УДК 616.5-002.525.2-08

ВАСКУЛИТ КАК НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ САРКОИДНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ (обзор)

Л.А. СЕМЕНОВА[1,2], Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ[1], Е.М. ГРЕЦОВ[1]

[1]ФГНБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия,
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», РАМН, г. Москва, Россия

Семенова Л.А.

Контакты: Семенова Людмила Алексеевна, к.м.н., с.н.с. отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», с.н.с. лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», г. Москва, Каширское ш., 34 а, индекс 115522.
E-mail: lu.kk@yandex.ru

Conacts: Lyudmila A. Semenova, Candidate of Medical Sciences, Senior Staff Scientist of the Department of Pathomorphology, Cellular Diology and Diochemistry of "Central Scientific-Research Institute of Tuberculosis", Senior staff Scientist of the Laboratory of Rheumatic Diseases Morphogenesis of "V.A. Nasonova Research institute of rheumatology", Moscow c., Kashirskoe highway, 34 a, index 115522.
E-mail: lu.kk@yandex.ru

Поступила: 01.03.2018

Васкулит, как некротизирующий саркоидный гранулематоз, – это патологический процесс в стенках мелких артерий и вен, характеризующийся наличием саркоидоподобных гранулем, сопровождающийся ишемическими некрозами. Патологический процесс развивается в легких. Клинические симптомы заболевания неспецифичны. Дифференциальная диагностика приводится с саркоидозом, гранулематозом Вегенера, микобактериальной (туберкулезной) и грибковой инфекциями.

Ключевые слова: васкулит, гранулемы, саркоидоз.

Для цитирования: Семенова Л.А., Березовский Ю.С., Грецов Е.М. Васкулит как некротизирующий саркоидный гранулематоз (обзор) // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 93-96

ТҰЖЫРЫМ

ВАСКУЛИТ – НЕКРОТИЗИРЛЕУШІ САРКОИДТІ ГРАНУЛЕМАТОЗ РЕТІНДЕ (шолу)

Л.А. СЕМЕНОВА[1,2], Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ[1], Е.М. ГРЕЦОВ[1]

[1]«Орталық туберкулез ғылыми-зерттеу институты» ФМБМ Мәскеу қ., Ресей,
[2]ФМБҒМ «В.А. Насонова атындағы ревматология ғылыми-зерттеу институты», Мәскеу қ., Ресей

Васкулит – некротизирлеуші саркоидті гранулематоз ретінде, бұл ұсақ артериялар мен көктамырлардың қабырғаларындағы патологиялық процесс, оған ишемиялық некрозы қоса жүретін саркоид іспетті гранулемалардың болуы тән. Патологиялық процесс өкпеде дамиды. Аурудың клиникалық симптомдары спецификалық емес. Дифференциальды диагностикада – саркоидоз, Вегенера гранулематозы, микобактериальды (туберкулезді) және қышыма қотыр инфекциялары.

Негізгі сөздер: васкулит, гранулемдер, саркоидоз.

SUMMARY

VASCULITIS – AS THE NECROTIZING SARCOID GRANULOMATOSIS (review)

LA SEMENOVA[1,2], YuS BEREZOVSKIY[1], YeM GRETSOV[1]

[1]"Central Scientific-Research Institute of Tuberculosis", Moscow c., Russia,
[2]"V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Russia

Vasculitis as necrotizing sarcoid granulematosis is pathological process affecting the walls of small arteries and veins, characterized by the presence of sarcoid-like granulomas, accompanied by ischemic necrosis. The pathological process develops in lungs. Clinical symptoms of the disease are nonspecific. Differential diagnosis is given with sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, mycobacterial (tuberculous) and fungal infections.

Keywords: vasculitis, granulomatosis, sarcoidosis.

For reference: Semenova LA, Berezovskiy YuS, Gretsov YeM. Vasculitis – as the necrotizing sarcoid granulomatosis (review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):93-96 (In Russ.)

