

ГИСТИОЦИТОЗ Х: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.Ю. Пономарева¹, А.П. Ребров¹, Е.Е. Архангельская¹, А.А. Рощина¹,
Р.Н. Стешенко², А.С. Букия², Н.В. Дворникова², Н.Н. Москалева²

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

²Отделение пульмонологии Областной клинической больницы, Саратов

Контакты: Андрей Петрович Ребров rebrov.ap@sgmu.ru

В статье представлены два клинических наблюдения благоприятного и неблагоприятного течения легочного гистиоцитоза Х, описаны поражение легких и другие висцеропатии, рассмотрена клиническая и рентгенологическая картина заболевания.

Ключевые слова: легочный гистиоцитоз Х, гистиоцитоз Х, эозинофильная гранулема

HISTIOCYTOSIS X: CLINICAL OBSERVATIONS

E.Y. Ponomareva¹, A.P. Rebrov¹, E.E. Archangelskaja¹, A.A. Roshchina¹,
R.N. Steshenko², A.S. Bukia², N.V. Dvornikova², N.N. Moskaleva²

¹Department of Hospital Therapy, Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University;

²Division of Pulmonology Regional Hospital, Saratov

Two clinical cases of pulmonary Langerhans cell histiocytosis X have been analyzed demonstrating lung and other inner organ pathology, common clinical and X-ray features but different life prognosis.

Key words: pulmonary histiocytosis X, histiocytosis X, eosinophilic granuloma

Введение

Легочный гистиоцитоз Х — системное заболевание, характеризующееся образованием в тканях гранулем из клеток Лангерганса (дендритные клетки — один из вариантов клеток мононуклеарного ряда) [1]. Распространенность гистиоцитоза Х у мужчин — 0,27 на 100 000 населения, у женщин заболевание встречается в 2–4 раза реже. Гистиоцитоз Х — заболевание преимущественно пациентов молодого возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет [2, 3]. Этиология и патогенез гистиоцитоза Х изучены мало. Ряд авторов относят это заболевание (в особенности острую его форму) к опухолям лимфорегикулярной ткани, другие — к гранулематозным процессам или же к болезням накопления [4–7]. Выделяют 3 клинических варианта течения заболевания: диссеминированная или первично-острая форма гистиоцитоза Х (болезнь Абта—Леттерера—Сиве), доброкачественная или первично-хроническая форма (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена) и локальная эозинофильная гранулема, или легочный гистиоцитоз Х.

Для диссеминированной формы гистиоцитоза Х (болезнь Абта—Леттерера—Сиве) характерным является наличие малодифференцированных гистиоцитов (незрелых макрофагов) с высоким пролиферативным потенциалом. Заболевание характеризуется острым

или подострым течением с быстрой генерализацией и поражением костей, печени, селезенки, органов кроветворения, кожи и слизистых оболочек. В легких развиваются массивный диффузный фиброз и формируются множественные мелкие кисты наподобие сот. При прорыве крупных булл возникает спонтанный пневмоторакс. Часто наблюдаются лихорадка, слабость, гиперхолестеринемия, анемия. Быстро прогрессируют легочно-сердечная недостаточность, истощение костного мозга, приводящие к летальному исходу. Летальность достигает 67–100 %. Чаще эта форма развивается у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет.

Для доброкачественной формы, соответствующей болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, характерным является наличие более дифференцированных гистиоцитов, т. е. незрелых макрофагов. Заболевание протекает хронически, характеризуется триадой Крисчена — несакхарным мочеизнурением (встречается у половины больных), поражением плоских костей черепа и экзофтальмом, связанным с изменением глазниц. Однако все 3 симптома одновременно встречаются редко. Кроме того, в патологический процесс довольно часто вовлекаются десны (выпадают зубы), возможно воспаление среднего уха с развитием глухоты, отмечаются гепатоспленомегалия, увеличенные лимфатические узлы (ЛУ), реже поражается кожа. Поражение легких отме-

чается у 25–30 % больных и характеризуется милиарными или сливными тенями, иногда с прикорневой лимфаденопатией, также может наблюдаться картина «сотового легкого». Иногда болезнь проявляется только изменениями в легочной ткани. Может быть гиперхолестеринемия. Летальность составляет 10–40 %. Эта форма возникает у детей в возрасте от 2 до 7 лет, реже — у подростков и взрослых.

