

С. Д. Кузовкова, И. В. Лискина, И. А. Калабуха, О. В. Хмель, Р. А. Веремеенко,
Л. М. Загаба, О. А. Мельник

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГИСТОПЛАЗМОМЫ ЛЕГКОГО

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ГИСТОПЛАЗМОМИ ЛЕГЕНІ

С. Д. Кузовкова, І. В. Ліскіна, І. А. Калабуха, О. В. Хмель,
Р. А. Веремеєнко, Л. М. Загаба, О. О. Мельник

Резюме

Гистоплазмоз людини відносять до групи вісцеральних мікозів, які можуть мати перебіг у вигляді гострого або хронічного інфекційного процесу, частіше за все — з ураженням органів дихання. Виділяють також первинний гистоплазмоз легенів та дисемінований процес. Клінічні прояви цього захворювання вкрай різноманітні та визначаються як характером самого процесу (первинним або вторинним), так і станом імунітету конкретного хворого, його алергічним статусом. Випадки формування та вельми тривалого існування гистоплазмозу у формі міцетоми легені є досить рідкісними, а утворення великих або гігантських гистоплазмозом у джерелах літератури представлені поодинокими описами.

У повідомленні наведено описання випадку успішної діагностики та лікування гігантської конгломеративної гистоплазмозом легені.

Ключові слова: гистоплазма легкого, діагностика, хірургічне лікування.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 1, С. 63–67.

Кузовкова Светлана Дмитриевна

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Лаборатория патоморфологии

Старший научный сотрудник

Канд. мед. наук

10, ул. Н. Амосова, 03680, г. Киев, Украина,

Тел./факс: 38 044 275-55-11, kuzovkova@ifp.kiev.ua

A RARE CASE OF PULMONARY HISTOPLASMOMA

S. D. Kuzovkova, I. V. Liskina, I. A. Kalabukha, O. V. Khmel,
R. A. Veremeenko, L. M. Zagaba, O. A. Melnyk

Abstract

Histoplasmosis in human belongs to the group of visceral mycoses, being either as acute or chronic infection, manifesting mostly by pulmonary lesions. Histoplasma causes several clinical syndromes such as primary histoplasmosis and disseminated disease. Clinical symptoms of disease vary and depend on character of process (primary or secondary) and immunity/allergy status of a patient. The cases of long persistence of large pulmonary histoplasmosis are very rare. A literature reports on giant pulmonary histoplasmosis are sporadic.

Current report presents the case of giant conglomerate pulmonary histoplasmosis successfully diagnosed and treated.

Key words: pulmonary histoplasmosis, diagnosis, surgical treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:63–67.

Svetlana D. Kuzovkova

SI «National Institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Pathology laboratory

Senior research assistant, PhD

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044 275-55-11,

kuzovkova@ifp.kiev.ua

Гистоплазмоз у человека (синоним — болезнь Дарлинга) впервые как нозологическую единицу описал S. Darling в 1905 году [8]. Гистоплазмоз — это глубокий микоз, который вызывается грибом *Histoplasma capsulatum* и характеризуется первичным поражением системы фагоцитирующих макрофагов. При культуральных исследованиях было выяснено, что этот грибок является двухфазным или диморфным, то есть, в зависимости от условий окружающей среды, он может иметь дрожжевую или мицелиальную форму. Природной (сапрофитической) формой выступает мицелиальная форма гриба, а тканевой (паразитической) — дрожжеподобная форма.

Histoplasma capsulatum обитает в почве, особенно в загрязненной пометом птиц и летучих мышей. Заражение человека происходит аэрогенным путем, при вдыхании пыли со спорами грибка. Чаще болеют жители сел, работники птицеферм, шахтеры, спелеологи, туристы, посещающие пещеры, заселенные летучими мышами.

