

АКТИНОМИКОЗ МИНДАЛИН У ПАЦИЕНТКИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Е. Рыбко,

И. Шуплецова,

И. Рехтина, доктор медицинских наук

Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

E-mail: rybko.evgeniya@mail.ru

Представлено редкое наблюдение актиномикоза миндалин у пациентки с множественной миеломой. Гистологическое исследование позволило установить правильный диагноз и успешно провести лечение.

Ключевые слова: гематология, оториноларингология, актиномикоз миндалин, множественная миелома.

Актиномикоз — редкое заболевание, вызываемое бактериями рода *Actinomyces*. Это факультативно анаэробные кислотоустойчивые грамположительные бактерии; внешне они представлены прямыми, чаще — слегка изогнутыми палочками или тонкими нитями длиной до 50 мкм и диаметром около 1,0 мкм [1, 2]. Скопления этих бактерий называются гифами. Разрастаясь, актиномицеты образуют аналог хорошо развитого дифференцированного воздушного мицелия с характерным спороношением. Внешнее сходство, а также способность актиномицет к синтезу протеолитических ферментов, способствующих их пролиферации путем уменьшения окислительно-восстановительного потенциала окружающей ткани, роднит актиномицеты с грибами [3]. Этим объясняется этимологическая составляющая названия данных микроорганизмов. Однако актиномицеты все же относятся к бактериям с учетом прокариотического типа клетки, клеточной стенки, не содержащей хитина и целлюлозы, а также ряда других признаков, в том числе чувствительности к антибактериальным препаратам [4].

Актиномицеты относятся к нормальной микрофлоре верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, урогенитальных путей, а также кожи человека и животных [1]. Однако в определенных условиях актиномицеты становятся патогенами и вызывают тяжелое хроническое гнойное неконтагиозное гранулематозное заболевание — актиномикоз. К предрасполагающим факторам относятся воспалительные заболевания, оперативные вмешательства, травмы слизистых барьеров полости рта, респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, плохая гигиена полости рта, а также иммунодефицитные состояния вследствие тяжелых соматических заболеваний [1, 5–7]. Наиболее распространенный патоген для человека — *Actinomyces israelii*, более редкие — *A. viscosus*, *A. meyeri*, *A. odontolyticus*, *A. bovis* и *A. turisensis*, а также *Streptomyces albus*, *Micromonospora monospora* [1, 8]. Длительность инкубационного периода до клинических проявлений актиномикоза может колебаться от 10 дней до нескольких лет [2].

Клиническая картина актиномикоза достаточно характерна и зависит от локализации. Специфический процесс развивается стадийно. Сначала образуется плотный инфильтрат,

затем происходит абсцедирование с образованием свищей и рубцеванием. Иногда на поверхности могут визуализироваться желтоватые гранулы диаметром 1–2 мм, содержащие компактные скопления бактерий [2, 4, 6, 9]. Инфекция может распространяться в отдаленные органы гематогенным путем [4].

Большинство клинических форм актиномикоза — это поражение шейно-лицевой области, органов грудной и брюшной полости, малого таза у женщин [9]. Носоглоточный актиномикоз — редкое клиническое проявление болезни. Поражение небных миндалин зачастую возникает без предварительной травмы и может приводить к их гипертрофии, в том числе односторонней [6, 10].

Иммунодефицит — ведущий фактор развития актиномикоза. Заболевание чаще развивается в пожилом возрасте у пациентов с почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, после трансплантации органов [1–3, 7, 11].

Клиническая картина, типичная стадийность поражения актиномицетами, визуализация в тканях в виде гранул, степень распространения поражения, выявляемая в том числе с помощью инструментальных методов диагностики, позволяет лишь заподозрить заболевание [9]. Наличие поверхностных гранул, к примеру, типично для актиномикоза, но не патогномично, их могут образовывать также *Nocardia*, *Streptomyces*, *Aspergillus* и некоторые штаммы *Staphylococcus*. В связи с этим диагноз актиномикоза подтверждается только при микробиологическом или гистологическом исследовании пораженных участков [3].