Некротизирующий саркоидный гранулематоз (НСГ) - продуктивный васкулит мелких артерий и вен с образованием массивных скоплений саркоидоподобных гранулем, сопровождающийся ишемическими некрозами разной степени выраженности и давности. Заболевание поражает преимущественно легкие. Этиология и патогенез НСГ остаются малоизученными из-за редкого выявления этого заболевания, отсутствия патогномоничных лабораторных, лучевых и функциональных критериев [2, 3, 5]. Первым в 1973 г. термин «Некротизирующий саркоидный гранулематоза» предложил Liebov [5, 13, 18]. Он описал 11 биоптатов легких с продуктивным васкулитом в виде саркоидоподобных гранулем с некрозами и формирование конгломератов. Внутригрудная лимфаденопатия, характерная для саркоидоза, при этом не была отмечена. В последующем у больных наступила спонтанно или после непродолжительной терапии регрессия заболевания [13].

После публикации первого сообщения появились статьи, посвященные отдельным наблюдениям этого заболевания у взрослых и детей [10, 11, 12, 16]. Все авторы отмечают однотипные морфологические изменения легких, которые коррелируются с рентгенологической картиной инфильтратов и незначительной клинической симптоматикой [2, 3, 5, 18]. Мнения исследователей по поводу этиопатогенеза в

первые годы изучения этого патологического процесса разделились, т.к. ранние работы расценивали это заболевание как узловую форму саркоидоза. В последующем НСГ стали относить к группе гранулематозных васкулитов [8, 9, 11, 15, 17, 18]. Об этом свидетельствуют своеобразие клеточного состава, топография гранулем, характер сосудистой и тканевой реакции легких, которые отражают признаки иммунокомплексного воспаления [2, 3, 5]. Некоторые авторы считают, что пусковым механизмом при НСГ могут являться антигены различных авирулентных форм возбудителей: вирусов (герпес, гепатит В, цитомегаловирус); грибов (Aspergillus versicolor, Candida sp., Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans); паразитов (Toxoplasma gondii, Lamblia intestinalis, Trichomonas vaginalis); гельминтов (Opistorchis felineus, Trichinella spiralis, Ascaridis), возбудителей легочной инфекции (lumbricoides); бактерий [2, 3, 5, 14, 16]. Их длительное персистирование в микроциркуляторном русле приводит к отложению иммунных комплексов в базальной мембране стенок сосудов, формированию гистиоцитарно-макрофагальных гранулем [2, 3, 13]. По своему клеточному составу последние напоминают аналогичные клеточные скопления в интерстиции межальвеолярных перегородок при экзогенном пневмоните [2, 3, 5].

Эпидемиология

НСГ встречается редко. Достоверных данных о его распространенности до настоящего времени не отмечено. Заболевают чаще женщины. Средний возраст - 49 лет (от 11 до 75 лет) [2, 3, 5, 18].

Лучевая диагностика

Рентгенологически определяются преимущественно односторонние очаговые инфильтраты более 1 см в диаметре [2, 3, 5, 7], которые располагаются субплеврально, периваскулярно в нижних, реже средних, отделах легкого. При двустороннем поражении в инфильтратах описано формирование полостей. При вовлечении плевры развивается экссудативный плеврит [7, 10].

Клинические проявления

При уже существующих рентгенологических изменениях 20% пациентов не предъявляют определенных жалоб или отмечают кашель, боль в грудной клетке, небольшую одышку, реже жалуются на лихорадку и слабость. Легочные функциональные тесты могут показывать снижение форсированного жизненного объема легких и артериальную гипоксемию. В лабораторных анализах выявляются ускоренное СОЭ до 40-85 мм/час и повышенное содержание JgM, JgG в сыворотке. Периферические лимфатические узлы не увеличены, а у 10% больных встречается прикорневая лимфаденопатия [2, 3, 5, 18]. Поражение верхних дыхательных путей и внелегочные проявления при НСГ крайне редки.

Морфологическая характеристика

Визуально ткань легкого в области патологического участка безвоздушная, плотная за счет множества просовидных белесовато-серых уплотнений 1,0-3,0 см в диаметре. На разрезе уплотнения светло-серого цвета, некоторые могут быть с фокусами, похожими на плотные организующиеся массы казеозного некроза [5].

