

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких и кожи

И.В. Двораковская, М.Г. Рыбакова, О.П. Баранова,
И.С. Платонова, А.В. Зинченко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

Langerhans cell histiocytosis with lung and skin involvement

I. Dvorakovskaya, M. Rybakova, O. Baranova,
I. Platonova, A. Zinchenko

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редкой системной патологией. Особенно редко приходится встречаться с поражением легких и кожи, доля случаев которого варьирует от 20 до 40% при мульти-системном ГКЛ. Представлены два клинических случая ГКЛ с поражением легких, кожи, гипофиза и костей, отличающихся началом (манифестацией) заболевания с различными темпами прогрессирования. Подробно рассмотрены наиболее характерные клинические, лучевые, функциональные и морфологические особенности ГКЛ. Клинические проявления гистиоцитоза кожи неспецифичны, что затрудняет диагностику ГКЛ. В настоящее время частота данной патологии увеличивается, что повышает ответственность за ее своевременную диагностику, основанную на проведении четких клинико-морфологических сопоставлений. Для правильной диагностики и своевременного лечения необходимо проведение биопсии патологического очага с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с антителами к протеину S100, CD1a, CD68, CD207 (лангерин).

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса; поражение кожи, легких

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare orphan pathology. Even rarer the clinicians see histiocytic lesions of the lungs and skin, the share of cases varies from 20–40% in case of multisystem LCH. Two clinical cases of LCH with lesions of the lungs, skin, pituitary gland and bones which differ in the manifestation and progression speed of the disease, are presented. The most characteristic clinical, radiological and functional features of pulmonary LCH and morphological changes are reviewed in detail. The clinical manifestations of skin histiocytosis are nonspecific, making it difficult to diagnose LCH. Currently, the frequency of this pathology is on the grow, which increases the responsibility for its timely diagnosis, based on clear clinical and morphological comparisons. For proper diagnosis and timely treatment, a biopsy of the pathological focus is necessary, followed by histological and immunohistochemical examination with antibodies to protein S100, CD1a, CD68, CD207 (langerin).

Key words: Langerhans cell histiocytosis, skin, lung

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X, лангергансоклеточный гранулематоз, гистиоцитарный ретикулез, эозинофильная гранулема и др.) — редкое системное заболевание, характеризующееся пролиферацией клеток Лангерганса, образующих множественные двусторонние инфильтраты или узелки, в центре которых, как правило, формируется полость. В соответствии с рекомендациями Международной группы экспертов (1989 г.), название «гистиоцитоз X» заменено термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ГКЛ). Современное название является оптимальным, так как отражает происхождение клеток, предположительно из дендритных клеток или макрофагов [1–4]. Все гистиоцитозы разделяют на три группы заболеваний: I — лангергансоклеточный гистиоцитоз; II — нелангергансоклеточные, моноцитарно-макрофагальные пролиферирующие гистиоцитозы (болезнь Эрдгейма–Честера, болезнь Розаи–Дорфмана); III — злокачественные гистиоцитозы (1987). Лангергансоклеточный гистиоцитоз — единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких [5]. Легочный ГКЛ взрослых — интерстициальное заболевание, которое выявляется, по мнению R. Vassalo и соавт. (2002), как изолированное самостоятельное заболевание в 15% случаев и примерно с такой же частотой служит проявлением мультисистемного заболевания [6]. Заболеваемость ГКЛ у детей от одного до трех лет (8) варьирует от 4 до 9 случаев на 1 млн в год [7], обычно в возрасте от одного до трех лет [8]. У взрослых заболевание возникает в возрасте от 20 до 40 лет, преобладают мужчины. Распространенность ГКЛ составляет 1 случай на 560 тыс. жителей, а среди больных интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) — 4% [6, 9, 10]. Среди 4596 больных ИЗЛ, наблюдавшихся в клинике пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, больные с легочным ГКЛ составили 4,1% [11]. Большинство исследователей отмечают преобладание лиц мужского пола [11–13]. Патогенез ГКЛ изучен недостаточно. В развитии ГКЛ ведущую роль связывают с нарушением иммунной системы [6, 14, 15]. Обсуждается роль курения, в связи с чем ряд исследователей относят ГКЛ к группе ИЗЛ, ассоциированных с воздействием табачного дыма (десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхолит с интерстициальным заболеванием легких) [6]. Предполагают, что сигаретный дым запускает цепь локальных воспалительных реакций с освобождением ряда цитокинов, что приводит к рекрутированию клеток Лангерганса и накоплению их в ткани легких. Как известно, клетки Лангерганса участвуют в процессах воспаления и экспрессии различных факторов, включая металло-

протеиназы и медиаторы воспаления. В то же время развитие у детей (включая новорожденных), наличие внелегочных проявлений позволяют предположить роль наследственности в возникновении ГКЛ. Отказ от курения у небольшой части больных приводит к обратному развитию изменений легких [16–18].

Наличие случаев гистиоцитоза у родственников свидетельствует о генетической детерминированности заболевания. Так, из 167 пациентов, наблюдавшихся в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, у 6 (4%) был диагностирован семейный ГКЛ (в двух семьях — у родных братьев, в третьей семье — у отца и сына) [11]. В настоящее время при генетическом анализе образцов с подтвержденным иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) выявлены дефекты в 22Q, 9p 17p при минимальных гистологических изменениях [19]. Характер клональной пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения дал основание предположить опухолевую природу заболевания. Следует также отметить, что у 50–60% больных ГКЛ выявляется соматическая миссенс-мутация в гене *BRAF*, приводящая к замене валина на глутамин в 600 положении (обозначается как *BRAF V600E*) [20]. Описаны также соматические мутации в генах *MAP2K1*, *MAP3K1* [21, 22]. Согласно классификации опухолей легких (2015), ГКЛ относят к лимфогистиоцитарным опухолям (*Lymphohistiocytic tumors*) [23].