Гистоплазмоз эндемичен для США и стран Латинской Америки, встречается в Австралии, Южной Африке, островах Тихого океана и Англии, хотя его спорадиче-

ские случаи зарегистрированы повсеместно [7]. Описано около 300 случаев гистоплазмоза в Китае за 1990–2011 годы, причем отмечено, что 75 % из них наблюдались в регионах, через которые протекает река Янцзы [5].

У иммунокомпетентных лиц гистоплазмоз протекает в виде самоограничивающейся инфекции дыхательных путей, но возможно развитие и диссеминированного процесса. «Ингазированные» конидии микромицетов активно поглощаются альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых они трансформируются в мелкие (1–6 мкм) дрожжеподобные клетки. Гистоплазмы быстро внедряются в легочную ткань, где возникает первичный аффект (пневмонический очаг). В дальнейшем грибок может диссеминировать (проникать) в лимфатические узлы средостения, а оттуда в печень и селезенку, где образуются инфильтраты-гранулемы [1].

По данным О. К. Хмельницкого [2], для гистоплазмозного поражения тканей характерны три типа изменений: 1) наличие гистоплазм внутри макрофагов без тканевой реакции; 2) гиперплазия клеток системы фагоцитирующих макрофагов, с наличием в цитоплазме макрофагов самого возбудителя; 3) формирование типичных эпителиоидных гранул с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. В таких гранулемах можно обнаружить значительное количество нейтрофильных лейкоцитов.

Процесс может сопровождаться казеозом, фиброзом и кальцинацией тканей.

Для острого процесса типичен одиночный обширный инфильтрат в периферических отделах легких, чаще в нижних долях. Иногда формируются тяжи инфильтрации, радиально идущие от корней к средним отделам легких. Лимфатические узлы корней легких, как правило, гиперплазированы. Хроническая форма гистоплазмоза характеризуется плотными очагами или инфильтратами на фоне выраженного фиброза. Инфильтраты чаще всего неоднородные: в центральных отделах обнаруживаются полости распада, иногда петрификаты. При прогрессировании легочного процесса образуется опуховидная обызвествленная масса (гистоплазмоза), которую иногда ошибочно принимают за туберкулому. Гистоплазмоз может проявляться и в виде множественных диссеминированных очагов, расположенных на всем протяжении легких, включая верхушки.

При микроскопии обнаруживают внутриклеточные (чаще в гистиоцитах) и внеклеточные мелкие двухконтурные овальные дрожжеподобные клетки, иногда с одной почкой. Биопсийные препараты с целью верификации диагноза чаще всего окрашивают по Грамму, Гомори-Грокоту, Цилю-Нильсену. Романовскому-Гимзе, проводят Шифф-реакцию.

Гистоплазма обладает сенсibiliзирующими свойствами, в связи с чем, через 2–3 недели после заражения внутрикожная аллергическая проба с гистоплазмином дает положительный результат, который сохраняется в течение многих лет. В крови больных образуются комплемент-связывающие антитела, преципитины, агглютинины. Положительная реакция связывания комплемента в высоких, возрастающих титрах указывает на диссеминацию процесса. После перенесенного заболевания сохраняется длительный иммунитет. Однако описаны случаи, когда у иммунокомпетентных пациентов иммунологический тест на гистоплазмоз был отрицательным, несмотря на присутствие микроорганизмов в биопсийном материале. А у больных с подострой формой гистоплазмоза тестирование может давать слабоположительный результат. Такие результаты позволяют сделать вывод о том, что организм заболевших людей имеет низкую нагрузку патогенными микроорганизмами, что может обуславливать низкую чувствительность иммунологического теста [6].