Гистологически в среднем слое мелких ветвей артерий (реже вен), растягивая эластический каркас и адвентицию, располагаются «оплавленного» вида одиночные или сливающиеся гранулемы. Гранулемы могут сдавливать просветы сосудов, вплоть до полного его спадения. В сосудах с сохранным просветом наблюдаются умеренная пролиферация эндотелия, утолщение базальной мембраны, отек и гиалиноз стенок. Гранулемы в своем клеточном составе представлены гистиоцитами, плазматическими, многоядерными гигантскиими клетками разной степени зрелости (макрофаги), лимфоцитами, немногочисленными лейкоцитами, преимущественно эозинофильными. Гистиоциты небольшого размера с округлым или вытянутым ядром, плотным хроматином и маленьким ядрышком. Ядра находятся центрально, реже – эксцентрично. Гигантские многоядерные клетки располагаются как в центре, так и по периферии гранулем. В макрофагах определяются светлые фагоцитарные вакуоли, иногда фрагменты лимфоцитов. В ряде случаев центральная часть гранулемы может содержать небольшую зону фибриноидного некроза. Формирование конгломератов при НСГ носит волнообразный характер. Некоторые авторы допускают расположение гранулем и их конгломератов не только в стенках сосудов, но и в участках легочной ткани. Помимо конгломератных гранулем в легких можно наблюдать гомогенные очаги гиалиноза. Конгломератные гранулемы и очаги гиалиноза могут располагаться субплеврально без поражения плевры или вовлекая ее в воспалительный процесс. При этом плевральные листки становятся неравномерно утолщенными за счет сливающих гранулем в стенках спавшихся сосудов. В центре таких гранулем чаще, чем в легочной ткани, встречаются очаги фибриноидного некроза [2, 3, 5]. На остальном протяжении в легочной паренхиме определяются полнокровие сосудов с эритродиапедозом и участки кровоизлияний. В просвете альвеол видны эритроциты и сидерофаги. При этом признаков пневмонита и интерстициального фиброза авторы не отмечают.

Прикорневые лимфатические узлы могут быть увеличены за счет частичного или полного замещения лимфоидной ткани гранулемами с преобладанием гистиоцитов. Гранулемы, так же как и в легочной ткани, могут формировать конгломераты с признаками гиалинизации или зонами фибриноидного некроза.

Лечение, прогноз

Некротизирующий саркоидный гранулематоз отличается доброкачественным течением с благоприятным прогнозом и в ряде случаев самоизлечением [2, 3, 5, 10, 18]. Пациенты с диагнозом НСГ хорошо отвечают на кортикостероиды. В отдельных случаях были применены цитостатики [2]. Летальных исходов при НСГ не описано.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика приводится с саркоидозом, гранулематозом Вегенера, микобактериальной (туберкулезной) и грибковой инфекциями [1, 4, 6, 18].

Саркоидоз и туберкулез и легких относятся к интерстициальным заболеваниям, которые отражают развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа [3, 5]. Гранулематоз Вегенера и НСГ относят к васкулитам, при которых иммунокомплексное воспаление развивается в стенках сосудов с формированием макрофагально-гистиоцитарных гранулем, не содержащих эпителиоидных клеток [2, 3, 5].

При саркоидозе гранулемы равновеликие, имеют четкие границы («штампованные»), могут формировать конгломераты, в которых не сливаются между собой, окружены ретикулярными волокнами. Периваскулярно расположенные гранулемы оставляют свободным просвет сосудов, не сдавливая его. Редко встречаются очаги фибриноидного некроза. Для саркоидоза характерны прикорневая лимфаденопатия и внелегочные проявления [6].

При микобактериальной туберкулезной инфекции патологический очаг представлен казеозными массами. Вокруг очага казеоза располагаются эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, лимфоидной инфильтрацией, в том числе формированием обширных псевдолимфоидных скоплений [2, 3, 5, 6].

