

**В. К. Гаврисюк, О. В. Страфун, О. В. Шадрина, С. И. Лещенко,  
И. В. Лискина, Н. С. Шкуренко, Н. В. Пендальчук**  
**ГИСТИОЦИТОЗ Х ЛЕГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины"*

Гистиоцитоз Х легких (синонимы: легочный Лангерганс-клеточный гистиоцитоз, легочная эозинофильная гранулема, Лангерганс-клеточный гранулематоз) — заболевание ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризующееся первичной пролиферацией атипичных гистиоцитов (клеток Х) и образованием в легких, а также в других органах и тканях гистиоцитарных гранулем [1].

По обобщенным статистическим данным, частота гистиоцитоза Х легких (ГХЛ) регистрируется на уровне 1–5 на 1000000 жителей, а в группе интерстициальных заболеваний легких ГХЛ составляет 4 % [5].

Этиология ГХЛ остается неизвестной. Болезнь встречается только у лиц белой расы, что может свидетельствовать в пользу генетической предрасположенности [5]. Ряд исследователей отмечает преобладание ГХЛ среди лиц мужского пола и рассматривает в качестве фактора риска курение [3].

Патогенез болезни изучен недостаточно. Гранулемы, формирующиеся при ГХЛ, содержат преимущественно патологические (атипичные) гистиоциты: овоидной формы, умеренно увеличенные, с эозинофильной цитоплазмой, неправильной формы ядром (с зазубринами), тонко рассеянным хроматином. Заболевание относится к системным: гранулемы могут обнаруживаться во всех органах и тканях (кости, кожа, легкие, мягкие ткани, печень, почки, селезенка, желудочно-кишечный тракт, лимфоузлы, центральная нервная система и др.). Наиболее частая локализация патологического процесса — легкие и кости.

Наиболее характерной морфологической особенностью ГХЛ является патологическая пролиферация гистиоцитов и образование в различных органах и тканях гистиоцитарных инфильтратов.

Макро- и микроскопическая картина изменений в легких вариабельна. При остром течении патологического процесса легкие увеличены в объеме. В периферических отделах на разрезе могут выявляться многочисленные кистозные образования до 1 см в диаметре. Микроскопически определяются скопления (гранулемы) гистиоцитарных клеток, эозинофилов, плазматических клеток, а также различная степень выраженности пролиферации ретикулиновых волокон.

При хроническом течении ГХЛ макроскопическая картина легких отличается многообразием: от диффузных милиарных узелков, покрывающих поверхность легких, полипозных гранулематозных изменений с плевральными наслоениями до крупноочаговых с четкими краями серовато-белых или рыжеватого-коричневых

отложений и кистоподобных эмфизематозных вздутий. Легкие на разрезе имеют вид сот с выраженной фиброзной перестройкой легочной паренхимы. Характерной особенностью гистологической картины ГХЛ является раннее формирование кистозных изменений в легких и эмфизематозных тонкостенных булл [1].

Острое (злокачественное) течение ГХЛ встречается, как правило, у детей в возрасте до 3 лет (так называемый диссеминированный или мультифокальный ГХЛ). Болезнь характеризуется острым началом (лихорадка, прогрессирующая одышка, кашель). О генерализации патологического процесса свидетельствует поражение костей, почек, кожи, тимуса, центральной нервной системы и др. Может присоединяться гнойный отит, себорейный дерматит. Болезнь может закончиться летальным исходом в течение нескольких месяцев.

Первично-хронические формы ГХЛ протекают более благоприятно, средний возраст больных составляет  $30,0 \pm 2,2$  года.

Первым проявлением ГХЛ может быть спонтанный пневмоторакс (у 10–60 % больных). У 60 % больных ГХЛ причиной обращения к врачу служит медленно прогрессирующая одышка, непостоянный сухой кашель. У одной трети больных изменения в легких выявляются случайно — при профилактическом флюорографическом исследовании. Описанная при хронической форме ГХЛ триада признаков (деструктивный остеолитизм, экзофтальм, связанный с гистиоцитарной инфильтрацией орбиты, и несахарный диабет) встречается далеко не всегда (приблизительно у 10 % больных) [1, 4].

