

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, О.В. Страфун, к.м.н., О.В. Шадрин, С.И. Лещенко, д.м.н., И.В. Лискина, д.м.н., Н.С. Шкуреник, Н.В. Пендальчук,  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

## Редкие интерстициальные заболевания легких: Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких

К группе редких интерстициальных заболеваний легких относятся нозологические формы, характеризующиеся показателем заболеваемости до 10 случаев на 1 млн населения в год, а также отсутствием общности механизмов патогенеза и семиотики с другими нозологическими группами. В различных группах заболеваний легких существуют редкие нозологические формы с низкими показателями заболеваемости и распространенности. Вместе с тем эти заболевания рассматриваются как составные части нозологической группы, выделенной на основе единства механизмов патогенеза или характера клинических и морфологических признаков. Нозологические формы, объединенные термином «редкие интерстициальные заболевания легких», не могут быть включены по этим критериям ни в одну из других нозологических групп (аллергические, профессиональные, наследственно-детерминированные заболевания легких, идиопатические интерстициальные пневмонии и др.). К группе редких интерстициальных заболеваний легких относятся: Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких, лимфангиолемиоматоз, альвеолярный протеиноз легких, первичный амилоидоз легких, идиопатический легочный гемосидероз, остеопластическая пневмопатия, легочный альвеолярный микролитиаз.

### Определение и эпидемиология

Лангерганс-клеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – это группа заболеваний неизвестного происхождения с разнообразными клиническими проявлениями и исходами; характеризуется инфильтрацией пораженных тканей большим количеством клеток Лангерганса, часто организующихся в гранулы [8]. Прежде считалось, что патогномичным морфологическим субстратом гистиоцитоза является обнаружение при электронной микроскопии в цитоплазме гистиоцитов так называемых X-гранул (или X-телец). Однако в последующих исследованиях специфичность этого признака не была подтверждена, в связи с чем использование термина «гистиоцитоз X» в настоящее время представляется необоснованным.

Классификация клинических синдромов при ЛКГ основывается на количестве вовлеченных органов [3]. Острый диссеминированный ЛКГ (болезнь Леттерера-Сиве) является тяжелым мультисистемным заболеванием, которое встречается, как правило, у детей в возрасте до 3 лет и, как исключение, у взрослых; характеризуется острым (злокачественным) течением и неблагоприятным прогнозом. Мультифокальный ЛКГ наблюдается в основном у детей старшего возраста и подростков (синдром Хенда-Шюллера-Крисчена, или мультифокальная эозинофильная гранулема) и обычно характеризуется более благоприятным течением.

Моносистемная форма заболевания (эозинофильная гранулема и первичный легочный гистиоцитоз) характеризуется вовлечением одиночного органа (кости, легкие или кожа) и обычно имеет благоприятный характер течения с возможностью спонтанной регрессии. Поражения легких у пациентов с мультисистемной формой заболевания редко выходят на передний план в клинической картине, тем не менее может иметь негативное прогностическое значение.

Изолированное легочное или преимущественно легочное поражение у взрослых, с которым сталкиваются пульмонологи, имеет специфические эпидемиологические и клинические особенности, что дает основание рассматривать его как отдельную форму ЛКГ [8, 9].

По обобщенным статистическим данным, частота ЛКГ легких составляет в среднем 1–5 на 1 млн жителей, а в группе интерстициальных заболеваний легких – примерно 4% [10]. ЛКГ легких наблюдается в основном у взрослых молодого возраста, обычно в период от 20 до 40 лет. Наиболее весомой эпидемиологической характеристикой ЛКГ легких является тот факт, что 90–100% больных являются курильщиками, большинство из которых потребляют более 20 сигарет в день [5].

### Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза ЛКГ остаются неясными. До настоящего времени нет экспериментальной модели болезни на животных. В классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани ЛКГ определяется как неопластическая пролиферация клеток Лангерганса (КЛ) – дендритных антигенпрезентирующих клеток моноцитарного происхождения. Несмотря на это по-прежнему рассматриваются воспалительная и иммунопатологическая теории развития ЛКГ.

