

<sup>1</sup>В. С. КОРОВКИН, <sup>1</sup>Е. А. ЛАПТЕВА, <sup>1</sup>Е. И. КАТИБНИКОВА, <sup>1</sup>А. Н. ЛАПТЕВ, <sup>1</sup>И. В. КОВАЛЕНКО,  
<sup>2</sup>Ю. С. ЯРОМА, <sup>1</sup>О. Н. ХАРЕВИЧ, <sup>2</sup>Л. А. БАЙГАЧЕВА, <sup>1</sup>А. В. ВОРОБЕЙ, <sup>3</sup>И. В. ОРЛОВА,  
<sup>3</sup>Л. К. СУРКОВА, <sup>3</sup>М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА

## ГИСТИОЦИТОЗ ЛЕГКИХ

<sup>1</sup>ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Приводятся современные данные литературы об истории открытия, распространенности, особенностях клинического и гистоморфологического проявления редкой патологии легких из гетерогенной группы заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранулем с эозинофильной инфильтрацией — гистиоцитоза. Отмечены трудности дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания. Представлено собственное наблюдение.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, диагностика, патогенез, патологическая анатомия.

*Current literature data on the history of discovery, prevalence, features of the clinical and histomorphological manifestation of a rare lung pathology from a heterogeneous group of diseases characterized by the accumulation of Langerhans cells in various organs and tissues with the formation of granulomas with eosinophilic infiltration — histiocytosis are presented. Difficulties in differential diagnosis and treatment of this disease are noted. Own observation is presented.*

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, diagnosis, pathogenesis, pathological anatomy.

HEALTHCARE. 2024; 7: 29—39

PULMONARY HISTIOCYTOSIS

V. S. Korovkin, E. A. Lapteva, E. I. Katibnikova, A. N. Laptev, I. V. Kovalenko, J. S. Jaroma, O. N. Kharevich, L. A. Baigacheva, A. V. Vorobey, I. V. Orlova, L. K. Surkova, M. I. Dyusmikeeva

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

В 1867—1868 гг. Пауль Вильгельм Хайнрих Лангерганс (рис. 1), будучи студентом, в лаборатории Р. Вирхова в Берлинском патолого-анатомическом институте, изучая иннервацию кожного покрова и пользуясь новым по тем временам методом окраски образцов человеческой кожи хлоридом золота, впервые обнаружил разветвленные звездчатые тела, по внешнему виду, как полагал молодой ученый, имеющие сходство с нервыми клетками. Они оставались загадкой на протяжении столетия, пока (уже в наше время) не были выяснены их иммунологическая функция и огромное значение: это был особый вид дендритных клеток, важнейшие элементы, представляющие лимфоцитам антигены и даже способные образовывать с последними в ходе иммунного ответа структуры, подобные нейросинапсам («иммуносинапсы»). Эти клетки Пауль описал в своей статье «О нервах человеческой кожи», опубликованной в 1868 г. в знаменитом, основанном Р. Вирховым и издаваемом поныне Virchow's Archive [1]. В настоящее время они



Рис. 1. Пауль Вильгельм Хайнрих Лангерганс (1847—1888)

называются клетками Лангерганса, могут быть обнаружены в различных тканях и помимо ключевой роли во взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета системы

мононуклеарных фагоцитов (антигенпрезентирующая клетка) нередко служат объектом злокачественной трансформации при опасных онкогематологических заболеваниях, так называемых лангергансоклеточных гистиоцитозах. Позже британский электронный микроскопист Майкл Стенли Клайв Бирбек (1925—2005) открыл в этих клетках особую, похожую на теннисную ракетку, гранулу, необходимую для их функций, а ее уникальный белок получил в честь Лангерганса имя «лангерин» [2]. Значительной работой П. Лангерганса также стало изучение им в 1867—1868 гг. клеточной структуры поджелудочной железы.

ГКЛ относится к гистиоцитарным болезням. Название болезни происходит от слова «гистиоцит». Гистиоциты (от греч. *histion* — ткань и *kytos* — вместелище; здесь — «клетка») — блуждающие клетки в покое, полиморфы, плазматоциты, клетки рыхлой соединительной ткани у позвоночных животных и человека. Резко контурированы, с базофильной цитоплазмой, в которой часто встречаются вакуоли и включения, форма клетки варьирует в связи с ее способностью к амебоидному движению. Гистиоциты выполняют защитную функцию, захватывая и переваривая различные посторонние частички (в том числе бактерии). При различного рода раздражениях, например при воспалительных реакциях, гистиоциты активизируются, превращаясь в типичные макрофаги. У зародышей гистиоциты развиваются из мезенхимы, во взрослом организме — из недифференцированных клеток рыхлой соединительной ткани, ретикулярной ткани и некоторых видов кровяных клеток — лимфоцитов и моноцитов [3]. Стало быть, гистиоцитоз — заболевание, при котором в органах и тканях по какой-то причине чрезмерно накапливаются гистиоциты. Термин «гистиоцитоз Лангерганса», как правило, используется чаще, чем устаревший термин «гистиоцитоз X». Новое название подчеркивает условия гистогенеза, указывая на тип поврежденной клетки и удаляя неизвестность X, ведь в настоящее время клеточный базис заболевания является установленным. Раньше считали, что эозинофильная гранулема локализуется исключительно в костях. Однако, когда были обнаружены изменения в других органах, не совсем тождественные по гистологической структуре эозинофильной гранулеме, они были описаны как гистиоцитарный ретикулоэндотелиоз.