Для наиболее доброкачественной формы гистиоцитоза Х, в значительной степени соответствующей эозинофильной гранулеме, характерно наличие в крови высокодифференцированных гистиоцитов, т. е. зрелых макрофагов. При данной форме главным образом поражаются кости с образованием в них особых дефектов. Легкие вовлекаются в процесс примерно в 20 % случаев. Иногда наблюдается изолированное их поражение, при этом рентгенологически отмечаются единичные или множественные очаги и инфильтративно-пневмонические фокусы. Возможно развитие несахарного диабета. В редких случаях имеет место генерализация процесса с поражением кожи, слизистых оболочек, печени, селезенки, ЛУ. В гемограмме выявляется эозинофилия. Летальность не превышает 1,5 %. В ранних случаях возможна спонтанная регрессия. Эта форма встречается в основном у взрослых [4, 5, 8–9].

Ниже представлены 2 клинических наблюдения пациентов с морфологически верифицированным диагнозом гистиоцитоз Х, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Саратовской областной клинической больницы.

Пациентка К., 33 лет, впервые поступила в клинику в декабре 2009 г. Заболевание было выявлено случайно в августе 2009 г. при осуществлении плановой флюорографии. В анамнезе обращает на себя внимание длительный стаж курения (12 лет по 7–8 сигарет в день). До поступления в стационар пациентке была выполнена компьютерная томография (КТ) легких, результаты которой представлены на рис. 1. Отмечаются множественные кистозные просветления, преимущественно в средних отделах легких, на фоне диффузных инфильтративных изменений в легких.

Для уточнения диагноза в отделении торакальной хирургии пациентке была выполнена торакотомия с биопсией легкого, при гистологическом исследовании обнаружены скопления клеток гистиоцитарного роста: среди легочной ткани определяются очаговые разрастания клеточных инфильтратов из гистиоцитов, лимфоцитов, единичных эозинофилов складчатой формы, напоминающие клетки Лангерганса. При обследовании в пульмонологическом отделении через месяц после оперативного вмешательства активность заболевания соответствовала II степени: содержание С-реактивного белка (СРБ) — 48 мг/л, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — 80 опт. ед., скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 17 мм/ч. По данным спирографии нару-

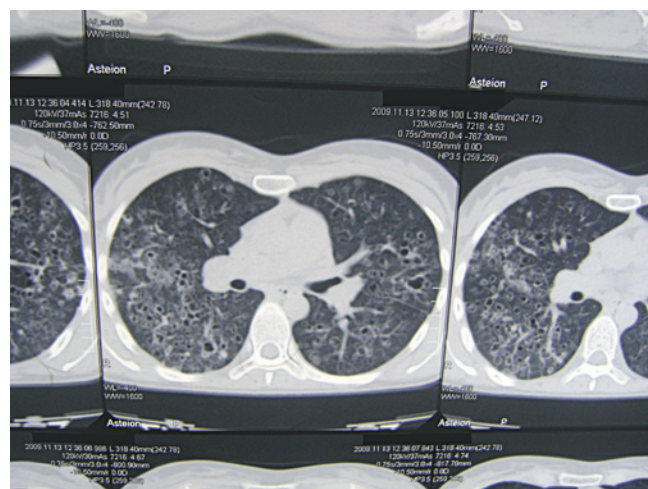


Рис. 1. Фрагмент КТ легких пациентки К.

шений функции внешнего дыхания (ФВД) не выявлено. Больной назначено лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут с последующим снижением дозы до поддерживающей — 10 мг/сут, рекомендован категорический отказ от курения. До настоящего времени состояние пациентки остается стабильным, одышки нет, беспокоит лишь редкий малопродуктивный кашель (на фоне продолжающегося выкуривания 1–2 сигарет в сутки). Рентгенологически отмечается положительная динамика в виде исчезновения очаговоподобных теней в легочной ткани.

