

ЛЕГОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



ЕВДОКИМОВ В.В.,
д.м.н., проректор ФГБОУ ВО
«Российский университет меди-
цины» Минздрава России,
заведующий кафедрой госпи-
тальной терапии № 2 лечеб-
ного факультета, *evdokimov_*
vv@rosunimed.ru



ХОНИНА Н.А.,
студентка лечебного факуль-
тета ФГБОУ ВО «Россий-
ский университет медицины»
Минздрава России, *ninhna@*
mail.ru



ФОМИНА К.А.,
к.м.н., доцент, заведующая
учебной частью, доцент ка-
федры госпитальной тера-
пии № 2 лечебного факуль-
тета ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Мин-
здрава России, *ksfomina@*
mail.ru



МАХНАЧ Г.К.,
к.м.н., доцент кафедры госпи-
тальной терапии № 2 лечеб-
ного факультета ФГБОУ ВО
«Российский университет меди-
цины» Минздрава России,
makhnach.g.k@yandex.ru



АНПИЛОГОВА Н.В.,
заместитель начальника от-
деления пульмонологии ФКУЗ
«Главный клинический госпи-
таль МВД России», полковник
вн. службы, *n.v.anpilogova@*
gmail.com

Представлены обзор заболевания и клинический случай легочного гистиоцитоза из клеток Лангерганса, с которым врач-терапевт может столкнуться в своей практике.

Ключевые слова: легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоцитоз X, интерстициальное поражение лёгких, курение.

PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN THE PRACTICE OF THE GENERAL PRACTITIONERS. REVIEW OF LITERATURE AND CLINICAL CASE

Evdokimov V., Khonina N., Fomina K.,
Makhnach G., Anpilogova N.

The article presents review and a clinical case of the pulmonary Langerhans cell histiocytosis which can occur in the practice of a general practitioner.

Key words: pulmonary Langerhans cell histiocytosis, histiocytosis X, interstitial lung injury, smoking.

Введение

Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛГКЛ) – редкое интерстициальное заболевание легких, возникающее в результате неконтролируемой пролиферации в них незрелых миелоидных дендритных клеток – клеток Лангерганса. В практической деятельности врача-терапевта данное заболевание встречается достаточно редко, однако требует к себе должного внимания и знания врачом необходимого комплекса диагностических и лечебных мероприятий.

Что скрывается за названием?

До сих пор в отечественной литературе и врачебной практике можно встретить термин «гистиоцитоз X», которым обозначается заболевание ЛГКЛ. Однако изначально данный термин, предложенный в 1953 г. американским патологом *L. Lichtenstein*, использовался как собирательное название для обозначения трех заболеваний, схожих по клинической картине и наличию пролиферации гистиоцитов в разных очагах поражения: болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, болезнь Леттерера–Сиве и болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема). Присоединенная к названию гистиоцитоза буква «X» («икс») указывала на неизвестную этиологию заболевания [1]. Однако уже в 80-х годах XX в. французским врачом *C. Nezelof* было установлено, что тканевые гистиоциты при гистиоцитозе X содержат уникальные внутриклеточные тельца – гранулы Бирбека, а иммуногистохимические исследования показали экспрессию гистиоцитами белков CD1a и CD207 (лангерина), что в совокупности выявило общий признак **клеток**

Лангерганса. С момента этого открытия термин «*гистиоцитоз Х*» был заменен на «*гистиоцитоз из клеток Лангерганса*» [1, 2].

В соответствии с МКБ-10 заболевание ЛГКЛ зашифровано в разделе «Другие болезни крови и кроветворных органов» (D70–D77) под кодом D76.0 «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках».

Распространенность заболевания

В отдельную группу заболеваний выделяют гистиоцитоз из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких, который среди взрослых пациентов с ГКЛ встречается в 24% случаев [3]. По данным современных авторов, ЛГКЛ может составлять до 5% от всех интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у активных курильщиц: от 90 до 100% случаев ЛГКЛ связаны с табакокурением [4, 5]. По половой принадлежности распространенность среди мужчин и женщин составляет 0,27 и 0,07 на 100 000 населения соответственно [5], что, очевидно, связано с большим процентом курильщиков среди мужчин. Помимо этого, ряд авторов считает, что данному заболеванию могут быть подвержены и пассивные курильщицы [4, 6]. По возрастной группе ЛГКЛ чаще диагностируют у пациентов 20–40 лет [7].