Впервые гистиоцитарные инфильтраты были описаны А. Hand в США в 1893 г. [4] Локализованный вариант гистиоцитоза, характеризующийся образованием гранулем из клеток Лангерганса в костях, был описан в 1913 г. молодым врачом, сотрудником кафедры патологической анатомии Казанского университета Н. И. Таратыновым (1887—1919) во фрагменте ткани, взятой у пациента с ушибом свода черепа, где через некоторое время после травмы сформировалось гранулематозное образование [5]. Предполагалось, что это туберкулез кости, но вместо классического туберкулезного бугорка Н. И. Таратынов увидел скопления мононуклеарных клеток (тканевых макрофагов или гистиоцитов) и эозинофилов, а также кристаллы Шарко — Лейдена, которые прежде обнаруживались в мокроте больных бронхиальной астмой. Морфологическая картина свидетельствовала о «существовании гранулем, клинически и макроскопически совершенно сходных с туберкулезными, распознаваемых лишь микроскопически и состоящих почти исключительно из эозинофилов». Ученый высказал оправдавшуюся впоследствии гипотезу о том, что кристаллы Шарко — Лейдена представляют собой продукты эозинофильных лейкоцитов. В последующем Н. И. Таратынов изучал роль иммунной системы в регенерации мышц, но исследования прервали Первая мировая и Гражданская войны, в ходе Второй мировой войны он был убит [6]. Ранее неизвестное заболевание было названо болезнью Таратынова. В настоящее время это название в основном используется в русскоязычных источниках и имеет, скорее, историческое значение.

Аналогичные гистиоцитарные инфильтраты были описаны А. Schuller (Австрия) в 1915 г., Н. A. Cristian (США) в 1920 г., Е. Letterer (Германия) в 1924 г. [7—9]

В 1933 г. эта патология получила названия «болезнь Хэнда — Шуллера — Крисчена» и «болезнь Абта — Леттерера — Сиве». В последующем описание эозинофильной костной гранулемы было сделано L. Lichtenstein, H. L. Jeffe в 1940 г. [10, 11] Все эти различные по тяжести и локализации очагов процессы, характеризующиеся разной степенью выраженности гистиоцитарной пролиферации, но отличающиеся друг от друга особенностями клинического течения и прогнозом, были определены

как формы одного и того же заболевания и названы гистиоцитозом X. Основой для объединения перечисленных болезней явилась общность клеточного состава гранулем, в которых обнаруживали клетки Лангерганса. Однако многие авторы считают такое объединение неправомочным.

Ответ на вопрос, что собой представляют гистиоциты, формирующие гранулемы, был дан в 1973 г. педиатром и морфологом К. Незелофом (Франция), который идентифицировал их как клетки Лангерганса (разновидность антигенпрезентирующих клеток, локализующихся в эпидермисе). В связи с этим с 1987 г. название «гистиоцитоз X» было заменено на «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (Langerhans cell histiocytosis, LCH).

По первой классификации гистиоцитозов, установленной рабочей группой Гистиоцитарного общества в 1987 г., их определяли как связанные с клетками Лангерганса, не связанные с этими клетками или злокачественные [12].

По обновленной классификации Гистиоцитарного общества и экспертов ВОЗ (1997) гистиоцитарные заболевания делятся на три группы: 1-я группа — лангергансоклеточный гистиоцитоз; 2-я группа — нелангергансоклеточный гистиоцитоз, гистиоцитоз из мононуклеарных фагоцитов (болезнь Эрдгейма — Честера, болезнь Розаи — Дорфмана); 3-я группа — злокачественные гистиоцитарные заболевания. Причем 2-я группа подразделяется на: 2а — гистиоцитоз, поражающий клетки дермальной дендроцитной линии; 2б — гистиоцитоз, поражающий клетки, отличные от клеток Лангерганса и клеток дермальной дендроцитной линии [13].

Болезнь, в свою очередь, классифицируется по распространенности поражения и клиническим проявлениям. Поражение одного органа (кости, мозга или легкого) обычно наблюдается у молодых взрослых. Мультисистемное поражение с острым началом (болезнь Леттерера — Сиве) встречается преимущественно у детей и имеет относительно неблагоприятный прогноз [9]. Синдром Хэнда — Шуллера — Крисчена наблюдается у детей и подростков и также имеет полиорганное поражение, но более благоприятный прогноз.

Таким образом, легочный ГКЛ может развиваться либо как самостоятельное заболевание, либо как проявление мультисистемного

заболевания, при этом легочные симптомы обычно отходят на второй план.

У взрослых развивается преимущественно изолированный легочный ГКЛ, однако в 15 % случаев имеет место мультисистемное поражение [14]. Наиболее частыми внелегочными проявлениями ГКЛ являются кистозное поражение костей, поражения кожи и несахарный диабет, развивающийся в результате поражения задней доли гипофиза.

*Статистические данные о встречаемости гистиоцитоза как в русскоязычной, так и в зарубежной литературе попадаются редко. Его сейчас можно называть орфанным заболеванием. В англо-русском словаре на 70 000 слов, составленном проф. В. К. Мюллером, английское слово orphan имеет только три значения: «сирота», «сиротский», «делать сиротой» [15]. Непонятно, почему эти заболевания называются «сиротские» и почему недостаточно определений «редкий», «очень редкий», наконец, «редчайший».*

Первые случаи легочного гранулематоза описаны в разные годы: в 1947 г. A. Weinstein и соавт. [16], в 1948 г. D. D. Dickson [17], в 1949 г. G. O. Kruger и соавт. [18], в 1950 г. R. Dubau и P. Bourdet [19], в 1951 г. C. J. Farnaccia и соавт. [20]

Ежегодно выявляют 3—5 случаев ГКЛ на 1 млн детей. У взрослых легочный ГКЛ встречается у 3—5 % пациентов с диффузными заболеваниями легких, чаще в возрасте 20—40 лет, преимущественно у курящих (более 90 %) [21]. А. Г. Чучалин отмечает, что женщины болеют в 4 раза реже [22]. По данным М. М. Ильковича, среди более 2000 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), наблюдавшихся в клинике пульмонологии ПСПБГМУ им. И. П. Павлова, больные ГХЛ составили 5,6 % [23].