Данный случай демонстрирует доброкачественное течение заболевания, характеризующееся медленным развитием легочных симптомов (заболевание выявлено при проведении плановой флюорографии), у молодой женщины — курильщицы в анамнезе, с невысокой степенью активности заболевания в дебюте, хорошим ответом на проводимую терапию преднизолоном и относительно благоприятным жизненным прогнозом (срок наблюдения — 2 года от начала заболевания).

Второй случай иллюстрирует крайне неблагоприятное течение гистиоцитоза Х у молодого человека.

Пациент Д., 19 лет, впервые поступил в клинику в феврале 2006 г. с жалобами на редкий непродуктивный кашель, одышку смешанного характера при обычной физической нагрузке и похудание на 5–6 кг за полгода. До этого флюорографическое обследование проходил ежегодно. В феврале 2006 г. пациенту была выполнена очередная флюорография, выявившая изменения, по поводу которых он был консультирован фтизиатрами. Убедительных данных, подтверждающих наличие у пациента туберкулеза, не получено, поэтому он был направлен в клинику для уточнения диагноза. При обследовании в стационаре острофазовые показатели соответствовали норме (СОЭ — 8 мм/ч, СРБ — отрицательный), обнаружены значительные нарушения ФВД по смешанному типу: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 49 %, форси-

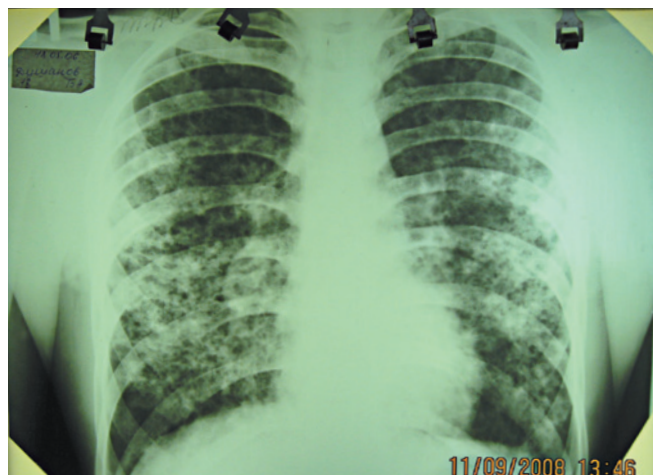


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента Д. (множественные двусторонние инфильтративные изменения в легких)

рованная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) — 23%, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) — 27%. Результаты рентгенографии органов грудной клетки представлены на рис. 2.

Для верификации диагноза 20.04.2006 г. больному была выполнена торакотомия с биопсией легкого, в микрпрепарате морфологами описана саркоидная реакция

без атипически расположенных клеток, более характерная для саркоидоза легких. В пульмонологическом отделении на основании заключения морфолога был выставлен диагноз «саркоидоз легких» и с лечебной целью назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут.

На фоне терапии через 3 мес субъективно уменьшилась слабость, по данным спирографии улучшились показатели ФВД (в динамике ЖЕЛ увеличилась с 49 до 61%), было начато снижение дозы преднизолона до 20 мг/сут по схеме. В феврале 2007 г. при плановой госпитализации и удовлетворительном самочувствии у пациента отмечено повышение СРБ до 96 мг/л, установлена отрицательная рентгенологическая динамика (увеличение количества очагово-подобных теней в легких), в связи с чем больному впервые была проведена пульс-терапия преднизолоном в дозе 510 мг. На очередную плановую госпитализацию через 3 мес пациент не явился, так как проходил годичное обучение за границей, продолжал прием преднизолона в дозе 15 мг/сут до конца января 2009 г. На этом фоне последние несколько месяцев до повторной госпитализации в стационар больной отмечал постепенное прогрессирование одышки при ходьбе и кашель с отделением скудной мокроты светлого цвета. В январе 2009 г. с клиническими симптомами острой дыхательной недостаточности пациент был госпитализирован в отделение торакальной хирургии, где при обследо-

