

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.155.33 – 007.61 – 06: 616.24] – 036.1

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

П. Н. Барламов^{1*}, Т. Ю. Кравцова¹, В. И. Харина¹, М. Е. Голубева², И. В. Климова²

¹ Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

² Медико-санитарная часть №1, г. Пермь, Россия

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS WITH LUNG DAMAGE (CLINICAL OBSERVATION)

P. N. Barlamov^{1*}, T. Yu. Kravtsova¹, V. I. Kharina¹, M. E. Golubeva², I. V. Klimova²

¹ Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

² Hematological Department of MSU №1, Perm, Russian Federation

Описывается история болезни пациента с редким заболеванием: гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких. Интерес в данном случае заключается в том, что заболевание у этого больного длительное время трактовалось как диссеминированный туберкулез легких, даже после гистологического исследования. И только иммуногистологическое изучение биопсийного материала позволило установить правильный диагноз.

Ключевые слова. Гистиоцитоз X, клетки Лангерганса, легкие, диссеминация, интерстициальная болезнь.

The case history of a patient with a rare disease, i.e. Langerhans cell histiocytosis with lung damage is described in the paper. This case is interesting, since the disease was treated for a long time as disseminated pulmonary tuberculosis, even after histological study. And only immunological study of biopsy material permitted to diagnose it correctly.

Key words. Histiocytosis X, Lanherhans cells, dissemination, interstitial disease.

Гистиоцитозы – группа заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся появлением в различных органах и тканях инфильтратов (эозинофильных гранулем), состоящих из макрофагов (гистиоцитов), разнообразной клинической симптоматикой и прогнозом [1].

У взрослых поражение легких нередко является единственной локализацией заболевания. Изолированное поражение легких встречается с частотой 4–5% [1, 3, 4] от общего числа случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ). К другим пораженным органам относятся кости, кожа,

© Барламов П. Н., Кравцова Т. Ю., Харина В. И., Голубева М. Е., Климова И. В., 2014

e-mail: barlamov49@mail.ru

тел. 8 (342) 263 43 99

[Барламов П. Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №2; Кравцова Т. Ю. – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №2; Харина В. И. – врач-интерн кафедры факультетской терапии №2, Голубева М. Е. – заведующая гематологическим отделением; Климова И. В. – врач-гематолог гематологического отделения].

печень, лимфоузлы, центральная нервная система.

Пауль Лангерганс (1849–1888), используя импрегнацию хлоридом золота, впервые описал тип дендритных клеток, из которых состоят гранулемы при данном заболевании. Эти клетки впоследствии стали называться его именем (клетки Лангерганса). Они имеют отростчатую или овальную форму. Ядра клеток отличаются полиморфизмом, имея округлую, овальную, складчатую формы. Гетерохроматин ядер мелкоглыбчатый, в некоторых ядрах определяются небольшие базофильные ядрышки. От тела клетки отходит большое число отростков самой разной длины и формы. Неподалеку от тела клетки отростки начинают делиться.

Гистиоцитозом X, согласно предложению Л. Лихтенштейна, стали называть системную патологию – болезни Хенда–Шюллера–Крисчена и Леттерера–Сиве, а также эозинофильные гранулемы в различных органах, прежде всего в костях. В настоящее время считается, что данное подразделение на варианты не имеет значения [1, 3, 4]. Поэтому в соответствии с рекомендациями Международной группы экспертов (1989) термин «Гистиоцитоз X» был заменен на «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ГКЛ), поскольку именно гистиоцитам принадлежит роль в формировании клинико-морфологических особенностей заболевания [1–3].

Существует две основные теории относительно этиологии ГКЛ. В пользу иммунопатологической теории свидетельствует то, что частота спонтанных ремиссий достаточно высока, смертность относительно низкая (в детском возрасте – 15%, у взрослых – 3%), в клетках очагов поражений отсутствуют хромосомные аномалии. В пользу опухолевой теории свидетельствует наличие клонального типа пролиферации гистиоцитов в очагах поражения, а также этиологические факторы: курение (90%) и генетическая предрасположенность [1, 3, 4].