Статистика весьма приблизительна: болезнь может протекать бессимптомно и спонтанно регрессировать. Кроме того, трудно поставить диагноз на поздней стадии, особенно при тяжелой форме кистозного заболевания легких.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз относят к так называемым заболеваниям, обусловленным курением (smoking-related diseases). Убедительными аргументами в пользу связи ГКЛ с курением служат статистические сведения о том, что среди этих больных более

90 % являются курильщиками. Данному вопросу посвящены многочисленные публикации, особенно в зарубежной литературе [24—26]. Изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов никотином и другими компонентами табачного дыма.

Считается, что вредные вещества, содержащиеся в табачном дыме, могут вызывать пролиферацию гистиоцитов в легочной ткани, тем самым запуская патогенетические механизмы развития гистиоцитоза [27]. Однако такая теория представляется сомнительной, ввиду того что гистиоцитоз встречается у некурящих, также, несмотря на большое количество курильщиков во всем мире, гистиоцитоз встречается у 1—5 человек на 1 млн, и если учесть, что заболевание встречается только у лиц белой расы, то более реальной выглядит теория о наличии генетических факторов развития гистиоцитоза [28]. Кроме того, в пользу этой теории свидетельствует и то, что гистиоцитозом чаще болеют мужчины (10 : 1) и возникает заболевание преимущественно в возрасте от 20 до 50 лет. Средний возраст больных гистиоцитозом составляет  $30 \pm 2,2$  года.

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) [29].

По мнению A. J. Hance и соавт., курение сигарет вызывает выраженные изменения иммунных и воспалительных клеток в паренхиме легкого, особенно в нижних отделах дыхательных путей, что, безусловно, влияет на частоту возникновения двух схожих и в то же время различных интерстициальных заболеваний легких, таких как гистиоцитоз и саркоидоз [24]. При гистиоцитозе курят 90 % пациентов, при саркоидозе — 31 %. A. Salunke, V. Belgaumkar и R. Chavan утверждают, что отказ от курения приводит к регрессу заболевания [30; 31]. Другие исследователи считают, что отказ от курения не приводит к регрессу ГКЛ, но существенно уменьшает риск развития рецидива данного заболевания [25; 32]. Существует и пессимистическая точка зрения, что отказ от курения не оказывает никакого влияния на прогноз развития ГКЛ [33]. Большинство специалистов,

занимающихся изучением функциональных параметров органов дыхания при ГКЛ, в процессе наблюдения в динамике отмечают прогрессирование дыхательной недостаточности, вплоть до летальных исходов [25; 26; 32; 34; 35]. Случаи с летальным исходом при ГКЛ проанализированы в работах многих авторов [28; 36; 37]. Подавляющее число пациентов с регрессирующим течением заболевания являются злостными курильщиками, которые не смогли отказаться от пагубного влияния никотина. Некоторые авторы рассматривают гистиоцитоз как неопластический процесс или опухолеподобное заболевание костного мозга, и эта гипотеза не является окончательно отвергнутой [38].

*Патогенез гистиоцитоза* изучен недостаточно. Клетки Лангерганса — дендритные клетки миелоидной линии. Их происхождение сходно с происхождением так называемых тканевых (резидентных) макрофагов, или гистиоцитов (синонимы), которые присутствуют во всех тканях организма. Основная их функция антигенпрезентирующая [39]. Полагают, что в онтогенезе человека имеется по крайней мере три волны, во время каждой из предшественников гемопоэтических клеток формируются предшественники макрофагов/гистиоцитов определенного типа и локализации [40]. Однако известно, что в клеточном составе гранулем, которые формируются в ходе патологического процесса, преобладают атипичные гистиоциты, источником которых является костный мозг. Цитологические характеристики этих клеток были описаны группой авторов в 1983 г. — это умеренно увеличенные клетки овощной формы с эозинофильной цитоплазмой и ядром неправильной формы с тонко рассеянным хроматином [3]. Другие эффекторные клетки наряду с гуморальными факторами иммунного ответа играют вспомогательную роль в патогенезе гистиоцитоза [41].

Вследствие того что гистиоцитарные гранулемы могут обнаруживаться во всех органах и тканях (легкие, кости, кожа, паренхиматозные органы, мягкие ткани, ЖКТ, лимфоузлы, нервная система и т. д.), гистиоцитоз относится к системным заболеваниям. Наиболее частая локализация грануломатозных изменений при гистиоцитозе — легкие и кости.

Патологическая пролиферация гистиоцитов с формированием в легких гистиоцитарных

гранулем (инфилтратов) является наиболее характерной морфологической особенностью этого патологического процесса. При этом они могут образовываться в легочном интерстиции, в стенках мелких бронхов и бронхиол, в стенках сосудов артериоло-капиллярного легочного русла. Динамика изменений в легких при гистиоцитозе, вероятно, отражает этапы патологического процесса.

