



# Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы

И.Э. Степанян

В статье рассматривается редкое заболевание – лангергансоклочечный гистиоцитоз, характеризующийся образованием характерных гранулем и кистозным поражением легких. Выполнен обзор мировой литературы, посвященной патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению этого заболевания.

**Ключевые слова:** лангергансоклочечный гистиоцитоз, гранулемы, клетки Лангерганса.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, или лангергансоклочечный гистиоцитоз (ЛКГ) определяют как заболевание, обусловленное пролиферацией клеток Лангерганса и проявляющееся образованием характерных гранулем в одном или нескольких органах. Клетки Лангерганса являются кожными дендритическими (антигенпрезентирующими) клетками системы мононуклеаров [1].

Впервые термин “гистиоцитоз” применили L. Lichtenstein и H.L. Jaffe в 1944 г. Они же в 1953 г. предложили объединить различные по проявлениям и течению болезни Хенда–Шюллера–Крисчена, Абта–Леттерера–Сиве и эозинофильную гранулему под общим названием “гистиоцитоз X” [2]. Основой для объединения перечисленных болезней явилась общность клеточного состава гранулем, в которых обнаруживали клетки Лангерганса. Семьдесят лет существования понятия о гистиоцитозах оказались недостаточным сроком для установления природы и причин возникновения одного из них – ЛКГ. Дискуссия между сторонниками иммунореактивной природы ЛКГ, с одной стороны, и опухолевой – с другой, продолжается много лет. В последние годы получены новые свидетельства в пользу моноклональной, т.е. неопластической пролиферации мононуклеаров при ЛКГ, найдены иммуноцитохимические различия между двумя видами клеток Лангерганса – нормальными кожными дендроцитами и клетками, выявляемыми в пораженных органах [3–7].

Лангергансоклочечный гистиоцитоз – редкое заболевание. Приводят данные о его распространенности, равной 0,27 : 100 000 населения. Ха-

рактерный возраст взрослых пациентов с ЛКГ – 20–40 лет. До недавнего времени считалось, что ЛКГ болеют преимущественно молодые мужчины, однако в публикациях последних лет приводят данные об одинаковой частоте встречаемости заболевания среди представителей обоего пола [8, 9].

Гистиоцитарные гранулемы и кисты при ЛКГ у взрослых могут образовываться в плоских костях, коже, мягких тканях, задней доле гипофиза. Поражение легких чаще всего встречается у пациентов с ЛКГ, и в то же время ЛКГ – единственный гистиоцитоз, при котором возможно изолированное поражение легких.

Лангергансоклочечный гистиоцитоз относят к так называемым заболеваниям, обусловленным курением (smoking-related diseases). Убедительными аргументами в пользу связи ЛКГ с курением служат статистические данные о том, что среди больных ЛКГ более 90% являются курильщиками; изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов никотином и другими компонентами табачного дыма. В результате изучения всех данных о роли курения в генезе ЛКГ возникает резонный вопрос: если интенсивное курение – главная причина развития ЛКГ, то почему при массовом распространении курения в обществе это заболевание так редко встречается? Наиболее вероятным можно считать предположение, что вредное воздействие курения реализуется пролиферацией клеток Лангерганса у лиц с редкой генетически обусловленной предрасположенностью к подобной пролиферации (в отличие от более частой предрасположенности при хронической обструктивной болезни легких). Многократно показано, что отказ от курения способствует благоприятному течению ЛКГ [10]. В то же время результаты

**Игорь Эмильевич Степанян** – профессор, вед. науч. сотр. отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.



проспективного исследования, которое включало 77 пациентов с ЛКГ, наблюдавшихся на протяжении 9 лет в клиниках Германии, свидетельствуют о том, что отказ от курения не влиял на течение заболевания [11].

Наряду со многими нерешенными и спорными вопросами, сохраняющимися в отношении ЛКГ, были достигнуты заметные успехи в изучении проявлений, течения заболевания и его диагностики.

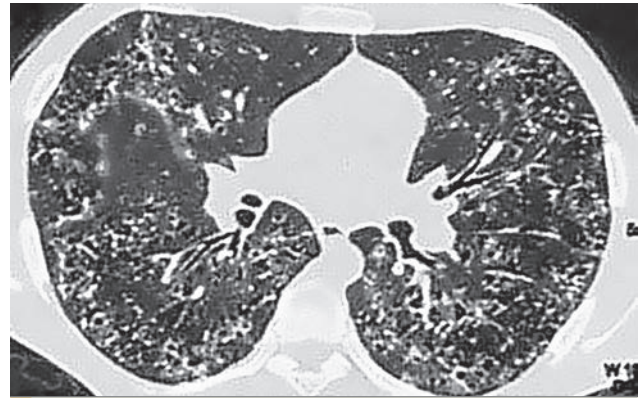
Лангергансоклеточный гистиоцитоз легких может начинаться бессимптомно либо проявляться неспецифическими симптомами: упорным непродуктивным кашлем и одышкой. Примерно у 20% пациентов в дебюте развивается спонтанный пневмоторакс.

