

И.В. Лискина

Современные представления о патогенезе и морфогенезе пульмонального Лангергансклеточного гистиоцитоза взрослых

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: *пульмональный гистиоцитоз из клеток Лангерганса, патогенез, морфогенез.*

Представлены подробные современные сведения о патогенетических механизмах развития пульмонального Лангергансклеточного гистиоцитоза взрослых как изолированного не неопластического процесса, во многих моментах развития проявляющегося как неконтролируемый атипичный иммунный ответ на ряд не полностью уточненных по природе антигенов. Детально описан морфогенез патологии, все стадии развития заболевания, с акцентом на диагностические морфологические признаки. Приведены микрофотографии, характерные для диагностических биопсий.

Сучасні уявлення про патогенез та морфогенез пульмонального Лангергансклітинного гістіоцитозу дорослих

I.V. Liskina

Наведено ґрунтовні сучасні відомості про патогенетичні механізми розвитку пульмонального Лангергансклітинного гістіоцитозу дорослих як ізольованого не неопластичного процесу, що в багатьох моментах розвитку є неконтрольованим атипичним імунним відгуком на низку не повністю уточнених за природою антигенів. Детально описано морфогенез патології, усі стадії розвитку захворювання з акцентом на діагностичні морфологічні ознаки. Наведено мікрофотографії, характерні для діагностичних біопсій.

Ключові слова: *пульмональний гістіоцитоз з клітин Лангерганса, патогенез, морфогенез.***Патологія.** – 2012. – №2 (25). – С. 62–69

Modern concepts of pathogenesis and morphogenesis of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis of adults

I.V. Liskina

The article presents detailed information about modern pathogenetic mechanisms of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis of adults, as an isolated no neoplastic process, which in many moments of its development is uncontrolled abnormal immune response to a number of antigens not fully qualified by nature. Morphogenesis of pathology is described in details, as well as all stages of the disease, with emphasis on diagnostic morphological signs. Characteristic diagnostic biopsy microphotographs are presented.

Key words: *pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, pathogenesis, morphogenesis.***Pathologia.** 2012; №2 (25): 62–69

Различным вопросам возникновения, развития, диагностики и лечения такой патологии, как гистиоцитоз Х с различными формами его клинических проявлений, посвящено немало исследований зарубежных и отечественных авторов.

Цель работы

Дать подробное описание современных данных о патогенетических механизмах развития Лангергансклеточного гистиоцитоза взрослых.

Изучение специализированной литературы последних лет показало, что преобладающее количество современных исследований по фундаментальным проблемам этого заболевания выполняется за рубежом. Среди русскоязычных публикаций только единичные работы затрагивают вопросы патогенеза и морфогенеза этого до сих пор недостаточно изученного в этиопатогенетическом отношении заболевания. В частности, в работах М.Г. Рыбаковой, Е.Д. Бешлиевой и соавт. [2,4] отмечается, что «вопросы этиологии и патогенеза гистиоцитоза из клеток Лангерганса остаются спорными». Авторы, тем не менее, указывают, что болезнь чаще рассматривается как неопластическая пролиферация клеток Лангерганса (КЛ), хотя полностью не опровергнутыми остаются воспалительная и иммунопатологическая теории развития

данной патологии. Упоминание об изолированном поражении отдельных органов, в частности, легких и костей, наряду с распространенным гистиоцитозом, не рассматривается в контексте возможных существенных отличий в этиологии и патогенезе разных его форм [1,3,4]. Не акцентируя внимание на возможных принципиальных различиях возникновения и развития различных форм гистиоцитозов, ряд исследований посвящен морфологии отдельных клеточных элементов при изолированных поражениях тех или иных органов [2,3], опять же, без учета разных стадий данного заболевания. Достаточно часто авторы используют устаревшую классификацию гистиоцитозов, согласно которой различают острые формы, первично-хронические и очаговые [4]. И.Э. Степанян [5] предпочитает разделение на лангергансклеточные гистиоцитозы (в случаях пролиферации дендритических клеток) и нелангергансклеточные гистиоцитозы (в случаях пролиферации фагоцитирующих гистиоцитов), уточняя, что универсальной классификации гистиоцитозов не существует. Однако автор ссылается на достаточно устаревшие представления о развитии этих заболеваний [16]. Указанные факты свидетельствуют о необходимости уточнения современных представлений как об этиологии и патогенезе гистиоцитоза из КЛ, так и его общепринятой международной классификации.