В зависимости от клинического течения выделяют первичный гистоплазмоз легких и вторичный, диссеминированный процесс [7]. Первичный гистоплазмоз встречается наиболее часто, он имеет доброкачественное течение. Инкубационный период составляет 1–2 недели. Острая форма развития заболевания в легких по клинической картине напоминает острую респираторную вирусную инфекцию, грипп, острый бронхит. Отмечаются повышение температуры тела, головная боль, кашель, иногда с отделением гнойной или геморрагической мокроты. Возможно и бессимптомное течение. При рентгенологическом исследовании в легких выявляют инфильтраты (одиночные или множественные, по типу бронхопневмонии или долевой пневмонии, обычно среднедолевой и нижнедолевой), которые рассасываются или обызвествляются. Заболевание может длиться от несколь-

ких дней до нескольких недель или месяцев. Хроническая форма гистоплазмоза легких имеет продолжительность 1–2 года и более; заболевание протекает с периодами ремиссий и обострений. Отмечаются слабость, анемия, лейкопения. В легких образуются тонкостенные кисты, инфильтраты, фиброз и кальцинаты, главным образом, в прикорневой области. В редких случаях эта форма заболевания переходит в диссеминированный гистоплазмоз [7], при котором поражаются и другие внутренние органы, в том числе кожа и слизистые оболочки, как правило, у лиц с нарушениями иммунитета. При этой форме патологического процесса характерны высокая температура тела, изнурительный пот, адинамия, анемия, увеличение печени и селезенки, генерализованная лимфаденопатия, кахексия. У некоторых больных наблюдаются язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, абсцедирующие инфильтраты подкожной клетчатки, язвенно-вегетирующие поражения кожи лица, наружных половых органов. Часто поражаются кости (кистообразные полости), суставы, костный мозг, надпочечники. Тяжелым осложнением является поражение центральной нервной системы (менингит, энцефалит), сердца (например, эндокардит), глаз (ретинит, хориоидит) [3, 9].

Первичный гистоплазмоз следует дифференцировать с острыми респираторными вирусными инфекциями, бактериальной пневмонией, хроническую форму — с другими системными микозами, лимфогранулематозом, раком легких, туберкулезом легких [4].

Инфекционный процесс с участием *Histoplasma capsulatum* имеет широкий спектр острых и хронических клинических проявлений. В отличие от острой реакции на пролиферирующие микроорганизмы, хроническое течение часто является результатом чрезмерного или продолжительного ответа хозяина на немногочисленные микроорганизмы гриба. Узелки в легких (histoplasmoses) возможно наблюдать и через десятилетия после первичного инфицирования, что представляет сложную диагностическую проблему из-за своей схожести со злокачественными образованиями легких или туберкуломами. Как правило, гистоплазмозы бывают мелких размеров (менее 1 см в диаметре), могут долгое время быть стабильны или медленно увеличиваться в размерах, заболевание может протекать бессимптомно. В редких случаях встречаются большие или даже гигантские гистоплазмозы, размером более 3 см, при этом наблюдается кальцификация содержимого гистоплазмозы с наличием десятков мелких (2–4 мм) кальцифицированных узелков [6, 7].

Диагноз гистоплазмозы у бессимптомного пациента, когда при рентгенологическом исследовании в легких имеется одиночный узелок до 3 см в диаметре, должен базироваться на основе гистологических специфических признаков при окрашивании грибного образования по Гомори-Грокоту и/или с Шифф-реакцией, так как культуральные исследования и иммунологические тесты часто бывают отрицательными [7, 10].

Клиническое наблюдение

Больная П., 20 лет, поступила в Институт с жалобами на одышку при физической нагрузке, боль в грудной клетке слева, периодический сухой кашель.

Со слов больной, в два года назад при прохождении ежегодного профилактического осмотра у нее было обнаружено новообразование в нижней доле левого легкого. За медицинской помощью длительный период не обращалась.