Применительно к ЛКГ легких патогенетические гипотезы должны учитывать по крайней мере три аспекта: 1) селективное повреждение бронхиол с первоначальным накоплением в них КЛ; 2) способность Лангерганс-клеточных гранул разрушать бронхиолы с образованием инфильтратов; 3) очень сильная эпидемиологическая

связь с курением, так же, как и низкий уровень заболеваемости ЛКГ легких по сравнению с распространенностью курения в общей популяции [2, 8].

### Морфологические признаки

Аккумуляция активированных КЛ приводит к формированию рыхлых, плохо контурированных гранул, которые в своем развитии повреждают стенки дистальных бронхиол. Этот процесс является основным патоморфологическим признаком ЛКГ легких. Также характерными клеточными элементами являются лимфоциты и клетки воспалительного ряда, включая эозинофилы и макрофаги.

Проявления ЛКГ-поражений варьируют в зависимости от стадии заболевания и типа вовлеченных тканей. В легких поражения несут очаговый характер, плохо ограничены от окружающих тканей и разделены между собой внешне нормальной легочной паренхимой. Центром поражений, как правило, являются терминальные и респираторные бронхиолы с разрушением их стенок. Учитывая последнюю особенность, ЛКГ легких скорее напоминает бронхолит, чем диффузное инфильтративное заболевание легких.

Дифференцируют три гистопатологические фазы процесса, а именно: раннюю, промежуточную и позднюю [6]. Заболевание находится в ранней фазе развития в случаях, когда бронхиолярная стенка и ее слизистая (эпителиальный слой) инфильтрированы КЛ и различным количеством лимфоцитов, фибробластов, эозинофилов, нейтрофилов, плазматических клеток и пигментированных макрофагов с формированием узелков – гранул неправильной формы.

В поздней фазе развития заболевания специфические КЛ отсутствуют, сохраняются только фиброзные, звездчатой формы рубцы в сопровождении околорубцовых увеличений воздушного пространства. Если образцы ткани нельзя точно отнести к ранней или поздней стадиям, устанавливают промежуточную фазу патологического процесса.

### Клинические проявления

Несмотря на диффузный характер повреждения легких, клинические симптомы могут быть выражены незначительно или даже отсутствовать. Пациенты часто связывают признаки болезни с привычкой курения. Интервал времени от момента появления симптомов до момента установления диагноза составляет в среднем 6 мес. Диагноз обычно устанавливают при одном из следующих обстоятельств [8].

1. Примерно в 25% случаев патологические изменения в легких определяются во время проведения рутинной рентгенографии легких при отсутствии клинических симптомов заболевания.

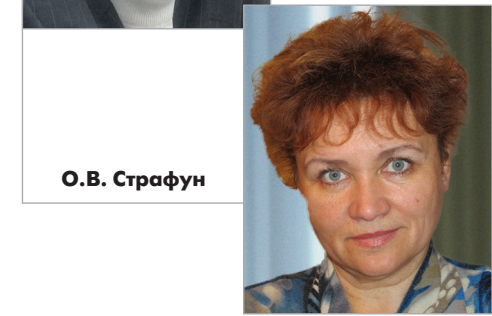
2. Респираторные симптомы, в основном сухой кашель и иногда одышка при нагрузке, наблюдаются в среднем в 2/3 случаев и могут быть ассоциированы с астенией, повышением температуры тела, потливостью в ночное время и потерей массы тела.

3. Спонтанный пневмоторакс приводит к диагнозу ЛКГ легких в 10–20% случаев. Пневмоторакс наблюдается в основном у молодых мужчин и может происходить в любой момент течения болезни. Пневмоторакс необходимо всегда предполагать в случаях, если пациент жалуется на увеличение одышки.

Кровохарканье, являясь редким симптомом, может быть ассоциировано с ЛКГ легких, если другие причины (прежде всего рак легкого) исключены [1].



