формалине. Приготовленные стандартным образом парафиновые срезы окрашивались гематоксилином-эозином и по Цию — Нильсену, а в отдельных наблюдениях — и с использованием ПАС-реакции. Все микроскопические препараты оценивались в патоморфологической лаборатории Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и, в отдельных наблюдениях, в лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского института детских наук, где проводилось и иммуногистохимическое исследование.

В 34,7% (61) случаев диагностирован туберкулез легких (ТЛ), который в 32,5% (14) сопровождался положительным результатом мокроты на ДНК МБТ и выявлением характерных изменений при гистологическом исследовании. В 55,7% (98) поставлен диагноз саркоидоза органов дыхания II стадии на основании характерной клинико-рентгенологической симптоматики, отрицательных результатов иммунологических тестов и данных морфологического исследования диагностического материала. В 9,7% (17) случаев были диагностированы другие гранулематозные заболевания. Спектр данных заболеваний, особенности клинических, иммунологических и морфологических изменений, а также результаты иммуногистохимического исследования представляют особый интерес.

Результаты и обсуждение

У 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 21 до 65 лет были диагностированы различные гранулематозные заболевания: неходжкинская лимфома (1), фиброзирующий альвеолит (1), рак легкого (2), нетуберкулезный микобактериоз (1), экзогенный аллергический альвеолит (3), гранулематоз инфекционной природы, вызванный *M. pneumoniae* (4), *S. trachomatis* (4), *Toxoplasma gondii* (1).

Клиническая симптоматика отсутствовала у 70,6% (12) пациентов. У остальных имели место одышка (2), кашель (2), боль в грудной клетке (1). В большинстве случаев больные (58,8%; 10) выявлены при флюорографическом обследовании, остальные 7 человек направлены на обследование по поводу имеющихся жалоб. Рентгенологические изменения в виде синдрома легочной диссеминации были выявлены у всех. Однако отмечались односторонние очаговые изменения в 88,2% (15) с реакций внутригрудных лимфатических узлов до 10–15 мм обычной плотности. Положительная чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ отмечалась в 58,8% (10) случаев. Иммунологические тесты (проба с АТР, Квантифероновый тест

и ELISPOT) показали отрицательный результат в 94,1% (16) случаев. У одной пациентки после получения заключения двух специалистов поставлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита на фоне латентной туберкулезной инфекции.

У 8 пациентов в возрасте 15–72 года анализ патоморфологических изменений и выявление макрофагальных гранулём без некрозов с мелкой вакуолизацией цитоплазмы макрофагов, содержащей мелкие PAS-позитивные включения, потребовал проведения иммуногистохимического исследования диагностического материала лимфатического узла и очага легочной ткани с применением антигенов *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, CD68 с помощью меченых антител. У 4 пациентов была выявлена экспрессия антигенов *Myc. pneumoniae*, у 4 человек — *Cl. trachomatis*. Клинические особенности у этих пациентов по сравнению с имевшими гранулематозы иной природы не выявлены.

Общий характер изменений при исследовании операционного и биопсийного материала оказался сходным. При микроскопическом исследовании ткани легкого определялась очаговая карнификация, местами утолщение межальвеолярных перегородок. Выраженное утолщение стенок кровеносных сосудов с периваскулярным фиброзом. В просвете альвеол многочисленные альвеолярные макрофаги с несколько увеличенной мелковакуолизированной цитоплазмой, содержащие PAS-позитивные включения. Кислотоустойчивых бактерий при окраске по Цилю — Нельсену не обнаружено.

В лимфатических узлах наблюдались явления фолликулярной гиперплазии. В синусах, особенно краевых, имелись скопления макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой и PAS-позитивными включениями. Единичные макрофагальные гранулёмы без признаков некроза.

Отмечалось совпадение между результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. Полная клинико-морфологическая характеристика нашего первого наблюдения с гранулематозом микоплазменной этиологии была дана нами ранее [12]. В данной работе подробно приводим недавнее наблюдение с хламидийной этиологией процесса.

Клинический пример

Пациент К.П. (37 лет). Жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, дискомфорт в области груди при дыхании. При плановом флюорографическом обследовании в октябре 2014 г. были выявлены изменения в легких. Консультирован в противотуберкулезном диспансере пр. Манту 2 ТЕ от 07.11.2014 — р 7 мм, в мокроте кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены.

Рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости.

Результаты лабораторной диагностики. ПЦР (Real Time) МБТ в смывах из бронхов от 17.12.14 отрицательная. Микроскопия и посев смывов из бронхов от 10.12.14 рост *Str. viridans* 1×10^5 КОЕ/мл. Цитологическое исследование мокроты от 10.12.14: альвеолярные макрофаги, слизь, бронхиальный эпителий без атипии. Иммунологическое обследование: проба с АТР — отрицательный, КФ — отрицательный и ELISPOT — отрицательный. АПФ- 53 ACE unit.