Упрощенная классификация Лангергансклеточного гистиоцитоза взрослых (цит. по [28])*

Вовлечение одного органа	Легкие (изолированно встречается в >85% от всех случаев с вовлечением легких)
	Кости
	Кожа
	Гипофиз
	Лимфатические узлы
	Другие места локализации: щитовидная железа, печень, селезенка, мозг
Мультиорганное заболевание	Мультиорганное заболевание с вовлечением легких (в 5–15% от всех случаев с вовлечением легких)
	Мультиорганное заболевание без вовлечения легких
	Мультиорганное гистиоцитарное поражение

Примечания: * ранее используемые термины: эозинофильная гранулема (при ЛКГ с поражением только одного органа), болезнь Леттерера-Сиве (агрессивная системная форма данной патологии, редко встречающаяся у взрослых) и болезнь Хэнда-Шюллера-Крисчена (при наличии триады – экзофтальма, несахарного диабета и поражения костей, редко встречающаяся у взрослых).

Легочный гистиоцитоз из КЛ является частной формой из группы заболеваний, обусловленных клональной пролиферацией и инфильтрацией органов клетками Лангерганса [10,26,28,38] и, как правило, встречается у взрослых людей молодого возраста, преимущественно в 20–40 лет. Известно, что многие органы и/или системы организма человека могут быть вовлечены в развитие Лангергансклеточного гистиоцитоза (ЛКГ): легкие, кости, кожа, гипофиз, печень, лимфатические узлы, щитовидная железа, тогда как в норме обычные КЛ обнаруживаются только в коже, лимфатических узлах, тимусе и легких [10]. Вовлечение легких может быть изолированной патологией или же проявляться как часть мультиорганной патологии (*табл. 1*). Собственно термин «легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (синоним – пульмональный Лангергансклеточный гистиоцитоз, ПЛКГ) в настоящее время используется для определения заболевания взрослых, для которого характерно изолированное поражение легких [23,28,29].

Локализованные формы ЛКГ ранее рассматривали как эозинофильную гранулему, тогда как многосистемные (полиорганные) варианты заболевания известны как системный гистиоцитоз Х, болезнь Леттерера-Сиве и болезнь Хэнда-Шюллера-Крисчена. Во избежание недоразумений, Обществом по изучению гистиоцитоза предложена выше представленная классификация (*табл. 1*), основанная на уточнении количества вовлеченных в поражение органов и систем организма [11]. Все эти заболевания в целом обозначаются как ЛКГ, употреблять более ранние термины не рекомендуется.

Ключевым признаком всех поражений, входящих в группу ЛКГ любой локализации, является инфильтрация вовлеченных органов клетками Лангерганса [12,22] – CD1a-положительными гистиоцитами дендритной линии, являющимися производными CD34-положительных миеломоноцитарных стволовых клеток костного мозга и формирующимися в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – GM-CSF [7,20,22,38]. Известно, что дендритные клетки (ДК) могут также формироваться из моноцитов крови

под воздействием GM-CSF и интерлейкина 4 (IL-4). Такие клетки-предшественники могут трансформироваться в КЛ в присутствии трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β), который имеет решающее значение в дифференциации КЛ [37]. Кроме того, в последние годы установлено, что плазматоидные ДК могут возникать из предшественников лимфоидных клеток в присутствии IL-3 и вне воздействия GM-CSF. В определенных условиях такие клетки могут дифференцироваться в КЛ-подобные клетки [17]. На сегодня точно не выяснено, какой точно тип клеток-предшественников ответственен за возникновение специфических КЛ при ЛКГ. Доказано, что КЛ играют роль в индуцировании первичных антиген-специфических иммунных реакций, имеют ключевое значение в иммунном ответе и обнаруживаются во многих тканях. Согласно данным одних авторов, эти ДК относятся к лейкоцитам, которые играют ключевую роль в иммунной защите легких. ПЛКГ, в отличие от системных ЛКГ, которые обычно наблюдаются в детском возрасте и относятся к клональным неопластическим заболеваниям, характеризуется неопластическими скоплениями реактивных клеток Лангерганса [7,20,38].

В норме дендритные клетки/клетки Лангерганса (ДК/КЛ) являются специализированными вспомогательными клетками, присутствующими во многих тканях организма человека. Доказано, что ДК/КЛ являются своеобразным мощным триггером антигенпредставляющих клеток (они сами являются антигенпредставляющими); в частности, в их присутствии наблюдают в 10–100 раз более выраженную пролиферацию лимфоцитов, чем в присутствии такого же количества макрофагов [38]. Но важно понимать, что в нормальных условиях ДК/КЛ не проявляют активности, необходимой для непосредственного полноценного ответа на антигены. Обычные тканевые ДК/КЛ являются «незрелыми» клетками [14], которые могут захватить, обработать и представить чужеродные антигены, но обладают слабой лимфоцито-стимулирующей активностью. Эти КЛ содержат гранулы Бирбека (которые могут воздействовать

