

Диффузное паренхиматозное заболевание легких у пациента 24 лет

К.С. Войтковская, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев

Пациент Ф., 24 года, находился в стационаре с 17.01.2012 г. При поступлении жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, приступы сухого кашля в течение дня. В феврале 2008 г. после переохлаждения при рентгенологическом исследовании выявлен диссеминированный процесс в легком. Консультирован фтизиатром, туберкулез легких исключен. Через 3 мес у пациента появились жалобы на полиурию и полидипсию. Диагностирован несахарный диабет, назначена заместительная терапия. При динамическом наблюдении сохранялись диссеминированные узелково-ретикулярные изменения в легких, а также медиастинальная лимфаденопатия. Клиническая картина заболевания была расценена как проявление саркоидоза II стадии с поражением легких, лимфатических узлов средостения и, возможно, гипофиза.

Анамнез курения: курильщик со стажем курения 10 па-чек-лет. Профессиональный анамнез не отягощен.

Объективное исследование. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс ритмичный, хорошего наполнения, с частотой 76 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Нижняя граница печени по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Клинический анализ крови: лейкоциты $4,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 135,0 г/л, тромбоциты $253,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 12 мм/ч. Биохимические показатели крови в норме. Общий анализ мочи без особенностей. Реакция Вассермана отрицательная, антитела к ВИЧ не обнаружены. Маркеры гепатитов В и С отсутствуют.

Ксения Сергеевна Войтковская – ординатор НИИ морфологии человека РАМН, Москва.

Мария Викторовна Самсонова – докт. мед. наук, зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии НИИ пульмонологии ФМБА России, вед. науч. сотр. Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Андрей Львович Черняев – профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА России, вед. науч. сотр. НИИ морфологии человека РАМН.

На ЭКГ ритм синусовый, частота сердечных сокращений 70 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца. По данным спирографии – умеренные нарушения легочной функции по рестриктивному типу.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) высокого разрешения органов грудной клетки в паренхиме обоих легких выявлены единичные тонкостенные воздушные полости в верхних и средних долях обоих легких и множественные маленькие ретикулярные узелки, места-ми связанные с мелкими бронхами (рис. 1). Была произведена диагностическая видеоторакоскопия: боковая миниторакотомия справа в пятом межреберье длиной 6 см. При ревизии плевральной полости установлено, что сращений нет, выпота нет, в верхнем средостении выявлены увеличенные лимфатические узлы размерами до 1,5 см. Ткань легкого уплотнена, ригидна при инструментальной пальпации. Было выполнено иссечение лимфатического узла средостения, атипичные резекции нижней и верхней долей легкого. Рана послойно ушита. Наложена асептическая повязка.

Патогистологическое исследование. Макроскопическое описание материала:

1) два краевых фрагмента легких размерами до $2,8 \times 1,7 \times 0,4$ см, на разрезе легочная ткань воздушная, без достоверно определяемых очагов уплотнений;



Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки. Множественные округлые тонкостенные полости и единичные узелки диаметром 5–7 мм в верхних долях легких.

2) два мелких фрагмента ткани серого цвета (лимфатические узлы) размерами по $0,4 \times 0,3 \times 0,2$ см.

Микроскопическое описание препарата:

1) в обоих фрагментах легкого картина венозного полнокровия. Часть альвеол разрушены, в просвете видны макрофаги и гемосидерофаги. В единичных межальвеолярных перегородках отдельных ацинусов определяются немногочисленные лимфоидные инфильтраты. Участок паренхимы одного из фрагментов легких в состоянии дистелектаза. Межальвеолярные перегородки на этом участке утолщены за счет отека, очагового склероза, инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами. В просвете альвеол определяются спущенные альвеолоциты, гемосидерофаги, слабоэозинофильный экссудат. В некоторых альвеолах визуализируются полиморфные альвеолоциты с крупными гиперхромными ядрами и единичные гигантские многоядерные клетки, характерные для вирусных инфекций. Бронхиолы спазмированы, в просвете некоторых из них наблюдаются воспалительные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов. Отмечается слабо выраженный перибронхиальный склероз и слабая рассеянная лимфоидная инфильтрация вокруг бронхиол. Плевра обоих фрагментов с очагами утолщения за счет разрастания на поверхности грануляционной ткани, склероза и пролиферации мезотелиоцитов;

2) лимфоузлы с признаками синусового гистиоцитоза.

Заключение: морфологическая картина (лимфоцитарный бронхиолит и очаговые альвеолярные поражения) более всего соответствует вирусной (вероятнее всего, респираторно-синцитиальной) инфекции легких.