Помимо ЛГКЛ, в практике терапевта также могут встречаться заболевания других органов, связанные с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ): самое частое из них – поражение костей (68,7%) [8], реже – кожи, глаз, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, лимфатических узлов, а также эндокринные нарушения. В зависимости от распространенности пролиферативного процесса дендритных клеток все заболевания могут протекать как с одноочаговым, так и с многоочаговым поражением одной или нескольких систем [4].

Механизмы развития заболевания

Клетки Лангерганса представляют собой разновидность гистиоцитов, которые в нормальной физиологии играют важную роль в иммунной защите человека [8]. До недавнего времени механизм неконтролируемой пролиферации клеток Лангерганса был недостаточно изучен, однако с 2010 г. G. Badalian-Very подтвердил клональный характер гистиоцитоза из клеток Лангерганса и наличие мутаций в сигнальном пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase [МАРК]), отвечающем за клеточную пролиферацию, процессы дифференцировки и апоптоза [3, 9]. Данные мутации подтверждены почти у 80% больных с лангергансоцитозом

гистиоцитозом любой системы [1] и более чем у 70% (по разным источникам – до 87,7%) – у пациентов с ЛГКЛ [4, 5]. Однако независимо от встречаемости мутаций установлено, что у 100% больных ГКЛ так или иначе наблюдается активация МАРК-пути [9].

Что касается развития легочного гистиоцитоза, то ряд современных авторов связывает появление мутаций в пути МАРК с постоянным воздействием сигаретного дыма на легкие [7, 10].

Обнаружение мутаций в сигнальном пути МАРК у пациентов с ЛГКЛ согласуется с метастатической моделью, что позволяет его классифицировать как воспалительное опухолевое заболевание (классификация ВОЗ от 2016 г.) [5]. Данный факт способствует активному использованию в лечении таргетной терапии, применяемой у больных с другими онкологическими заболеваниями, а именно: ингибиторов МАРК/ЕРК-сигнального пути [3, 9, 11].

Клинические проявления болезни

Клиническая картина ЛГКЛ достаточно разнообразна – от бессимптомной до ярко выраженной, сопровождающейся тяжелой степенью дыхательной недостаточности (ДН) вплоть до осложнений в виде пневмоторакса [4]. Чаще всего пациенты жалуются на периодический малопродуктивный приступообразный кашель, одышку смешанного генеза при умеренной физической нагрузке, появление конституциональных симптомов (слабость, лихорадка, потеря веса и др.). Примерно у 20% первым проявлением заболевания становится пневмоторакс [7].

Диагностические мероприятия

Одним из первых и основных методов диагностики данного заболевания по-прежнему остается *компьютерная томография высокого разрешения* (КТВР), на которой при ЛГКЛ могут визуализироваться двусторонние, чаще – симметричные инфильтраты, буллезно-кистозные очаги разных размеров, преимущественно с локализацией в верхних и средних долях легкого. При длительном заболевании на КТ может обнаруживаться фиброз легких, что в некоторых случаях требует их трансплантации [3].

Кроме того, к золотым стандартам для выявления ЛГКЛ можно отнести *видеоассистированную торакоскопическую (ВАТС) биопсию легкого*, которая позволяет получить достаточное материала для анализа тканей и минимизировать риск осложнений в сравнении с открытой биопсией легкого [4]. Учитывая последние открытия в области морфологии патологических клеток в легких, в настоящее время для

подтверждения ЛГКЛ должно применяться *иммуногистохимическое исследование* биопсийного материала лёгкого на определение экспрессии специфических белков CD1a, CD207 (лангерина) и неспецифического белка S100.

Лечение

Единый подход к лечению ЛГКЛ до сих пор не разработан, что связано с отсутствием доказательной базы. Принципы терапии зависят от распространенности поражения, длительности, активности заболевания и его формы (моносистемная, мультисистемная).

При изолированной форме ГКЛ, ограниченной изменениями в легких без признаков ДН, необходимо динамическое наблюдение с контролем клинических симптомов, функциональных показателей и МСКТ легких.