на свойства антигенов), но не экспрессируют В7 ко-стимулирующие молекулы. При миграции в лимфоидные ткани КЛ «созревают» в лимфоцито-стимулирующие дендритные клетки, это превращение ассоциируется с потерей гранул Бирбека и появлением В7-молекул на поверхности клеток. Таким образом, эпителиальные КЛ являются стражами, распознающими антигены, против которых необходим иммунный ответ, но не обладают способностью к индукции местного иммунного ответа и поэтому являются важным связующим звеном между врожденным и адаптивным формами иммунной системы [20]. Такое временное и пространственное разделение проявления различной активности КЛ необходимо для обработки антигена и стимуляции лимфоцитов, что, как представляется, является важным механизмом, посредством которого устраняется нежелательный местный иммунный ответ против безобидных антигенов.

В ответ на различные стимулы (особенно на про-воспалительные сигналы в виде липополисахаридов, TNF- α и IL-1 β) КЛ мигрируют по афферентным лимфатическим сосудам в регионарные лимфоидные органы, где они являются стимуляторами антигенспецифических Т-клеток [6,43]. Эта миграция к вторичным лимфоидным органам решающая в индукции специфического иммунного ответа и определяется количественным соотношением хемокинов афферентных лимфатических протоков и участка внедрения антигена [9,18,24,31,33,45]. Как уже отмечено, во время миграции КЛ теряют гранулы Бирбека, а поверхность клеток модифицируется для экспрессии хемокинового рецептора от CCR6 в CCR7. В это время КЛ теряют способность к захвату антигенов и под влиянием дополнительных сигналов, в частности молекул межклеточного взаимодействия посредством CD40-CD40 лиганда, превращаются в зрелые ДК. Последние способны к секреции больших количеств IL-12 и к эффективной активации Т-лимфоцитов [28,41]. Таким образом, цитокины и мембранные сигналы на ДК определяют функциональное созревание этих клеток и обеспечивают иммунный ответ эффекторными Т-хелперами (Th) 1 типа или же обеспечивают иммуно-толерантность посредством активации Th2 лимфоцитов или регуляторных Т-лимфоцитов [12,13,36,41].

Клетки при ЛКГ и нормальные КЛ обладают очень сходным фенотипом их поверхности. Три поверхностных маркера (рецепторы к плацентарной кислой фосфатазе (ПКФ), к агглютинину арахиса (АА) и к γ -интерферону (IFN- γ R)) имеют принципиальное значение в определении различий между нормальными и реактивными КЛ [10]: последний маркер (IFN-R) отсутствует в нормальных клетках. Иммуногистохимия с АА демонстрирует весьма своеобразную его экспрессию КЛ при ЛКГ с интенсивным окрашиванием ядерной и клеточной мембран, тогда как нормальные КЛ не выявляют экспрессии к этому антигену или же проявляют диффузное однородное окрашивание цитоплазмы клетки; подобную для АА маркера реакцию окраски наблюдают и в случае использования ПКФ.

Так как КЛ при ЛКГ продуцируют множество различных цитокинов, то, вероятно, это явление обуславливает и некоторые клинические симптомы патологии [10,12].

Geissmann F. и соавт. [14] изучали особенности дифференцировки клеток Лангерганса при развитии разных форм гистиоцитозов, однако в это исследование не включена форма гистиоцитоза с изолированным поражением легких (ПЛКГ). КЛ при ЛКГ представляют собой популяцию нескольких клеточных клонов, и предполагается, что именно внутриклеточные нарушения в клетках этих клонов играют важную роль в патогенезе заболевания [10,37].

Сегодня продолжают интенсивные исследования причин возникновения и патогенеза пульмонального ЛКГ взрослых (ПЛКГ), поиск адекватного лечения и прогноза данной патологии, выяснение взаимосвязей этой формы заболевания с другими вариантами ЛКГ [20,28]. Можно считать точно установленными фактами, что развитие ПЛКГ представляет собой неконтролируемый иммунный ответ на неизвестный или неизвестные антигены. Собственно, все развитие ПЛКГ представляет собой атипичное проявление иммунной реакции [27].

Одним из важнейших невыясненных вопросов остается истинная природа ПЛКГ: является ли это заболевание истинно опухолевым или же это проявление своеобразной реактивно-воспалительной реакции ЛК и других клеток воспалительного ряда [12,44]. Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили установить, что если при ЛКГ с поражением костей КЛ имеют клональную природу, что свидетельствует в пользу опухолевой природы патологии, то при ПЛКГ эти клетки не являются следствием клональной пролиферации, а демонстрируют поликлональность [15]. Однако ранее полученные результаты подобных исследований других авторов несколько противоречат таким выводам [21], что требует дальнейшего изучения и уточнения.