Средний возраст больных составляет 20–40 лет. Мужчины заболевают в 3 раза чаще, чем женщины. Это заболевание считается привилегией людей белой расы.

Выделяют две стадии развития заболевания: 1-я стадия – клеточная. Превалируют гранулемы, узелки, инфильтраты. Кисты и фиброз выражены слабо. При 1-й стадии заболевание в значительной мере обратимо. Описаны случаи полного выздоровления. Для 2-й стадии характерны кистозная дегенерация и фиброз. Процесс формирования фиброза не отличается от других фиброзообразующих заболеваний. Идет формирование легочной гипертензии, легочного сердца, легочно-сердечной недостаточности.

Также выделяют подострую и хроническую формы ГКЛ. Подострые формы характеризуются ранним появлением субъективной симптоматики в виде повышения температуры тела, слабости, похудания, кашля и относительно быстрым прогрессированием. Эти формы наблюдаются, как правило, в раннем детском возрасте.

Хронические формы заболевания имеют длительный бессимптомный период, начинаются главным образом с одышки, и на всем протяжении отличаются скудностью субъективной и объективной симптоматики, а также довольно медленным прогрессированием. В таких случаях заболевание выявляется случайно при профилактических флюорографических осмотрах. 60% пациентов обращаются к врачу по поводу медленно прогрессирующей одышки, усиливающейся при физической нагрузке. У 10% – первым проявлением заболевания служит спонтанный пневмоторакс. Редко наблюдается повышение температуры тела до субфебрильной и сухой кашель.

Исследование функции внешнего дыхания характеризуется обструктивными нарушениями по типу снижения объема форсированного выдоха и показателей бронхиальной проходимости, а также увеличением

остаточного объема легких. Отмечается также снижение диффузионной способности легких. Данные лабораторных методов исследования малоспецифичны.

В разнообразии клинической картины ГКЛ обращает на себя внимание несоответствие субъективных жалоб и объективных клинических данных, в том числе распространенности и степени выраженности рентгенологических данных. Длительное время заболевание может протекать бессимптомно [1–4].

В далеко зашедших случаях развивается картина «сотового легкого» с обилием мелких кист и фиброзных рубчиков. Наиболее значительные и распространенные изменения обнаруживаются при этом в верхних долях, что особенно хорошо заметно на общем фоне вздутого легкого.

Микроскопическая картина: на ранних стадиях заболевания обнаруживаются инфильтраты, хорошо заметные при малом увеличении. Они представляют собой очаговое скопление гистиоцитов и эозинофильных гранулоцитов с примесью других клеток (нейтрофилы, лимфоциты, альвеолярные макрофаги). Эти скопления сосредоточены вокруг бронхиол и альвеолярных ходов, в самой стенке бронхиол и межуточной ткани. При этом инфильтрат далеко внедряется в стенку бронхиолы, доходя до её эпителиальной выстилки и подслизистой оболочки. В периферических отделах инфильтрат распространяется на перегородки близлежащих альвеол, шаг за шагом рассеиваясь в них. Инфильтрат бывает настолько обилен, что волокнистые структуры перибронхиальной клетчатки как будто пропадают.

В результате прогрессирования ГКЛ в легких развивается типичный интерстициальный фиброз; это характерно для завершающей фазы развития ГКЛ с микроскопической точки зрения. Ему предшествует разрастание соединительнотканых волокон в просвете альвеол в сочетании с распадом эластических волокон в межалвеолярных

перегородках, характерное для организации внутриальвеолярного и внутрибронхиального инфильтратов.

Острое течение болезни заканчивается летально в 70–90% случаев вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности. Хроническое течение ГКЛ (при отсутствии поражения других органов и систем), ранняя диагностика, адекватное лечение позволяют нередко достичь стабилизации патологического процесса, а иногда и выздоровления [1,2,4].

