

Ханин А.Л., Викторова И.Б., Николаева Л.П., Головнин В.И.

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
Новокузнецкий филиал ГУЗ «Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
г. Новокузнецк*

ТРИ СЛУЧАЯ ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНОГО ГИСТИОЦИТОЗА ЛЕГКИХ

Описаны три случая редкого диссеминированного заболевания – лангергансоклеточного гистиоцитоза легких (ЛКГЛ), доказанного хирургической биопсией легкого. Приведены клинические, рентгенологические и морфологические особенности случаев. Затронуты вопросы диагностики и лечебной тактики при ЛКГЛ.

Ключевые слова: гистиоцитоз X; лангергансоклеточный гистиоцитоз легких; диссеминированные заболевания легких.

Khanin A.L., Viktorova I.B., Nikolaeva L.P., Golovnin V.I.

*Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical,
Novokuznetsk branch of Kemerovo regional tuberculosis Dispensary, Novokuznetsk*

THREE CASES OF PULMONARY LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS

Presentation of three cases of a rare interstitial lung disease – pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) proved by open lung biopsy. Clinical, radiological and morphological features of these cases were described along with the management features of PLCH (diagnostic procedures and treatment).

Key words: histiocytosis X; pulmonary Langerhans cell histiocytosis; diffuse interstitial lung diseases.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса объединяет несколько заболеваний, которые характеризуются пролиферацией и инфильтрацией органов клетками Лангерганса. Характерной чертой при всех вариантах гистиоцитоза является инфильтрация клетками Лангерганса, наличие CD1a-положительных гис-

тиоцитов или выявление при электронно-микроскопическом исследовании уникальных цитоплазматических органелл – гранул Бирбека [1-3].

В прошлом для описания полиорганных вариантов поражения, возникающих, как правило, у детей, использовались несколько названий. В частности,

тяжелое острое полиорганное заболевание с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов, легких и костей обозначалось как болезнь Абта-Летеррера-Сиве, а хроническая форма, характеризующаяся триадой (поражение скелета, экзофтальм и несахарный диабет), как синдром Хенда-Шуллера-Крисчена; термин «гистиоцитоз X» использовался при солитарной или диссеминированной форме гистиоцитоза костей или легких [1-5]. Названия «эозинофильная гранулема» и «гистиоцитоз X» часто применялись ранее и для обозначения изолированной легочной формы заболевания. В настоящее время, согласно принятой классификации гистиоцитозов у взрослых, выделяют моносистемную (поражение одного органа или системы органов) и полисистемную (поражение двух и более органов или систем) формы лангергансоподобного гистиоцитоза [6]; при этом поражение легких может встречаться при каждой из форм заболевания [3, 7]. В данной статье речь пойдет о лангергансоподобном гистиоцитозе легких (ЛКГЛ) (прежнее название — эозинофильная гранулема, или гистиоцитоз X).

Этиология гистиоцитоза до сих пор не выяснена, однако имеются предположения о том, что лангергансоподобный гистиоцитоз является следствием неконтролируемого иммунного ответа на неизвестный экзогенный антиген, при котором клетки Лангерганса играют вспомогательную роль при активации Т-лимфоцитов. Для объяснения связи курения сигарет и ЛКГЛ было предложено множество гипотез; по видимому, компоненты сигаретного дыма являются триггерами для периферических отделов легких, стимулируя систему клеток Лангерганса. Тем не менее, несмотря на то, что заболевание регистрируется преимущественно у курильщиков (> 96 % случаев), убедительных доказательств о взаимосвязи его с курением не получено. Помимо курения, рассматриваются и другие причины развития ЛКГЛ. В частности, имеются данные о развитии этого заболевания после химиотерапии по поводу лимфогранулематоза, а также выявлении ЛКГЛ у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций. Однако данные о том, является ЛКГЛ реактивным или опухолевым процессом, противоречивы. Роль наследственных и профессиональных факторов, предрасполагающих к развитию этого заболевания, также пока не доказана [2, 3].

