

Б.М. Ариэль^{1,2}, И.В. Двораковская^{1,3}, М.Г. Рыбакова³, Е.В. Маркусевич³

ГИСТИОЦИТОЗ ЛЕГКИХ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА КАК ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ

¹Городское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,

³Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Изложены современные представления об одной из наиболее трудно диагностируемых форм легочной диссеминации. Они касаются динамики развития гранулематозных изменений в легочной ткани на клеточном и субклеточном уровне, а также характеристики иммунофенотипа клеток Лангерганса. В настоящее время частота данной патологии увеличивается, что повышает ответственность за ее своевременную диагностику, основанную на проведении четких клинико-морфологических исследований.

Ключевые слова: гистиоцитоз, гранулематозное воспаление, гранулематозные болезни, клетка Лангерганса, дифференциальная диагностика

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — своеобразная патология легких, проявляющаяся при клинико-рентгенологическом исследовании в виде двустороннего диссеминированного поражения. Это характерно для интерстициальных заболеваний легких, к которым и относится, по современным представлениям, ГКЛ. Наряду с саркоидозом, диссеминированным туберкулезом легких, пневмокониозами и пневмомикозами он входит в число гранулематозов [4].

Речь идет о заболевании именно легких, при отсутствии аналогичных изменений в других органах; такое изолированное поражение легких принято рассматривать отдельно от тех случаев, когда наблюдается системная (генерализованная) патология — гистиоцитоз, а легкие вовлекаются в патологический процесс наряду с другими органами. Если на долю системного гистиоцитоза из клеток Лангерганса приходится в среднем 5-15% от общего числа больных, страдающих гистиоцитозами [41], то изолированное поражение легких встречается с частотой 4% [29]. Очевидно, это очень редкая патология.

ГКЛ — лишь одно из ее названий. В недалеком прошлом широко употреблялись и другие термины, такие, например, как первичный легочный гистиоцитоз Х и эозинофильная гранулема легких. Последнее обозначение обращало внимание на то, что в очагах поражения эози-

нофилы встречаются с той же частотой, что и гистиоциты, а иногда составляют даже преобладающую часть. С помощью иммуногистохимических методов уточнена гистологическая природа гистиоцитов: они идентифицированы как одна из разновидностей дендритных клеток — клетки Лангерганса [32,33].

В соответствии с рекомендациями Международной группы экспертов, название «гистиоцитоз Х» заменено термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса», или «Primary Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis», поскольку именно гистиоцитам принадлежит главенствующая роль в формировании клинико-морфологических особенностей заболевания даже в тех случаях, когда при микроскопическом исследовании их число заметно уступает числу эозинофилов, как это бывает, например, при такой разновидности ГКЛ, которая описывалась в прошлом как эозинофильная гранулема [17,36,46].

Об интересе к изучению ГКЛ свидетельствует ряд обзоров, появившихся в последние годы [7,25,28,37,42]. Мы располагаем наблюдениями ГКЛ у 36 больных [7,9]. Это дает повод рассматривать патологическую анатомию этого заболевания в свете собственных наблюдений в сопоставлении с литературными данными и вернуться к оценке биологической сущности патологического процесса, характеризующего ГКЛ, а также патогенезу этого заболевания.

Патогенез ГКЛ

Поражение легких как активных составляющих иммунной системы наводит на мысль, что при ГКЛ нарушается гомеостаз в этой системе, т. е. согласованное взаимодействие клеток Лангерганса, лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток. Есть ряд наблюдений, подтверждающих эту мысль. Так, McClain et al. [30] обнаружили дефекты взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к нарушению продукции цитокинов, а это в свою очередь нарушает нормальную функциональную морфологию клеток Лангерганса. В такой ситуации последние приобретают рецепторы к

интерлейкину-6, фактору некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору. Кроме того, на этих клетках обнаруживаются рецепторы к гамма-интерферону и интерлейкину-2, что расширяет весь спектр межклеточных взаимодействий [8,41].

Рассматривается и роль в патогенезе ГКЛ провоспалительного цитокина IL-17A, который обнаружен в большом количестве в сыворотке крови. F. Cougu и соавт. [19] предполагают, что этот цитокин индуцирует слияние клеток Лангерганса и формирование гигантских многоядерных клеток, а также вызывает приток нейтрофильных лейкоцитов и других клеток воспалительного экссудата, что способствует развитию некробиотических изменений. При длительном течении заболевания клетки Лангерганса в определенном отношении уподобляются макрофагам, экспрессируя антигены CD14 и CD68 [23], и тем самым как бы «отдаляются» от дендритных клеток.

С нарушением нормального взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов связывается и продукция цитокинов, индуцирующих саму пролиферацию клеток Лангерганса, которая является характерным свойством данной патологии [30]. Благодаря выработке хемоаттрактантов, клетки Лангерганса привлекают в очаги пролиферации эозинофилов [46]. Клинические проявления ГКЛ, в том числе лихорадка и повышение концентрации белков острой фазы, также определяются тем, что клетки Лангерганса продуцируют интерлейкин-1 и простагландин E2. При хроническом течении заболевания эти симптомы свидетельствуют об обострении [8].