ГКЛ может поражать любой орган или систему органов, манифестация не всегда связана с легкими, имеются случаи первичного поражения других органов. Нередко кожа является первым проявлением болезни. Поражение кожи вариабельно — мелкие везикулы, пустулы с желтыми корочками, эритема, чаще на волосистой части головы. Дерматологи кожно-венерических диспансеров (КВД) и врачи общей практики обычно устанавливают ошибочный диагноз себорейного дерматита или экземы [24], и, несмотря на неадекватность терапии, своевременно не проводится биопсия кожи и диагноз ГКЛ, как правило, устанавливается поздно.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный клинко-морфологический анализ биопсийного материала, полученного при видеоторакоскопии (или открытой биопсии) легких и кожи у 67 из 167 больных ГКЛ (мужчины/женщины — 103/64 (62%/38%), средний возраст — 34,5±13,1 года, курильщики — 53%), наблюдавшихся в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 1982 по 2020 г. (Илькович М.М. и др.) [11]. У 32 из 67 больных (47%) с поражением легких, составивших основу исследования, были выявлены внелегочные изменения: поражение гипофиза — 17 (25,3%), кожи — 8 (11,9%), причем у двух больных первично

была поражена кожа; костей — 7 (10,4%). Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, азур-эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами к протеину S-100, CD 1a, CD68, CD207 (лангерин).

Результаты исследования

Обращает на себя внимание несоответствие субъективных жалоб и объективных клинических данных. При хроническом течении у большинства больных ГКЛ отмечается латентный — бессимптомный период. Так, у 27 больных (40,2%) заболевание было выявлено случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. Остальные больные предъявляли жалобы на одышку смешанного характера (43,2%); сухой кашель (37,3%); часть больных (8,9%) — на повышение температуры тела, слабость, похудание. У 3 пациентов (4,4%) причиной обращения к врачу были жалобы на боли в грудной клетке и одышку, возникшие в связи с развитием спонтанного пневмоторакса. Почти половина больных (47%) предъявляла жалобы, обусловленные внелегочными поражениями ГКЛ (17 — поражение гипофиза, 8 — поражение кожи, 7 — поражение костей). У 13 больных (19,4%) отмечался акроцианоз, у 6 пациентов (8,9%) — «пальцы Гиппократ», выраженность этих проявлений зависела от степени и длительности дыхательной недостаточности.

При хроническом варианте течения отмечался длительный бессимптомный период с медленным появлением и нарастанием жалоб со стороны органов дыхания. Увеличение СОЭ, лейкоцитоз, реже анемия, тромбоцитопения были характерны при остром и подостром течении болезни. На ранней стадии заболевания на рентгенограммах органов грудной клетки определялись двусторонние мелкоочаговые затенения на фоне усиленного легочного рисунка за счет интерстициального компонента. На поздних стадиях ГКЛ на рентгенограммах органов грудной клетки появляется средне- и крупноочаговая деформация легочного рисунка, обусловленная кистозно-буллезной перестройкой легочной ткани, выявляемая у 53 больных (79,1%). При компьютерной томографии (КТ) легких на поздней стадии заболевания у больных определялись тонкостенные разной величины кистозно-буллезные образования, распространенные преимущественно в верхних и средних отделах. При перфузионной сцинтиграфии легких с ^{99m}Tc выявлялись различные по величине зоны, выключенные из кровотока на фоне разной степени выраженности нарушений микроциркуляции.

При комплексном исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у 32 пациентов (48%) с легочным ГКЛ преобладал обструктивный синдром, у 14 (21%) — ре-

стриктивный, 3 (4%) — смешанный вариант. У 18 больных (27%) нарушения вентиляции отсутствовали. У 58 пациентов (86%) было выявлено снижение диффузионной способности легких при задержке дыхания. Аналогичные изменения функции были выявлены А. Тази и соавт. [25].

Особенность клинической картины ГКЛ придают признаки, характеризующие поражение других органов (костей, кожи, гипофиза). Болезнь Хенда–Шуллера–Крисчена (Hand–Schuller–Christian disease), характеризующаяся триадой признаков (деструктивный остеолитизис, экзофтальм, несахарный диабет) отмечалась у 6 пациентов (8,9%). Очаги деструкции турецкого седла нередко сочетаются с несахарным мочеизнурением. По результатам собственных наблюдений у 15 больных (22,4%) поражение гипофиза проявлялось признаками несахарного диабета: жаждой (больные выпивали до 10–12 л жидкости в сутки), полиурией, снижением удельного веса мочи до 1001–1003. У двух молодых женщин поражение гипофиза проявлялось стойкой аменореей. При рентгенологическом исследовании турецкого седла у этих больных признаков, указывающих на увеличение размеров гипофиза, не было получено.

Поражение плоских костей было выявлено у 7 больных (10,44%). Изменения локализовались в нижней и верхней челюсти — в 4 случаях, в ребрах — в 4 случаях, у 3 человек в костях мозгового черепа и по одному случаю — в лопатке и в позвоночнике. В единичных случаях отмечалось поражение нескольких костей. При рентгенологическом исследовании в костях определялись различной величины очаги деструкции округлой или овальной формы. Поражение ребер у 3 больных проявлялось беспричинными патологическими переломами. У одного больного в анамнезе был патологический перелом восходящей ветви нижней челюсти. Симптом «плавающих» зубов отмечался у 4 больных молодого возраста.