В литературе описаны рентгенологические признаки гистиоцитоза легких, на ранних стадиях заболевания это мелкие очаги размером 1—5 мм, небольшие тонкостенные кисты; в последующем — мелко-, средне- или крупноячеистая деформация легочного рисунка за счет кистозно-буллезной перестройки. Гранулематозное поражение стенок мелких сосудов гистиоцитами вызывает ишемию и, как следствие, пролиферацию соединительной ткани, а также может быть причиной микрокровоизлияний в легочную паренхиму. Рентгенологическая или компьютерно-томографическая картина заключается в наличии очагов деструкции, обычно неправильной формы, с разной степенью выраженности склероза по перipherии. В других случаях встречаются полипозные, гранулематозные изменения с плевральными наслоениями, кистоподобные и эмфизематозные вздутия. В дальнейшем преобладает картина «сотового легкого» с выраженной фиброзной перестройкой [42]. Иногда вышеперечисленные изменения соответственно разделяют на I, II и III стадию [43; 44]. Вместе с тем, по данным традиционной рентгенографии (флюорографии), за счет суммационного эффекта трудно достоверно описать мелкие очаги и мелкую тонкостенную кистозную перестройку легочной ткани, хотя именно они являются основной отличительной особенностью гистиоцитоза. Это резко ограничивает ее возможности в дифференциальной диагностике. Как подчеркивают отечественные и зарубежные авторы, наличие гистиоцитоза можно заподозрить на раннем этапе при проведении флюорографии в 50—60 % случаев. Гистиоцитарное поражение скелета проявляется также образованием в нем гранулем, которые могут локализоваться в одной или нескольких костях в виде солитарных или множественных очагов. Наиболее часто поражаются плоские кости (скелет черепа, челюсти, ребра, таз).

**Этиология ГКЛ** неизвестна. Вопрос о том, ГКЛ — это реактивный процесс или злокачественное опухолевое заболевание, в настоящее время является предметом дискуссий [45].

**Патогенез.** В отличие от легочного альвеолярного протеиноза, экспериментальной модели ГКЛ легких не существует. Дендритные клетки развиваются в костном мозге и мигрируют в ткани — дерму, паренхиму легкого, где они поглощают антигены, поступающие в ткани из внешней среды путем макропиноноза и эндоцитоза, опосредованного рецептором [46]. При отсутствии дополнительных стимулов дендритные клетки больше участвуют в реакциях иммунной толерантности, чем в инициации иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, патогены и фрагменты молекул, выделяющихся при повреждении ткани (например, липополисахарид, вирусная РНК или эндогенные белки некротизированных клеток), связываются с рецепторами узнавания на поверхности дендритных клеток и вызывают их активацию. Это запускает процесс созревания дендритных клеток, которые становятся подвижны, на их поверхности повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС II) и молекул, способных стимулировать активацию Т-клеток, таких как CD40, CD80 и CD86. Активированные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где они презентируют антигенные пептиды Т-клеткам, связываясь со специфическими Т-рецепторами, вызывая активацию клеток. Таким образом, дендритные клетки являются важным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом.

Считается, что клетки Лангерганса при гистиоцитозе легких резистентны к апоптозу и имеют поликлональное происхождение, что является аргументом против их опухолевой природы [47; 48]. Накопление клеток Лангерганса при других заболеваниях, например при хронической обструктивной болезни легких, не вызывает прямого повреждения легочной ткани, а является реактивным процессом. Напротив, гранулемы при гистиоцитозе связаны с выраженной локальной бронхоцентрической деструкцией ткани.

Высказана еще одна гипотеза о том, что повреждение бронхиолярного эпителия при курении вызывает формирование

новых или измененных антигенов, которые клетки Лангерганса презентируют CD4+ Т-лимфоцитам [49]. Эта гипотеза также не была подтверждена, однако она могла бы объяснить раннюю деструкцию бронхиолярного эпителия при ГКЛ легкого. Возможно, курение вызывает усиленный воспалительный ответ у предрасположенных лиц за счет постоянной активации клеток бронхиолярного эпителия, а также макрофагов и клеток Лангерганса, что приводит к привлечению и активации других клеток и в конечном итоге к ремоделированию и фиброзу. На значимость внелегочных эндогенных факторов при развитии ГКЛ легкого указывает рецидив гистиоцитоза легкого после трансплантации [50].

**Клинические симптомы** — непродуктивный кашель и одышка — неспецифичны и могут восприниматься пациентами как следствие курения. Иногда ГКЛ легких течет бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. Одним из грозных осложнений ГКЛ легких является рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, при котором наблюдается внезапная боль в грудной клетке или внезапное усиление одышки. В то же время следует помнить, что у пациентов с гистиоцитозом боли в грудной клетке могут быть также связаны с поражением ребер. Кровохарканье относится к редким проявлениям ГКЛ; прежде чем рассматривать его как проявление ГКЛ, необходимо исключить все другие возможные причины. Другими редкими проявлениями ГКЛ являются лихорадка и снижение массы тела. При длительном течении ГКЛ легких у части больных возникает легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Как правило, она 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 [51].

**Диагностика.** В 70 % наблюдений при ГКЛ легких выявляют снижение диффузационной способности легких, возможны обструктивные или смешанные типы нарушения функций внешнего дыхания (ФВД) [28]. При этом объем легких, как правило, сохранен или даже повышен. При рентгенографии органов грудной клетки часто выявляют билатеральные симметричные узелки до 1 см в диаметре, преимущественно в верхних и средних отделах

легких. По мере прогрессирования болезни наблюдаются ретикулярные и кистозные изменения с уменьшением числа узелков [42].