По мере прогрессирования заболевания односторонний или двусторонний пневмоторакс (как правило, рецидивирующий) наблюдается у 50 % больных ГХЛ. Следует отметить, что наличие системных проявлений болезни (легкие, кости, кожа и др.) в значительной мере облегчает интерпретацию изменений, выявляемых в легких.

При осмотре больных может выявляться диффузный цианоз, симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол». У большинства больных аускультация выявляет ослабленное дыхание, реже сухие хрипы и у единичных больных — крепитацию.

Увеличенная СОЭ, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения определяются при острой форме болезни, при хронической форме ГХЛ гемограмма, как правило, в пределах нормы.

Важное значение в диагностике ГХЛ придается исследованию лаважной жидкости, в частности определению в гистиоцитах характерных включений, или выявлению клеток Лангерганса.

В ранней стадии заболевания рентгенологическое исследование выявляет двусторонние мелкоочаговые

затенения на фоне усиленного, за счет интерстициальной ткани, легочного рисунка. Лимфаденопатия для этого заболевания не характерна. В дальнейшем на рентгенограммах определяется ячеистая деформация легочного рисунка, образование тонкостенных кистозно-буллезных просветлений [1, 2, 3].

В ранней стадии ГХЛ необходима верификация диагноза с помощью хирургической биопсии легкого. При формировании распространенных кистозно-буллезных образований биопсия легких представляет риск возникновения травматического пневмоторакса.

По данным бодиплетизмографии, общая емкость легких у больных ГХЛ существенно не отличается от нормы, вместе с тем ее структура, как правило, перестроена за счет уменьшения жизненной емкости легких и увеличения остаточного объема легких. Изменяются также показатели, характеризующие бронхиальную проходимость: объем форсированного выдоха за первую секунду и его отношение к форсированной жизненной емкости легких. Существенно снижены показатели диффузионной емкости легких, у большинства больных наблюдается гипоксемия, выраженность которой увеличивается по мере прогрессирования заболевания [1, 2].

Важнейшими критериями дифференциальной диагностики ГХЛ с другими диссеминированными процессами в легких являются: рецидивирующий пневмото-

ракс, формирование тонкостенных кистозно-буллезных образований, сочетание рестриктивных и обструктивных нарушений вентиляции, возможность системного поражения.

В ранних стадиях болезни в качестве базисной терапии применяются глюкокортикостероиды (ГКС). Их доза зависит от активности процесса и выраженности фиброзных изменений. Острое течение является показанием для назначения ГКС в дозе 1 мг на 1 кг массы тела (в расчете на преднизолон). Наряду с ГКС применяются цитостатические средства — азатиоприн до 3 мг/кг. Умеренные дозы ГКС (0,5 мг/кг) следует назначать при хронической форме болезни, наличии в легких выраженных кистозно-буллезных изменений. Поддерживающая доза ГКС составляет от 2,5 до 10 мг/сут, курс лечения — 12–18 мес [1].

В прогностическом отношении наиболее неблагоприятными являются: острая форма болезни, прогрессирование кистозно-буллезных изменений в легких с рецидивирующим пневмотораксом, генерализация патологического процесса. Острое течение болезни заканчивается летально в 70–90 % случаев вследствие прогрессирующей легочной недостаточности, присоединения почечной недостаточности. Хроническое течение ГХЛ (при отсутствии поражения других органов и систем), ранняя диагностика, адекватное лечение позволяют нередко достичь стабилизации патологического

Таблица 1

#### Субъективные проявления болезни и некоторые данные анамнеза

Инициалы больного, пол, возраст	Жалобы	Дебют болезни		Состояние здоровья в детстве	Курение, неблагоприятные производственные и бытовые факторы	Патология других органов
		Возраст	Симптомы			
К. А., м., 24 года	Одышка при незначительной физ. нагрузке	16 лет	Изменения на рентгенограмме при проф. осмотре; в 22 года – пневмоторакс	Родился недоношенным, частые простудные заболевания, бронхиты, пневмонии		
З. Д., м., 27 лет	Одышка в покое	17 лет	Пневмоторакс	Родился недоношенным	Курил с 14 до 21 года	
С. Я., м., 22 года	Одышка при незначительной физ. нагрузке, сухой кашель	21 год	Сухой кашель, одышка, похудание, периодически повышение температуры тела до 38–39°	Без особенностей		Несахарный диабет, получает заместительную терапию
Г. М., м., 32 года	Одышка при незначительной физ. нагрузке, сухой кашель	24 года	Одышка	Пневмония в возрасте 4 лет	Курил с 16 до 27 лет	
Ш. Р., м., 34 года	Одышка во время привычной физ. нагрузки (после пневмоторакса)	34 года	Пневмоторакс	Без особенностей	Курит на протяжении 20 лет	Сахарный диабет, хронический гепатит
Д. С., м., 39 лет	Одышка во время привычной физ. нагрузки	35 лет	Одышка	Без особенностей	Курил с 17 до 35 лет	
Г. Э., м., 39 лет	Одышка при незначительной физ. нагрузке, сухой кашель	38 лет	Пневмоторакс	Без особенностей	Курит с 23 лет	Сахарный диабет