Поражение кожи было выявлено у 8 больных (11,9%), причем у 2 пациентов поражение кожи предшествовало поражению легких. Изменения кожи отличались в зависимости от их локализации. Так, на коже лба и висков по границе роста волос изменения представляли собой тесно расположенные узелки, покрытые корками серовато-коричневого цвета, а также узелково-пустулезные элементы и мелкие рубчики. В пахово-бедренных складках кожные изменения характеризовались болезненными уплотнениями синюшно-красного цвета с эрозивной поверхностью достигающие иногда 10 см в диаметре. У одной больной в подмышечных впадинах имелись конгломераты глубоко расположенных скрофулоподобных флюктуирующих узлов со свищевыми отверстиями на поверхности, из которых выделялась сукровично-гнояная жидкость.

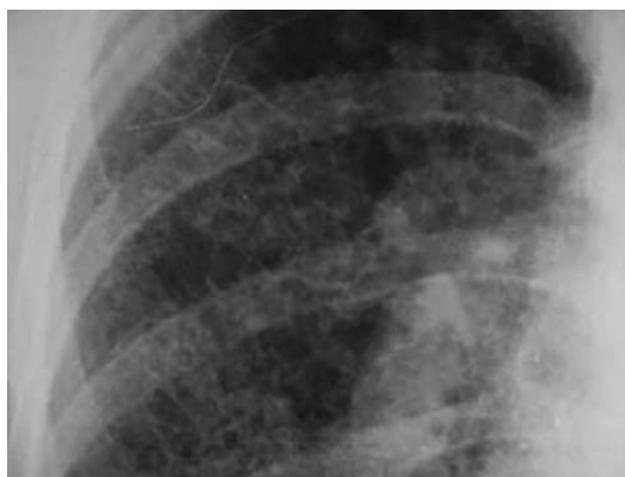
*а**б**в**г**д**е*

Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции больной А., 1950 г.р.: *а* — усиление и умеренная деформация легочного рисунка; *б* — на фоне деформации легочного рисунка определяются единичные очаговые тени; *в* — мелко- и среднеточечистая деформация легочного рисунка; *г* — распространенная крупноточечистая деформация легочного рисунка, расширение тени легочной артерии в корнях легких; *д, е* — распространенная крупноточечистая деформация легочного рисунка, еще большее расширение тени легочной артерии в корнях легких и увеличение сердечной тени в поперечном размере

В качестве демонстрации приводим собственные наблюдения.

Клинический пример № 1

Больная А., 49 лет, обратилась в клинику пульмонологии в феврале 2000 г. При опросе предъявляла жалобы на одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, отеки нижних конечностей, сердцебиение, снижение массы тела (на 10 кг за 1,5 года), полиурию (11–12 л мочи в сутки), жажду (выпивала 6–7 л воды в сутки), изменения на коже (волосистой части головы).

Больной себя считала с марта 1987 г., когда при контрольной ФЛГ были выявлены изменения в легких. На рентгенограммах органов грудной клетки выявлены усиление и деформация легочного рисунка (рис. 1, а). Несмотря на отсутствие жалоб, больной был установлен диагноз хронического бронхита. На рентгенограммах органов грудной клетки от 11.03.1991 г. в прямой проекции на фоне усиления легочного рисунка появились единичные очаговые тени (рис. 1, б). Больная жалоб не предъявляла, исследования ФВД не выполняли. В 1997 г. больная стала отмечать одышку при физической нагрузке, но к врачу не обращалась, продолжала работать. В декабре 1999 г. отмечалось нарастание одышки (при обычной физической нагрузке). Появились жалобы на полиурию (выделяла до 10–11 л мочи в сутки), изменения на коже волосистой части головы, снижение массы тела. На рентгенограммах органов грудной клетки была выявлена мелко- и средне-ячеистая деформация легочного рисунка (рис. 1, в).

В феврале 2000 г. отмечала нарастание одышки, появились отеки нижних конечностей, цианоз, сердцебиение, усилилась жажда, увеличилась полиурия. Пациентка не смогла работать и обратилась в клинику пульмонологии. Больная по тяжести состояния была госпитализирована в клинику пульмонологии с предварительным диагнозом: ГКЛ с поражением легких (рис. 1, г), кожи и гипофиза.

Наследственность по болезням органов дыхания не отягощена. Профессиональные вредности отрицает (работала экономистом в типографии). Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

На момент осмотра состояние больной средней тяжести, определялся цианоз кожи и видимых слизистых оболочек. На волосистой части головы определялись папулезные пигментные высыпания. Пульс — 110 ударов в минуту. АД — 100/70 мм рт.ст. Тоны сердца ослабленные, выслушивался акцент II тона над легочной артерией. Частота дыханий 24–26 в минуту. Дыхание резко ослабленное. Печень выступала из-под реберной дуги на 2 см, плотная. Отмечались отеки на нижних конечностях. Анализ крови клинический: Hb — 172 гл, эритроциты — $5,6 \times 10^{12}/л$. Удель-