В отличие от лимфангиолейомиоматоза, для которого характерны тонкостенные кисты округлой формы размером 2—5 мм, диффузно расположенные в ткани легкого во всех его отделах, при гистиоцитозе легких кистозные полости имеют различные размеры, тонко или толстостенные, часто иррегулярные, двулоапастные, в форме листа клевера или «причудливой» формы, располагаются в верхних и средних отделах легких, не затрагивая реберно-диафрагмальные углы [52]. Кистозные полости при ГКЛ легких обычно неправильной формы и возникают при слиянии узелков. На поздних стадиях заболевания выявляют признаки «сотового легкого» и диффузноочаговые фиброзные изменения. При бронхоскопии воздухоносные пути не изменены. В бронхальвеолярных смывах (БАС) доминируют пигментированные альвеолярные макрофаги, что связывают с курением. Иногда в цитограмме БАС выявляют небольшое увеличение числа и доли эозинофилов. Ценность трансбронхиальной биопсии в диагностике ГКЛ невысока (позволяет выявить заболевание в 15—40 % случаев), гораздо более информативна открытая биопсия легкого [28; 53].

**Патологическая анатомия.** Макроскопически при гистиоцитозе легкого выявляют подплевральные и внутрилегочные кистозные полости и узелки от 2 до 15 мм в диаметре. На более поздних стадиях узелки могут отсутствовать, при этом доминирует картина повышенной воздушности легкого с множественными кистозными полостями. Такая макроскопическая картина требует исключения или подтверждения эмфиземы легких, однако одновременное наличие сот в верхних и средних отделах легких подтверждает диагноз ГКЛ легких. Микроскопически на ранних стадиях гистиоцитоза наблюдается картина деструктивного бронхиолита с формированием бронхоцентрических и перибронхиолярных гранулем с накоплением пигментированных альвеолярных макрофагов. Ключевыми морфологическими признаками, помогающими отличить клетки Лангерганса от других клеток, являются их крупный размер (15—25 мкм), эозинофильная цитоплазма с плохо очерченными границами, извитая ядерная мембрана,

характерная бобовидная форма ядра, отсутствие ядрышек [54]. Положительная окраска при иммунологическом исследовании с антителами к CD1a и S100 позволяет обнаружить клетки Лангерганса, инфильтрирующие стенки и эпителий бронхиол на ранних стадиях заболевания. Позднее формируются лапчатого вида гранулемы, содержащие клетки Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, фибробласты и плазматические клетки. Состав гранулем непостоянен и может различаться даже в двух соседних гранулемах одного и того же пациента. При прогрессировании появляются характерные звездчатые фиброзные рубцы, окруженные кистозными полостями, которые формируются за счет траクционного расширения периферических альвеол. Часто определяют скопление пигментированных макрофагов в ткани гранулем и просветах альвеол. При трансмиссионной электронной микроскопии обнаруживают гранулы Бирбека — патогномоничный признак клеток Лангерганса. Гранулы Бирбека представляют собой цитоплазматические включения в форме ракетки.

**Лечение.** Эффективность лечения сложно оценить, поскольку у многих пациентов происходит спонтанное выздоровление [49]. Общепризнанной схемы лечения заболевания не существует. Довольно часто используют глюкокортикоиды (ГКС). В серии наблюдений N. Schonfeld и соавт. у 42 пациентов с гистиоцитозом легкого, подтвержденным биопсией легкого, терапия ГКС приводила к улучшению или стабилизации состояния, однако не влияла на ФВД [55]. ГКС достаточно эффективны в начальной, воспалительной, стадии заболевания. При неэффективности применения ГКС в течение 6 мес. используют терапию цитостатиками: кладрибином и этопозидом, винбластином и меркатопурином [56]. Предлагается также комбинированное лечение преднизолоном, винбластином и 6-меркатопурином [57]. При развитии пневмоторакса показан плеврорез [58]. В терминальной стадии болезни, при тяжелой дыхательной недостаточности и развитии легочной гипертензии, имеются показания для трансплантации легких [59]. Однако в 20,5 % случаев возникает рецидив заболевания в трансплантате [50]. Факторами риска рецидива

являются внелегочное поражение и возобновление курения после трансплантации.

**Прогноз.** Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо: от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 25 % пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % — стабильное течение, у 25 % — прогрессирование заболевания [49]. С неблагоприятным прогнозом связывают такие факторы, как пожилой возраст, длительные симптомы, полиорганное поражение, крупные кистозные полости и «сотовое легкое» на КТ высокого разрешения, резко сниженные показатели диффузационной способности легких, обструктивный тип нарушения вентиляции, длительная терапия ГКС и наличие легочной гипертензии [28]. Наиболее распространенной причиной смерти у таких пациентов является дыхательная недостаточность, которая возникает у части пациентов не только вследствие гистиоцитоза, но и по причине развития эмфиземы при длительном анамнезе курения.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Ш., 51 год, находилась на стационарном лечении в МОПД с 04.09.2023 по 06.10.2023. Диагноз при поступлении: «воспалительный процесс в легких неясной этиологии? микобактериоз? атипичная пневмония? пневмоцистная пневмония? ИЗЛ?» Сопутствующее заболевание — облитерирующий артериит нижних конечностей, оперативное вмешательство по поводу протезирования подвздошной артерии.

При поступлении имелись жалобы на общую слабость, периодическое повышение температуры до 38 °C, малопродуктивный редкий кашель. Отмечала частые «простудные заболевания». Является инвалидом 3-й группы, не работает, живет на пенсию. Выкуривает около двух пачек сигарет в день на протяжении 35 лет, злоупотребляет алкоголем.

Изменения в легких выявлены в мае 2023 г. при флюорографии. Находилась на лечении в районной больнице, но вскоре была выписана из-за несоблюдения больничного режима, повторно госпитализирована после ухудшения самочувствия и выявления отрицательной динамики на КТ органов грудной клетки.

При осмотре предъявляла жалобы на слабость, кашель; состояние удовлетворительное;

сознание ясное, контакту доступна; сон, аппетит сохранены; температура — 36,7 °С.

Кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые оболочки влажные, розовые, периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации, зев не гиперемирован.