процесса, а иногда и полного выздоровления [5].

На протяжении последних двух лет (2009–2010) в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины (НИФП) диагноз гистиоцитоза Х легких на основании клинично-рентгенологических данных и результатов патогистологического исследования биоптатов легких был установлен у 7 больных. В таблице 1 приведены сведения о субъективных проявлениях болезни и краткие анамнестические данные.

Все пациенты — мужчины в возрасте от 24 до 39 лет.

Основным субъективным проявлением болезни была одышка: при выполнении привычной физической нагрузки — у 2 пациентов, незначительной нагрузки — у 4, в состоянии покоя — у 1. Сухой кашель наблюдался в 3 случаях.

У 4 больных заболевание началось со спонтанного пневмоторакса, у 2 — с одышки, у 1 — с кашля и повышения температуры тела. Клинический период болезни составлял от 2 месяцев до 10 лет. Из анамнеза жизни: 2 пациента родились недоношенными, у 2 больных в раннем возрасте часто наблюдались простудные заболевания, пневмонии. 5 больных — курильщики со стажем от 7 до 23 пачко-лет. Из них 3 пациента бросили курить при появлении симптомов болезни. При опросе также установлено, что 1 пациент с 12-летнего возраста страдает несхарным диабетом, получает заместительную терапию; в 2 случаях диагностирован сахарный диабет, больные принимают таблетированные гипогликемические средства.

Физическое состояние всех больных характеризовалось уменьшением массы тела. У 3 пациентов наблюдался диффузный цианоз кожи и слизистых оболочек. Изменения ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» отмечались в 2 случаях. У 3 пациентов при физикальном обследовании легких изменений не выявлено, в 4 случаях дыхание было ослабленным, у 1 пациента выслушивались сухие рассеянные хрипы, у 2 — крепитирующие.

По данным клинического анализа крови, в 3 случаях наблюдался умеренный лейкоцитоз, у 4 больных отмечался эритроцитоз с повышением уровня гемоглобина. Увеличение СОЭ зафиксировано в 2 случаях (17 и 18 мм/час).

Результаты рентгенологического обследования были однотипными у всех пациентов: на рентгенограммах определялась сетчато-ячеистая деформация легочного рисунка,



Рис. 1. Компьютерная томограмма легких больного К. А., клинический период болезни — 2 года

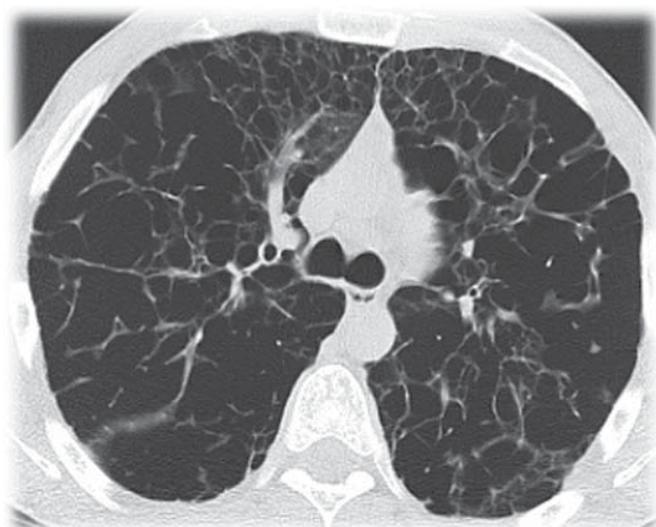


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких больного З. Д., клинический период болезни — 10 лет

на компьютерных томограммах — множественные тонкостенные кистозно-буллезные изменения на всем протяжении легких, более выраженные в верхних отделах. Количество и размеры этих образований находились в прямой зависимости от периода с момента появления клинических симптомов. На рисунке 1 представлена компьютерная томограмма больного К. А., клинический период болезни — 2 года: определяются тонкостенные кистозно-буллезные образования, расположенные субплеврально, преимущественно в левом легком.