В.К. Гаврисюк



О.В. Страфун

ЛКГ легких у взрослых – обычно моносистемная болезнь. Экстрапульмональные симптомы отмечаются редко: поражение костей наблюдается менее чем в 20% случаев, несхарный диабет с полиурией как результат инфильтрации в области турецкого седла регистрируется у 5% пациентов, поражение кожи отмечается в единичных случаях.

Результаты физикального исследования легких обычно соответствуют норме, исключение составляют больные с пневмотораксом и тяжелым прогрессирующим течением болезни с признаками легочного сердца. Хрипы выслушиваются редко.

### Рентгенологические признаки

#### Рентгенография органов грудной полости

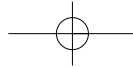
Результаты стандартной грудной рентгенографии, выполненной в порядке рутинного обследования, в значительной части случаев приводят к диагнозу ЛКГ легких, и только у 10% больных с легким течением заболевания изменения на рентгенограммах отсутствуют [8].

Наиболее частым паттерном рентгенологических изменений является ретикулонодулярная инфильтрация. На фоне инфильтратов могут определяться кисты, которые симметрично распространены в обоих легких, преимущественно в средних и верхних легочных полях и в меньшей мере – в реберно-диафрагмальных углах. Инфильтраты часто значительно выражены, при этом клинические проявления заболевания могут быть скудными. В отличие от других инфильтративных заболеваний легких, за исключением лимфангиолемиоматоза, легочные объемы увеличены или соответствуют норме. Наличие признаков пневмоторакса и реже остеолитического поражения ребер также свидетельствует о диагнозе ЛКГ легких. Плевральный выпот, медиастинальная пневмопатия не характерны для ЛКГ легких. В случаях тяжелого, прогрессирующего течения заболевания признаки очаговых поражений могут отсутствовать, основными рентгенологическими изменениями являются множественные кисты.

### Компьютерная томография высокого разрешения

КТВР отведено огромное значение в диагностике ЛКГ легких, поскольку она обеспечивает получение дополнительной информации об элементах паренхиматозного повреждения, таких как образование полостей в узелках, которые не обнаруживаются при стандартной рентгенографии. КТВР также позволяет выявить изменения в паренхиме легких в тех редких случаях, когда данные рентгенографии интерпретируются как нормальные [7].

Типичный КТВР-паттерн составляют небольшие узелки с нечеткими границами, полости в узелках, толсто-стенные и тонкостенные кисты. Эти изменения равномерно распределены в периферических и центральных областях легочных полей. Повреждения имеют очаговый характер, отделены друг от друга участками нормальной паренхимы, отмечаются преимущественно в верхних и средних легочных полях. Распределение узелков центрилобулярное, что отражает развитие ЛКГ-повреждения в центральной бронхиоле. По мере прогрессирования заболевания в паренхиме легких начинают преобладать кистозные изменения. Кисты могут быть различных размеров,



но обычно менее 1 см в диаметре; встречаются изолированные и сливающиеся кисты, иногда имитируя центрилобулярную эмфизему [4].

Мониторинг КТВР-данных в процессе течения болезни показывает, что происходит прогрессирование изменений от образования узелков, полостей в узелках к формированию толстостенных кист и в поздних стадиях – тонкостенных кист. При этом узелки и узелки с полостями могут разрешаться, в отличие от кист, которые сохраняются или увеличиваются со временем.

Другие КТВР-изменения при ЛКГ легких могут включать снижение прозрачности по типу матового стекла, тяжистость линейного характера или эмфизематозные буллы как результат хронического обструктивного заболевания легких вследствие курения. Плевральный выпот, медиастинальная аденопатия наблюдаются редко.