В связи с неопределенностью диагноза и несоответствием клинической картины заболевания результатам патогистологического заключения пациент направлен на консультацию в НИИ пульмонологии ФМБА России.

Повторное гистологическое исследование ткани легких: межальвеолярные перегородки тонкие, альвеолы местами расширены, в просветах альвеол небольшое число макрофагов, часть из них с бурой цитоплазмой. В стенках некоторых терминальных бронхиол и вокруг них инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, бурых (пигментированных) макрофагов в виде мелких фокусов и гранулемоподобных скоплений неправильной формы, такая же инфильтрация частично распространяется на прилежащие межальвеолярные перегородки (рис. 2, 3). При иммуногистохимическом исследовании в инфильтратах выявлены CD1a-положительные гистиоциты (рис. 4).

На основании клинико-рентгенологических данных и результатов патогистологического исследования сформулирован диагноз: лангергансоподобный гистиоцитоз легких, лимфатических узлов средостения и гипопиза.

Пациенту рекомендован отказ от курения, обсуждается вопрос о назначении системных глюкокортикостероидов.

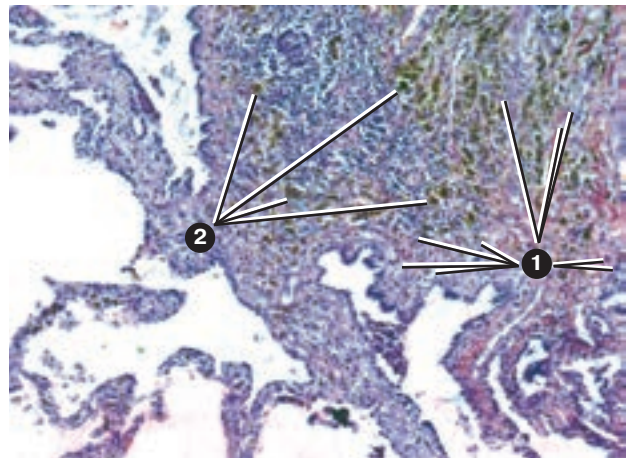


Рис. 2. Биоптат легкого. По периферии терминальной бронхиолы скопления лимфоцитов с примесью эозинофилов (1), пигментированных макрофагов (2), гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

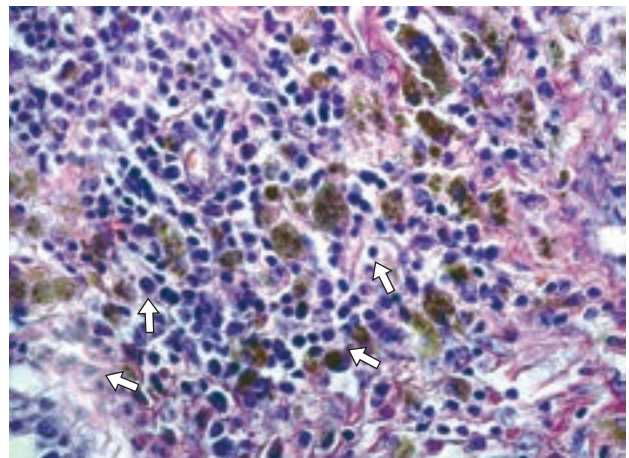


Рис. 3. Биоптат легкого. По периферии терминальной бронхиолы инфильтрат, представленный лимфоцитами, пигментированными макрофагами, гистиоцитами (указаны стрелками), единичными дендритными клетками и эозинофилами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

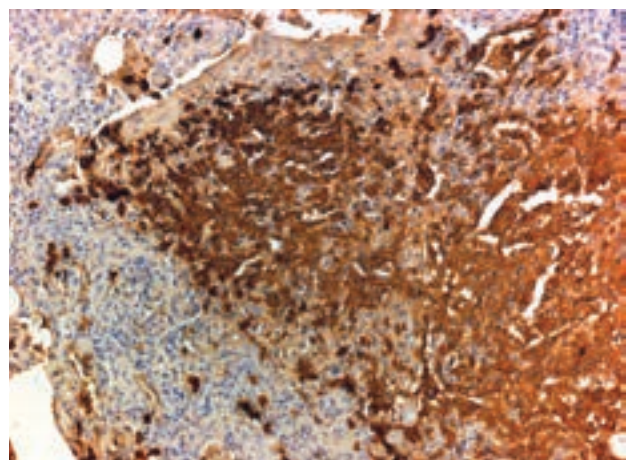


Рис. 4. Биоптат легкого. Большие скопления дендритных клеток с положительной окраской на антитела к CD1a. Иммуногистохимическое исследование. $\times 100$.