Важная роль в установлении диагноза принадлежит компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) высокого разрешения. На ранних стадиях ЛКГ в легких выявляются мелкоочаговая диссеминация и множественные мелкие кисты (рис. 1, 2), постепенно диссеминация сменяется диффузной кистозной трансформацией легких, кисты увеличиваются и могут достигать размеров 1–2 сегментов легкого (рис. 3).

Характерными для ЛКГ легких функциональными изменениями являются рестриктивные расстройства вентиляции, часто сочетающиеся с нарушениями проходимости бронхов и диффузионной способности легких по оксиду углерода ( $D_{LCO}$ ), диапазон выраженности которых широко варьирует. На поздних стадиях поражения легких присоединяются гипоксемическая дыхательная недостаточность и легочная артериальная гипертензия.

Диагноз ЛКГ можно с высокой вероятностью предполагать в случаях выявления на КТ ОГК у молодых курящих людей распространенных кистозных изменений в легких. Вероятность диагноза ЛКГ возрастает при наличии у пациентов кистозных изменений и гранулем в плоских костях, несахарного диабета, эритематозных изменений на коже. Диагноз ЛКГ подтверждают результаты хирургической биопсии пораженных органов. В биоптатах выявляют гранулемы из клеток Лангерганса, макрофагов, гистиоцитов и эозинофильных гранулоцитов (рис. 4, 5).

Характерными для ЛКГ являются положительные иммуногистохимические реакции на моноклональные антитела CD1a, CD207 (лангерин) и выявление телец Бирбека в клетках Лангерганса при электронной микроскопии. Биоптаты легких, полученные при бронхоскопии, и бронхоальвеолярный лаваж менее информативны при исследовании, чем материал хирургической биопсии.



**Рис. 1.** Множественные очагоподобные тени и мелкие кисты в легких на ранней стадии ЛКГ. Здесь и на рис. 2, 3: фрагмент КТ ОГК.



**Рис. 2.** Множественные мелкие кисты в легких.



**Рис. 3.** Кистозная трансформация легких на поздней стадии ЛКГ.

Дифференциальную диагностику ЛКГ проводят с другими заболеваниями, сопровождающимися кистозной или псевдокистозной трансформацией легочной ткани, в первую очередь с лимфангиолейомиоматозом (ЛЯМ) (таблица), а также с идиопатическим легочным фиброзом, фиброзирующими альвеолитами, как идиопатическими, так и при заболеваниях соедини-

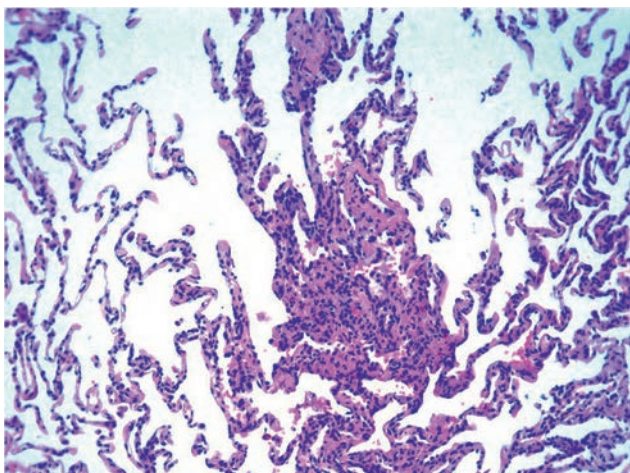


Рис. 4. Гранулема в ткани легкого.  $\times 100$ . Здесь и на рис. 5: материал хирургической биопсии легкого. Окраска гематоксилином и эозином.