В основе морфологических изменений гранулематоза Вегенера лежат деструктивные васкулиты мелких/средних кровеносных сосудов, с «географическим» фибриноидным некрозом стенок и лизисом эластических волокон (что не характерно для НСГ). Гранулематозное воспаление имеет полиморфно-клеточные макрофагально-гистиоцитарные инфильтраты с многоядерными гигантскими клетками, единичными эозинофилами. Центральная часть гранулем представлена небольшими очагами более базофильного (чем при НСГ) фибриноидного некроза. Гранулемы могут быть связаны с пораженным сосудом или располагаться отдельно от него [4, 5].

При грибковом поражении легких патологический очаг представляет собой некротическую эозинофильную гомогенную зону с гиалинозом, наличием мицелия грибов (феномен Сплендре – Хопплера), эпителиоидными, гигантскими многоядерными клетками рассасывания инородных тел. В зоне гиалиноза определяется сохранный каркас облитерированных сосудов. В перифокальной легочной ткани наблюдаются лимфоплазмоцитарный инфильтрат, фиброз интерстиция, слабо выраженный пневмонит [2, 3, 4, 5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, некротизирующий саркоидный гранулематоз является редкой патологией легких с иммунокомплексным воспалением микроциркуляторного русла, формированием разновеликих очагов гиалиноза, окруженных гранулемами в полуспавшихся стенках сосудов, отсутствием пневмонита и интерстициального фиброза в перифокальной легочной ткани.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. – М., 2015. – С. 1-44. ISBN 978-5-9903715-2-1.

2 Демьяненко Н.Г., Лепеха Л.Н. Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №1. – С. 53-59. ISSN 2075-1230 ГРНТИ 76.29.53.

3 Лепеха Л.Н., Березовский Ю.С., Бурцева С.А., Ерохина М.В., Карпина Н.Л., Демьяненко Н.Г. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №2. – С. 36-40

4 Раденска-Лоповок С.Г. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика. Руководство для врачей. – М., 2015. – С. 1-94. 5-98811-264-1. ISBN 9785988112648.

5 Семенова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Бурцева С.А., Березовский Ю.С., Лепеха Л.Н. Некротизирующий саркоидный гранулематоз // Архив патологии. – 2016. - №5. – С. 45-49

6 Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 111. ISBN 978-5-902123-49.

7 Chittock D., Joseph M., Paterson N., McFadden R. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement. Clinical and radiographic features // Chest. – 1994. – Vol. 106(93). – P. 672-676

REFERENCES

1 Beketova TV, Nasonov EL. *ANTsA-assotsiirovannye sistemnye vaskulity* [ANCA-associated systemic vasculitis]. Moscow; 2015.P. 1-44. ISBN 978-5-9903715-2-1.

2 Demyanenko NG, Lepekha LN. A complex case of differential diagnosis of disseminated pulmonary tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2013;1:53-9 (In Russ.). ISSN 2075-1230 ГРНТИ 76.29.53.

3 Lepekha LN, Berezovsky Yu.S., Burtseva SA, Erokhina MV, Karpina NL, Demyanenko NG Differential diagnosis of disseminated pulmonary tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis according to the morphological study. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2013;2:36-40 (In Russ.)

4 Radenska-Lopovok SG. *Revmaticheskie zabolevaniya. Morfologicheskaya diagnostika. Rukovodstvo dlya vrachey* [Rheumatic diseases. Morphological diagnostics. A guide for doctors]. Moscow; 2015. P. 1-94. 5-98811-264-1. ISBN 9785988112648.

5 Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berezovsky YuS, Lepekha LN. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Arkhiv patologii = Archive of pathology.* 2016;5:45-9 (In Russ.)

6 Chernyaev AL, Samsonova MV. *Patologicheskaya anatomiya legkikh* [Pathological anatomy of the lungs]. Moscow: Atmosphere; 2011. P. 111. ISBN 978-5-902123-49.