Обсуждение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранулем с эозинофильной инфильтрацией.

По классификации Гистиоцитарного общества (1997 г.) гистиоцитарные заболевания делятся на три группы [1]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к первой группе гистиоцитарных заболеваний. Вторую группу формирует гистиоцитоз из мононуклеарных фагоцитов (нелангергансоподобный) – болезнь Эрдгейма–Честера, болезнь Розаи–Дорфмана. В третью группу объединены злокачественные гистиоцитарные заболевания.

В свою очередь, ГКЛ классифицируют по распространенности поражения и клиническим проявлениям. Поражение одного органа – кости, мозга или легкого – обычно наблюдается у взрослых лиц молодого возраста. Мульти-системное поражение с острым началом (болезнь Леттерера–Сиве) встречается преимущественно у детей и имеет относительно неблагоприятный прогноз. Синдром Хенда–Шюллера–Крисчена наблюдается у детей и подростков и также характеризуется полиорганным поражением, но имеет более благоприятный прогноз. Таким образом, легочный ГКЛ может развиваться как самостоятельное заболевание либо как проявление мультисистемного поражения. У взрослых возникает преимущественно изолированный легочный ГКЛ, однако в 15% случаев имеет место мультисистемное поражение [2].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к редким заболеваниям. Истинная его распространенность в настоящее время не установлена. По данным Ассоциации гистиоцитоза Канады, у взрослых ГКЛ легких встречается с частотой 1 на 560 000 человек и чаще выявляется в возрасте 20–40 лет, преимущественно у курящих лиц (более 90%) [3]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Этиология ГКЛ неизвестна.

При ГКЛ легких пациенты предъявляют жалобы на непродуктивный кашель и одышку. Иногда заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. К осложнениям ГКЛ относятся рецидивирующий спонтанный пневмоторакс и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), которая, как правило, имеет более тяжелое течение по сравнению с ЛАГ при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких, что связано с прямым вовлечением артериол и венул в патологический процесс [4].

У 70% больных ГКЛ легких при исследовании функции внешнего дыхания выявляется снижение диффузионной

способности легких [2]. Кроме рестриктивных изменений могут иметь место обструктивные или смешанные типы нарушения легочной функции, при этом объем легких, как правило, сохранен или даже увеличен.

При рентгенографии органов грудной клетки и МСКТ наиболее часто обнаруживаются билатеральные симметричные узелки до 1 см в диаметре, преимущественно в верхних и средних отделах легких. По мере прогрессирования болезни появляются ретикулярные и кистозные изменения с уменьшением числа узелков [5].

“Золотым стандартом” для патолого-анатомической диагностики ГКЛ считается открытая биопсия легкого.

Патогномоничным микроскопическим признаком ГКЛ является обнаружение гранулем лапчатого вида, содержащих клетки Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, фибробласты и плазматические клетки. Ключевыми морфологическими признаками, помогающими отличить клетки Лангерганса от других клеток, служат их крупный размер (15–25 мкм), эозинофильная цитоплазма с плохо очерченными границами, извитая ядерная мембрана, характерная бобовидная форма ядра, отсутствие ядрышек [6]. При трансмиссионной электронной микроскопии наблюдаются цитоплазматические включения в форме ракетки – гранулы Бирбека – патогномоничный признак клеток Лангерганса.

Положительная окраска при иммунологическом исследовании с антителами к CD1a и S100 позволяет обнаружить клетки Лангерганса, инфильтрирующие стенки и эпителий бронхиол на ранних стадиях заболевания. Кроме того, микроскопически на ранних стадиях ГКЛ отмечается картина деструктивного бронхиолита с формированием бронхоцентрических и перибронхиоларных гранулем с накоплением пигментированных альвеолярных макрофагов.

Особенностью данного наблюдения является сочетание ГКЛ легких с поражением лимфатических узлов средостения и несахарным диабетом. Вероятно, поражение гипофиза также носит гистиоцитарный характер. Поражение нескольких органов при ГКЛ в ряде наблюдений описано и у взрослых, это обуславливает менее благоприятный прогноз заболевания.

Список литературы

1. Favara B.E. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. V. 29. P. 157.
2. Vassallo R. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 484.
3. Colby T.V., Lombard C. // *Hum. Pathol.* 1983. V. 14. P. 847.
4. Fartoukh M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 216.
5. Juvet S.C. et al. // *Can. Respir. J.* 2010. V. 17. P. 55.
6. Kambouchner M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 166. P. 1483. ●