### Показатели легочной вентилляции и диффузии

Характер и степень нарушений легочной вентилляции и диффузии зависят от продолжительности болезни и от того, какой тип анатомического повреждения преобладает у больного. Примерно у 10–15% больных показатели вентилляционной функции легких в покое соответствуют норме. Вместе с тем в большинстве случаев регистрируются обструктивные расстройства легочной вентилляции. Как правило, изменена структура общей емкости легких (TLC) с уменьшением жизненной емкости (VC) и увеличением остаточного объема (RV) и показателя RV/TLC. Хотя большинство больных относятся к категории курильщиков, что способствует развитию бронхиальной обструкции, степень бронхообструктивных расстройств не соответствует общему объему потребления сигарет и с наибольшей вероятностью отражает бронхиоллярную локализацию ЛКГ-повреждений.

Соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду ( $FEV_1$ ) к VC снижен примерно у 30% больных ЛКГ легких с коротким клиническим периодом болезни, по мере прогрессирования заболевания количество больных с уменьшением показателя  $FEV_1/VC$  значительно возрастает. Обструктивный паттерн нарушений легочной вентилляции у больных с диффузными легочными инфильтратами должен всегда предполагать наличие ЛКГ легких. Незначительно выраженные рестриктивные нарушения легочной вентилляции наблюдаются сравнительно редко.

Расстройства диффузионной способности легких являются наиболее ранними проявлениями ЛКГ легких и наблюдаются у 70–90% больных [7].

Газовый состав крови в состоянии покоя длительное время сохраняется на нормальном уровне, вместе с тем физическая нагрузка приводит к снижению альвеолярно-артериального градиента, уменьшению скорости диффузии кислорода и развитию гипоксемии.

### Бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж

При бронхоскопии у большинства больных бронхиальное дерево соответствует норме, в части случаев выявляется неспецифическое воспаление, связанное с курением. Исследование бронхиальной слизи также малоинформативно для диагностики ЛКГ легких, но в ряде случаев может быть полезным для исключения других диагнозов.

Трансбронхиальная биопсия обычно позволяет выявить ЛКГ легких только в тех случаях, когда она проводится в нескольких участках. Учитывая очаговое распределение ЛКГ-повреждений в легких, результативность трансбронхиальной биопсии не превышает 10–40%. Вместе с тем у больных с легочными кистами этот метод сопряжен с риском развития пневмоторакса.

Количество клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) увеличено и обычно составляет более  $1 \times 10^6$  кл.хмл<sup>-1</sup>, при этом в клеточном составе преобладают альвеолярные макрофаги. Это отражает влияние курения, так как количество макрофагов обнаруживает сильную корреляцию с ежедневным потреблением сигарет. У некурящих пациентов количество альвеолярных макрофагов в БАЛ обычно соответствует норме.

Ранее предполагалось, что в идентификации КЛ среди клеток, полученных из БАЛ, важное значение имеет иммуногистохимическая реакция с использованием моноклональных антител к CD1a. Исследования последних лет не подтвердили надежность этого метода в связи с низкой чувствительностью. Концентрация КЛ в жидкости БАЛ до 3% наблюдается у курильщиков, не имеющих диффузного заболевания легких. Повышение содержания КЛ до 4% часто наблюдается у пациентов с диффузными интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с альвеолярной гиперплазией. И только 5% порог содержания КЛ может быть использован для диагноза ЛКГ легких. Этот тест достаточно специфичен, но имеет весьма низкую чувствительность (менее 25%) [8].

Результаты исследования жидкости БАЛ редко составляют основу диагноза ЛКГ легких, но могут быть полезными в случаях, если отсутствуют типичные рентгенологические симптомы; в дифференциальной диагностике

с заболеваниями, которые имеют более типичные характеристики БАЛ; при исключении легочных инфекций, таких как *Pneumocystis jirovecii*.

### Рутинные лабораторные тесты

Стандартные лабораторные тесты неинформативны. Незначительное увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови обычно связано с курением; уровень эозинофилов, как правило, нормальный. Признаков системной воспалительной реакции в большинстве случаев не наблюдается; уровень сывороточного иммуноглобулина обычно нормальный. Различные аутоантитела и циркулирующие комплексы у части больных могут быть выявлены, но их уровень не имеет диагностической значимости.