При аусcultации сердца тоны ритмичные, приглушенны, ЧСС — 78 уд/мин, АД — 125/75 мм рт. ст.

Дыхание проводится по всем полям, несколько усиленное везикулярное с удлиненным выдохом, выслушиваются сухие хрипы, множественные, с обеих сторон по всем легочным полям. ЧД — 16 в мин,  $\text{SpO}_2$  — 98 %.

Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме (со слов).

**Лабораторные исследования.** Общий анализ крови от 05.09.2023: лейкоциты —  $5,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $3,85 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 123 г/л, гематокрит — 38 %, тромбоциты —  $374 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 36,3 %, лимфоциты — 46,1 %, моноциты — 13 %, эозинофилы — 3,9 %, базофилы — 0,7 %.

Общий анализ мочи: удельный вес — 1018 г/л, белка, глюкозы нет, плоский эпителий — 1—3 в поле зрения, лейкоциты — 2—5 в поле зрения.

Gene Xpert от 22.05.2023: ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружены.

Биохимический анализ крови от 03.10.2023: АЛТ — 10 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 104 ЕД/л, креатинин — 51 мкмоль/л, мочевина — 5,1 ммоль/л, ЛДГ —

370 ЕД/л, общий белок — 72 г/л, альбумин — 44 г/л, холестерин — 5,2 ммоль/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, билирубин общий — 9,4 мкмоль/л, билирубин связанный — 2,3 мкмоль/л.

Анализ на ВИЧ от 24.05.2023 отрицательный, SARS-CoV-2 от 18.05.2023 отрицательный.

КТ-исследование органов грудной клетки от 15.06.2023 и 17.08.2023: динамика отрицательная, по всем легочным полям обоих легких участки инфильтрации по типу «матового стекла» максимального размера до 4 мм в диаметре. В верхних долях обоих легких участки цилиндрически и мешотчато расширенных бронхов, стенки их утолщены, центрилобулярная эмфизема. В обоих легких участки линейного пневмофиброза. Сосудистый рисунок обоих легких усилен, выраженено деформирован. Лимфатические узлы средостения — до 10 мм по короткой оси (на КТ от 15.06.2023 — до 13 мм), средостение не смещено, структурно, дополнительных изменений не выявлено (рис. 2). Сердце не увеличено, фрагментарное обозначение грудного отдела аорты, коронарных артерий, обеих подключичных артерий. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Дегенеративно-деструктивные изменения грудного отдела позвоночника. Заключение: КТ-картина двустороннего воспалительного процесса (микобактериоз? атипичная пневмония?), эмфизема легких, бронхэкстазы верхних долей обоих легких (нельзя исключить гистиоцитоз).



Рис. 2. Участки затенения в виде «матового стекла», цилиндрически и мешотчато расширенные бронхи, центрилобулярная эмфизема

Для уточнения диагноза от 19.09.2023 проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого — торакоцентез в пятом, шестом, седьмом межреберьях справа. При ревизии — в плевральной полости умеренно выраженный спаечный процесс. Пневмонолиз. При ревизии в верхней доле легкого определяются конгломераты плотных очагов разных размеров, лимфатические узлы не визуализируются. Другой патологии в легком, плевральной полости, средостении не выявлено. Выполнена атипичная резекция верхней доли справа.

**Цитологическое исследование (02.10.2023).** Фрагменты легочной ткани с наличием очагово-диффузной пролиферации клеточными элементами, инфильтрацией альвеол, стенки бронхов с формированием грануллем, состоящих из гистиоцитов, лимфоцитов с эозинофильной инфильтрацией, и деструктивного бронхоцентрического грануллематоза. Очаговые фиброзные изменения с adenomatозными структурами и клеточной инфильтрацией, бронхоэктазы с фиброзно-кистозной трансформацией. Ремоделирование легочной паренхимы. Накопление в просвете альвеол и очагах фиброза пигментированных альвеолярных макрофагов. Выраженный периваскулярный склероз (рис. 3, 4). Заключение: патогистологические изменения могут соответствовать гистиоцитозу легких.

На основании клинических, лабораторных, рентгенологических данных и результатов патологоанатомического исследования поставлен диагноз «гистиоцитоз легких». В стационаре назначено лечение: метотрексат 7,5 мг в неделю, метилпреднизолон 24 мг, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, антиоксидант с селеном. Пациентка 06.10.2023 попросила выписать ее из стационара на амбулаторное лечение. Рекомендовано принимать назначенные препараты под контролем лабораторных показателей с повторным исследованием в стационаре через 3 мес.

Таким образом, данный пример — случай редкого заболевания, связанного с длительным патогенным влиянием никотина, вначале на сосуды нижних конечностей, а потом на легочную ткань. Диагностика потребовала биопсии легкого. Отметим запоздалое диагностирование процесса, что привело к неблагоприятному течению заболевания, плохо поддающемуся