Явные нарушения клеточных взаимодействий в иммунной системе ставят клетки Лангерганса, казалось бы, в эпицентр патогенетических событий, поскольку они приобретают способность модулировать сам воспалительный процесс с помощью цитокинов и иных факторов. Тем не менее, есть данные, что и другие клетки, в частности, гранулоциты не являются лишь немymi свидетелями патологического процесса. В период обострения в междольковые перегородки откладываются иммунные комплексы и там развиваются деструктивные изменения, обусловленные вмешательством активированных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Повышается активность эластазы и коллагеназы в сыворотке крови, что коррелирует с прогрессированием деструкции [10].

Таким образом, патогенез ГКЛ проявляется в виде нарушений клеточного, а не гуморального иммунитета, хотя клетки Лангерганса экспрессируют рецепторы к IgG и факторам системы комплемента, а в сыворотке крови обнаруживаются антинуклеарные антитела. Изменения в В-клеточном звене иммунной системы мини-

мальны и проявляются главным образом в снижении продукции естественных антител и IgM. Все это признаки вторичных иммунных нарушений, а не того или иного первичного иммунодефицитного синдрома.

Пролиферация клеток Лангерганса и формирование гранул дают основание рассматривать гистиоцитоз из клеток Лангерганса, в том числе и ГКЛ, как реактивный воспалительный процесс [2,32]. Случаи спонтанного исчезновения очагов пролиферации дендритных клеток и клеток Лангерганса, богатейшие цитохимические возможности пролиферирующих клеток, способных вырабатывать большое число цитокинов, а также многочисленные случаи хронического течения заболевания без признаков функциональной недостаточности жизненно важных органов всецело подтверждают эту точку зрения [22].

По некоторым данным, речь идет о вирусной инфекции, возбудителями которой являются в одних случаях цитомегаловирус [27], а в других – вирус герпеса человека (6-го типа) [20,39]. Вирус цитомегалии обнаруживался в цитоплазме и ядрах клеток Лангерганса лишь у трети исследованных больных, по-видимому, на ранней стадии заболевания или в момент его рецидива. Геном вируса герпеса может надолго встраиваться в хромосомы. Очевидно, именно благодаря этому заболевание приобретает хроническое течение. M. Csire и соавт. [20] описали случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса, когда этот вирус обнаруживался в очагах пролиферации в течение 17 лет. Пролиферация клеток Лангерганса может быть индуцирована такими цитокинами, как TNF- α , IL-11 и фактор ингибции лейкемии, в результате нарушения нормальной кооперации макрофагов и Т-лимфоцитов [16,26,27].

Есть и другая точка зрения, согласно которой пролиферация клеток Лангерганса имеет опухолевую природу [44,45]. При таком подходе совокупность клеток Лангерганса рассматривается как клон опухолевых клеток с характерными для истинных опухолей генетическими дефектами. Такие дефекты (делеции в коротком и длинном плечах хромосом 4,2,12,1 и 7) обнаружены у 40-50% больных. Описаны и реже встречающиеся делеции в хромосомах 22 и 9 [43]. Следует напомнить, что делеции 4q и 12q типичны для злокачественных опухолей. Наличие хромосомных aberrаций в клетках Лангерганса – факт неоспоримый. Но это – необходимый, но не достаточный признак опухолевой пролиферации. Пролиферация клеток Лангерганса, формирование гранул и фиброзно-эмфизематозная перестройка легочной ткани, а также низкая пролиферативная активность и минимальная экспрессия гена p53 в клетках инфильтрата ука-

зывают, скорее всего, на то, что ГКЛ – не истинная опухоль, а гранулематозная болезнь [2,7].

Говоря о патогенезе ГКЛ, нельзя пройти мимо одного из вероятных предрасполагающих факторов – курения. Курильщиками являются 88-97% больных [24,25]. Связь заболевания с курением не является случайной: при отказе от него наблюдалась нормализация рентгенологической картины.

Клинико-рентгенологические особенности ГКЛ

Как уже сказано выше, гистиоцитоз из клеток Лангерганса – патология редкая. Частота ее составляет в среднем 5 на 1 млн жителей ежегодно. Так, в США ежегодно регистрируется до 1200 новых случаев заболевания. В группе легочных диссеминаций частота ГКЛ – всего лишь около 3%. В клинике пульмонологии СПб ГМУ им. И.П.Павлова наблюдалось более 2000 больных с интерстициальными заболеваниями легких. При этом частота ГКЛ составила 5,6% [4].

У мужчин ГКЛ встречается в 3 раза чаще, чем у женщин, а по нашим данным эти различия еще больше и достигают десятикратного размера. Большинство больных ГКЛ относятся к возрастной группе 30-40 лет [21].

Особенности клинического течения ГКЛ позволили выделить 2 варианта этого заболевания: подострый и хронический. Первый характеризуется относительно ранним возникновением жалоб, таких как повышение температуры тела, слабость, похудание, одышка, кашель, боли в груди, и отличается быстрым нарастанием клинической симптоматики. Этот вариант встречается, как правило, в раннем детском возрасте. Хронический вариант ГКЛ легких развивается после длительного бессимптомного периода. В этом случае наблюдается медленное прогрессирование одышки, скудость субъективной и объективной симптоматики, в то время как рентгенологическая картина и функциональные показатели изменяются незначительно [29]. При рентгенологическом исследовании на ранней стадии заболевания в легочной ткани обнаруживаются мелкие узелки с нечеткими контурами, а по мере прогрессирования появляются кистозные образования различной величины и крупноячеистая картина легочного рисунка. В конце концов, формируются тонкостенные кистозно-буллезные просветления, что указывает на переход болезни в стадию «сотового легкого». Динамика этих рентгенологических изменений особенно четко прослеживается при компьютерной томографии высокого разрешения, которая в последние годы приобретает основное значение в диагностике ГКЛ.