При развитии спонтанного пневмоторакса требуется дренирование плевральной полости и, возможно, торакоскопия.

Развитие гипоксемической ДН является основанием для проведения длительной кислородотерапии.

С учетом онкогенной природы болезни и механизмов её развития в терапевтической практике стандартно применяется химиотерапия (кларидрин, цитарбин, метотрексат), ингибиторы сигнального MAPK-пути (кризотиниб, алектиниб), ингибиторы BRAF-киназы (вемурафениб, дабрафениб) или MEK-киназы (кобиметиниб, траметиниб) – в монотерапии или их сочетания [9, 12].

При лечении изолированного легочного ГКЛ на основе результатов клинических исследований ряд авторов отдает предпочтение терапии кларидрином [12, 13], который может быть эффективным даже при запущенной форме [14]. Однако при резистентности к лечению и тяжелом течении заболевания окончательным вариантом по-прежнему остается трансплантация легких.

Помимо основной таргетной терапии при лечении ЛГКЛ к обязательным и необходимым мерам относятся полный отказ от курения сигарет (в том числе курительных смесей и ингаляционных наркотиков) [4] и защита от пассивного контакта с дымом. Эффективность данных мер также нашла подтверждение в проспективном многоцентровом исследовании *A. Tazi* (2015), в котором показано, что у всех пациентов, отказавшихся во время терапии от употребления табака, эффективность лечения статистически значимо была связана со снижением риска последующего ухудшения функции легких – даже после поправки на исходные прогностические факторы [15].

Однако исход болезни не всегда остается предсказуемым: в некоторых случаях ЛГКЛ

даже на фоне лечения имеет прогрессирующее развитие, связанное с ограничением газообмена и легочной сосудистой дисфункцией [16], а в других случаях некоторым больным достаточно всего лишь бросить курить, чтобы болезнь отступила полностью либо частично [5, 16, 17], что демонстрирует следующий клинический случай.

Клинический пример

Пациент А., 1985 г.р., 13.09.2023 госпитализирован в пульмонологическое отделение ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России» (ГКГ) с диагнозом «Интерстициальное поражение легких неясного генеза». Жалоб до госпитализации не предъявлял.

Из анамнеза известно, что при прохождении плановой диспансеризации на флюорографии были обнаружены признаки диссеминированного поражения легких, что подтвердилось на КТ от 12.09.2023: двусторонняя очаговая диссеминация, более выраженная в верхних отделах легких, местами – сливного характера с множественными участками распада, дренируемыми в бронхи и окруженными очагом склероза. В верхних и средних отделах легких перибронхиально и центрилобулярно выявлены множественные кисты различной формы и размеров (от нескольких миллиметров до 26×10 мм) и мелкие очаги по типу «матового стекла». Общий анализ крови от 04.09.2023 – лейкоцитоз до 15,2 тыс. Туберкулез лёгких был исключен врачом-фтизиатром.

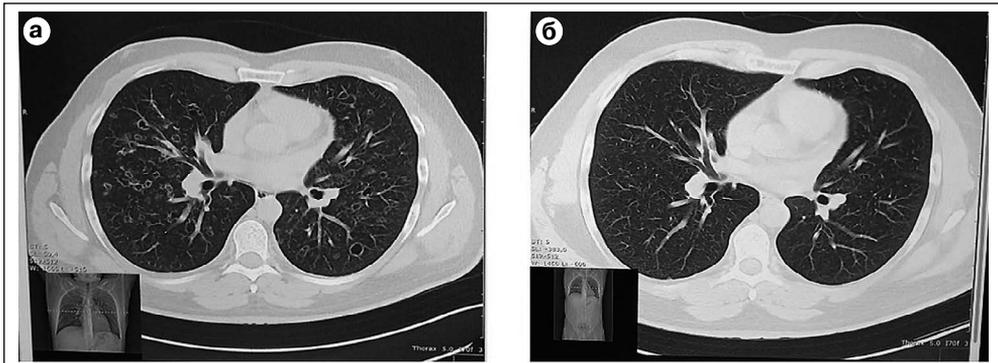
Наследственность больного А. неотягощена, атопия отсутствует, *стаж курения составляет 18 лет – по 10 сигарет в сутки* (индекс курения – 9 пачка/лет).