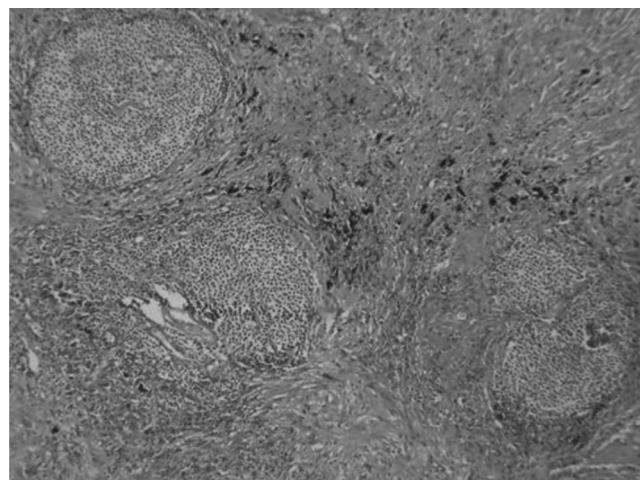


Рис. 3. Гранулемы, пигментированные альвеолярные макрофаги

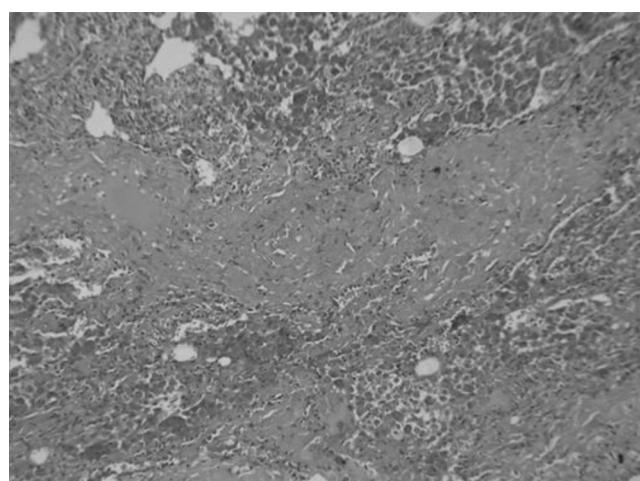


Рис. 4. Некроз, геморрагии, фиброз

лечению. При наличии подозрений, длительных затруднений в постановке диагноза круг дифференциальной диагностики должен быть значительно расширен с соответствующим обследованием пациента.

#### Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет».  
Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 366-21-35.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. С. К.

Сбор и обработка материала: Е. И. К., Е. А. Л., А. Н. Л., О. Н. Х., И. В. К., Ю. С. Я., Л. А. Б., П. В. А., В. О. И.

Написание текста: В. С. К., Е. И. К.

Редактирование: Е. И. К.

Гистологическое исследование: Л. К. С., М. И. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Langerhans, P. Über die Nerven der menschlichen Haut [Virchows] / P. Langerhans // Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, und für klinische Medicin. — Berlin, 1868. — Vol. 44. — P. 325—337.
2. Birbeck, M. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans Cells) in vitiligo / M. Birbeck, A. Breahnach // J. Invest Dermatol. — 1961. — Vol. 37. — P. 51—63.
3. Colby, T. V. Histiocytosis X in the lung / T. V. Colby, C. Lombard // Hum. Pathol. — 1983. — Vol. 14. — P. 847—856.
4. Hand, A. Polyuria and tuberculosis / A. Hand // Proceedings of the pathological society of Philadelphia. — 1893. — Vol. 16. — P. 282—284; Archives of Pediatrics. — 1893. — Vol. 10. — P. 673—675.
5. Таратынов, Н. И. К вопросу о связи между местной эозинофилией и образованием кристаллов Шарко — Лейдена в тканях / Н. И. Таратынов // Казанский медицинский журнал. — 1913. — № 1. — С. 39—54.
6. Чурилов, Л. П. Эпонимизированные, но более не анонимные: трудная жизнь и долгая слава российских врачей. Сообщение II. Кто был доктор Таратынов? / Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина. — 2016. — Т. 11, № 3. — С. 122—132.
7. Schuller, A. Über eigenartige Schadeldefekte im Jugendalter / A. Schuller // Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen. — 1915. — № 23. — S. 12—18.
8. Christian, H. A. Defects in membranous bones, exophthalmos, and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism / H. A. Christian // Contributions to medical and biological research, dedicated to Sir William Osler / ed. C. L. Dana. — New York, 1919. — Vol. 1. — P. 390—401; Medical Clinics of North America. — 1920. — № 3. — P. 849—871.
9. Letterer, E. Aleukämische Retikulose (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialen Apparates) / E. Letterer // Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. — 1924. — № 30. — P. 377—394.
10. Lichtenstein, L. Eosinophilic granuloma of bone: with report of a case / L. Lichtenstein, H. L. Jeffe // Am. J. Pathol. — 1940. — Vol. 16, № 5. — P. 595—604.
11. Lichtenstein, L. Integration of eosiphilic granuloma of the bone "Letterer — Siwe diseases" and "Schuller — Christian diseases" as related manifestations of a single nosologic entity / L. Lichtenstein, X. Histiocytosis // Arch. Pathol. — 1953. — № 56. — P. 84—102.
12. Histiocytosis syndromes in children Writing Group of the Histiocyte Society / B. E. Favara [et al.] // Lancet. — 1987. — Vol. 1, № 8526. — P. 208—209.
13. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society / B. E. Favara [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 157—166.
14. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults / R. Vassallo [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 484—490.
15. Мюллер, В. К. Англо-русский словарь / В. К. Мюллер. — М., 1962. — 1192 с.
16. Weinstein, A. Eosinophilic granuloma of bone; report of a case with multiple lesions of bone and pulmonary infiltration / A. Weinstein, H. C. Francis, B. F. Sprofkin // Arch. Intern. Med. (Chic). — 1947. — Vol. 79, № 2. — P. 176—184.
17. Dickson, D. D. Eosinophilic granuloma of bone with diffuse pulmonary involvement / D. D. Dickson // Calif. Med. — 1948. — Vol. 69, № 1. — P. 51—53.
18. Kruger, G. O. Jr. So-called eosinophilic granuloma of the ribs and jaws associated with visceral (pulmonary) involvement characteristic of xanthomatosis / G. O. Kruger Jr, L. E. Prickman, D. G. Pugh // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral Radiol. — 1949. — Vol. 2, № 6. — P. 770—779.
19. Dubau, R. Eosinophilic granuloma of the first rib concomitant with pulmonary infiltration / R. Dubau, P. Bourdet // Poumon. — 1950. — Vol. 6, № 4. — P. 375—377.
20. Farinacci, C. Eosinophilic granuloma of the lung; report of two cases / C. J. Farinacci, H. C. Jeffrey, R. W. Lackey // US Armed Forces Med. J. — 1951. — Vol. 2, № 7. — P. 1085—1093.
21. Colby, T. V. Histiocytosis X in the lung / T. V. Colby, C. Lombard // Hum. Pathol. — 1983. — Vol. 14. — P. 847—856.
22. Чучалин, А. Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / А. Г. Чучалин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 800 с.
23. Илькович, М. М. Диссеминированные заболевания легких / М. М. Илькович. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
24. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis / A. J. Hance [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. — 1986. — Vol. 465. — P. 643—656.
25. Lorillon, G. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis / G. Lorillon, V. Meignin, A. Tazi // Presse Med. — 2017. — Vol. 46, № 1. — P. 70—78.
26. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study / A. Tazi [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. — 2015. — Vol. 10. — P. 30.
27. Delobbe, A. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X) / A. Delobbe, J. Durieu, A. Dukamel // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9. — P. 2002—2006.
28. Vassallo, R. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults / R. Vassallo, J. H. Ryu, D. R. Schroeder // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 484—490.
29. Степанян, И. Э. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы / И. Э. Степанян // Практическая пульмонология. — 2014. — № 1. — С. 30—33.
30. Popper, H. N. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis / H. N. Popper // Pathologe. — 2015. — Vol. 36, № 5. — P. 451—457.
31. Roden, A. C. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective / A. C. Roden, E. S. Yi // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2016. — Vol. 140, № 3. — P. 230—240.
32. Obert, J. Pulmonary manifestations of Langerhans cell histiocytosis / J. Obert, A. Tazi // Rev. Mal. Respir. — 2015. — Vol. 32, № 8. — P. 850—866.
33. Wissenschaftliche arbeitsgemeinschaft für die therapie von Lungenerkrankheiten. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / N. Schonfeld [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 132—138.
34. Adult Langerhans cell histiocytosis / M. de Menthon [et al.] // Presse Med. — 2017. — Vol. 46, № 1. — P. 55—69.