При поступлении в клинику состояние больной — близкое к удовлетворительному. Данные физикального осмотра: строение тела нормостеничное; кожа и видимые слизистые — бледно-розовые, влажные, тургор тканей в норме; периферические лимфатические узлы не увеличены; грудная клетка симметрична, принимает участие в дыхании; перкуторно — притупление звука в нижних отделах слева, справа — ясный легочной тон; аускультативно — дыхание справа везикулярное, слева, в нижних отделах, — сухие хрипы; тоны сердца приглушенные, ритм правильный; пальпаторно — живот мягкий, безболезненный, печень — у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Результаты многосрезовой компьютерной томографии — МСКТ (рис. 1): Правое легкое прозрачное, без очагово-инфильтративных изменений. Слева в нижней доле, в S_{10} — два образования, тесно прилегающие друг к другу, округлой формы, 2 см и 4 см в диаметре, с обызвествленной капсулой и плотными включениями внутри структуры. Просветы трахеи и бронхов I–III порядков не сужены, дополнительных объемных изменений в их проекции не выявлено. Внутригрудные лимфатические

узлы не увеличены. Жидкость в плевральной полости не выявляется. Заключение: Киста (?), эхинококковая киста (?) нижней доли левого легкого.

Предварительный клинический диагноз — киста нижней доли левого легкого.

В промывных водах бронхов (дважды): рост микрофлоры и наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) не выявлены. Микроскопия мокроты (трижды): КУБ не выявлены в 300 полях зрения.

После стандартного обследования больной произведена нижняя лобэктомия слева. Протокол операции: под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля, выполнена боковая торакотомия в 5 межреберье слева; плевральная полость свободна от спаек; при ревизии — в нижней доле пальпируется плотное конгломеративное новообразование размерами (~ 6 × 6 × 8) см, связанное aberrантными сосудами с диафрагмой; последние перевязаны, прошиты и пересечены; выделена, перевязана, прошита и пересечена нижняя легочная вена; оставшиеся элементы корня нижней доли прошиты ушивающим аппаратом УКЛ-60 и отсечены — лобэктомия; контроль гемостаза и герметизма; два дренажа в плевральную полость; послойное ушивание операционной раны.

Рентгенография на третий день послеоперационного периода: Легкое расправлено, прозрачное. Правое легкое прозрачное, без видимых патологических измене-