Корреспонденцию адресовать:

ХАНИН Аркадий Лейбович,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
E-mail: viktorova@kuz.ru

ЛКГЛ является крайне редким заболеванием, и реальные данные о заболеваемости и болезненности ЛКГЛ неизвестны. Имеются единичные данные о распространенности ЛКГЛ у мужчин (0,27 на 100 тыс.), у женщин он встречается почти в 4 раза реже. Чаще болеют курильщики в возрасте от 20 до 40 лет, хотя случаи этого заболевания были зарегистрированы в возрасте от 1 до 69 лет [3].

Клинические проявления ЛКГЛ неспецифичны: кашель (60 %), одышка при физических нагрузках (40 %), спонтанный пневмоторакс (20 %), общие симптомы (слабость, недомогание, снижение веса, лихорадка) встречаются в 15-30 % случаев; внелегочные проявления отмечаются у 5-10 % больных, кровохарканье — в 5 %. В 10-25 % случаев заболевание протекает бессимптомно [2-4, 7-9].

Изменения, выявляемые при классической рентгенографии, также неспецифичны: двусторонняя тотальная или субтотальная полиморфная диссеминация с преимущественным поражением верхних и средних отделов легких. Наиболее полные представления о характере имеющихся в легочной ткани изменений дает компьютерная томография, которая выявляет типичное для ЛКГЛ сочетание центрилобулярных очагов и кист на фоне измененного интерстиция. При этом имеется довольно четкая корреляция выявляемых изменений с давностью заболевания: в начале болезни преобладают очаговые тени (нередко с просветлениями в центре), а с течением времени начинают преобладать кистозные изменения [3-5, 10].

Диагностика ЛКГЛ основывается на гистологическом исследовании биоптата легкого; при этом предпочтение отдается хирургической биопсии, поскольку чрезбронхиальная биопсия не позволяет получить достаточного количества материала для исследования и, кроме того, наличие кистозных изменений резко повышает риск развития пневмоторакса [11, 12]. В настоящее время считается, что для установления диагноза ЛКГЛ достаточно применения компьютерной томографии и биопсии легкого с применением рутинных методик окрашивания биоптата гематоксилином и эозином [5, 6, 8].

Лечение ЛКГЛ к настоящему времени не разработано. Это связано не только с возможной спонтанной ремиссией болезни, но и с редкостью ЛКГЛ, что не позволяет выполнить контролируемые исследования с достаточной группой пациентов. Первичным методом лечения является отказ от курения, однако четких данных о влиянии отказа от курения на долгосрочный прогноз и смертность от ЛКГЛ не получено [6, 13, 14]. Имеются сведения о стабилизации заболевания на фоне приема системных глюкокорти-

Сведения об авторах:

ХАНИН Аркадий Лейбович, канд. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии, ГБОУ ДПО «НГИУВ» МЗ и СР, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: postmaster@ngiuv.net

ВИКТОРОВА Ирина Борисовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра фтизиопульмонологии, ГБОУ ДПО «НГИУВ» МЗ и СР, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viktorova@kuz.ru

НИКОЛАЕВА Людмила Петровна, зав. патолого-анатомическим отделением, Новокузнецкий филиал ГУЗ «КОКПТД», г. Новокузнецк, Россия.

ГОЛОВНИН Василий Иванович, зав. отделением торакальной хирургии, Новокузнецкий филиал ГУЗ «КОКПТД», г. Новокузнецк, Россия.

коилов, при этом наиболее эффективным оказывается их применение в начале болезни при отсутствии выраженных кистозных изменений [4, 6]. В лечении пациентов с полиорганным прогрессирующим течением заболевания используется химиотерапия (циклофосфан, винбластин, винкристин), однако ее эффективность также не была доказана в контролируемых исследованиях [14]. При быстром прогрессировании легочного гистиоцитоза вариантом выбора является трансплантация легких, хотя это заболевание нередко рецидивирует и в трансплантанте [15]. При рецидивирующем пневмотораксе применяются плевродез, плеврэктомия или облитерация плевральной полости.