При осмотре: состояние удовлетворительное, правильное телосложения, грудная клетка правильной формы, безболезненная при пальпации, перкуторно легочный звук, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SatO₂ – 98%. ЧСС – 76 в мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Со стороны органов сердечно-сосудистой системы и пищеварения патологии не выявлено.

Данные общего анализа крови и мочи (ОАК, ОАМ) – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови (БАК) отмечается гиперхолестеринемия (6,33 ммоль/л).

Анализ мокроты от 19.09.2023: гнойная, лейкоциты до 50–70 в п/зр., в посеве мокроты обнаружен рост *Streptococcus gr. Viridans* (10³ КОЕ/мл); в посеве промывных вод бронхов – *Staphylococcus epidermidis* (10³ КОЕ/мл).

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) от 18.09.2023 – в пределах нормы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 88%, объем форсированного выдоха за первую секунду



КТ легких пациента А.: а) от 27.09.2023: признаки мелкоочаговой диссеминации с кистозной трансформацией; б) от 02.04.2024: выраженная положительная динамика – отсутствие кистовидных образований в легких, значительное уменьшение мелкоузловой диссеминации.

(ОФВ1) – 84%. Проба с сальбутамолом (400 мкг) – отрицательная. Диффузионная способность легких (DLCO) снижена (62,7%).

По данным КТ легких от 27.09.2023: признаки мелкоочаговой диссеминации с кистозной трансформацией (см. рис.).

Для верификации диагноза пациенту выполнена VATS-биопсия с взятием материала для морфологического исследования.

Гистологическое исследование от 04.10.2023: диффузно-очаговый рыхлый инфильтрат с наличием крупных многоядерных гистиоцитарных форм, расположенных среди большого количества эозинофильных гранулоцитов.

ИГХ-исследование: клетки инфильтрата экспрессируют белки CD1a, Langerin, S100, CD68.

Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением верхней доли левого легкого.

Таким образом, на основании инструментальных и гистологических данных был поставлен основной диагноз: «D76 гистиоцитоз из клеток Лангерганса, легочный вариант».

Учитывая отсутствие клинических и функциональных признаков ДН и незначительное снижение DLCO, глюкокортикостероиды не назначались. Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений на 5 дней были назначены только антибактериальные (ципрофлоксацин – 400 мг/сут., цефтриаксон – 2 г/сут.) и отхаркивающие препараты (амброксол – 90 мг/сут.) с последующей отменой. С пациентом проведена беседа мотивирующего характера о категорическом отказе от табакокурения.

Больной А. был выписан в удовлетворительном состоянии для динамического наблюдения с последующим принятием решения о дальнейшей тактике лечения.

Через 6 мес. пациент А. был планово госпитализирован в ГКГ.

Из анамнеза: не курит в течение последних 6 мес. Жалоб не предъявляет.

Данные физикального осмотра не отличаются от показателей предыдущей госпитализации. *Данные ОАК, ОАМ* – в пределах нормы, в БАК – гиперхолестеринемия (7,0 ммоль/л).

Показатели ФВД – в пределах нормы, отмечено значительное увеличение показателя DLCO – 77,7%.

По данным КТ легких от 02.04.2024, отмечается выраженная положительная динамика в виде отсутствия кистовидных образований, значительного уменьшения мелкоузловой диссеминации. Сохраняются негрубые фиброзные изменения, структура корней легких четко дифференцируется. Дополнительных объемных образований и увеличенных лимфоузлов в корнях обоих легких и средостении не отмечено (см. рис.).

При плановой госпитализации от 26.11.2024: по результатам КТ легких, течение болезни осталось без прогрессирования.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует важность знания врачом-терапевтом полных и своевременных диагностических мероприятий для выявления заболевания легочным гистиоцитозом из клеток Лангерганса, а также особенностей его эффективного лечения.

Клиническое течение болезни у пациента А. подтвердило, что длительный стаж курения явился одним из основных факторов риска ЛГКЛ. При этом лишь отказ от курения позволил получить регресс заболевания, что устранило необходимость в дальнейшей иммуносупрессивной терапии.

Литература