35. Ninaber, M. Complete pathological resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis / M. Ninaber, H. Dik, E. Peters // *Respirol. Case Rep.* — 2014. — Vol. 2, № 2. — P. 76—78.
36. Malignant histiocytosis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 20 cases / B. S. Ducatman [et al.] // *Hum. Pathol.* — 1984. — Vol. 15, № 4. — P. 368—377.
37. Laryngeal involvement with fatal outcome in progressive nodular histiocytosis: A rare case report. *Indian Dermatol. / A. Salunke [et al.] // Online J.* — 2016. — Vol. 7, № 6. — P. 516—519.
38. Аверьянов, А. В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А. В. Аверьянов, В. Н. Лесняк, Е. А. Коган. — М. : Мед. информ. агентство, 2016. — 248 с.
39. Быков, В. Л. Частная гистология человека (Краткий обзорный курс) : учебник для студентов мед. ин-тов / В. Л. Быков. — СПб. : СОТИС, 2000. — 304 с.
40. Golub, R. Embryonic hematopoiesis / R. Golub, A. Cumano // *Blood Cells Mol. Dis.* — 2013. — Vol. 51, № 4. — P. 226—231.
41. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis / A. Tazi, P. Soler, A. J. Hance // *Thorax*. — 2000. — Vol. 55. — P. 405—416.
42. Juvet, S. C. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / S. C. Juvet, D. Hwang, G. P. Downey // *Can. Respir. J.* — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 55—62.
43. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer // N. Inoshima [et al.] *Clin. Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8, № 11. — P. 3480—3486.
44. Glotzbecker, M. P. Langerhans cell histiocytosis: A primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children / M. P. Glotzbecker, D. F. Carpentieri, J. P. Dormans // *J. Pediatr. Orthop.* — 2004. — Vol. 24. — P. 123—129.
45. Degar, B. A. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? / B. A. Degar, B. J. Rollins // *Dis. Model. Mech.* — 2009. — Vol. 2, № 9—10. — P. 436—439.
46. Steinman, R. M. Dendritic cells: Understanding immunogenicity / R. M. Steinman // *Eur. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 37, Suppl. 1. — P. S53—S60.
47. Илькович, М. М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему / М. М. Илькович // *Consilium Medicum.* — 2014. — Ч. 1. — С. 4—7.
48. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: Molecular analysis of clonality / S. A. Yousem [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 630—636.
49. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / A. Tazi // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1272—1285.
50. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenteranalysis / G. Dauriat [et al.] // *Transplantation.* — 2006. — Vol. 81. — P. 746—750.
51. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X / M. Fartoukh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 216—223.
52. Diffuse cysticlung disease at high-resolution CT / D. M. Seaman [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196, № 6. — P. 1305—1311.
53. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy / I. Housini [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1994. — Vol. 118, № 5. — P. 523—530.
54. Threedimenional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis / M. Kambouchner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1483—1490.
55. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X / N. Schonfeld [et al.] // *Respiration.* — 1993. — Vol. 60. — P. 38—44.
56. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment / B. Ng Cheng Hin [et al.] // *Quart. J. Med.* — 2011. — Vol. 104. — P. 89—96.
57. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multidrug combination therapy / E. Matsuki [et al.] // *Intern. Med.* — 2011. — Vol. 50, № 8. — P. 909—914.
58. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis / J. L. Mendez [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1028—1032.
59. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis / N. Chaowalit [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79. — P. 1269—1275.

Поступила 20.03.2024

Принята к печати 12.04.2024