Рентгенологическое обследование. При МСКТ органов грудной полости от 03.12.14 в ткани легкого определяются многочисленные очаги от 0,1 см до 0,8 см. Инфильтративных изменений в легочной ткани не определяется. Вдоль правого верхнедолевого бронха определяется образование лимфоузлов с неровными стенками толщиной до 0,7 см и протяженностью до 1,7 см. Ход и проходимость трахеи, главных, долевых бронхов сохранены. Визуализируются увеличенные лимфоузлы практически всех групп: верхние паратрахеальные — 0,7×0,6 см, нижние — 1,3×0,9 см, 1,7×1,3 см, бифуркационные — до 1,8×1,7 см, правые бифуркационные — до 1,6×1,7 см, левые — до 1,5×6 см. Жидкость в плевральных полостях не определяется. Костно-деструктивных изменений в области сканирования не определяется, обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в грудном отделе позвоночника. Заключение: КТ-картина диссеминированного поражения легких, аденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

УЗИ органов брюшной полости и почек 11.12.14 № 3353: гепатомегалия, диффузное уплотнение ткани печени, косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей.

Фибробронхоскопия 10.12.14: в бронхах правого легкого — без видимых изменений. В бронхах левого легкого — без видимых изменений. Заключение: диффузный двухсторонний катаральный эндобронхит с выраженной сосудистой инъецией.

Чрезбронхиальная биопсия легкого из S3, S4, S5, S8, S9, S10, правого легкого (7 биоптатов). Гистологическое исследование ткани легкого: в биопсии участки ткани с несколькими небольшими эпителиоидноклеточными (макрофагальными) гранулёмами без гигантских клеток, к которым местами прилегают плотные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 1), выраженная мелкая вакуолизация как макрофагов, так и клеток мерцательного эпителия. Некрозов нет. Кислотоустойчивая микробиота не определяется. Выявлены мелкие внутриклеточные PAS-позитивные включения (рис. 2). Первичное гистологическое заключение: гранулематоз неутонченной природы. Данных, подтверждающих туберкулез, нет. Необходимо исключить микоплазмоз и

хламидиоз. Иммуногистохимическое исследование ткани легкого и лимфатического узла: при исследовании экспрессии антигенов *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii* не выявлено. Многочисленные CD68+ клетки (макрофаги). Выявлена экспрессия антигенов *Chlamydia trachomatis* в ткани легкого и лимфатического узла (рис. 3). Окончательный морфологический диагноз: хроническое гранулематозное воспаление, вызванное хламидиями.

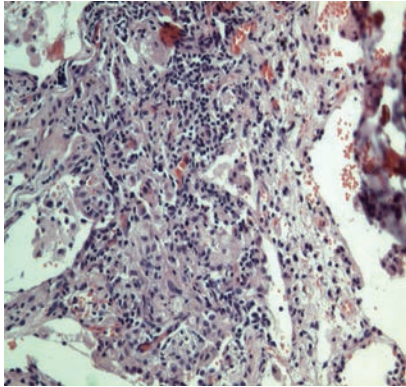


Рис. 1. Макрофагальная гранулема в легком, окраска гематоксилином-эозином. Ув. ×125

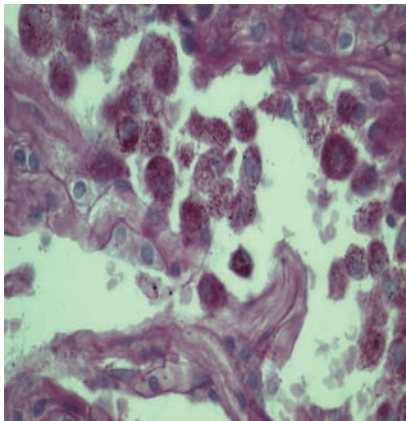


Рис. 2. Многочисленные ПАС-позитивные включения в вакуолизированной цитоплазме альвеолярных макрофагов. ПАС-реакция. Ув. ×400

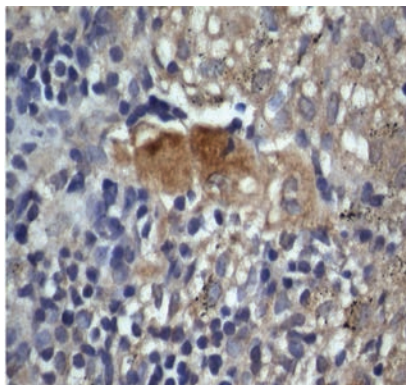


Рис. 3. Отчетливая положительная реакция с сывороткой к *C. trachomatis* в ткани лимфатического узла. Иммуногистохимическая реакция. Ув. ×400