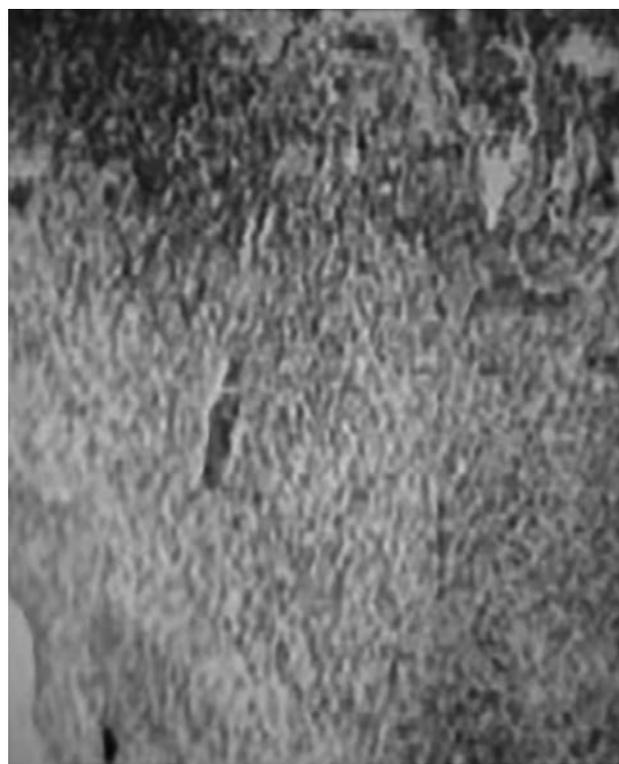


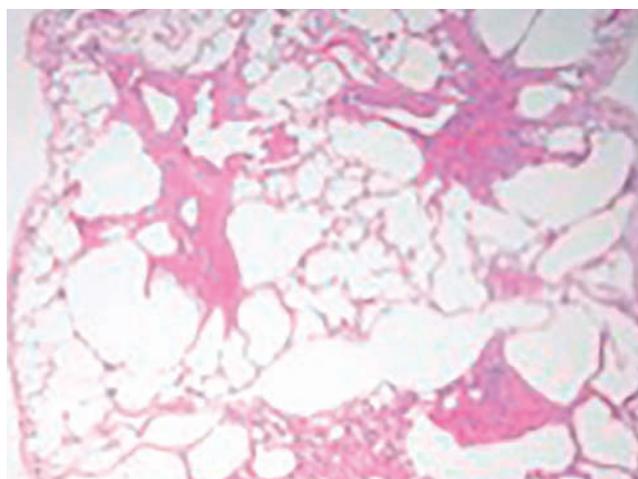
Рис. 2. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Гранулема в биоптате кожи, состоящая из скопления гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток. Покровный многослойный плоский эпителий резко истончен. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$

ный вес мочи: 1004–1006, диурез 9 л. На ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение ЭОС вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, высокие положительные зубцы $T V_1-V_6$, признаки нагрузки на правое предсердие. Эхокардиография (ЭхоКГ): систолическое давление в легочной артерии — 50 мм рт.ст. При рентгенологическом исследовании в костях черепа определялись различной величины очаги деструкции костной ткани округлой или овальной формы.

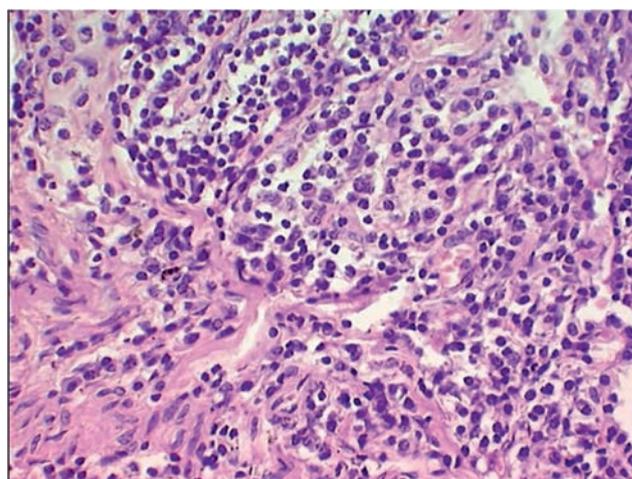
Была выполнена биопсия кожи, при гистологическом исследовании выявлены скопления гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, покровный многослойный плоский эпителий резко истончен, местами обычного вида (рис. 2). Диагноз: гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса.

Клинический диагноз: системный гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких, кожи, гипофиза (несахарный диабет), костей черепа, хроническое прогрессирующее течение. Дыхательная недостаточность III ст. Хроническое легочное сердце декомпенсированное. Вторичная легочная гипертензия.

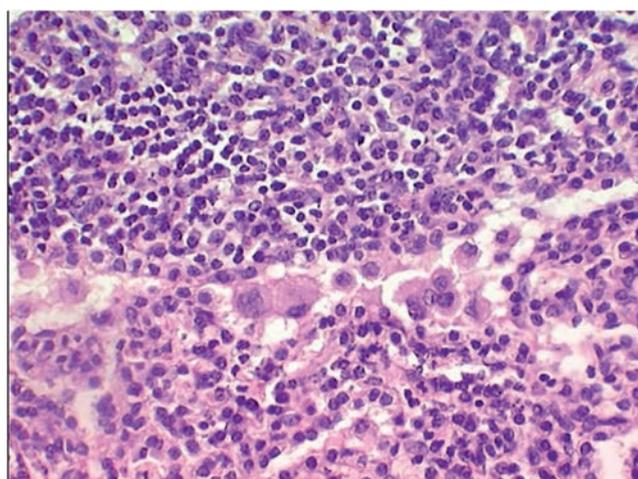
На фоне лечения системными кортикостероидами (СКК) — берликортом (20 мг/день в пересчете на преднизолон) с постепенным снижением дозы до 10 мг в день, минирином 0,1 мг в день, коррекции сердечной недостаточности отмечалась положительная