7 Chittock D, Joseph M, Paterson N, McFadden R. Necrotizing sarcoid granulomatosis with pleural involvement. Clinical and radiographic features. *Chest.* 1994;106(93):672-6

8 Churg A., Carrington C., Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis // Chest. – 1979. – Vol. 76(4). – P. 406-413

9 Tomashefski J.F., Cagle P.T., Farver C.F., Armando E., Fraire A.E. Dail and Hammar's pulmonary pathology. 3rd ed. – New York: Springer-Verlag. – 2008. – T. 1. – P. 1088-1138. doi:10.1007/978-0-387-72114-9

10 Doss M., Araneta R., Fiel-Gan M., Edelheit B. Cranial nerve VI palsy as initial presentation of necrotizing sarcoid granulomatosis in a 14-year-old female: case report and literature review // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2015. – Vol. 44(4). – P. 456-460

11 Guraudo C., Nannini N., Balestro E., Meneghir F., Lunardi F., Polverosi R., Calabrese F. Necrotizing sarcoid granulomatosis with an uncommon manifestation: clinicopathological features and review of literature // Respir Care. – 2014. – Vol. 59(9). – P. 132-136

12 Heinrich D., Gordjiani N., Trusen A., Marx A., Hebestreit H. Necrotizing sarcoid granulomatosis: a rarity in childhold // Pediatr. Pulmonol. – 2003. – Vol. 35(5). – P. 407-412

13 Liebov A. Pulmonary angiitis and granulomatosis // Am.Rev. Respir. Dis. – 1973. – Vol. 108. – P. 1-18

14 Poper H., Klemen H., Colby T., Churg F. Necrotizing sarcoid granulomatosis – is it different from nodular sarcoidosis? // Pneumologie. – 2003. – Vol. 57(5). – P. 268-271

15 Spiteri V., Gledlull A., Campbell D. Necrotizing sarcoid granulomatosis // Br. J. Dis. Chest. – 1987. – Vol. 81. – P. 70-75

16 Te-Chih Hsiung,Chin-His Kuo, Han-Pin Kuo. A rare case of the coexistence of latent tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis with atypical presentation // J. of the Formosan medical association. – 2014. – Vol. 113(9). – P. 662-663

17 Yeboah J., Afkhami M., Lee C., Sharma O. Necrotizing sarcoid granulomatosis // Curr Opin.Pulm. Med. – 2012. – Vol. 18(5). – P. 493-498

18 Zander D., Farver C. Necrotizing sarcoid granulomatosis // Pulmonary Pathology. Elsevier. – 2008. – P. 144-148

8 Churg A, Carrington C, Gupta R. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Chest.* 1979;76(4):406-13

9 Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, Armando E, Fraire AE. Dail and Hammar's pulmonary pathology. 3rd ed. New York: Springer-Verlag. 2008. T. 1. P. 1088-138. doi:10.1007/978-0-387-72114-9

10 Doss M, Araneta R, Fiel-Gan M, Edelheit B. Cranial nerve VI palsy as initial presentation of necrotizing sarcoid granulomatosis in a 14-year-old female: case report and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism;* 2015;44(4):456-60

11 Guraudo C, Nannini N, Balestro E, Meneghir F, Lunardi F, Polverosi R, Calabrese F. Necrotizing sarcoid granulomatosis with an uncommon manifestation: clinicopathological features and review of literature. *Respir Care.* 2014;59(9):132-6

12 Heinrich D, Gordjiani N, Trusen A, Marx A, Hebestreit H. Necrotizing sarcoid granulomatosis: a rarity in childhold. *Pediatr. Pulmonol.* 2003;35(5):407-12

13 Liebov A. Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am.Rev. Respir. Dis.* 1973;108:1-18

14 Poper H, Klemen H, Colby T, Churg F. Necrotizing sarcoid granulomatosis – is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie.* 2003;57(5):268-71

15 Spiteri V, Gledlull A, Campbell D. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Br. J. Dis. Chest.* 1987;81:70-5

16 Te-Chih Hsiung, Chin-His Kuo, Han-Pin Kuo. A rare case of the coexistence of latent tuberculosis and necrotizing sarcoid granulomatosis with atypical presentation. *J. of the Formosan medical association.* 2014;113(9):662-3

17 Yeboah J, Afkhami M, Lee C, Sharma O. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Curr Opin.Pulm. Med.* 2012;18(5):493-8

18 Zander D, Farver C. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Pulmonary Pathology. Elsevier.* 2008:144-8