Микробиологическое исследование включает микроскопию и посев на питательные среды отделяемого из свищей, мокроты, промывных вод бронхов, содержимого поверхностных абсцессов и более глубоких очагов. Посев на питательные среды с целью выявления актиномицет — трудоемкий и долгий процесс. Однако даже при соблюдении всех необходимых строгих условий культивирования соответствующие колонии образуются менее чем в 25% случаев [7]. Чаще всего (более чем в 60% случаев) на питательных средах вырастает вторичная бактериальная неспецифическая флора, преимущественно стафилококковая [1, 7].

Достоверным признаком актиномикоза является обнаружение характерных актиномикотических друз при микроскопии гноя из свищей или биоптатов пораженных тканей [2, 12]. Но выделить микроорганизмы при тонкоигольной биопсии или соскобе крайне трудно. Наиболее информативно гистологическое исследование удаленного участка пораженной ткани [3, 6]. При микроскопии применяется окраска по Граму и Цилю–Нильсену. В нативном (неокрашенном) материале и биоптате пораженного органа актиномицеты представлены друзами, в центре которых обнаруживают скопление нитей мицелия, а по периферии — вздутия из плотно переплетенных нитей в виде лучей, отходящих от центра и заканчивающихся колбовидными утолщениями. При микроскопии друзы хорошо видны на фоне гнойного детрита.

Характерно обнаружение в биоптате признаков активного хронического воспаления, специфической гранулемы, лейкоцитарной инфильтрации, микроабсцессов, а также ячеистой структуры тканей [4]. Чаще всего для гистологического исследования применяется окраска гематоксилином-эозином и по Гомори–Грокотту [3, 5, 13]. Используемый в последнем случае уротропин серебра позволяет выявить более резкое окрашивание оболочки бактерий и четко визуализировать цитоскелет. Актиномицеты окрашиваются в коричнево-черный цвет и выявляются даже в рубцах, очагах некроза и обызвествлениях [14].

Подходы к лечению определяются клинической картиной и стадией заболевания. Оптимальной терапией актиномикоза является длительное (6–12 мес) лечение антибактериальными препаратами, чаще пенициллином G или амоксициллином, с последующим иссечением пораженных тканей [1, 2, 5, 7]. Ввиду возможности распространения процесса удаление очага актиномикоза в остром периоде противопоказано. Оперативное вмешательство выполняют после специальной подготовки – дренирования гнойного очага и антибиотикотерапии. У пациентов после хирургического лечения длительность антибиотикотерапии может быть сокращена до 3 мес.

В литературе сообщается об успешном применении иммунотерапии актинолизатом [4]. Комбинированная терапия предупреждает развитие рецидива [14]. При правильном подходе к диагностике и терапии степень излечения актиномикоза высока, и патология не приводит к инвалидизации [4, 9].

В связи с редкостью подобной патологии и определенными трудностями ее диагностики приводим клиническое наблюдение.

Пациентке Б., 62 лет, в 2009 г. был установлен диагноз множественной миеломы (ММ), протекающей с парапротеинемией Gκ. После проведения терапии по программе: бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон была достигнута полная иммунохимическая ремиссия. В 2010 г. пациентке выполнена высокодозная консолидация с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови.

В ноябре 2015 г. диагностирован клинический рецидив ММ, в связи с чем больная была госпитализирована для проведения противорецидивной терапии.



Рис. 1. Гипертрофия небных миндалин II степени – миндалины занимают $\frac{2}{3}$ пространства между передней небной дужкой и средней линией глотки; отчетливая гиперемия миндалин

При поступлении – жалобы на общую слабость, а также боль в горле при глотании. Со слов пациентки, боль в горле и увеличение миндалин беспокоили в течение последних 3 лет, лихорадки не отмечалось.

При осмотре ротоглотки выявлены симметричная гипертрофия и гиперемия небных миндалин (рис. 1).

С учетом выраженной гипертрофии миндалин, отсутствия лихорадки, длительности процесса, возраста пациентки, а также анамнеза дифференциальный диагноз проводили между экстремедуллярной плазмцитомой с поражением миндалин и другой патологией, в том числе инфекционными процессами.