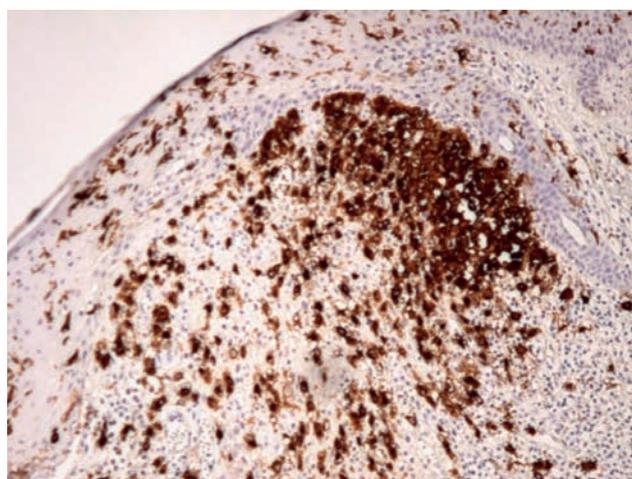
а



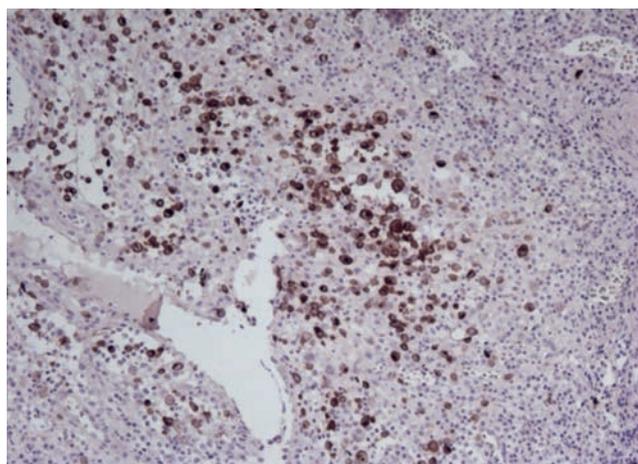
б



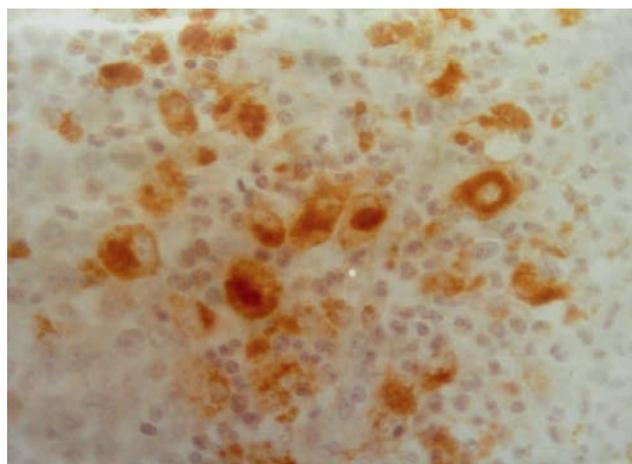
в



г



д



е

Рис. 3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: *а* — в легочной ткани звездчатой формы очаги, состоящие из гистиоцитов, в окружающей ткани участки эмфиземы, $\times 120$; *б* — инфильтрат гистиоцитарных клеток разной степени зрелости, местами разрастания соединительной ткани, $\times 140$; *в* — инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и крупных макрофагов, $\times 180$; ИГХ; *г* — экспрессия антигена S100 в цитоплазме гистиоцитарных клеток, $\times 180$; ИГХ; *д* — экспрессия лангерина в гистиоцитарных клетках, $\times 140$; ИГХ; *е* — отложение CD1a на мембране клеток Лангерганса, $\times 240$

клиническая динамика в виде уменьшения одышки, отеков и проявлений несахарного диабета. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием СКС. Однако после выписки из стационара пациентка прекратила лечение. В январе 2002 г. состояние больной резко ухудшилось, в тяжелом состоянии пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение клиники пульмонологии. На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1, д, е) определялась распространенная крупноочечистая деформация легочного рисунка, легочная артерия расширена, сердечная тень увеличена в поперечном размере. При ЭхоКГ: СДЛА составило 70 мм рт.ст. В феврале 2002 г. больная умерла на фоне рецидивирующих пневмотораксов и прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности. При гистологическом исследовании с применением ИГХ с антителами к протеину S100, CD1a, CD68, CD207 (лангерин) в легочной ткани выявлены звездчатой формы инфильтраты, состоящих из гистиоцитарных клеток разной степени зрелости с овальным или округлым ядром с нежным равномерно распределенным хроматином. Среди них встречаются «пенистые» крупные клетки со светлой цитоплазмой, клетки Лангерганса, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы. Светлые «пенистые» клетки содержали суданофильные включения. Кроме того, выявлены очаговый фиброз, выраженная эмфизема, подплевральные кисты (рис. 3).

Особенностью приведенного наблюдения является развитие ГКЛ у некурящей женщины в 49 лет. Несомненный интерес вызывает также длительный бессимптомный период (с 1987 по 1997 г.) с последующим лавинообразным появлением клинической симптоматики: прогрессирующей одышки, несахарного диабета (в результате поражения задней доли гипофиза), поражения кожи и костей. Длительный период установления диагноза был обусловлен как объективными причинами (бессимптомное течение болезни, отсутствие специфических клинических, рентгенологических и функциональных признаков ГКЛ), субъективными факторами: характерологическими особенностями больной, недостаточной осведомленностью врачей амбулаторного звена об этой патологии и как следствие — недообследованностью пациентки (не были проведены комплексное функциональное исследование внешнего дыхания, КТ органов грудной клетки). Как известно, неблагоприятный прогноз ГКЛ чаще отмечается у лиц пожилого возраста с мультисистемными проявлениями заболевания, с крупными кистозными полостями в легких, резким снижением диффузионной способности легких и легочной гипертензией. По мнению К.С. Войтковской и А.Л. Черняева (2013), наиболее распространенной причиной смерти

у таких пациентов является дыхательная недостаточность [26]. В нашем случае фатальному исходу способствовали не только дыхательная недостаточность с рецидивирующими спонтанными пневмотораксами, но и, возможно, формирование высокой легочной гипертензии, которая может быть обусловлена как проявлением легочного сердца, так и васкулопатией — развитием гранулем в стенке легочных артерий, состоящих из клеток Лангерганса, эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов [27].