Анатомические и гистотопографические особенности морфологических изменений при ГКЛ

Сопоставление клинико-рентгенологических данных, прослеженных в динамике, с патологоанатомическими находками на вскрытии подтвердило, что при ГКЛ в конечном итоге развивается характерная картина «сотового легкого» с обилием мелких кист и фиброзных рубчиков. Наиболее значительные и распространенные изменения обнаруживаются при этом в верхних долях.

Более ранние изменения выявляются при макроскопическом исследовании *биоптатов* легких. На поверхности разреза (особенно после предварительного надавливания на нее для удаления секрета из бронхов) в гиперемированной легочной паренхиме хорошо заметны округлые и овальные неясно очерченные пятнышки желтовато-серого цвета величиной с просыное зерно, местами как будто делящиеся пополам или на 2-3 части. Если рассматривать эти пятнышки с помощью лупы, то в середине каждого из них можно заметить центральную полость, соответствующую суженному просвету бронхиолы. Кроме того, на разрезе определяются и более крупные четко очерченные плотные сероватобелые рубчики округлой или звездчатой формы диаметром до 1 см. Изредка встречаются и еще более крупные рубцовые образования, диаметр которых достигает 2 см. Они окружены эмфизематозно измененной легочной паренхимой, а в центре их также бывают видны просветы бронхиол. *Микроскопические изменения*

Наиболее ранние морфологические изменения при ГКЛ сосредотачиваются в центральных отделах легочных долек. В биоптатах обнаруживаются инфильтраты, представляющие собой очаговые скопления гистиоцитов и эозинофильных гранулоцитов с примесью других клеток, таких как нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты, альвеолярные макрофаги (рис. 1а).

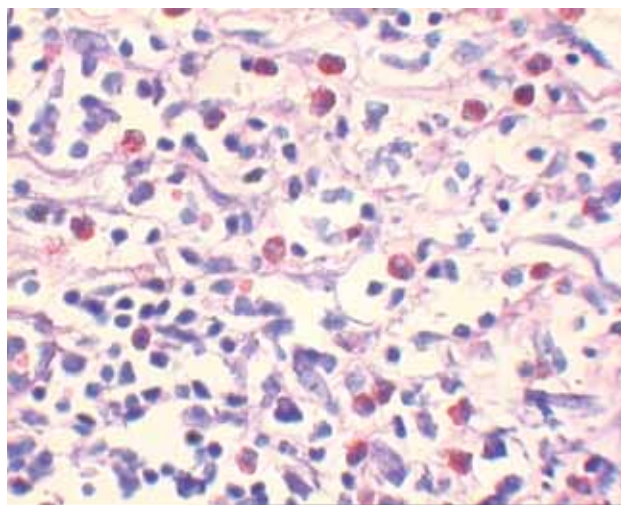


Рис 1а ГКЛ. Очаговое скопление гистиоцитов и эозинофильных гранулоцитов

Эти инфильтраты сосредоточены вокруг бронхиол и альвеолярных ходов, в самих стенках бронхиол и в межуточной ткани. При этом инфильтрат глубоко внедряется в стенку бронхиолы, доходя до самой эпителиальной выстилки, а отдельные клетки его нередко встречаются как среди эпителиоцитов, так и непосредственно под ними в подслизистой оболочке.

В периферических отделах легочной доли инфильтрат не только захватывает всю перибронхиальную клетчатку, но и распространяется на перегородки близлежащих альвеол, рассеиваясь в них. Межальвеолярные перегородки утолщаются вследствие инфильтрации и отека. Инфильтрат нередко бывает столь обилён, что волокнистые структуры перибронхиальной клетчатки, теряясь в нём, становятся незаметными и как будто пропадают. Это касается эластических волокон и гладкомышечных клеток бронхов, которые в норме кольцевидно окружают их вплоть до респираторных ветвей; в толще инфильтрата они сильно расслаиваются, причем местами, а иногда и во всем перибронхиальном пространстве становятся неразличимыми. Так как в интерстициальной ткани легкого бронхиальные ветви идут всегда рядом с сосудистыми, наружная оболочка сосудов, обращенная к бронху, обычно также вовлекается в процесс. Иногда и вокруг всего сосуда образуется плотное кольцо инфильтрата.

Именно за счет микроскопических особенностей таких перибронхиальных инфильтрационных муфт, как бы артефициально утолщающих стенки бронхиол, они становятся столь заметными макроскопически в виде выше описанных пятнышек.

Соотношение клеточных элементов и, прежде всего, гистиоцитов и эозинофилов, в соседних очагах, расположенных как в непосредственной близости, так и на отдалении друг от друга, не отличается постоянством. В одних очагах обнаруживается явное преобладание гистиоцитов, в других же число их незначительно, а подавляющую часть инфильтрата составляют эозинофилы. Очень обильное скопление последних рассматривается как «эозинофильный абсцесс» [41]. Таким же непостоянным является соотношение гистиоцитов и эозинофилов в биоптатах, полученных у разных больных.