В связи с развитием диссеминации в области верхних долей особенно сложна дифференциальная диагностика с туберкулезом легких. Ниже представлена демонстрация истории болезни пациента с морфологически верифицированным гистиоцитозным поражением легких, которое, несмотря на гистологическое исследование, длительное время трактовалось как туберкулезный процесс.

Пациент Б., 38 лет, впервые поступил в клинику 13 ноября 2013 г. В анамнезе обращал на себя внимание длительный стаж курения (индекс курящего человека = 240). Считает себя больным с мая 2013 г., когда отметил повышение температуры до 38 °С, принимал НПВС, продолжал работать. 15.07.2013 г. по поводу повышения температуры и похудения (за 4 месяца на 10 кг) обратился к терапевту. На обзорной рентгенограмме легких впервые выявлено диссеминированное поражение легких. На компьютерной томограмме от 22 июля (рис. 1) определялись округлые воздушные полости, уплотнены межалвеолярные перегородки. Заключение: диффузное поражение легких.

26.07.2013 г. госпитализирован в отделение торакальной хирургии ГКБ №4, где 30.07.2013 г. на фибробронхоскопии органической патологии не выявлено. 31.07.2013 г. при исследовании мокроты микобактерии туберкулеза (МБТ) не выявлены. 31.07.2013 г. проведена диагностическая операция мини-торако-

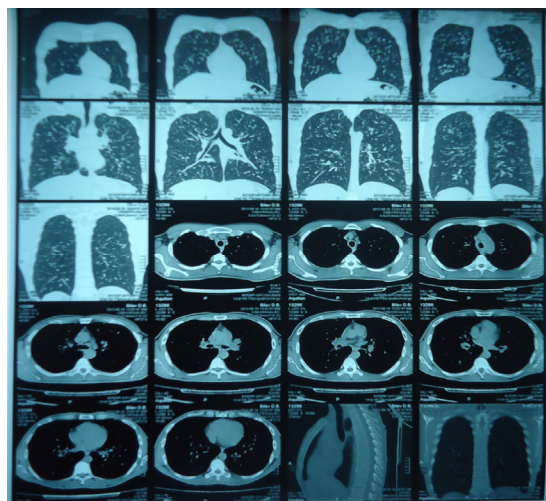
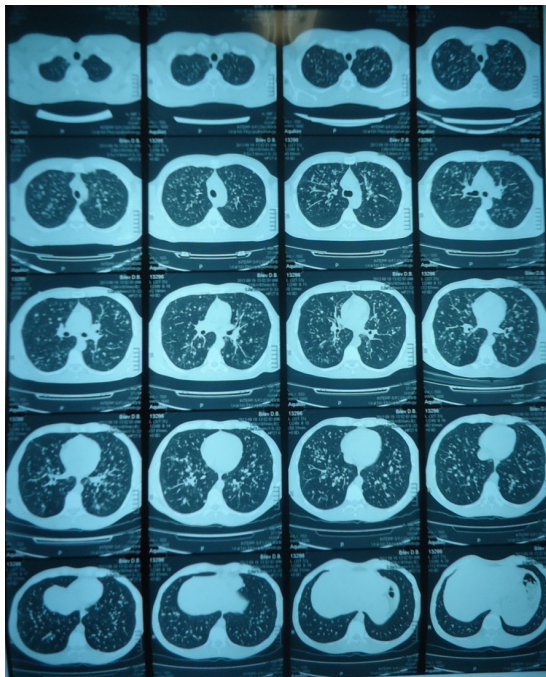


Рис. 1. Компьютерные томограммы больного Б.

томии с биопсией правого легкого. При морфологическом исследовании (окраска по Ван Гизону) обнаружены явления эмфиземы и пневмосклероза. Данных «за туберкулез» не отмечено.