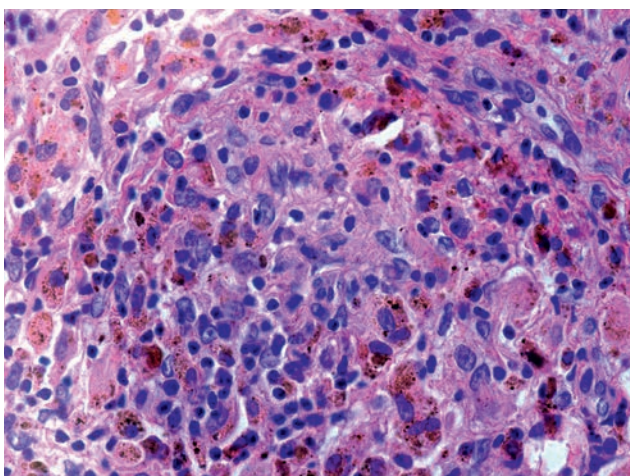


Рис. 5. Клетки Лангерганса в гранулеме.  $\times 400$ .

тельной ткани, хроническим гиперсенситивным пневмонитом, саркоидозом в стадии “сотового” легкого; лимфоидной интерстициальной пневмонией при болезни Шегрена и СПИДе; центрилобулярной эмфиземой. В дифференциальной диагностике перечисленных заболеваний в значительной степени помогают тщательное изучение анамнеза и поиск характерных внелегочных поражений. Планирование биопсии легкого следует проводить с участием лучевых диагностов, патологов и торакальных хирургов для выбора оптимального участка легкого, чтобы результат биопсии оказался информативным. Дообследование и верификацию диагноза у пациентов с подозрением на любые “редкие” заболевания предпочтительно осуществлять в центрах, где накоплен опыт работы в подобных ситуациях [12, 13].

В клинике Центрального НИИ туберкулеза РАМН за 30 лет мы наблюдали 28 пациентов с ЛКГ. Большинство из них (22) составили мужчины, и более половины (15) никогда не курили. Воз-

раст пациентов варьировал в диапазоне от 18 до 50 лет. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами биопсии легких, кожи или костной ткани. Изолированное поражение легких имело место в 18 случаях. Внелегочные локализации ЛКГ были следующими: у 5 пациентов – в костях свода черепа, челюстях, ребрах и позвоночнике, у 1 пациента отмечалось поражение кожи, у 6 – поражение гипофиза, причем во всех случаях несхарный диабет развился после выявления процесса в легких. У одного из пациентов наблюдалось сочетанное поражение легких, кожи и костей, у другого – легких, костей и гипофиза.

Непродуктивный кашель и одышка при нагрузке были наиболее частыми симптомами. У 8 пациентов заболевание начиналось бессимптомно и выявлялось при плановых или целевых обследованиях. В 13 из 28 случаев отсутствовали изменения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), в 15 – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и в 2 из 18 –  $D_{L_{CO}}$ .

Четырнадцать пациентам с преимущественно очаговыми и мелкокистозными изменениями в легких на рентгенограммах и КТ ОГК были назначены системные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 20–30 мг преднизолона. Спустя 2–3 мес у них отмечалось уменьшение диссеминации и интерстициальной инфильтрации в легких. У 2 пациентов с крупными сформированными кистами в легких через 1–2 мес после начала приема ГКС наблюдалось истончение стенок кист и возникали повторные спонтанные пневмотораксы, что дало нам основание в дальнейшем отказаться от применения ГКС у пациентов с крупными кистами в легких. Пациентам с выявленными нарушениями проходимости бронхов ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ) назначали бронходилататоры длительного действия: антихолинэргики, агонисты  $\beta$ -адренорецепторов либо комбинацию препаратов обеих групп. Наличие стойкой гипоксемической дыхательной недостаточности у 3 пациентов явилось показанием для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях с использованием концентраторов кислорода.

Длительность наблюдения за пациентами составила от 3 до 22 лет. За период наблюдения у двоих не куривших пациентов отмечена спонтанная регрессия изменений в легких. Нарастание кистозной трансформации легких на КТ ОГК и прогрессирующее снижение показателей функции внешнего дыхания (преимущественно за счет ухудшения бронхиальной проходимости и  $D_{L_{CO}}$ ) имело место у всех куривших пациентов. У ряда пациентов течение болезни претерпевало незакономерные изменения: например, после недолгого периода прогрессирования спонтанно



наступала стабилизация, либо после нескольких лет отсутствия динамики изменений в легких они заметно нарастают без явной причины. Три пациента умерли от прогрессирования легочно-сердечной недостаточности.

Таким образом, наш опыт свидетельствует о более частом выявлении ЛКГ легких у молодых мужчин, не подтверждает гипотезы о возникновении заболевания преимущественно у курильщиков, но указывает на заметное неблагоприятное влияние курения на течение ЛКГ.