В легочной ткани, непосредственно окружающей очаги с пролиферацией гистиоцитов, просветы альвеол порою заполнены альвеолярными макрофагами. Когда их число значительно, возникает большое сходство ГКЛ с другой патологией легких, а именно с десквамативной интерстициальной пневмонией. Сходство усиливается, помимо этого, и за счет того, что при десквамативной интерстициальной пневмонии

рядом с очаговыми скоплениями гистиоцитов часто видны типичные «бронхиолиты курильщиков». Все это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике ГКЛ.

В некоторых скоплениях число гистиоцитов столь велико, что возникает иллюзия опухолевой пролиферации. К тому же обнаруживаются митозы во многих клетках и клеточная инфильтрация стенки сосудов, что еще более усиливает это сходство. Сосредоточенность пролиферирующих гистиоцитов вокруг бронхиол и альвеолярных ходов заметна лишь до той известной поры, куда они остаются очень мелкими. Для более крупных скоплений, представляющих собой конгломераты мелких и окруженных эмфизематозно расширенными альвеолами, такая особенность уже не характерна; лишь изредка просветы бронхиол сохраняются и в центральных отделах конгломератов.

Сопоставление микроскопических изменений, найденных в биоптатах у больных с различной продолжительностью заболевания, показывает, что микроскопические изменения представляют собой своеобразную мозаику с чередованием более свежих (инфильтративных) и более старых (рубцовых) изменений в соседних полях зрения одного и того же препарата. Так, легко видеть рядом расположенные очаги с активной пролиферацией гистиоцитов, сосредоточенные вокруг расширенных бронхиол и альвеолярных ходов, а вблизи от них — фиброзные рубцы звездчатой формы, где гистиоцитов совсем уже нет. Стало быть, в динамике развития ГКЛ, как и любой другой хронической патологии, чередуются периоды стабилизации и обострения. При прогрессировании ГКЛ в легких развивается разрастание соединительнотканых волокон в просвете альвеол в сочетании с распадом эластических волокон в межальвеолярных перегородках, столь характерное для организации внутриальвеолярного и внутрибронхиального инфильтрата. Это прослеживается как на светооптическом, так и на ультраструктурном уровне, будучи основой всей перестройки легочной паренхимы при ГКЛ и завершаясь типичным интерстициальным фиброзом.

На поздних стадиях заболевания мозаичность микроскопических изменений в виде чередования свежих и зрелых изменений утрачивается. В легких определяется гораздо более однотипная картина — почти одни лишь участки фиброза звездчатой или округлой формы, иногда расположенные в центрах долек. Здесь же имеются макрофаги с пигментами и пучки гладкомышечных клеток, строго ориентированные в определенном направлении в каждом пучке. Иными словами, на поздних стадиях ГКЛ в некоторых

случаях развивается мускульный цирроз (cirrhosis muscularis) [1].

По гистогенезу и гистотопографии это общий, лишенный специфических черт тип формирования склеротических изменений в легких [1, 3, 12]. Он сочетается с постпневмоническим остаточным склерозом межуточной ткани по периферии инфильтрата. Такие склеротические изменения предшествуют развитию распространенного резко выраженного интерстициального фиброза с утолщением и огрубением междольковых, межацинных, межпротоковых и межалвеолярных септ, характерных для «сотового легкого». «Соты», или кисты могут быть очень велики, и при таком условии они соответствуют тем кистозным образованиям, которые определяются на рентгенограммах легких. У курильщиков все эти изменения сочетаются с явлениями бронхиолита, бронхита и эмфиземы.

Такова микроскопическая подоплека той перестройки легочной паренхимы, которая видна ad oculos и подтверждается на рентгенограммах.

Цитологические особенности клеток Лангерганса на световом и ультраструктурном уровне

Клетки Лангерганса относятся к популяции дендритных клеток, в которую включаются еще 2 разновидности – дендритные ретикулярные клетки и интердигитирующие ретикулярные клетки [31]. В норме дендритные клетки играют существенную роль в формировании микроокружения кроветворных клеток костного мозга и лимфоидной ткани тимуса, как было установлено А.Я. Фриденштейном и Е.А. Лурия [13]. Будучи антигенпрезентирующими клетками, они считаются наиболее важным фактором, регулирующим как количество и качественный состав лимфоидной популяции, так и функциональную активность лимфоцитов.

Клетки Лангерганса и другие дендритные клетки суть гистиоциты, родоначальником которых служит коммитированная стволовая клетка костного мозга с высоким пролиферативным потенциалом. В процессе ее созревания формируются монобласты и промоноциты, являющиеся уже непосредственными предшественниками гистиоцитов, которые из костного мозга широко распространяются по тканям.

При ГКЛ клетки Лангерганса сохраняют все свои видовые цитологические особенности (рис.16). Они невелики по размерам, имеют овальную, неправильно овальную, угловатую или звездчатую форму. Их ядра отличаются полиморфизмом, будучи то округлыми или овальными, то «складчатыми» или «расщепленными», когда при вращении микровинта микроскопа становится заметной неровность контура ядерной оболочки. Встречаются бобовидные ядра с продольным желобком, придающим ядру вид

кофейного зерна. Гетерохроматин ядер мелкоглыбчатый или тонкораспыленный. В некоторых ядрах определяются небольшие базофильные ядрышки.