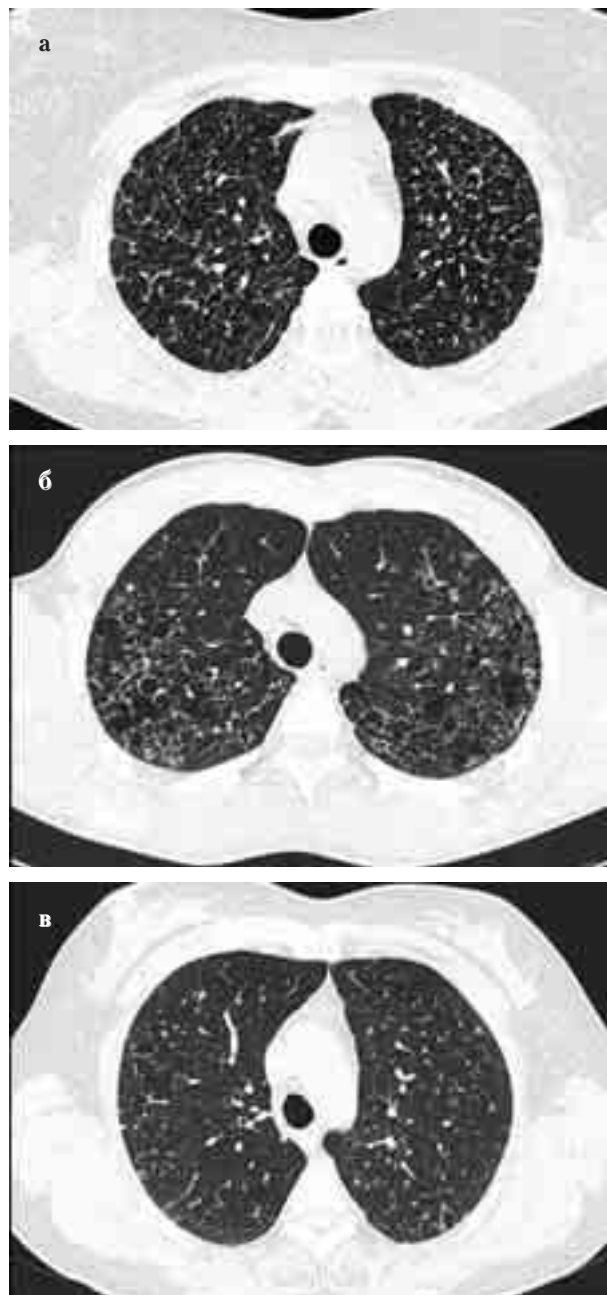
Прогноз при ЛКГЛ: почти в половине случаев клинико-рентгенологическая картина болезни остается стабильной, у четверти пациентов наблюдается спонтанная ремиссия, и у 25 % — нарастание кистозных изменений с развитием тяжелой дыхательной недостаточности [14].

За последние 3 года (2008-2010 гг.) нам встретились три случая ЛКГЛ. Пациенты — жители юга Кузбасса, которые были госпитализированы в клинику для гистологической верификации генеза легочной диссеминации: две женщины (39 лет и 44 лет) и мужчина (22 года). Одна пациентка (39 лет) выявлена при обращении с респираторными симптомами (сухой кашель, одышка при умеренных физических нагрузках), остальные — при профилактическом флюорографическом осмотре. Ретроспективная оценка рентгенологического архива у обеих женщин показала недавнее появление легочной диссеминации (менее 1 года). У молодого человека 22 лет изменения были выявлены за 5 лет до поступления в клинику при первой в жизни профилактической флюорографии, и на момент настоящего обследования уже сопровождались такими симптомами, как одышка при умеренных нагрузках, слабость, утомляемость. Все пациенты являлись курильщиками (ИКЧ у женщин составил 20 пачка/лет, у мужчины — 3 пачка/лет), у одной женщины (44 лет) в анамнезе были вредные производственные факторы (работа более десяти лет в условиях угольной пыли).

Лишь одна пациентка была направлена для дифференциальной диагностики без проведения пробного лечения по месту жительства вскоре после выявления рентгенологических изменений. Остальные получали противотуберкулезную терапию. В частности, женщина 39 лет, обратившаяся за медицинской помощью с респираторными симптомами, принимала противотуберкулезные препараты в течение 2 месяцев и была направлена для выяснения генеза дис-

Рисунок 1
СКТ пациентов с лангергансоклеточным гистиоцитозом легких

Примечание: а - СКТ пациентки 39 лет;
б - СКТ пациента 22 лет;
в - СКТ пациентки 44 лет.