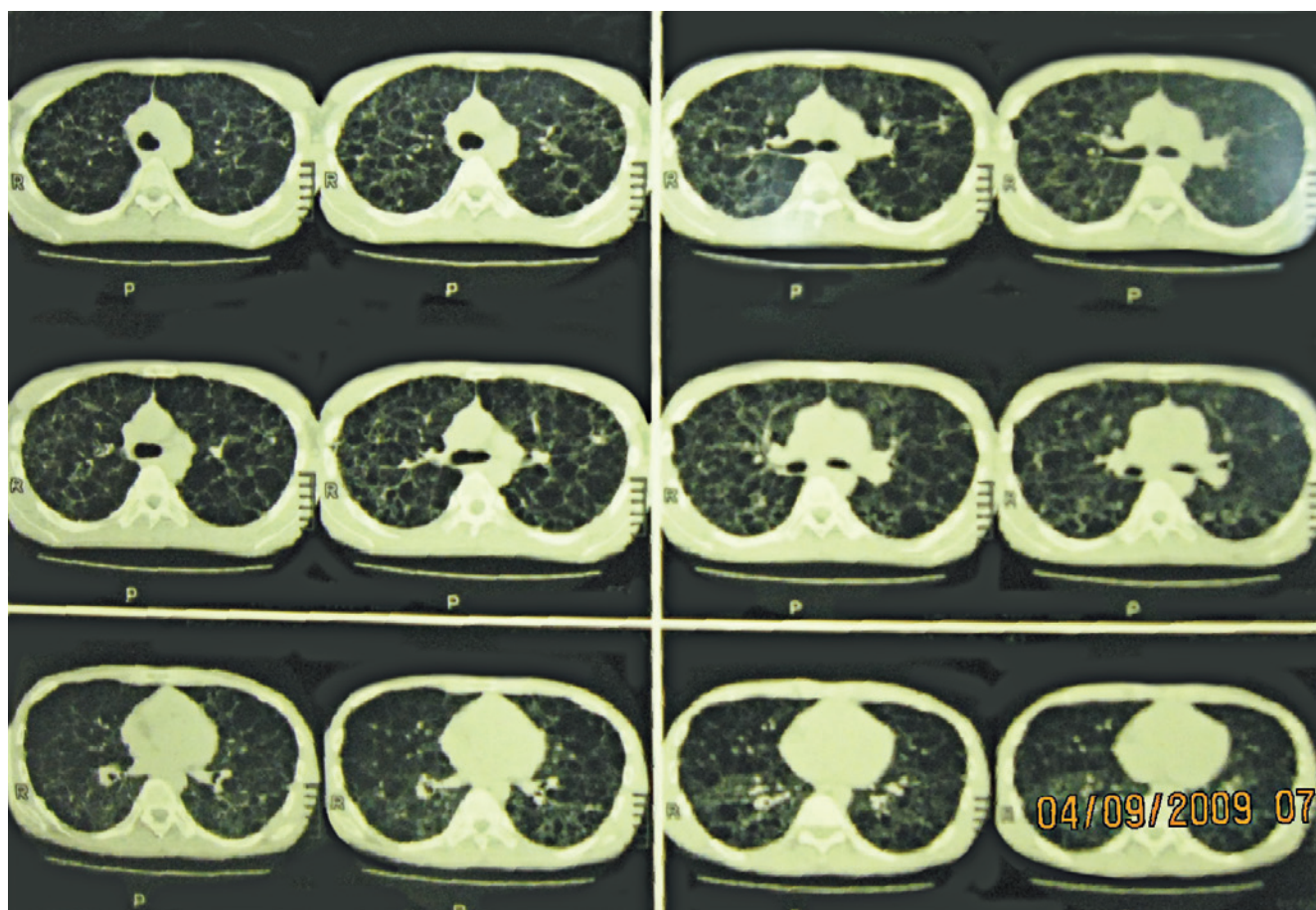


Рис. 3. Фрагмент КТ легких пациента Д. (в динамике через 3 года)

нии диагностирован пневмоторакс, выполнена повторная торакотомия с биопсией. При морфологическом исследовании в легочном биоптате на фоне диффузного пневмосклероза выявлены признаки хронического бронхита с бронхоэктазами, фокусы гнойного воспаления с элементами организации в очагах пневмосклероза, лейкоцитарной инфильтрации в интерстиции. При госпитализации в пульмонологическое отделение в феврале — марте 2009 г. больному выполнена КТ легких (рис. 3): обнаружены множественные кистозные просветления на фоне диффузного пневмофиброза, что свидетельствовало больше в пользу наличия у больного гистиоцитоза Х.