По данным компьютерной томографии размеры небных миндалин составляли: слева – до 23–22,5 мм, справа – до 23–19 мм. Помимо этого, выявлена лимфаденопатия шейных и подчелюстных лимфатических узлов до 18 мм.

При бактериологическом исследовании с поверхности миндалин роста дрожжевых грибов и грамотрицательных микроорганизмов не получено.

С целью уточнения диагноза выполнена биопсия миндалин – удален участок (0,5 см³) пораженной ткани. При микробиологическом исследовании из постбиопсийной раны выявлен обильный рост Streptococcus pyogenes, Streptococcus salivarius, Neisseria perflava и Rothia mucilaginosa.

По данным гистологического исследования небных миндалин данных, подтверждающих опухоль, не обнаружено. В ткани миндалин морфологическая картина соответствовала активному хроническому воспалению с фокусами некроза, в которых определялись гифы «лучистых грибов»¹, окруженные гистиоцитами, эпителиоидными клетками, мелкими лимфоидными и зрелыми плазматическими клетками. Гифы актиномицетов позитивны при гистохимическом окрашивании PAS, Grocott (рис. 2, 3).

На основании полученных данных был установлен диагноз актиномикоза миндалин. С учетом распространенной лимфаденопатии нельзя было исключить связи поражения лимфатических узлов с распространенной инфекцией.

Назначена терапия: амоксициллин + клавулановая кислота. Через 1 мес отмечена выраженная положи-

¹Пржнее название – актиномицеты [2, 4].

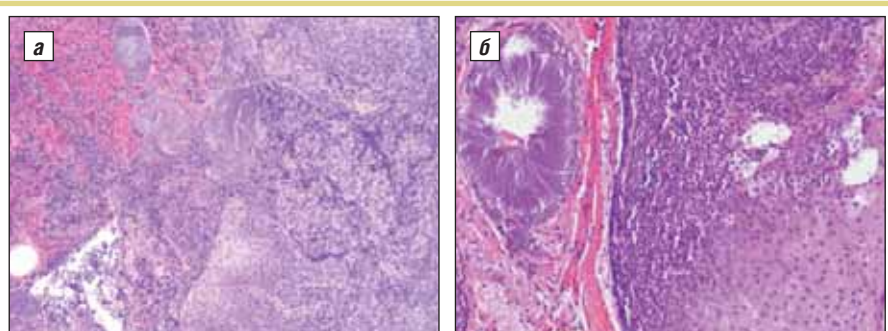


Рис. 2. Гистологический препарат небной миндалины. Актиномикотическая друза в ткани миндалины. Окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 100$; б – $\times 200$

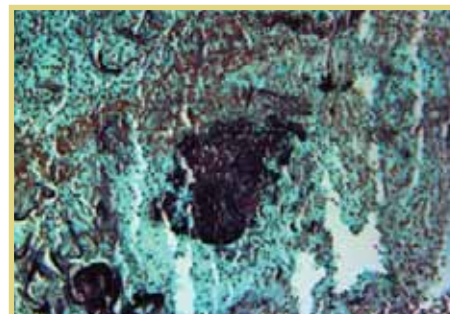


Рис. 3. Гистологический препарат небной миндалины. Актиномикотическая друза при окраске по Гомори–Грокотту, $\times 200$



Рис. 4. Динамика визуального состояния миндалин: а – при поступлении; б – через 1,5 мес лечения антибактериальными препаратами

тельная динамика: уменьшение размеров миндалин и гиперемии, регрессия болевого синдрома (рис. 4).

При контрольной компьютерной томографии лимфаденопатии шейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов не выявлено. В последующем выполнена двусторонняя тонзиллэктомия, начато лечение рецидива ММ, а также продолжена антибиотикотерапия в течение еще 2 мес.

Актиномикоз – крайне редкое осложнение, в том числе у больных ММ; мы нашли всего одно описание развития этой инфекции при ММ [7]. Несмотря на иммунодефицит, практически всегда сопутствующий этой патологии, данная инфекция встречается казуистически редко и, соответственно, всегда вызывает трудности в диагностике.