Таблица 2

#### Показатели функции внешнего дыхания и газового состава крови

Инициалы больного	Показатели ФВД (% от должн.)							PaO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)
	TLC	RV	RV/ TLC	VC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	DLCO		
К. А.	41,8	65,9	153,1	34,0	41,4	96,5	33,9	–	–
З. Д.	109,8	275,1	242,9	60,4	27,5	40,5	40,3	45	41
С. Я.	104,6	182,1	170,9	80,7	89,7	89,8	52,5	64	41
Г. М.	116,1	311,0	257,2	49,9	30,1	54,7	19,8	61	43
Ш. Р.	79,4	145,1	171,7	57,4	37,2	53,1	58,7	69	38
Д. С.	79,8	106,8	128,2	70,0	38,6	47,7	41,9	–	–
Г. Э.	64,2	97,3	137,6	53,2	40,9	68,1	45,3	64	42

Примечание: TLC – общая емкость легких; RV – остаточный объем легких; VC – жизненная емкость легких; FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; FVC – форсированная жизненная емкость легких; DLCO – диффузионная способность легких; PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в капиллярной крови; PaCO<sub>2</sub> – напряжение углекислого газа в капиллярной крови.

Рисунок 2 демонстрирует томограмму больного З. Д., клинический период болезни — 10 лет: полостные образования занимают все легочное пространство, участки нормальной легочной ткани практически отсутствуют.

При рентгенографии черепа у 1 пациента в лобной кости выявлен участок остеолитической деструкции диаметром 8 мм.

Показатели ФВД и газового состава крови представлены в таблице 2.

Уменьшение TLC наблюдалось у 4 больных, уменьшение VC — у 6. Установлено и изменение структуры TLC за счет увеличения RV: показатель RV/TLC был увеличен у всех пациентов, что было следствием многочисленных кистозно-буллезных образований, а также могло свидетельствовать о бронхообструктивных нарушениях. У 5 пациентов показатель  $FEV_1/FVC$  был ниже 70 %, что указывало на наличие бронхообструктивного синдрома. У всех больных отмечалось нарушение DLCO, преимущественно резко выраженное.

Исследование газового состава крови было проведено у 5 пациентов. У одного из них выявлена тяжелая гипоксемия, у 4 больных гипоксемия была незначительной.

Всем больным произведена хирургическая биопсия легкого, результаты патогистологического исследования биоптатов подтвердили клинический диагноз гистиоцитоза X легких во всех случаях.

Больным была назначена ГКС-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4 недель, по 0,2 мг/кг — в течение последующих 8 недель, далее поддерживающая доза определялась в зависимости от динамики клинико-функциональных данных. В ходе повторных визитов больных в 2 случаях отмечена клиническая стабилизация течения болезни при отсутствии ухудшения функции легких. У 5 больных отмечалось медленное прогрессирование заболевания с дальнейшим ухудшением функции газообмена.

Суммируя результаты клинических наблюдений, можно заключить, что клиническое течение заболевания, рентгенологическая семиотика, характер и степень нарушений функции газообмена существенно не отличались от описанных в литературе. Все пациенты мужчины, среди которых преобладали курильщики. У большинства из них заболевание началось со спонтанного пневмоторакса. Экстрапульмональные проявления гистиоцитоза (с наибольшей вероятностью, несхарный диабет, остеолитическая деструкция костей черепа) наблюдались редко. Два случая сахарного диабета у лиц молодого и среднего возраста, с нашей точки зрения, должны быть приняты к сведению, однако их интерпретация представляется преждевременной.

Ниже приведено описание одного из случаев гистиоцитоза X легких.