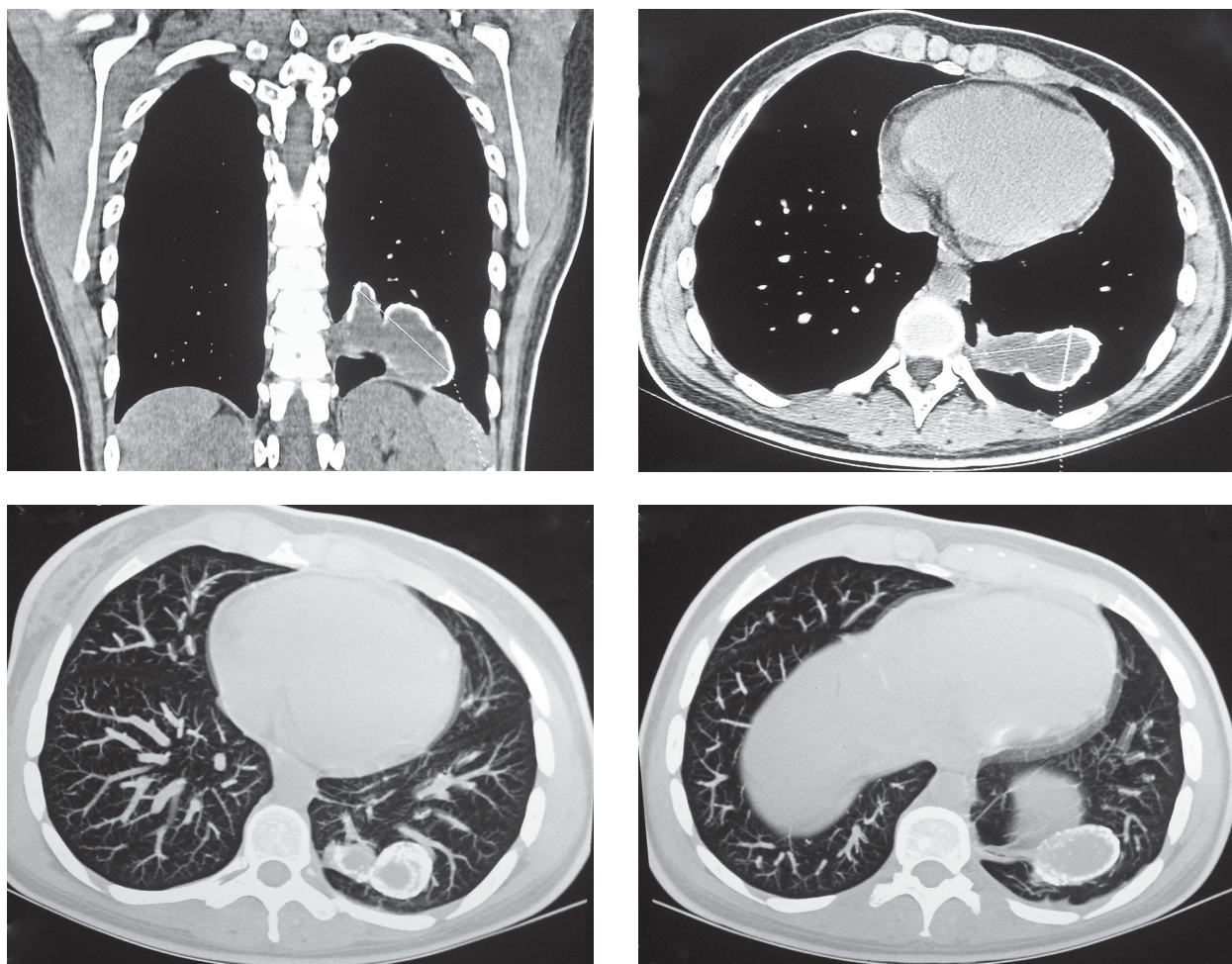


Рис. 1. МСКТ органов грудной полости. Серия срезов с конгломеративным образованием нижней доли левого легкого.

ний. Корни не расширены. Синусы свободны, жидкость в плевральной полости не выявляется. Дренажи по передней и задней поверхности легких до верхушки. Тень средостения б/о, не смещена. Пневмоперитонеум.

Результаты патологоанатомического исследования операционного материала.

Макроскопически: на разрезе нижней доли легкого определяется неправильной формы образование, в максимальных размерах 7,5 × 4,5 см, состоящее из двух, соединенных между собой, полостей, выполненных пастообразными массами цвета вареного сгущенного молока, возле капсулы образования несколько очажков уплотнения этих масс. Имеются участки крошащейся структуры, преимущественно в центральных участках полости (рис. 2).



Рис. 2. Образование (гистоплазма) в резектате легкого (макропрепарат).

Микроскопическое исследование. Ткань легкого спавшаяся. Определяется капсула образования, которая представлена разрастаниями грубоволокнистой соединительной ткани и узким слоем неспецифической грануляционной ткани. Внутреннее содержимое — некротические массы с многочисленными кокковидными элементами гриба размерами от 1 до 4 мкм, фибрином, кристаллами холестерина и клеточным детритом (рис. 3–4).

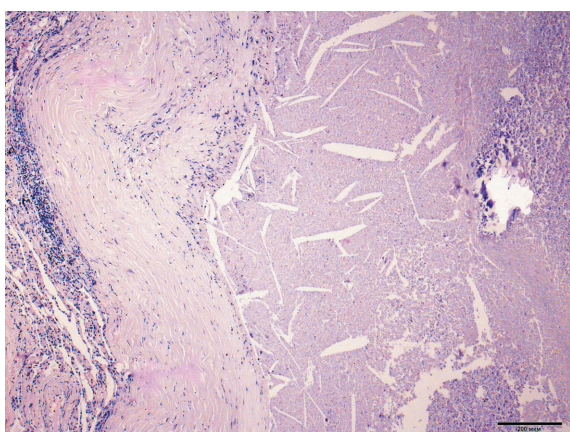


Рис. 3. Микрофотография фрагмента мицеломы: слева — капсула образования, правая часть — её внутреннее содержимое (среди масс детрита — контуры кристаллов холестерина, очажки обызвествления). Окраска гематоксиллин-эозином. Ув.: 40.