Клинический пример № 2

Больной П., 21 год, учащийся, был направлен в клинику пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2006 г. дерматологом с диагнозом: гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса для исключения поражения легких. Считал себя больным с 1998 г., когда появились жажда и полиурия. В 2000 г. был обследован в Ленинградской детской областной клинической больнице, где установлен гипогонадотропный гипогонадизм и назначена гормонозаместительная терапия. В 2002 г. появились изменения кожи в паховой области, к врачу не обращался. В 2006 г. наблюдалось распространение изменений в подмышечных областях с изъязвлениями, на волосистой части головы справа, в области ушной раковины и гнойное отделяемое из слухового хода справа. В течение 6 мес лечился антибиотиками по поводу отита в различных ЛОР-клиниках без эффекта, и только в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, была проведена биопсия кожи и установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (см. рис. 2).

Из анамнеза жизни: больной курит, страдает эпилепсией. При КТ-исследовании легких каких-либо патологических изменений не выявлено, результаты КФВД не отличались от нормальных. Был назначен проспедин (4 г на курс) с хорошим эффектом: изменения кожи и гнойные выделения из правого слухового хода исчезли. Несмотря на рекомендации пройти контрольное обследование через 6 мес и прекратить курение, больной обратился только через 1,5 года в связи с развитием спонтанного пневмоторакса справа и появлением одышки при физической нагрузке. Был госпитализирован в клинику пульмонологии с подозрением на гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких и кожи. ДН 1 ст. Спонтанный пневмоторакс справа.

При обследовании в клинике пульмонологии показатели клинического и биохимического анализа крови не отличались от нормы. Выявлено повышение суточного диуреза (до 5560 мл) и снижение колебаний удельного веса мочи (1003–1006). ЭКГ не отличалась от нормы. При ЭхоКГ правые отделы были умеренно увеличены, размеры легочной артерии — 2,3 см (↑), СДЛА

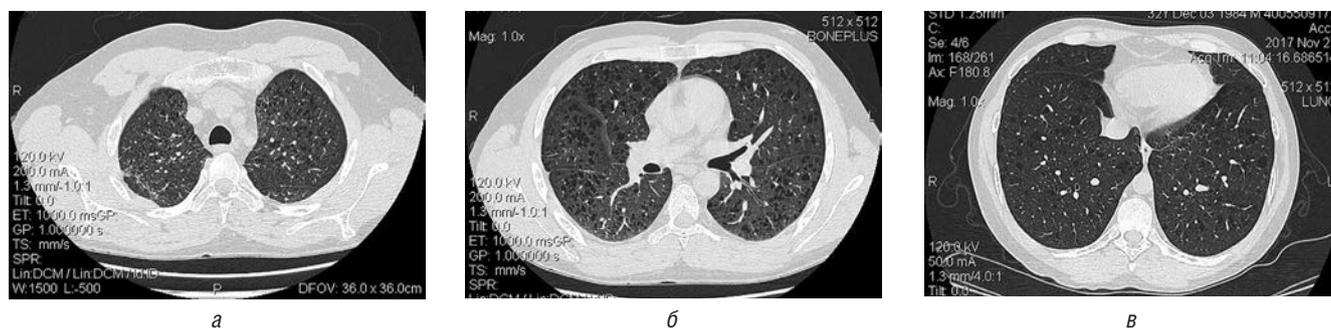


Рис. 4. Компьютерные томограммы больного П. в условиях высокого разрешения. На всем протяжении легочных полей: (а–в) с обеих сторон тонкостенные воздушные полости от 0,2 до 0,7 см в диаметре, преимущественно в верхних отделах

было умеренно повышено — 33 мм рт.ст. Выявлялась незначительная диастолическая дисфункция правого желудочка.

Проприодимость дыхательных путей на нижней границе нормы, умеренное снижение легочного газообмена в покое. По сравнению с КФВД от 10.06.2006 г. — отрицательная динамика (снижение ДСЛзд — 10,8% от Д, с коррекцией по гемоглобину — 11,9% от Д).

При мультиспиральной КТ легких с последующим пересмотром изображения в условиях высокого разрешения на всем протяжении легочных полей с обеих сторон определялись тонкостенные воздушные полости от 0,2 до 0,7 см в диаметре, преимущественно в верхних отделах. Органы средостения не смещены. В средостении увеличенные лимфатические узлы не выявлялись. Просветы трахеи, главных и долевых бронхов не изменены. Жидкость в плевральных полостях не определялась. Костных и деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено (рис. 4).

При рентгенографии турецкого седла патологии не выявлено. Костно-деструктивные изменения не определялись. При сцинтиграфии легких с ^{99m}Tc выраженные нарушения микроциркуляции в верхних долях обоих легких. В правом легком кровоток был снижен в проекции S_1 , S_2 , S_3 , S_6 , в остальных отделах легкого определялись незначительные нарушения микроциркуляции. В левом легком перфузия была снижена в проекции S_1 – S_2 . Кровоток умеренно снижен в S_3 , S_6 . Такая картина характерна для гистиоцитоза. При сцинтиграфии костей с ^{99m}Tc выявляется очаг патологического накопления метки в проекции акромиального отдела правой ключицы с градиентом накопления 1:1,9 (перелом в анамнезе). Определялся также участок гиперфиксации препарата в проекции поперечных отростков Th_1 – Th_{11} справа (градиент 1:1,5), что наиболее вероятно, является следствием посттравматических изменений. В проекции левой теменной кости и в области заднего отрезка X ребра справа выявлены участки повышенного накопления метки РФП без четкой фокальности.