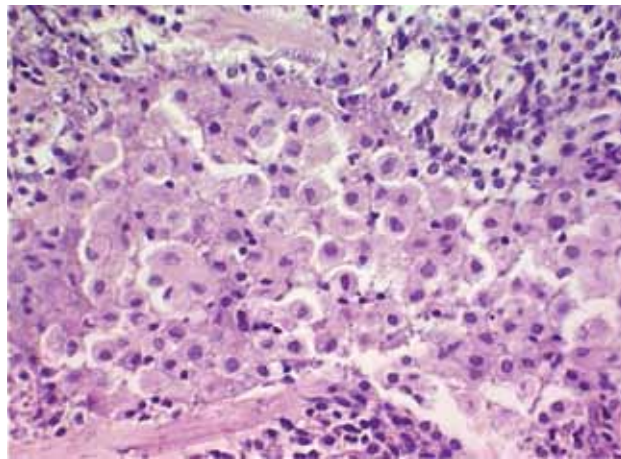


Рис 16 ГКЛ. Клетки Лангерганса в инфильтрате

От тела клетки отходит большое число отростков самой разной длины и формы, которые вскоре начинают обильно ветвиться дихотомически или неправильным образом, что дает возможность видеть в клетке Лангерганса некоторое подобие нейрона с его многочисленными причудливо ветвящимися дендритами. Отростки отходят от клеточного тела широким коническим основанием, а в дистальном направлении быстро суживаются, так что получается картина дерева с сильно разветвленной кроной, откуда и пошло название – дендритные клетки.

При электронномикроскопическом исследовании обнаруживается, что большая часть объема цитоплазмы клетки Лангерганса занята ядром округлой или неправильной формы, вокруг которого цитоплазма располагается в виде узкого ободка. В цитоплазме есть хорошо развитая зернистая эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, митохондрии, небольшое число лизосом и фибриллярных структур.

Имеются также своеобразные органеллы, открытые в 1961 г М.С.Бирбек и соавт. [18] и носящие его имя (иначе их называют Х-гранулами). Они рассеяны диффузно по всей цитоплазме или располагаются в ней отдельными группами и представляют собой палочковидные или в форме теннисной ракетки тельца длиной 420-450 ангстрем, ограниченные тонкой трехслойной мембраной, к которой изнутри примыкает мелкозернистый слой. В середине «рукоятки ракетки» имеется пластинка зернистого строения с поперечной исчерченностью. При гистохимическом исследовании в гранулах Бирбека выявлены фосфатазы — кислая и щелочная, альфа-D-маннозидаза, бета-глюкозидаза и неспецифическая эстераза. Обнаруживается также

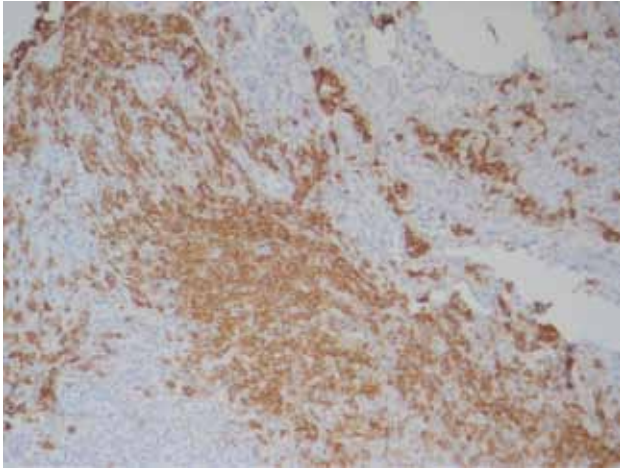


Рис 2а ГКЛ Экспрессия антигена CD1a. Иммуногистохимическое исследование.

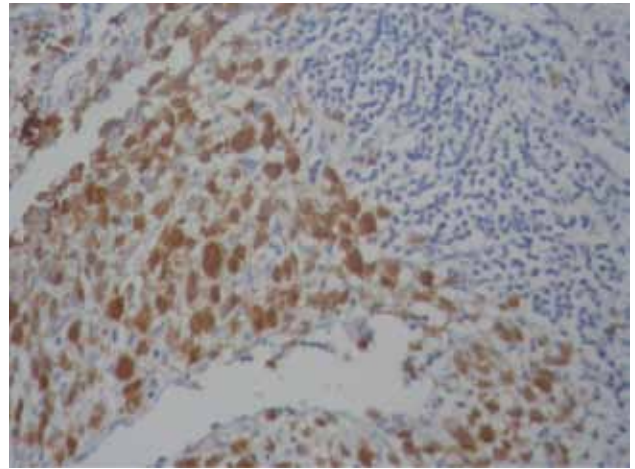


Рис 2б ГКЛ. Экспрессия протеина S-100. Иммуногистохимическое исследование.

протеин S-100. В других клетках, помимо клеток Лангерганса, гранулы Бирбека до сих пор не определялись.