Information about authors:

KHANIN Arkady Leibovich, candidate of medical sciences, professor, head of phthisiopulmonary department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical, Novokuznetsk, Russia. E-mail: postmaster@ngiuv.net

VIKTOROVA Irina Borisovna, candidate of medical sciences, assistant, phthisiopulmonary department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viktorova@kuz.ru

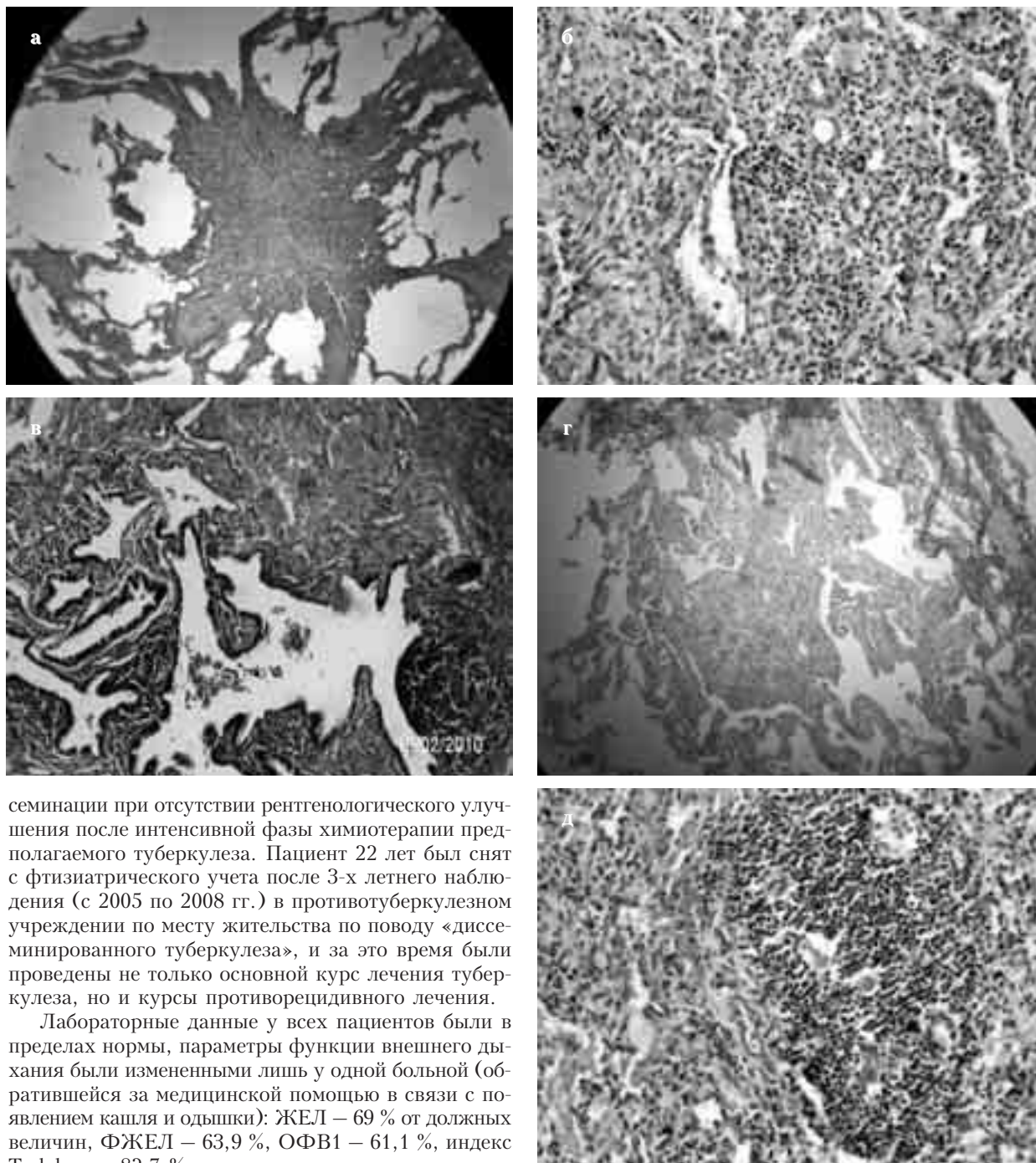
NIKOLAEVA Lydmila Petrovna, head of morphologic department, Novokuznetsk branch of Kemerovo regional tuberculosis Dispensary, Novokuznetsk, Russia.