### Диагноз

Для установления диагноза обычно достаточно присутствия совместимых с ЛКГ легких клинических симптомов в сочетании с характерными КТВР-признаками. Узелковый и кистозный паттерн преимущественно в верхней половине легочных полей у молодых курильщиков, имеющих повышенный уровень содержания макрофагов в жидкости БАЛ, как правило, не оставляет сомнений в диагнозе ЛКГ легких. Напротив, длинный перечень дифференциальных диагнозов, включая микобактериальную и другие инфекции, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, легочные метастазы с признаками кавитации, бронхиолоальвеолярный рак, пневмоцистную пневмонию, несомненно, требует проведения дополнительных исследований, в том числе и хирургической биопсии легкого. Биопсия также необходима при дифференциальной диагностике ЛКГ легких и лимфангиолейомиоматоза [7]. Следует также отметить, что любое хирургическое вмешательство в случаях рецидивирующего или персистирующего пневмоторакса должно включать взятие фрагмента легочной ткани для гистологического исследования.

### Лечение

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности лечения больных ЛКГ легких. Рекомендации по их лечению основаны на результатах наблюдательных исследований, описании клинических случаев и мнении экспертов.

Очень тесная связь между ЛКГ легких и курением имеет большое значение в патогенезе заболевания. Кроме того, у больных ЛКГ легких отмечен высокий риск развития первичного рака легких, у большинства из них наблюдается бронхиальная обструкция. В связи с этим отказ больного от курения является наиболее важным шагом в ведении ЛКГ легких.

Несмотря на отсутствие доказательно-основанных данных об эффективности глюкокортикоидов (ГК) при ЛКГ легких, большинство ученых считает, что ГК необходимо применять у больных с узелковым и узелково-кистозным паттерном, то есть в ранней и промежуточной стадии заболевания [7, 8]. ГК назначают в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки в расчете на преднизолон с последующим снижением дозы до поддерживающей (от 2,5 до 10 мг/сут). Общая продолжительность ГК-терапии составляет в среднем 12–18 мес. ГК-терапия обуславливает существенное ускорение разрешения воспалительных гранулематозных повреждений. Вместе с тем существенного улучшения состояния легочной вентилляции и диффузии в результате применения ГК не отмечается.

Цитостатические средства (винбластин, метотрексат) назначают в комбинации с ГК-терапией в случаях тяжело-мультиформного ЛКГ. У больных с изолированным ЛКГ легких эти препараты не применяются.

Мониторинг течения болезни следует проводить с интервалами в 3–6 мес с использованием физикального обследования, рентгенографии органов грудной полости и функциональных легочных тестов. Изменения на рентгенограмме являются основанием для проведения КТВР.

### Течение и прогноз

Естественное течение болезни варьируемо и непредсказуемо в каждом отдельном случае. Приблизительно у 50% больных спонтанно или под воздействием ГК-терапии наблюдается благоприятный исход – частичное или полное разрешение рентгенологических изменений и клинических проявлений. Однако признаки бронхиальной обструкции при выполнении легочных функциональных тестов могут сохраняться. Примерно 10–20% больных демонстрируют умеренно тяжелые проявления – рецидивирующий пневмоторакс или прогрессирование респираторной недостаточности с формированием хронического легочного сердца. У 30–40% больных на протяжении многих лет наблюдаются клинические проявления различной тяжести с постепенной конверсией узелков на КТВР в толстостенные, а затем в тонкостенные кисты. Периоды относительно стабильного течения болезни чередуются с периодами обострения респираторной дисфункции [8].

Факторами риска неблагоприятных исходов заболевания являются: манифестация болезни в пожилом возрасте,

рецидивирующий пневмоторакс, экстраторакальные поражения (за исключением поражения костей, которое не оказывает влияние на прогноз), диффузные кистозные изменения в легких и тяжелые нарушения легочной вентилляции и диффузии. Высокая легочная гипертензия также является неблагоприятным прогностическим фактором.

Беременность не оказывает влияния на течение болезни. Таким образом, за исключением случаев тяжелой респираторной недостаточности, ЛКГ легких не является противопоказанием к беременности.