Иммуногистохимическая идентификация клеток Лангерганса

Для наиболее надежного выявления этих клеток (соотв. дендритных клеток) широкое использование находит в настоящее время иммуногистохимический метод [9]. Маркерами служат такие антигены, как протеин S-100, CD1a (рис. 2), лангерин (CD207), HLA-DR, CD4 и CD23, фасцин [6, 33, 34, 40]. В ряде случаев возможно выявление антигенов CD45 и CD68 (антитела KP-1). Антиген CD1a имеет структурное сходство с молекулами основного комплекса гистосовместимости. Это один из 5 членов группы CD1-антигенов. Клетки Лангерганса, экспрессирующие CD1a, представляют лимфоцитам липид-содержащие антигены, в том числе гликолипиды.

Лангерин является представителем группы лектинов С-типа. Он экспрессируется не только клетками Лангерганса, но и другими дендритными клетками, например, в тимусе и в перифолликулярных зонах лимфатических узлов. Учитывая это обстоятельство, ряд авторов считают, что предшественниками клеток Лангерганса при ГКЛ являются как эпидермальные клетки Лангерганса, так и дендритные клетки дермы и лимфоидной ткани, экспрессирующие лангерин [21,22]. Вместе с тем патологические клетки при ГКЛ суть не что иное, как незрелые формы клеток Лангерганса, сошедшие с пути дифференцировки [15].

Для полноценной идентификации клеток Лангерганса необходимо исследовать одновременно оба маркера – и CD1a, и лангерин, поскольку некоторые дендритные клетки экспрессируют оба маркера сразу, тогда как другие – поодиночке: либо CD1a, либо лангерин. В зависимости от степени зрелости они имеют

различный вид. Так, менее зрелые клетки напоминают моноциты с обширной цитоплазмой и крупным овальным ядром; цитоплазматические отростки этих клеток короткие, недоразвитые. Более зрелые клетки с большим количеством длинных извитых отростков выглядят точно так же, как обычные дендритные клетки. В ряде случаев клетки Лангерганса экспрессируют такие антигены макрофагов, как CD14 и CD68. Тем самым они в известной мере сближаются друг с другом, по крайней мере, в иммунофенотипическом отношении. Сохраняя в целом иммунофенотип дендритных клеток, клетки Лангерганса при ГКЛ отличаются от них в некотором отношении. Так, они имеют рецепторы к интерлейкину-6, TNF- α и гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору. От клеток Лангерганса кожи они отличаются экспрессией рецепторов к гамма-интерферону и к интерлейкину-2.

Место гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса в нозологии

Систематическое положение ГКЛ в патологии человека является в настоящее время все еще не вполне определенным. Как и в иных аналогичных ситуациях, это обусловлено, скорее всего, тем, что неизвестна его этиология, а патогенез выяснен лишь в самых общих чертах. По мнению А.И. Струкова и О.Я. Кауфмана [11], речь идет об одной из гранулематозных болезней с характерной пролиферацией гистиоцитов, т. е. о воспалительном процессе. В руководстве «Интерстициальные болезни легких» [5] ГКЛ описывается в главе «Редкие варианты интерстициальных болезней легких» наряду с лимфангиолейомиоматозом, легочным альвеолярным протеинозом и др. В зарубежных руководствах по пульмонологии ГКЛ рассматривается в качестве самостоятельной нозологической формы среди заболеваний неизвестной этиологии наряду с саркоидозом [35,38,41]. При такой расстановке

вопрос о биологической сущности патологического процесса при ГКЛ обходится стороной.

Согласно рекомендациям рабочей группы «Гистиоцитарного общества» [36], ГКЛ относится к одному из классов гистиоцитарного синдрома. В последней редакции классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (WHO, 2008) болезнь определяется как неопластическая пролиферация клеток Лангерганса, и ее рекомендовано относить к гемобластомам.

Дифференциальная диагностика ГКЛ

Исключительно важная роль в диагностике ГКЛ принадлежит морфологическому исследованию. Оно позволяет дать объективную характеристику структурных изменений легких уже на ранних стадиях заболевания, поскольку хорошо известно, что морфологические изменения значительно опережают клинические проявления той или иной патологии.

Материалом для дифференциальной диагностики ГКЛ обычно служат гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Это биоптаты легкого, полученные при трансторакальной биопсии, фиксированные в 10% формалине и залитые в парафин. Хотя, по некоторым данным, диагностическая значимость трансбронхиальной биопсии достигает до 40%, более правдоподобными являются оценки несравненно более скромные, а именно 10-20%. С привлечением компьютерной томографии вероятность получить диагностически решающие данные о сущности легочной диссеминации увеличивается.

Менее подходят гистологические препараты, полученные при трансбронхиальной биопсии и окрашенные таким же образом, а также мазки из бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, служащие материалом для цитологического исследования. Здесь оно, как и всегда, играет вспомогательную роль в диагностике. Ограниченные возможности цитологического исследования становятся понятными, если учесть, что патологический процесс при ГКЛ носит главным образом перибронхиальный характер и вероятность получить диагностически существенный клеточный материал с клетками Лангерганса невелика.

Наличие ГКЛ может быть заподозрено по клинко-рентгенологическим данным еще до биопсии. В таких случаях к диагностике можно привлечь цитологическое исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (в сочетании с трансбронхиальной биопсией или же без нее). Диагностически значимые клетки Лангерганса в небольшом количестве (до 3,5%) могут обнаруживаться у здоровых людей и курильщиков. Коль скоро относительное число этих клеток в мазках достигает 5% и более, диагноз ГКЛ становится высоко вероятным.