Больной С. Я., 22 лет, поступил в клинику с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель. В возрасте 12 лет без видимых причин появилась сильная жажда, полиурия. Больному установлен диагноз несхарного диабета, с этого времени постоянно принимает препараты вазопрессина (в настоя-

щее время десмопрессин). 1 год назад появилась одышка, стал беспокоить сухой кашель, температура тела периодически повышалась до 38–39°. С диагнозом негоспитальной пневмонии лечился в терапевтическом стационаре по месту жительства. После проведения антибактериальной терапии и контрольного рентгенологического обследования с подозрением на туберкулез легких был направлен в противотуберкулезный диспансер, где на протяжении 2 месяцев проводилась полихимиотерапия. На фоне лечения состояние больного ухудшалось — одышка прогрессировала, больной похудел на 10 кг. Для уточнения диагноза и дальнейшего лечения был направлен в НИФП.

При поступлении в клинику: в состоянии покоя одышки и цианоза нет. АД — 120/80 мм рт. ст., ЧСС — 92 в 1 мин, тоны сердца обычной звучности, над легочной артерией определяется акцент II тона. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Другие органы и системы при физикальном обследовании без особенностей.

Клинический анализ крови: увеличение СОЭ (18 мм/час). другие лабораторные показатели без изменений.

ЭКГ: ритм синусовый, 91 в 1 мин; признаки перегрузки правого предсердия; неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография (рис. 3) и компьютерная томография легких (рис. 4): на всем протяжении обоих легких отмечается выраженная сетчато-ячеистая деформация легочного рисунка, определяются многочисленные мелкие кисты, кистоподобные бронхоэктазы, центральнобульбарные узелки; трахея, главные бронхи проходимы. Заключение: гистиоцитоз X.

Показатели ФВД: TLC и VC в норме, значительное увеличение RV, умеренное снижение DLCO.

Газовый состав и КОС крови:  $PaO_2$  — 64 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  — 41 мм рт. ст., pH и КОС без изменений.

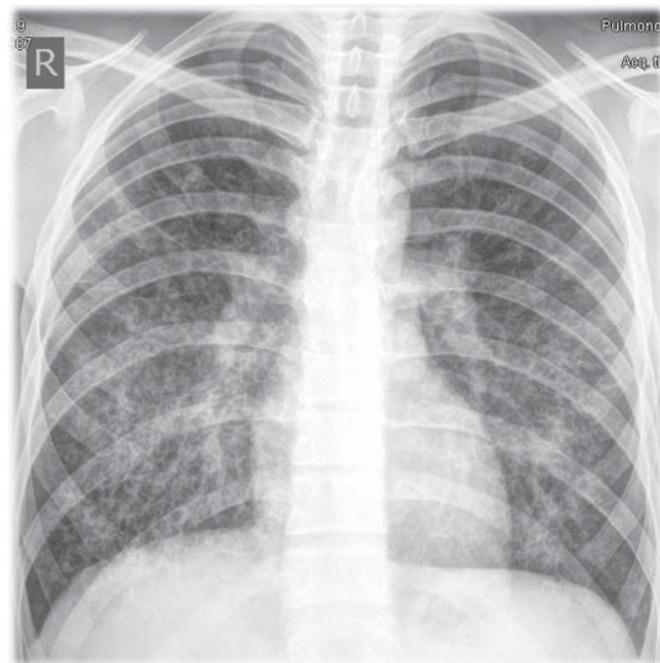


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости больного С. Я.



Рис. 4. Компьютерная томограмма легких больного С. Я.

Больному произведена открытая биопсия — краевая резекция нижней доли левого легкого (д. мед. н., профессор И. А. Калабуха).

Результаты гистологического исследования (рис. 5 и 6): в биоптате легкого, среди легочной ткани определяются различных размеров, не крупные интерстициальные клеточные инфильтраты; в инфильтратах отмечаются разрастания гистиоцитов, среди которых определяется множество эозинофилов, вкрапления пигментированных макрофагов; присутствуют и редкие многоядерные макрофаги; самый крупный инфильтрат расположен возле бронха среднего калибра; возле таких инфильтратов наблюдаются тяжистые разрастания молодой соединительной ткани; типичные микрокисты не выявлены. Заключение: морфологически картина соответствует недавно возникшему пульмональному гистиоцитозу Х.