### Собственные наблюдения

На протяжении последних трех лет (2009–2011) в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины диагноз ЛКГ легких на основании клинко-рентгенологических данных и результатов патогистологического исследования биоптатов легких был установлен у 8 больных. Среди пациентов – юноша 16 лет и 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 одного. Сухой кашель наблюдался в трех случаях. У одного пациента жалоб не было.

У 5 больных заболевание началось со спонтанного пневмоторакса, у 2 – с одышки, у одного – с кашля и повышения температуры тела. Клинический период болезни длился от 2 мес 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 один пациент с 12-летнего возраста страдает несхаранным диабетом, получает заместительную терапию; в двух 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 ногтей фаланг пальцев по типу «бараньих палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» отмечались в двух случаях. У трех пациентов при физикальном обследовании легких изменений не выявлено, в 4 случаях дыхание было ослабленным, у одного пациента выслушивались сухие раскаты хрипы, у 2 – крепитирующие.

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

Результаты рентгенологического обследования были однотипными у всех пациентов: на рентгенограммах определялась сетчатая-ячеистая деформация легочного рисунка, на компьютерных томограммах – множественные кистозно-буллезные изменения на легких, более выраженные в верхних отделах. Узелково-кистозный паттерн поражений наблюдался у 2 пациентов. Количество и размеры кистозных образований находились в прямой зависимости от периода с момента появления клинических симптомов.

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

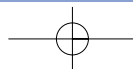
Уменьшение TLC наблюдалось у 5 больных, уменьшение VC – у 7. Установлено и изменение структуры TLC за счет увеличения RV: показатель RV/TLC был увеличен у всех пациентов, что было следствием многочисленных кистозных образований, а также могло свидетельствовать о бронхообструктивных нарушениях. У 5 пациентов 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 6 пациентов. У одного из них выявлена тяжелая гипоксемия, у 4 больных гипоксемия была незначительной, в одном случае показатель  $PaO_2$  был нормальным.

Всеми больным произведена хирургическая биопсия легкого, результаты патогистологического исследования биоптатов подтвердили клинический диагноз ЛКГ легких во всех случаях.

Больным была назначена ГК-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4 нед, по 0,2 мг/кг – в течение последующих 8 нед, далее поддерживающая доза определялась в зависимости от динамики клинко-функциональных данных. В ходе повторных визитов у одного больного с узелково-кистозным паттерном рентгенологических изменений отмечались отчетливые признаки регрессии заболевания с нормализацией состояния легочной вентилляции и улучшением диффузии, в двух случаях отмечена клиническая стабилизация течения

Продолжение на стр. 34.



## Редкие интерстициальные заболевания легких: Лангерганс-клеточный гистиоцитоз легких

Продолжение. Начало на стр. 32.

болезни при отсутствии ухудшения функции легких. У пяти больных отмечалось медленное прогрессирование 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 тех, что описаны в литературе. Все пациенты – мужчины, среди которых преобладали курильщики. У большинства из них заболевание началось со спонтанного плевроторакса. Экстрапульмональные проявления гистиоцитоза (с наибольшей вероятностью несахарный 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.

В одном случае возникли сомнения в диагнозе, причиной которых был юношеский возраст больного (16 лет), а также отсутствие в анамнезе курения. Хотя последнее не следует считать достоверной информацией, поскольку клиническое обследование больного проводилось в присутствии родителей. Следует также учесть, что стаж курения не имеет существенного значения для возникновения ЛКГ – болезнь может развиваться в считанные месяцы после начала курения. Вместе с тем изолированный характер поражения легких при отсутствии экстра-торакальных проявлений, типичный узелково-кистозный паттерн повреждений, характер клинического течения – все это позволило заключить, что у больного ЛКГ легких.

Ниже приведено описание одного из случаев ЛКГ легких.