Как следует из вышеизложенного, ГКЛ отличается вполне характерными клинко-рентгенологическими и морфологическими особенностями. Вместе с тем есть несколько нозологических форм, отличных от ГКЛ принципиально, но имеющих некоторое сходство с ним, хотя бы в отдельных деталях. Основными критериями, которыми принято руководствоваться при проведении дифференциальной диагностики в таких случаях, являются:

1. Гистотопографические ориентиры – локализация микроскопических изменений при ГКЛ в центральных отделах долек, перибронхиоларно.
2. Характер очаговых микроскопических изменений – наличие при ГКЛ либо клеточной пролиферации, либо рубцевания, а чаще всего их сочетания.
3. Цитологическая специфика клеточных скоплений — присутствие при ГКЛ дендритных клеток с характерным иммуногистохимическим фенотипом клеток Лангерганса. В случае развития склеротических изменений последние следует искать по периферии этих скоплений.

Первые два критерия решают дело уже на обычных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и по ван Гизону при малом увеличении микроскопа. Выявление клеток Лангерганса и тем самым привлечение третьего критерия играет не менее важную роль. Коль скоро ни одной клетки Лангерганса не обнаружено, наличие в центральном отделе дольки пролиферативных узелков (состоящих из эозинофилов, лимфоидных элементов, макрофагов и гистиоцитов) или звездчатых рубчиков не следует считать ни необходимым, ни достаточным критерием диагностики ГКЛ.

Еще одним важным моментом служит то, что диагностика ГКЛ должна быть комплексной. Когда патологоанатом останавливается перед непреодолимым барьером, который ему ставит слишком ранняя или, наоборот, поздняя стадия патологического процесса, с наличием исключительно склеротических изменений, следует обращаться к собственно клиническим и рентгенологическим данным, в том числе к компьютерной томографии высокого разрешения. В настоящее время считается, что точность результатов, полученных этим методом, мало уступает точности результатов гистологического исследования [5].

ГКЛ приходится дифференцировать, прежде всего, с воспалительными (гранулематозными) процессами и опухолями. При этом следует пользоваться теми общими соображениями, которые были сформулированы А.И. Струковым и О.Я. Кауфманом [11].

Изучение начинается с макроскопического исследования. Оно дает возможность оценить размеры и топографию очагов, а также их распространенность. При гистологическом исследовании желательны определить стадию процесса (гранулема молодая, зрелая, находящаяся в стадии некроза или склерозирования). Важно, кроме того, получить представление о васкуляризации гранулемы и об общем состоянии кровеносных и лимфатических сосудов вокруг нее. Нельзя обойтись и без использования моноспецифических сывороток к поверхностным антигенам лимфоцитов, макрофагов и эпителиоидных клеток, т.е. иммуногистохимического исследования. В конкретных случаях ГКЛ дифференцируется с такой патологией легких, как неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, эозинофильная пневмония и эозинофильный плеврит, эмфизема, лимфангиолейомиоматоз, воспалительная миофибробластная опухоль [38].

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. Вып.3. Органы дыхания.- М.: Медгиз. — 1947.
- Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Дембо Е.М. и др. Гистиоцитоз Х легких из клеток Лангерганса // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 68-72.
- Есипова И.К. Патологическая анатомия легких. — М., Медицина. — 1976.
- Илькович М.М., Кокосов А.Н. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. — СПб.: Нордмедиздат. — 2005.
- Интерстициальные болезни легких / Под ред. Н.А.Мухина. — М.: Литтерра. — 2007.
- Леенман Е.Е., Мухина М.С., Гиршович М.М. и др. Место дендритных клеток в микроокружении при лимфоме Ходжкина //Арх. пат. — 2010. — Вып. 2. — С. 3-7.
- Маркусевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса. Дисс....канд. мед. наук. СПб. — 2008. — 132 с.
- Махонова Л.А., Пичугина Л.Ю. Гистиоцитарные пролиферативные заболевания у детей // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 110-114.
- Рыбакова М.Г., Двораковская И.В., Байков В.В., Маркусевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза из клеток Лангерганса в легких // Арх. пат. — 2008. — Вып. 4. — С. 3-5.
- Сесь Т.П., Орлова Г.П., Булычева А.Г. и др. Показатели иммунореактивности у больных гистиоцитозом Х // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С. 42-49.
- Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. — М.: Медицина. — 1989.
- Струков А.И., Кодолова И.М. Хронические неспецифические заболевания легких. — М.: Медицина. — 1970.
- Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. — М.: Медицина. — 1980.
- Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. — М.: Изд. АН СССР. — 1948.
- Allen C.E., Li L., Peters T.L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells //J Immunol. — 2010. — Vol. 184. — P. 4557-4567.
- Anderson B.U., Tani E., Anderson U. et al. Tumor necrosis factor, interleukin 11, and leukemia inhibitory factor produced by Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis //J Pediatr Hematol Oncol. — 2004. — Vol. 26. — P. 706-711.
- Atkinson B.F., Pietra G.G. Eosinophilic granuloma and related disorders. / Fishman A.P. (Ed.). Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill Book Company. NY-Toronto. — 1980. — P. 969-974.
- Birbeck M.S., Breathnach A.D., Everall J.D. An electron microscopic study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo // J Invest Dermatol. — 1961. — Vol. 37. — P. 51-64.
- Coury F., Annels N., Rivollier A. et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion // Nat Med. — 2008. — Vol. 14. — P.81-87.
- Csire M., Mikala G., Jako J. et al. Persistent long-term human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in a patient with Langerhans cell histiocytosis //Pathol Oncol Res.- 2007.- Vol.13.- P.157-160.
- Egeler R.M., Favara B.E., van Meurs V. et al. Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment // Blood. — 1999. — Vol. 94. — P. 4195-4201.
- Egeler R.M., van Halteren A.G., Hogendoorn H.C. et al. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage // Immunol Rev. — 2010. — Vol. 234. — P. 213-232.
- Geissman F., Lepelletier Y., Freytag S. et al. Differentiation of Langerhans cell in Langerhans cell histiocytosis // Blood. — 2001. — Vol. 97. — P.1241-1248.
- Gotz G., Fichter J. Langerhans cell histiocytosis in 58 adults // Eur J Med Res. — 2004. — Vol. 9. — P. 510-514.
- Howarth D.M., Cilchrist G.S., Mullan B.P. et al. Langerhans' cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome//Cancer (Philad). — 1999. — Vol. 85. — P. 2278-2290.
- Kannourakis G., Abbas A. The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis // Brit J Cancer. Suppl. Sep 1994. — Vol. 23. — S. 37-40.
- Kawakubo Y., Kishimoto H., Sato Y. et al. Human cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis // Virchows Arch. — 1999. — Vol. 434. — P. 109-115.
- Lieberman P.Y., Jones C.R., Steinman R.M. et al. Langerhans' cell (eosinophilic) granulomatosis; a clinicopathologic study encompassing 50 years // Am J Surg Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 519-552.
- Lin M.W., Chang Y.L., Lee Y.C. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis // Lung. — 2009. — Vol. 187. — P. 261-262.
- McClain K.L., Gonzales J.M., Jonkers R. et al. Need for a cooperative study: pulmonary Langerhans' cell