Для уточнения диагноза в апреле 2009 г. материал биопсии легкого повторно был исследован в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, подтверждено наличие лангергансочклеточного гранулематоза. При повторной госпитализации в мае 2009 г. диагноз саркоидоз легких был изменен на гистиоцитоз Х. В связи с сохраняющейся активностью процесса больному проведена пульс-терапия метипредом в дозе 1500 мг, доза преднизолона составила 15 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, пациент отмечал усиление выраженности одышки при ходьбе. Последняя госпитализация была в июле 2009 г., осуществлялась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1500 мг. При выписке самочувствие оставалось относительно удовлетворительным на поддерживающей дозе преднизолона 15 мг/сут.

Однако на последующую плановую госпитализацию в ноябре 2009 г. пациент не явился. В начале 2010 г. с клинической картиной повторного пневмоторакса он был доставлен в районную больницу, где скончался от прогрессирующей дыхательной недостаточности.

В данном клиническом наблюдении продемонстрировано течение заболевания с летальным исходом у молодого человека, которое неуклонно прогрессировало

вопреки проводимой базисной терапии преднизолоном (в течение 3 лет в дозе 15 мг/сут). Особенностью данного наблюдения является поздняя, несмотря на проведенную морфологическую верификацию диагноза, диагностика гистиоцитоза. Это может быть связано как с недостаточным опытом врача-морфолога, так и с поздним появлением кистозных изменений в легких, наличие которых обычно позволяет пульмонологу заподозрить гистиоцитоз Х. К неблагоприятным моментам в данном случае следует отнести выбытие пациента из-под динамического наблюдения на длительный срок (1,5-годичный перерыв в связи с командировкой), что послужило препятствием для проведения своевременной коррекции базисной противовоспалительной терапии.

Заключение

Таким образом, в представленных клинических наблюдениях обращают на себя внимание следующие общие клинические особенности течения данного заболевания: молодой возраст пациентов, курение в анамнезе, латентное начало заболевания, диагностированное только после планового флюорографического обследования, обнаружение впоследствии при КТ легких диссеминированного поражения легочной ткани с формированием кистозных полостей. С учетом изложенного выше врачу-клиницисту при обследовании пациентов с неясным диссеминированным процессом в легочной ткани и подозрением на наличие гистиоцитоза Х следует рекомендовать стремиться к 100 % морфологической верификации диагноза, при необходимости возможно повторное гистологическое исследование легочных биоптатов, что, вероятно, позволит избежать поздней диагностики и неадекватной терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Е.Н., Коган Е.А., Корнев Б.М. и др. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
2. Фесенко О.В. Гистиоцитоз Х легких. Терапевтический архив 2007;79(3):70—6.
3. Корнев Б.М., Коган Е.А., Попов Е.Н. и др. Легочный гистиоцитоз Х — современные представления, диагностика и тактика лечения. Терапевтический архив 2003;75(3):68—72.
4. Шихнебиев Д.А., Эседов Э.М., Джалилова Л.М. Доброкачественное течение гистиоцитоза Х. Клиническая медицина 2002;80(7):52—4.
5. Кирилук М.Л., Слынько О.А. Гистиоцитоз, центральный несахарный диабет и беременность. Проблемы эндокринологии 2007;53(4):42—3.
6. Макарова Н.А., Горфинкель А.Н. Злокачественный гистиоцитоз. Клиническая медицина 2006;84(12):60—1.
7. Coppes-Zantinga A., Egeler R.M. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. Br J Haematol 2002; 116(1):3—9.
8. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Thorax 2000;55:405—16.
9. Vasallo R., Ryu J.H. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Clin Chest Med 2004;25(3): 561—71.