Для проведения пробной терапии переведен в краевое объединение «Фтизиопульмонология» г. Перми, где находился с 19.08

по 16.09.2013 г. Выписан с диагнозом: диссеминированный процесс в легких неуточненной этиологии. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ-0. В течение недели получал противотуберкулезную терапию; осуществлено дополнительное обследование. Мокрота на МБТ бактериоскопией и ПЦР – отрицательные, реакция Манту – 10 мм, диаскинтест – отрицательный, при ФБС – бронхи без патологии. Повторная рентгенография органов грудной клетки от 20.08.2013 г.: на всем протяжении обоих легких на фоне умеренных ретикулярных изменений визуализируются множественные очаги до 1,0 см с четкими контурами и мелкие полостные образования 0,3–0,8 см. Просветы бронхов не изменены. Сердце в норме. Увеличенных лимфатических узлов нет. Заключение: диссеминированный процесс в легких.

03.09.2013 г. в Уральском НИИ фтизиопульмонологии были сделаны новые препараты из имеющегося гистологического материала. Заключение: диссеминированный лангергансоподобный гистиоцитоз? С 17.09 по 01.10.2013 г. обследован в Уральском НИИ фтизиопульмонологии г. Екатеринбурга. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 18.09.2013 г. в легочной ткани, преимущественно в верхних и средних отделах определяются очаговые образования с четкими контурами до 10,0 см. Заключение: диффузное поражение легких (Лангергансоподобный гистиоцитоз?).

УЗИ органов брюшной полости от 20.09.2013 г.: солитарная киста печени, в остальном (селезенка, почки) без патологии.

Иммуногистохимическое исследование гистологических препаратов от 28.09.2013 г. (рис. 2). В интерстиции легкого определяются узелки с неровными очертаниями, образованные довольно мономорфными крупными клетками с обильной светло-эозинофильной вакуализированной цитоплазмой и переменными по форме ядрами (оваль-

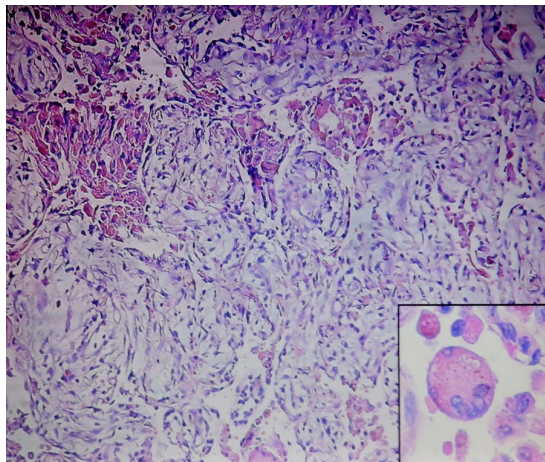


Рис. 2. Микропрепарат ткани легкого больного Б. Иммуногистологическое исследование. Ин. ув. 10×20 и 10×40 (фото: отдел учебно-методического и научного обеспечения ПГМА). Клетки Лангерганса, эозинофилы, лимфоциты, фагоциты

ными, бобовидными, «в виде кофейного зерна»), содержащими мелкие нуклеолы. Встречаются многоядерные клетки и клетки с многодольчатыми ядрами. Митозы единичны. Определяется примесь эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Узелки окружены небольшой зоной грануляционной ткани. Имеется неравномерно выраженный интерстициальный фиброз, в просветах альвеол большое количество макрофагов «курильщика табака». Преобладающие клетки интерстициальных узелков экспрессируют CD 1 A Ab-5 (010) и S-100 Ab1 (4C4-9). Заключение: Лангергансоподобный гистиоцитоз легких. ICD-09751/1.

С 09.10. по 25.10.2013 г. проводилось лечение в гематологическом отделении КМСЧ №1. Лабораторные анализы крови и мочи без особенностей. Миелограмма от 11.10.2013 г.: пунктат костного мозга клеточный. Гранулоцитарный росток – 58,8%, задержка созревания гранулоцитов, соотношение Л:Э=3:1. Эритроцитарный росток – 24,6% – нормобластный. Индекс созревания

эритроцитов – 0,9. Мегакариоцитов более 60 в мазках, отшнуровка тромбоцитов сохранена. Заключение: задержка созревания гранулоцитов. Раздражение мегакариотарного ростка. Моноцитарная реакция костного мозга.