При ШИК-реакции в капсуле образования определяются макрофаги, в цитоплазме которых присутствуют

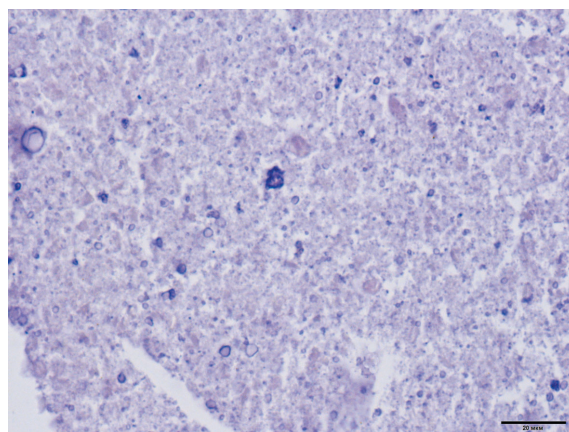


Рис. 4. Микрофотография фрагмента внутреннего содержимого мицеломы: определяются многочисленные, разных размеров круглые или овальные структуры микромицета с четко представленной капсулой среди детрита.

структуры гриба, что является характерной особенностью микромицета — гистоплазмы (рис. 5).

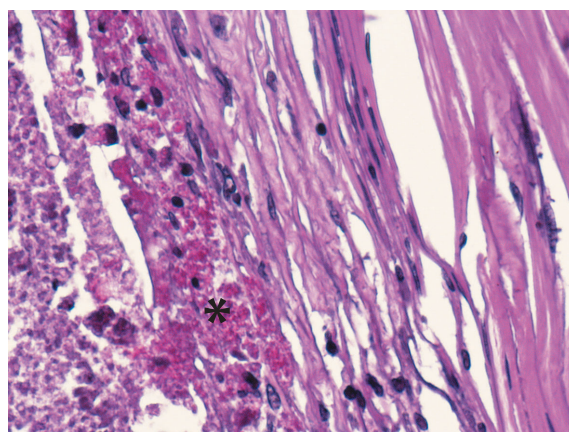


Рис. 5. Микрофотография фрагмента мицеломы: слева — мелкий фрагмент внутреннего содержимого, правая часть — капсула образования. Во внутреннем слое капсулы — яркомалиновые включения в макрофагах, характерные для гистоплазмы (звездочка). ШИК-реакция с диастазой. Ув.: 400.

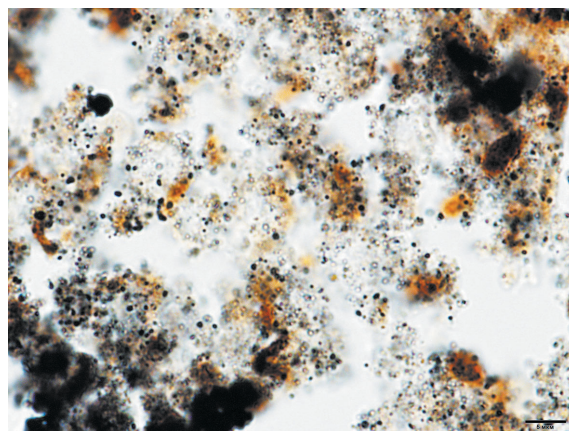


Рис. 6. Микрофотография фрагмента внутреннего содержимого мицеломы: определяются черные многочисленные, разных размеров, круглые или овальные структуры микромицета на разных стадиях развития среди детрита и элементов крови. Импрегнация серебром по Левати. Ув.: 1000.

Дополнительно выполнена импрегнация тканей серебром, эта окраска позволила выявить на границе некротического содержимого и грануляционной ткани капсулы многочисленные кокковидные формы гриба и их конгломераты размерами до 10–20 мкм (рис. 6).