Актиномикоз с поражением миндалин – малоизвестное заболевание. Сложность диагностики заключается в отсутствии клинических признаков, которые помогли бы заподозрить эту инфекцию. У больной Б. не было обнаружено гранул на поверхности миндалин, абсцедирования, образования свищей. Наоборот, двустороннее симметричное увеличение миндалин очень напоминало опухолевое поражение, что вполне соответствовало картине рецидива онкогематологического заболевания. Трудность культивирования бактерий на питательных средах, обнаружение в очаге другой бактериальной неспецифической флоры не позволяло полностью исключить хронический тонзиллит атипичного течения. Лишь гистологическое исследование достаточно большого участка пораженной ткани позволило установить правильный диагноз. Гистологическое исследование является в настоящее время в диагностике актиномикоза «золотым стандартом». Комплексный подход к лечению (в данном случае – длительное применение антибактериальных препаратов и хирургическое иссечение пораженных участков) обеспечил успешный

результат и безрецидивное течение актиномикоза в течение 1 года наблюдения.

Литература

1. Valour F., Senechal A., Dupieux C. et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management // *Infect. Drug. Resist.* – 2014; 7: 183–97.
2. Курбатова И. В., Плахотная Г. А. «Нетипичный» актиномикоз – микробиологические аспекты и клинические проявления // *Лечащий врач.* – 2008; 5: 53–6.
3. Ashraf M., Azarpira N., Khademi B. et al. Relation between Actinomycosis and Histopathological and Clinical Features of the Palatine Tonsils: An Iranian Experience // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* – 2011; 13 (7): 499–502.
4. Бурова С.А. Торакальный актиномикоз // *Лечащий врач.* – 2005; 8: 31–6.
5. Hasan M., Kumar A. Actinomycosis and tonsillar disease // *BMJ Case Reports.* – 2011 (2011), bcr0120113750-bcr0120113750 <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.01.2011.3750>
6. Rasić D., Perić A., Vukomanović-Durđević B. A case of an unilateral tonsillar hypertrophy caused by actinomycosis // *Acta Medica (Hradec. Kralove).* – 2010; 53 (1): 31–3.
7. Ercolak V., Paydas S., Ergin M. et al. Abdominal actinomycosis with multiple myeloma: A case report // *Oncol. Lett.* – 2014; 8 (4): 1876–8.
8. Könönen E., Wade W. Actinomycosis and Related Organisms in Human Infections // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015; 28 (2): 419–42.
9. Ouertatani L., Jebblaoui Y., Kharrat. S. et. al. Nasopharyngeal Actinomycosis // *Case Reports in Otolaryngology.* – 2011 (2011), 1–4 <http://dx.doi.org/10.1155/2011/367364>
10. Pransky S., Feldman J., Kearns D. et. al. Actinomycosis in obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 1991; 117 (8): 883–5.
11. Toh S., Yuen H., Goh Y. Actinomycetes colonization of tonsils: a comparative study between patients with and without recurrent tonsillitis // *J. Laryngol. Otol.* – 2007; 121 (8): 775–8.
12. Lozano G., Sánchez P., Martínez A. Laryngeal actinomycosis // *An. Otorrinolaringol. Ibero Am.* – 2004; 31 (3): 237–44.
13. Kullar P., Yates P. Actinomycosis of the middle ear // *J. Laryngol. Otol.* – 2013; 127 (7): 712–5.
14. Ozgursoy O., Kemal O., Saatci M. et. al. Actinomycosis in the etiology of recurrent tonsillitis and obstructive tonsillar hypertrophy: answer from a histopathologic point of view // *J. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 2008; 37 (6): 865–9.

ACTINOMYCOSIS OF THE TONSILS IN A FEMALE PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA

E. Rybko, I. Shupletsova, I. Rekhina, MD

Hematology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The paper describes a rare case of actinomycosis of the tonsils in a female patient with multiple myeloma. Histological examination could establish a correct diagnosis and treat successfully.

Key words: hematology, otorhinolaryngology, actinomycosis of the tonsils, multiple myeloma.