### Клинический случай

Больной С., 22 года, 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 несахарного диабета, с этого времени постоянно принимает препараты вазопрессина (в настоящее время десмопрессин). Год назад появилась одышка, стал беспокоить

сухой кашель, температура тела периодически повышалась до 38-39°C. Лечился в терапевтическом стационаре по месту жительства с диагнозом негоспитальной пневмонии. После проведения антибактериальной терапии и контрольного рентгенологического обследования с подозрением на туберкулез легких был направлен в противотуберкулезный диспансер, где на протяжении двух 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 одышка и цианоза нет. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 92 уд/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/ч). Другие лабораторные показатели без изменений.

**ЭКГ:** ритм синусовый, 91 уд/мин; признаки перегрузки правого предсердия; неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

На обзорной рентгенограмме органов грудной полости (рис. 1А) отмечается выраженная ретикулонодулярная инфильтрация на всем протяжении легочных полей. На компьютерной томограмме (рис. 2А) – множественные узелки, равномерно распределенные в центральных и периферических зонах, в центре которых отмечается образование мелких полостей с трансформацией в мелкие толстостенные кисты.

**Показатели ФВД:** TLC и VC в пределах нормы, значительное увеличение RV и RV/TLC, умеренное снижение DLCO.

**Газовый состав и КОС крови:** PaO<sub>2</sub> – 64 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 41 мм рт. ст., pH и КОС без изменений.

Больному произведена открытая биопсия – краевая резекция нижней доли левого легкого (профессор И.А. Калабуха).

Результаты гистологического исследования (рис. 3): в биоптате легкого среди легочной ткани определяются интерстициальные клеточные инфильтраты различных размеров; в инфильтратах отмечаются разрастания гистиоцитов, среди которых определяется множество эозинофилов,

вкрапления пигментированных макрофагов; присутствуют 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 ЛКГ.

Больному была назначена ГК-терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 4 нед, по 0,2 мг/кг – в течение последующих 8 нед, 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 ГК-терапии наступило клиническое улучшение – постепенное уменьшение степени одышки и кашля, прибавление массы тела.

На последнем визите (через 1 год и 8 мес лечения) жалоб не предъявляет, одышки нет, прибавил в весе на 7 кг. Принимает 2 мг метилпреднизолона в сутки. На рентгенограмме органов грудной полости (рис. 1Б) отмечается значительное увеличение прозрачности легких за счет уменьшения ретикулонодулярной инфильтрации. На компьютерной томограмме легких (рис. 2Б) – почти полное разрешение узелково-полостных образований, в обоих легких отмечаются немногочисленные тонкостенные кисты. При бодиплетизмографии наблюдается нормализация структуры TLC – значительное уменьшение RV и увеличение VC. Наряду с этим отмечается улучшение диффузионной способности легких – увеличение DLCO на 5,7%. Нормализовался газовый состав крови: PaO<sub>2</sub> – 69 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 40 мм рт. ст. Результаты обследования дают основание для заключения о благоприятном исходе заболевания. Пациенту был рекомендован интермиттирующий режим приема 2 мг метилпреднизолона (через день) с последующей отменой.

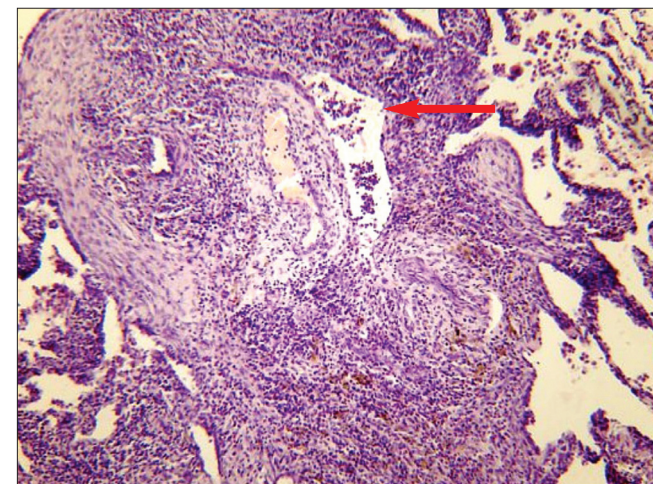


Рис. 3. Представлена бронхиола (стрелка) с рядом расположенными сосудами, вокруг которых определяется выраженная неспецифическая воспалительно-клеточная пролиферация с очаговыми разрастаниями гистиоцитарных клеток, скоплениями эозинофилов и пигментированных макрофагов. Справа, больше в верхнем квадранте – мало измененная легочная паренхима (гематоксилин-эозин, 100х)