В связи с появлением новых очагов поражения продолжена терапия кортикостероидами и цитоста-

тиками, которая оказалась неэффективной — в дальнейшем заболевание прогрессировало. Основными критериями прогрессирования были: ухудшение клинической симптоматики (усиление интенсивности одышки смешанного характера, нарастание изменений на коже, появление изменений костей), ухудшение показателей функции внешнего дыхания (снижение ОФВ₁, диффузионной способности легких), КТ-картины легких (увеличение числа и размеров кист) и формирование легочной гипертензии. Учитывая прогрессирование заболевания, согласно международным рекомендациям экспертов по диагностике и лечению ГКЛ [28], больной был направлен для проведения химиотерапии (противоопухолевой терапии кладрибином).

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует системный ГКЛ у молодого человека с поражением гипофиза, кожи в начале заболевания и последующим прогрессированием болезни (поражение легких на стадии развития пневмоторакса, костей и нарастание изменений на коже).

Заключение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — редкое заболевание, но в последнее время стало чаще диагностироваться в клинической практике. Так, в отечественной дерматологической периодике до 1984 г. не было выявлено ни одной публикации об этом заболевании, через 7 лет вышло три описания ГКЛ у 4 пациентов. В 1994 г. была опубликована совместная статья дерматологов и пульмонологов клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [29]. Длительное сотрудничество различных специалистов [30], изучающих ГКЛ, несомненно, позволяет улучшить выявление его мультисистемной формы. По данным М.М. Ильковича и соавт., именно наличие кожных изменений у 7 из 167 больных легочным ГКЛ, резистентным к проводимой местной терапии, послужило поводом для проведения биопсии кожи и установления диагноза ГКЛ [11].

Два приведенных нами наблюдения различаются по времени, в течение которого произошли большие

перемены в представлении о природе ГКЛ, а именно признание его лимфогистиоцитарной опухолью, что позволило применять таргетную терапию. Кроме того, согласно новым международным рекомендациям экспертов сейчас не выделяют ГКЛ с поражением органов риска в отдельную категорию из-за отсутствия данных о прогнозе и терапевтических последствиях на фоне таргетной терапии [28]. Новая классификация ГКЛ продолжает различать однофокальное (одиночное поражение), односистемное мультифокальное (более одного поражения) и мультисистемное заболевание, когда задействовано два органа и более. Также предлагается продолжить рассматривать ГКЛ как отдельную категорию изолированного поражения легких. Легочный ГКЛ с внелегочными проявлениями классифицируется как системное заболевание. Как известно, отсутствие клинически выраженной симптоматики поражения внутренних органов не исключает их вов-

лечения, что подтверждается результатами аутопсии. Новые международные рекомендации экспертов предлагают более широко применять ПЭТ/КТ всего тела с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) как для своевременного выявления системных изменений, так для и оценки эффективности лечения [28]. Морфологическое исследование позволяет дать объективную характеристику структурных изменений при легочных и внелегочных поражениях уже на ранних (до появления клинических симптомов) стадиях заболевания, т.е. задолго до развития фиброза (до кистозно-фиброзной трансформации легких).

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Лукина Е.А. Гистиоцитозы как заболевания макрофагальной системы. Терапевтический архив 1996; 1: 82–88 [Lukina E.A. Histiocytosis as a disease of the macrophage system. Terapevticheskij arhiv 1996; 1: 82–88 (In Russ.)].
- Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Дембо Е.М., Лееман Е.Е. Гистиоцитоз Х легких из клеток Лангерганса. Пульмонология 1997; 7: 68–72 [Dvorakovskaja I.V., Lisochkin B.G., Dembo E.M., Leeman E.E. Histiocytosis X of the lung from Langerhans cells. Pul'monologija 1997; 7: 68–72 (In Russ.)].
- Топленинова Д.Ю., Чергешков Ю.И., Бойкова С.П., Чумаков А.А. Результаты морфологического исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса в челюстных костях. Архив патологии 2003; 4: 32–36 [Topleninova D. Ju., Chergeshkov Ju.I., Bojkova S.P., Chumakov A.A. Results of a morphological study of histiocytosis from Langerhans cells in the jawbones. Arhiv patologii 2003; 4: 32–36 (In Russ.)].
- Рыбакова М.Г., Двораковская И.В., Байков В.В., Маркуевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза из клеток Лангерганса в легких. Архив патологии 2008; 70 (4): 3–5 [Rybakova M.G., Dvorakovskaja I.V., Bajkov V.V., Markusevich E.V. Immunomorphological characterization of histiocytosis from Langerhans cells in the lungs. Arhiv patologii 2008; 70 (4): 3–5 (In Russ.)].
- Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr. Oncol. 1997; 29 (3):157–166.
- Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. Engl. J. Med. 2002; 346 (7): 484–490.
- Salotti J.A., Nanduri V., Pearce M.S. et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. Arch. Dis. Child. 2009; 94 (5): 376–380.
- Howarth D.M., Gilchrist G.S., Mullan B.P. et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer 1999; 85 (10): 2278–2290.
- Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. Hum. Pathol. 1983; 14 (10): 847–856.
- Aricò M., Girschikofky M., Gènereau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur. J. Cancer 2003; 39 (16): 2341–2348.
- Илькович М.М., Новикова Л.Н., Зинченко А.В., Двораковская И.В. Глава 3.2. Гистиоцитозы с поражением легких в монографии Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 297–315 [Il'kovich M.M., Novikova L.N., Zinchenko A.V., Dvorakovskaja I.V. Chapter 3.2. Histiocytosis with lung involvement in the monograph Diffuse parenchymal lung diseases / pod red. M.M. Il'kovicha. Moskva: GEOTAR-Media, 2021: 297–315. doi: 10.33.029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440 (In Russ.)].
- Кузнецова В.К., Дембо Е.М., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Особенности изменений механики дыхания и условий легочного газообмена у больных гистиоцитозом Х легких. Пульмонология 1998; (4): 53–58 [Kuznecova V.K., Dembo E.M., Jakovleva N.G., Kameneva M. Ju. Features of changes in respiratory mechanics and conditions of pulmonary gas exchange in patients with histiocytosis X of the lungs. Pul'monologija 1998; (4): 53–58 (In Russ.)].
- Watanabe R. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. Intern Med. 2001, 40 (10): 998–1003.
- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur. Respir. J. 2006; (27): 1272–1285.
- Haroche J., Cohen-Aubart F., Rollins B.J. et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. Lancet Oncol. 2017; 18 (2):113–125.
- Corbeel L., Eggermont E., Desmyter J. et al. Spontaneous healing of Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). Eur. J. Pediatr. 1988; (148): 32–33.
- Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W., Bayindir U., Pickering C.A., Egan J.J. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999; (115): 1452–1455.
- Von Essen S., West W., Sitorius M., Rennard S.I. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. Chest 1990. Vol. 98. P. 765–767.
- Yousem S.A., Dacic S., Nikiforov Y.E., Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant

- occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 2001; (143): 1679–1684.
20. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; (116): 1919–1923.
 21. Nelson D.S., Halteren Astrid van, Quispel W.T., Bos Cor van den, Bovée J.V. M.G., Patel B., Badalian-Very G., Hummelen Paul van, Ducar M., Lin L., MacConaill L.E., Egeler R.M., Rollins B.J. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis 2015 Jun; 54 (6): 361–368. doi: 10.1002/gcc.22247. Epub 2015 Mar 31.
 22. Hayase T., Saito S., Shioda Y., Imamura T., Watanabe K., Ohki K., Yoshioka T., Oh Y., Kawahara Y., Niiijima H., Imashuku S., Morimoto A. Analysis of the BRAF and MAP2K1 mutations in patients with Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Int. J. Hematol.* 2020 Oct; 112 (4): 560–567. doi: 10.1007/s12185-020-02940-8.
 23. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. 2015 WHO Classification of lung tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
 24. Girschikofsky M., Arico M., McClain K.L. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 72.
 25. Tazi A., de Margerie C., Naccache J.M., Fry S., Dominique S., JounEAU S., Lorillon G., Bugnet E., Chiron R., Wallaert B., Valeyre D., Chevret S. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015 Mar; 10: 30.
 26. Войтковская К.С., Черняев А.Л. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Пульмонология* 2013; (1): 90–94 [Vojtkovskaja K.S., Chernjaev A.L. Histiocytosis of the lungs from Langerhans cells. *Pul'monologija* 2013; (1): 90–94 (In Russ.)].
 27. Lepavec J., Lorillon G., Jaïs X., Tcherakian C., Feuillet S., Dorf-müller P., Simonneau G., Humbert M., Tazi A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012, Nov; 142 (5): 1150–1157. doi: 10.1378/chest.11-2490.
 28. Goyal G., Tazi A., Go Ronald S., Karen L. Rech R.K., Picarsic J.L., Vassallo R., Young J.R., Cox C.W., Laar J. Van, Hermiston M.L., Cao Xin-Xin, Makras P., Kaltsas G., Haroche J., Collin M., McClain K.L., Diamond E.L. and Girschikofsky M. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022. 28 Apr; E139 (17): 2601–2621.
 29. Разнатовский И.М., Мошкалова И.А., Дембо Е.М., Третьякова Н.Н., Варламов В.В. К клинике, патогенезу и лечению болезни Хенда–Шуллера–Крисчена. *Журнал дерматовенерологии и косметологии* 1994; 1: 35–38 [Raznatovskij I.M., Moshkalova I.A., Dembo E.M., Tret'jakova N.N., Varlamov V.V. To the clinic, pathogenesis and treatment of Hand-Schuller-Christian disease. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii* 1994; 1: 35–38 (In Russ.)].
 30. Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Ковальский Г.Б. Интерстициальные пневмонии и другие диффузные паренхиматозные заболевания легких. Часть 2. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Научно-практический журнал СПб.: ГБУЗ «ГПАБ», 2018; 184: 60 с.* [Arijel' B.M., Dvorakovskaja I.V., Koval'skij G.B. Interstitial pneumonia and other diffuse parenchymal lung diseases. Part 2. Gistiocitoz legkih iz kletok Langergansa. *Nauchno-prakticheskij zhurnal. SPb.: GBUZ «GPAB», 2018; 184: 60 (In Russ.)].*

Поступила в редакцию 30.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Двораковская Иветта Владиславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru; ORCID 0000-0002-0333-751X;

Рыбакова Маргарита Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: rybakova@spb-gmu.ru; ORCID 0000-0002-8404-1859;

Баранова Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dr_baranova@mail.ru; ORCID 0000-0003-3861-2064;

Платонова Ирина Семеновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; e-mail: is_platonova@mail.ru; ORCID 0000-0003-1760-6212;

Зинченко Арина Вадимовна — врач-пульмонолог отделения респираторной терапии пульмонологического отделения № 1 клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; e-mail: arina.zinchenko@mail.ru; ORCID 0000-0001-5087-0192.