ЭКГ от 10.10.2013 г.: синусовый ритм с ЧСС 67 в минуту. ЭКГ – вариант нормы. УЗИ органов брюшной полости и почек от 17.10.2013 г. Заключение: деформация желчного пузыря. При рентгенографии черепа от 11.10.2013 г.: костно-деструктивных изменений не выявлено.

С 12.10 по 16.10.2013 г. проведен курс СОР №1: ЦФ 500 мг в/в №5, винкристин – 2 мг в/в №1, преднизолон – 70 мг в течение 5 дней с последующим снижением до отмены 20.10.2013 г. Дополнительно: инфузионная терапия, ондансетрон – 8 мг в/в, аспаркам – 3 таблетки в день, омепразол – 20 мг 2 раза в день. Лечение перенес удовлетворительно, после курса – без осложнений – температура стабильно нормальная, геморрагического синдрома не наблюдалось, органы кроветворения не увеличены. Выписан с улучшением на межкурсовой перерыв до 1 месяца.

При объективном обследовании со стороны внутренних органов без особенностей. Обращает на себя внимание утолщение дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и изменение ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».

В последующем еще дважды получал лечение курсами СОР без осложнений.

Спирографические данные, представленные в динамике (таблица) – без особенностей.

Диагноз:

Основной: гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса, хроническое течение.

Сопутствующий: хронический необструктивный бронхит, вне обострения.

Осложнения: дыхательная недостаточность 0.

Динамика спирометрических показателей

Параметр	22.06.2013 г.		10.10.2013 г.		25.01.2014 г.	
	Результат	%	Результат	%	Результат	%
ЖЕЛ	3,85	112	3,17	92	3,65	106
ФЖЕЛ	2,9	88	3,23	98	3,32	101
ОФВ1	2,61	95	2,19	80	2,83	103
Индекс Тиффно	89,8	112	67,9	84	85,4	106
ПОС	5,97	95	5,42	86	6,83	109
МОС25	5,67	102	4,88	88	5,99	108
МОС50	4,99	125	4,74	118	5,09	127
МОС75	1,96	109	1,18	66	1,56	87
СОС25–75	3,93	122	3,14	98	3,23	100
ТПОС	0,34	340	0,76	760	0,16	160

В межкурсовой перерыв больной находился под наблюдением гематолога поликлиники, участкового терапевта. Рекомендовано соблюдение охранительного режима, следует избегать пребывания на сквозняке, в местах скопления людей, контакта с больными простудными заболеваниями. Отказ от курения. Противопоказаны электрофизиопроцедуры, прививки, прием БАДов. Контроль общего анализа крови, тромбоцитов, ретикулоцитов, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (глюкоза, общий билирубин, белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинин, мочевиная кислота).

Выводы

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении обращают на себя внимание следующие общие клинические

особенности течения данного заболевания: молодой возраст пациента, курение в анамнезе, латентное начало заболевания, диагностированное только после планового обследования, обнаружение впоследствии при КТ легких диссеминированного поражения легочной ткани с формированием полостей. Особенностью данного наблюдения является то, что на основании гистологического исследования лишь при окраске по Ван Гизону диагноз поставлен не был. Окончательно диагностирован гистиоцитоз только лишь после иммуногистохимического исследования.

Библиографический список

1. Илькович М. М., Кокосов А. Н., Агишев А. С. Интерстициальные болезни легких: руководство для врачей. СПб.: Нордмедиздат 2005; 560.
2. Корнев Б. М., Коган Е. А., Попов Е. Н. Легочный гистиоцитоз Х – современные представления, диагностика и тактика лечения. Терапевтический архив 2003; 75 (3): 68–72.
3. Мухин Н. А., Попова Е. Н., Коган Е. А. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / под ред. Н. А. Мухина. М.: Литтерра 2007; 320.
4. Фесенко О. В. Гистиоцитоз Х легких. Терапевтический архив 2007; 79 (3): 70–6.

Материал поступил в редакцию 25.04.2014