Заключение: мицетомы нижней доли левого легкого, с учетом специфических гистохимических окрасок — гистоплазмоза.

Рентгенография через две недели после операции: Слева — состояние после оперативного вмешательства. Левое легкое расправлено, прозрачно. Правое легкое прозрачно, без видимых патологических изменений. Корни не расширены. Синусы свободны, жидкость в плевральной полости не выявляется. Дренаж. Тень средостения без особенностей, не смещена.

Представленное наблюдение позволяет обратить внимание клиницистов на реальную возможность

обнаружения поражений легких, вызванных первичными грибными патогенами — возбудителями особо опасных микозов. Несмотря на то, что *Histoplasma capsulatum* является грибом эндемичным для южно-американского континента, единичные случаи гистоплазмоза регистрируются практически во всех регионах Земного шара, что отражает современные массовые миграционные процессы глобального характера. Также следует акцентировать внимание на формировании альтернативной васкуляризации новообразования, отмеченное в данном наблюдении, характерное для многих ограниченных грибковых поражений и создающее предпосылки для возникновения серьезных геморрагических осложнений. Это имеет существенное клиническое значение и должно учитываться при планировании лечения и выполнении хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Струков, А. И. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни [Текст] / А. И. Струков, О. Я. Кауфман. — М. : Медицина. — 1989. — 181 с.
2. Хмельницкий, О. К. Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов [Текст] / О. К. Хмельницкий. — Л. : Медицина. — 1973. — 239 с.
3. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America [Text] / L. J. Wheat [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — № 45. — P. 807–825.
4. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America [Text] / A. L. Colombo [et al.] // Med. Mycol. — 2011. — Vol. 49, № 8. — P. 785–798.
5. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases [Text] / B. Pan [et al.] // Mycoses. — 2013. — Vol. 56, № 3. — P. 212–221.
6. Histoplasmosis of uncommon size [Text] / B. W. Richmond [et al.] // Chest. — 2013. — Vol. 143, № 6. — P. 1795–1798.
7. Katzenstein A-L. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease [Text] / A-L. Katzenstein. — Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1982. — P. 259–261.
8. Langeron, M. Précis de mycologie [Text] / M. Langeron, R. Vanbreuseghem. — Paris : Masson. — 1952. — 408 p.
9. McKinsey, D. S. Pulmonary histoplasmosis. [Text] / D. S. McKinsey, J. P. McKinsey // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 32. — P. 735–744.
10. Unis, G. Histoplasmosis pulmonar no Rio Grande do Sul [Text] / G. Unis, K. L. Pêgas, L. C. Severo // Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical. — 2005. — Vol. 38, № 1. — P. 11–14.

REFERENCES

1. Strukov AI, Kaufman OYa. Granulematoznoye vospaleniye i granulematoznyye bolezni (Granulomatous inflammation and granulomatous diseases). Moscow: Meditsina. 1989;181 p.
2. Khmelnytskyi OK. Gistologicheskaya diagnostika poverkhnosnykh i glubokikh mikofov (Histological diagnosis of superficial and deep mycoses). Moscow: Meditsina. 1973;239 p.
3. Wheat LJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2007;45:807–825.
4. Colombo AL, et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med. Mycol. 2011;49(8):785–798.
5. Pan B, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. Mycoses. 2013;56(3):212–221.
6. Richmond BW, et al. Histoplasmosis of uncommon size. Chest. 2013;143(6):1795–1798.
7. Katzenstein A-L. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1982;259–261.
8. Langeron M, Vanbreuseghem R. Précis de mycologie (Precis mycology). Paris: Masson. 1952; 408 p.
9. McKinsey DS, McKinsey JP. Pulmonary histoplasmosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2011;32:735–744.
10. Unis G, Pêgas KL, Severo LC. Histoplasmosis pulmonar no Rio Grande do Sul (Pulmonary histoplasmosis in Rio Grande do Sul). Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical. 2005;38(1):11–14.