Лечение ЛКГ до сих пор не разработано, что обусловлено отсутствием доказательной базы. Попытка выработки согласительных рекомендаций по общему плану лечения взрослых пациентов с ЛКГ была предпринята в 2013 г. группой экспертов под эгидой Euro Histio Net (A reference network for Langerhans cell histiocytosis and associated syndromes) [14]. В этих рекомендациях подчеркивается, что лечение ЛКГ у взрослых пациентов принципиально отличается от его лечения у детей. Подход к лечению определяется распространенностью поражения (затронута одна или несколько систем организма), вовлечением в процесс «критических органов», что создает угрозу жизни пациента, а также наличием признаков активности и характером течения заболевания.

План лечения для пациентов с изолированным легочным ЛКГ намного проще, чем для больных с мультиорганными поражениями. Безусловным шагом после установления диагноза ЛКГ легких должен стать отказ пациента от курения. Наблюдение без медикаментозного лечения может быть продолжено в случаях малосимптомного или бессимптомного течения изолированного легочного ЛКГ. Наличие выраженных симптомов является основанием для назначения системных ГКС в начальной дозе 1 мг/кг/сут на 1 мес с последующим длительным постепенным уменьшением дозы. При прогрессировании заболевания и вовлечении нескольких органов назначают химиотерапию (2-хлордеоксиаденозин, цитарабин, ингибиторы тирозинкиназы, комбинация винбластин и преднизолона). Перед принятием решения о начале лечения необходима тщательная оценка соотношения ожидаемой пользы и возможных неблагоприятных последствий приема препаратов.

Помимо оценки выраженности и характера течения ЛКГ следует помнить о возможных осложнениях. При развитии спонтанного пневмоторакса требуется дренирование плевральной полости и, возможно, торакоскопия. При присоединении респираторной инфекции назначают антибактериальную терапию. Тяжелая гипоксемическая дыхательная недостаточность яв-

#### Дифференциальная диагностика ЛАМ и ЛКГ

Признаки	ЛАМ	ЛКГ
Пол	Женщины	Мужчины = женщины
Возраст, годы	~30–40 при спорадическом, более молодой при туберозном склерозе	20–40
Курение	Не играет роли	Имеет важное значение
Спонтанный пневмоторакс	Характерен	Характерен
Кровохарканье	Характерно	Нехарактерно
Плевральный выпот	Характерен	Нехарактерен
Внелегочные проявления	Ангиолипомы почек, менингиомы, внутрибрюшная лимфаденопатия	Несахарный диабет, поражение плоских костей, кожи
Морфология	Скопления гладкомышечных клеток в альвеолярной стенке	Гистиоцитарные гранулемы и кисты
Иммуногистохимия	Актин гладких мышц, моноклональные антитела HMB45	Моноклональные антитела CD1a, CD207

ляется основанием для проведения длительной кислородотерапии, контроль легочной гипертензии достигается путем приема антагонистов эндотелина-1, аналогов простаглицина или ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [15, 16]. У части больных ЛКГ вследствие прогрессирования кистозной трансформации легких возникает необходимость в их трансплантации.

Установление природы ЛКГ остается важнейшим вопросом, ответ на который будет определять направления лечения этого редкого и недостаточно изученного заболевания.

#### Список литературы

1. Bechan G.I. et al. // *Int. Rev. Cytol.* 2006. V. 254. P. 1.
2. Gonzalez C.L. et al. // *Oncology (Williston Park)*. 1990. V. 4. P. 47.
3. Willman C.L. // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 8. P. 154.
4. Chilosi M. et al. // *Leuk. Lymphoma*. 2014. Mar 10. [Epub ahead of print].
5. Ablu O. et al. // *Cancer Treat. Rev.* 2010. V. 36. P. 354.
6. Badalian-Very G. et al. // *Annu. Rev. Pathol.* 2013. V. 8. P. 1.
7. Yousem S.A. et al. // *Chest*. 2013. V. 143. P. 1679.
8. Mason R.H. et al. // *Thorax*. 2014. [Epub ahead of print].
9. Aydoğdu K. et al. // *Tuberk. Toraks*. 2013. V. 61. P. 333.
10. Vassallo R., Ryu J.H. // *Clin. Chest Med.* 2012. V. 33. P. 165.
11. Schönfeld N. et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2012. V. 29. P. 132.
12. Tazi A. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 1272.
13. Juvet S.C. et al. // *Can. Respir. J.* 2010. V. 17. P. e55.
14. Girschikofsky M. et al. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. V. 8. P. 72.
15. Fukuda Y. et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013. Jul 29. [Epub ahead of print].
16. Held M. et al. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013. V. 138. P. 524.