Заключение

Таким образом, приведенные данные подтверждают сложность определения этиологии гранулематозов, даже при использовании всего арсенала современных методов. Часть гранулематозов не укладывается в диагноз ни туберкулеза, ни саркоидоза. Среди них могут быть выявлены поражения, обусловленные микоплазмами и хламидиями. Несмотря на некоторые характерные морфологические черты, их верификация возможна только при использовании иммуногистохимического метода. Респираторный гранулематозный хламидиоз ранее в литературе не описывался, но при других локализациях хламидиоза образование гранулём известно [13, 14]. Клиническая и радиологическая картина таких поражений, а также их реальная частота нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Борисов, С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 4. — С. 4–8.
2. Больные саркоидозом легких: медико-социальная характеристика / М.Ф. Евстафьева [и др.] // Мед. сестра. — 2013. — № 5. — С. 32–35.
3. Визель, И.Ю. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 86–88.
4. Визель, И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Практик. медицина. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35–38.
5. Заболевания органов дыхания / под ред. М.М. Илькович. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — Т.2. — С. 109–312.
6. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2015. — № 3. — С. 3–9.
7. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 3–9.
8. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171.
9. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции: дис. ...д-ра. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб.: ФГУ «СПб НИИФ», 2013. — 251 с.
10. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.
11. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.
12. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулём в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдение из практики / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 67–70.
13. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: диагностика, лечение, клиника, диагностика / Ю.В. Лобзин, А.Л. Поздняк, С.Н. Сидорчук. — СПб.: «Фолиант», 2010. — 275 с.
14. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагности-

ки / В.А. Цинзерлинг, М.А. Чухловина. — СПб.: Элби-СПб., 2011. — 583 с.

References

1. Borisov, S.E. Sarkoidoz kak biologicheskaja i medicinskaja problema / S.E. Borisov // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. — 2006. — № 4. — С. 4–8 [Rus].
2. Bol'nye sarkoidozom legkih: mediko-social'naja harakteristika / M.F. Evstaf'eva [i dr.] // Med. sestra. — 2013. — № 5. — С. 32–35 [Rus].
3. Vizel', I.Ju. Sarkoidoz: vzgljad na realii segodnjashnego dnja / I.Ju. Vizel', A.A. Vizel' // Consilium medicum. — 2012. — Т. 14, № 3. — С. 86–88 [Rus].
4. Vizel', I.Ju. Sarkoidoz: sovremennoe ponimanie poliorgannogo granulematoza / I.Ju. Vizel', A.A. Vizel' // Prakt. medicina. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35–38 [Rus].
5. Zabolevanija organov dyhanija / pod red. M.M. П'кович. — СПб.: Nordmedizdat, 1998. — Т. 2. — С. 109–312 [Rus].
6. Problemy morfologicheskoi diagnostiki tuberkuljoza / V.A. Zinserling [i dr.] // Arhiv patologii. — 2015. — № 3. — С. 3–9 [Rus].
7. Zinserling, V.A. Shkola infekcionnoj patologii A.V. Cinzerlinga: dostizhenija i perspektivy / V.A. Zinserling // Arhiv patologii. — 2014. — № 1. — С. 3–9 [Rus].
8. Starshinova, A.A. Sovremennije immunologicheskie testi v diagnostike tuberculosa vnutrigrudnich limfaticeskich uzlov

u detei / A.A. Starshinova, N.V. Korneva, I.F. Dovgaluk // Tuberculoz i bolezni legkich. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171 [Rus].

9. Starshinova, A.A. Tuberkulez u detej iz semejnogo ochaga infekcii: dis. ...d-ra. med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb.:FGU «SPb NIIF», 2013. — 251 s [Rus].

10. Znachenie sovremennyh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detej / P.K. Jablonskij [i dr.] // Medicinskaja immunologija. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44 [Rus].

11. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhanija / M.A. Belokurov [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104 [Rus].

12. K voprosu ob etiologii makrofagal'nyh granulom v organah dyhanija i limfaticeskikh uzlah : nabludenije iz praktiki / V.A. Zinserling [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 67–70 [Rus].

13. Lobzin, Yu.V. Khamidijnye infekcii: diagnostika, klinika, lechenije, profilaktika / Yu.V. Lobzin, A.L. Poznjak, S.N. Sidorchuk. — SPb.: Foliant, 2010. — 275 s. [Rus].

14. Zinserling, V.A., Infectious Lesions of the Central Nervous System: Questions of Etiology, Pathogenesis and Diagnostics. Manual for doctors / V.A. Zinserling, M.G. Chukhlovina. — ELBI-SPB, 2011. — 583 p. [Rus]

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий лабораторией патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

Старшинова Анна Андреевна — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Карев Вагим Евгеньевич — заведующий патоморфологической лабораторией Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)954-04-66, e-mail: karev@from.ru

Новицкая Татьяна Алесандровна — ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Мазитова Фарига Марсовна — заведующая патолого-анатомическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Белокуров Максим Андреевич — аспирант отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Васильев Игорь Владимирович — старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — заведующая отделением терапии туберкулёза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru

Козак Андрей Романович — заведующий дифференциально-диагностическим хирургическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-24-90, e-mail: Spbniif.all@mail.ru