GOLOVNIN Vasilij Ivanovich, head of thoracic surgery department, Novokuznetsk branch of Kemerovo regional tuberculosis Dispensary, Novokuznetsk, Russia.

Рисунок 2

Микропрепараты пациентов с лангергансоподобным гистиоцитозом легких (окраска гематоксилин-эозином)

Примечание: а (увеличение $\times 40$) и б (увеличение $\times 200$) - препараты пациентки 39 лет; в (увеличение $\times 40$) - препарат пациента 22 лет; г (увеличение $\times 40$) и д (увеличение $\times 200$) - препараты пациентки 44 лет.



семинации при отсутствии рентгенологического улучшения после интенсивной фазы химиотерапии предполагаемого туберкулеза. Пациент 22 лет был снят с фтизиатрического учета после 3-х летнего наблюдения (с 2005 по 2008 гг.) в противотуберкулезном учреждении по месту жительства по поводу «диссеминированного туберкулеза», и за это время были проведены не только основной курс лечения туберкулеза, но и курсы противорецидивного лечения.

Лабораторные данные у всех пациентов были в пределах нормы, параметры функции внешнего дыхания были измененными лишь у одной больной (обратившейся за медицинской помощью в связи с появлением кашля и одышки): ЖЕЛ — 69 % от должных величин, ФЖЕЛ — 63,9 %, ОФВ1 — 61,1 %, индекс Тиффно — 82,7 %.

Всем пациентам выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки, где были выявлены диффузные интерстициальные изменения в виде уплотнения междольковых и межалвеолярных перегородок, наличия многочисленных центрилобулярных, перибронховаскулярных полиморфных очагов мелких и средних размеров, разнокалиберных кист с различной толщиной стенок. На-

иболее выраженные изменения с формированием диффузного интерстициального фиброза и преобладания кистозных изменений были у пациента 22 лет (рис. 16), что связано с давностью заболевания. СКТ пациентов с ЛКГЛ представлены на рисунке 1.

У всех больных диагноз был подтвержден гистологически, при этом во всех трех случаях было принято решение о проведении диагностической то-

ракотомии (а не чрезбронхиальной биопсии) с целью получения достаточного количества исследуемого материала. При морфологическом исследовании биоптатов выявлена картина, характерная для лангерганс-сосудоточного гистиоцитоза легких.

У пациентки 39 лет выявлены многочисленные гранулемы неправильной формы, состоящие преимущественно из гистиоцитов; в части гранулем и прилежащих альвеол видны скопления макрофагов с бурым пигментом, в некоторых гранулемах видны мелкие легочные артерии со стенками, инфильтрированными эозинофилами, вокруг гранулем — умеренно выраженный фиброз.

Микропрепараты пациентки 44 лет были консультированы в отделе патоморфологии НИИ пульмонологии ФМБА России: гранулемы, состоящие из клеток Лангерганса, лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов, видны участки отложения угольного пигмента и гемосидерина, лимфоидная инфильтрация стенок артериол в зоне гранулемы.

У пациента 22 лет (с давностью болезни не менее 5 лет) при морфологическом исследовании преобладал грубый фиброз с наличием деформированных кистозных полостей, деформацией бронхопальмональных ветвей. На этом фоне определялись звездчатые инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, при этом эозинофильная инфильтрация была выражена неравномерно — от значительного количества до единичных клеток. Фото микропрепаратов приведены на рисунке 2.

Ни у одного из больных не было выявлено внелегочного поражения, что позволило диагностировать всем трем пациентам лангерганс-сосудоточный гистиоцитоз легких. Тактика по выбору лечебных мероприятий у больных была различной, однако всем было настоятельно рекомендовано отказаться от курения, как одного из главных факторов риска прогрессирования заболевания. С учетом давности выявленных изменений (не более 1 года), двум пациенткам была назначена терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС). Пациентка 39 лет была выписана для наблюдения терапевта по месту жительства с рекомендацией проведения курса лечения СГКС в суточной дозе 40 мг (в пересчете на преднизолон), результаты ле-

чения отследить не удалось. Второй пациентке (44 лет) также была назначена терапия СГКС (40 мг в сутки в пересчете на преднизолон); через 6 месяцев у нее была отмечена значительная положительная динамика по данным СКТ в виде уменьшения количества и калибра очаговых теней. Однако через год в рентгенологической картине стали преобладать диффузный интерстициальный фиброз и кистозные изменения.