Больному была назначена ГКС-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4

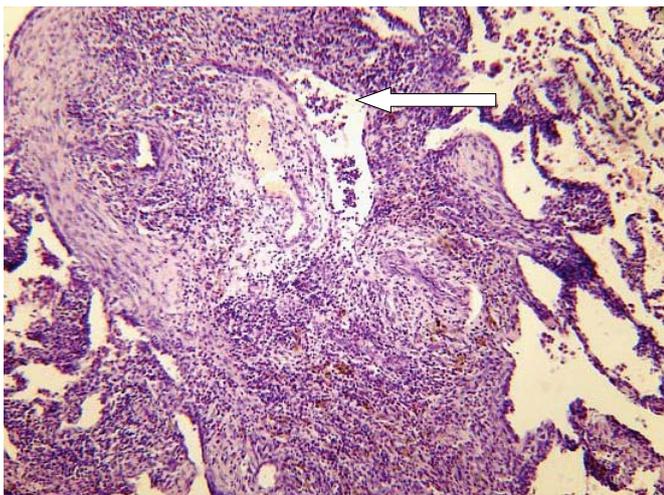


Рис. 5. Представлена бронхиола (стрелка) с рядом расположенными сосудами, вокруг которых определяется выраженная неспецифическая воспалительно-клеточная пролиферация с очаговыми разрастаниями гистиоцитарных клеток, скоплениями эозинофилов и пигментированных макрофагов. Справа, больше в верхнем квадранте — мало измененная легочная паренхима. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.×100.

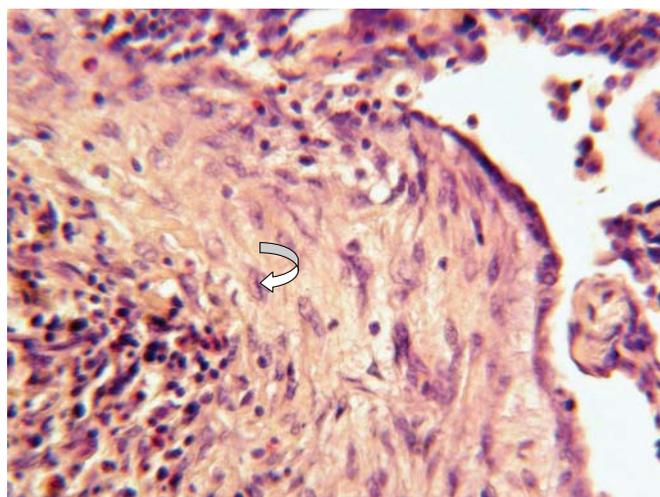


Рис. 6. В стенке микрокисты (просвет справа) определяются разрастания атипичных гистиоцитов (клеток Лангерганса) с характерными овальными крупными светлыми ядрами. В ядрах таких клеток практически не определяются ядрышки, а наблюдается одностороннее «сжатие» внутриядерного материала (стрелка). Клеточные мембраны визуально не определяются, но хорошо видны нитевидные отростки, также характерные для этих клеток. В непосредственной близости к очагу разрастаний гистиоцитов определяются многочисленные эозинофилы (мелкие клетки с цитоплазмой, окрашенной в красный цвет). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 400.

недель, по 0,2 мг/кг — в течение последующих 8 недель, затем доза была постепенно снижена до поддерживающей — 0,1 мг/кг массы тела. Метилпреднизолон назначали в комбинации с препаратами кальция и калия. При повторных обследованиях было установлено, что в результате ГКС-терапии наступило клиническое улучшение — уменьшение степени одышки, кашля нормализация температуры тела. Результаты исследования ФВД, газового состава крови, проведенного через 6 месяцев лечения, свидетельствовали о стабилизации показателей функции газообмена.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
2. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство [Текст] / Под ред. Н.А. Мухина. — Москва: Литтерра, 2007. — 432 с.
3. Tazi, A. Adult Pulmonary Langerhans'cell histiocytosis [Text] / A. Tazi, P. Soler, A. J. Hance // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 405–416.
4. Vassallo, R. Pulmonary Langerhans'cell histiocytosis [Text] / R. Vassallo, J. H. Ryu, T. V. Colby // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1969–1978.
5. Vassallo, R. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'cell histiocytosis in adults [Text] / R. Vassallo, J. H. Ryu, D. R. Schroeder // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 484–490.