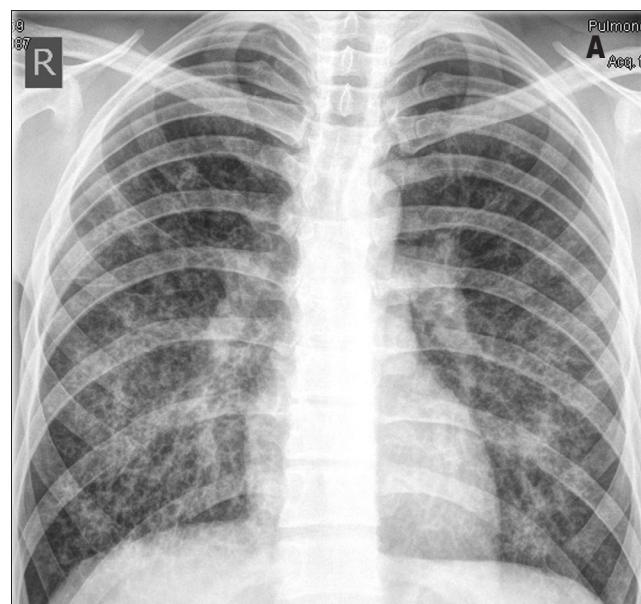


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости больного С.: А – до лечения, Б – через 1 год и 8 мес ГК-терапии

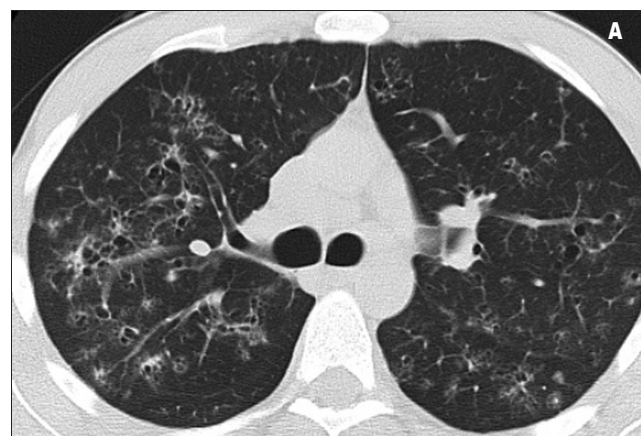


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких больного С.: А – до лечения, Б – через 1 год и 8 мес ГК-терапии

### Литература

1. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2005. – 560 с.
2. Caminati A. Smoking-related Interstitial Pneumonias and Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis [Text] / A. Caminati, S. Harari // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 299-306.
3. Favara B.E. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic / Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society [Text] / B.E. Favara, A.C. Feller, M. Pauli et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 1997. – Vol. 29. – P. 157-166.
4. Hidalgo A. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation [Text] / A. Hidalgo, T. Franguet, A. Gimenez et al. // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 2463-2470.
5. Howarth D.M. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome [Text] / D.M. Howarth, G.S. Gilchrist, B.P. Mullan et al. // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 2278-2290.
6. Hyo Jin Kim. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT [Text] / Hyo Jin Kim, Kyung Soo Lee, Takeshi Joncon et al. // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21. – P. 1406-1415.
7. Juvet S.C. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis [Text] / S.C. Juvet, D.Hwang, G.P. Downey // Can. Respir. J. – 2010. – Vol. 17 (3). – P. e55-e62.
8. Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis [Text] / A. Tazi // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1272-1285.
9. 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.
10. 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.