Особенностью ЛКГЛ у пациента 22 лет стало то, что, начавшись бессимптомно, в отсутствие своевременной диагностики и лечения, заболевание приняло упорный характер с формированием через 5 лет необратимых изменений — диффузного интерстициального фиброза, что требует ответа на ряд вопросов. Как лечить пациента с прогрессирующим ЛКГЛ? Каково будет его дальнейшее течение? Эффективность глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии при преобладании кистозной трансформации легких низка. Такого больного следует рассматривать как претендента на трансплантацию легких, проведение которой сопряжено с объективными трудностями. Кроме того, известно о случаях рецидива ЛКГЛ в трансплантанте [15].

Приведенный краткий обзор литературы и собственные наблюдения позволяют сделать следующее заключение. Будучи крайне редким заболеванием, ЛКГЛ встречается в практике пульмонологов и фтизиатров, которые, к сожалению, не всегда соблюдают существующие стандарты диагностики при диссеминированных поражениях легких. Так, двум нашим пациентам проводилась противотуберкулезная терапия, несмотря на отсутствие достоверных данных в пользу диссеминированного туберкулеза легких (бацилловыделения и улучшения рентгенологической картины на фоне химиотерапии). Более того, один из них находился на диспансерном учете у фтизиатров более трех лет, и при этом не было предпринято попытки выяснения генеза легочной диссеминации.

Несмотря на высокоспецифичные данные СКТ при ЛКГЛ [8], диагностика этого заболевания возможна лишь при патоморфологическом исследовании достаточного количества материала — диагностическая торакотомия остается «золотым стандартом» диагностики при диссеминированных (в том числе «редких») заболеваниях легких неясного генеза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Легочный гистиоцитоз X — современные представления, диагностика и тактика лечения /Б.М. Корнев, Е.А. Коган, Е.Н. Попов и др. //Терапевт. арх. — 2003. — № 3. — С. 68-72.
2. Респираторная медицина: рук. /под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 2. — С. 281-288.
3. Du Bois, R.M. Interstitial lung diseases /R.M. du Bois, L. Richeldi //Eur. Resp. Mon. — 2009. — V. 46. — P. 155-175.
4. Diffuse Lung Disease. A Practical Approach /R.P. Baughman, R.M. du Bois, J.P. Lynch et al. — UK, London: Arnold, 2004. — 294 p.
5. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease /K.M. Sundar, M.V. Gosselin, H.L. Chung et al. //Chest. — 2003. — N 123(5). — P. 1673-1683.
6. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis /R. Vassallo, J.H. Ryu, T.V. Colby et al. //N. Engl. J. Med. — 2000. — N 342. — P. 1969-1978.
7. Juvet, S. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis /S. Juvet, D. Hwang, G. Downey //Can. Respir. J. — 2010. — N 17(3). — P. 55-62.
8. Случай гистиоцитоза X легочной локализации /А.А. Визель, Е.Г. Дмитриев, О.В. Булашова и др. //Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 2. — С. 45-47.
9. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X /N. Schunfeld, W. Frank, S. Wenig et al. //Respiration. — 1993. — N 60(1). — P. 38-44.
10. Olivieri, D. Interstitial lung diseases /D. Olivieri, R.M. du Bois //Eur. Resp. Mon. — 2000. — V. 5, N 14. — 288 p.
11. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review /J.H. Ryu, T.V. Colby, T.E. Hartman et al. //Eur. Respir. J. — 2001. — N 17(1). — P. 122-132.

12. Torre, O. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? /O. Torre, S. Harari //Respir. Med. – 2010. – N 104, Suppl. 1: S. – P. 81-85.
13. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis /A.M. García Bern rdez, C.C. Alvarez Cuesta, M.E. Rivas Carmenado et al. //An. Med. Interna.– 2006. – N 23(2). – P. 73-76.
14. Westerlaan, H.E. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis /H.E. Westerlaan, P.D. van der Valk //Neth. J. Med. – 2002. – N 60(8). – P. 320-326.
15. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation /B. Etienne, M. Bertocchi, J.P. Gamondes et al. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V. 157, N 1. – P. 288-291.