- histiocytosis and its management in adults // *Med Pediatr Oncol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 35-39.
31. Merad M., Ginhoux F., Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells // *Nat Rev Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 935-947.
 32. Neselof C., Bosset F. From histiocytosis X to Langerhans' cell histiocytosis // *Int J Surg Pathol.* — 2001. — Vol. 9. — P. 137-146.
 33. Nicholson H.N., Lukens J.N. Langerhans' cell histiocytosis // Lee G.R. (Eds.). *Winthrobe's Clinical Hematology.* 10th ed. Baltimore. Williams and Wilkins. — 1999. — P. 1916-1926.
 34. Pincus G.S., Lones M.A. Langerhans' cell histiocytosis immunohistochemical expression of fascin, a dendritic cell marker // *Am J Clin Pathol.* 2002. — Vol. 118. — P. 335-343.
 35. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosby Edinburgh-L. — NY. — 2004.
 36. Satter E.K., High W.A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society // *Pediatr Dermatol.* — 2008. — Vol. 25. — P. 291-295.
 37. Soler P., Kambouchner K.K., Valeyre D. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) // *Ann. Rev. Med.* 1992. — Vol. 43. — P. 105-115.
 38. Spencer's Pathology of the Lung. 5th ed. H.S.Hasleton (Ed.). McGraw-Hill. -1996.
 39. Strenger V., Urban C. Chromosomal integration of the HHV-6 genome as a possible cause of persistent HHV-6 infection in a patient with Langerhans cell histiocytosis // *Pathol Oncol Res.* — 2010. — Vol. 16. — P. 125-126.
 40. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55. — P. 405-416.
 41. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of non-tumor pathology. 1st series. Fascicle 2. Publ. by the American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology. Washington.-2002.
 42. Travis W.D., Borok Z., Roum J.H. et al. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases // *Am J Surg Pathol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 971-986.
 43. Yousem S.A., Colby T.V., Chen Y.Y. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Am J Surg Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 630-636.
 44. Yu R.C., Chu C., Buluwela L. et al. Clonal proliferation of Langerhans' cells in Langerhans' cell histiocytosis // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P.7677-7768.
 45. Willman C.L., Busque L., Griffith D.D. et al. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) — a clonal proliferative disease // *N Engl J Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 154-160.
 46. Zander D.S. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // Zander D.S., Farver C.F. *Pulmonary Pathology.* Churchill Livingstone Inc. — NY. — 2008. — P. 496-501.

B.M. Ariel^{1,2}, I.V. Dvorakovskaya^{1,3}, M.G. Rybakova³, E.V. Markusevich³

Pulmonary histiocytosis from Langerhans cells as the problem of clinical morphology

1City Mortem Bureau

2Research Institute of Phthisiopulmonology

3I.P.Pavlov State Medical University
St. Petersburg

There are discussed modern views on one of the most difficult diagnosed forms of pulmonary dissemination. They relate to the dynamics of granulomatous changes in the lung tissue at the cellular and subcellular level as well as a characteristic of the immunophenotype of Langerhans cells. At present the frequency of this disease increases, which improves the responsibility for the timely diagnosis based on performing explicit clinical and morphological studies.

Key words: histiocytosis, granulomatous inflammation, granulomatous diseases, Langerhans cell, differential diagnosis

Поступила в редакцию 27.01.2014