По мнению McClain K.L. и др. [12,22], появление клеточных «клональных пролифератов» не всегда является сигналом злокачественного (опухолевого) процесса. В частности, клональная пролиферация Т-лимфоцитов в периферической крови здоровых лиц или у пациентов с лимфомами кожи обозначается как «клональность не уточненной значимости». То есть, патогенез ПЛКГ, возможно, отличается от такового при большинстве ЛКГ [23,27].

Согласно последним данным, ПЛКГ является интерстициальным заболеванием легких, возникающим преимущественно у взрослых курильщиков [8,32,44]. У таких лиц наблюдается увеличение общего количества Т-лимфоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4⁺Т-лимфоцитов – хелперов-индукторов и CD8⁺Т-лимфоцитов – супрессоров-киллеров) по сравнению с некурящими преимущественно за счет снижения числа Т-хелперов-индукторов, а последние способствуют В-клеточной пролиферации. Альвеолярные макрофаги курильщиков могут активиро-

ваться веществами, попадающими в легкие при курении, вызывая высвобождение факторов хемотаксиса. Последние, в свою очередь, приводят к увеличению количества моноцитов в периферической крови сосудов легких. Дым сигарет стимулирует нейроэндокринные клетки легких, что у некоторых курильщиков может приводить к гиперплазии нейроэндокринных клеток, что способствует усилению дифференциации моноцитов крови в клетки Лангерганса и ассоциируется со стимуляцией фибробластов бомбезин-подобными пептидами.

Стимуляция фибробластов, вероятно, связана с развитием массивного фиброза при ПЛКГ уже вскоре после развития самых ранних поражений [30]. Макрофагальный колониестимулирующий фактор и фактор роста тромбоцитов также могут иметь значение в инициации и развитии ПЛКГ. По фенотипу КЛ при ПЛКГ подобны зрелым дендритным клеткам, стимулирующим созревание лимфоцитов в лимфоидных органах, поэтому патогенез ПЛКГ может быть связан с патологическим иммунным ответом таких КЛ [7]. Доказана роль в развитии ПЛКГ IL-4, фактора некроза опухоли-альфа (TNF α), которые, как полагают исследователи, усиливают захват из кровеносного русла КЛ, их пролиферацию и/или выживаемость [20].

В норме пульмональные клетки Лангерганса практически представлены только среди бронхиального и бронхиолярного эпителия, а при ПЛКГ изначально гранулематозные поражения формируются именно бронхиолоцентрично, что свидетельствует в пользу значимости и собственно эпителиального микроокружения для аккумуляции КЛ при развитии заболевания. Известно, что эпителиальные клетки слизистой бронхов и бронхиол способны продуцировать ряд цитокинов, включая факторы, воздействующие на пролиферацию, выживаемость и дифференцировку КЛ, в частности, GM-CSF, TGF- β и хемокины (CC) [12,37,38]. Экспрессия E-кадгерина обоими типами клеток (как эпителиальными клетками бронхиол, так и КЛ) важна для клеточного взаимодействия в ранний период развития патологии. То есть, некоторые типы клеток, вероятно, играют крайне важную роль в осуществлении контроля за поведением КЛ. Например, непосредственная близость T-лимфоцитов и КЛ в клеточных скоплениях на ранней стадии поражения косвенно свидетельствует, что «цитокиновый шторм» является результатом аутокринной и паракринной амплификации межклеточных сигналов разных клеток [12]. Изменение свойств и характера продуцентов эпителиальных клеток под воздействием сигаретного дыма, безусловно, влияет на развитие ПЛКГ, но следует учитывать, что лишь у ничтожно малого количества курящих возникает эта болезнь [20]. То есть, возникновение патологии, очевидно, обусловлено целым рядом факторов, а не только указанными выше.

Исследования последних лет также показали, что очаговая аккумуляция в ткани легких КЛ представлена преимущественно дифференцированными моноцитами крови, а не собственно местной пролиферацией КЛ,

что является свидетельством не неопластического характера этой патологии [22,37]. Аккумуляция КЛ при ПЛКГ, по мнению ряда исследователей, обусловлена также повышенной резистентностью этих клеток к апоптозу и поликлональностью происхождения, тогда как индекс пролиферативной активности у них сопоставим с таковым у клеток бронхиального эпителия, что можно рассматривать как подтверждение не опухолевой трансформации происхождения КЛ, а скорее как их реактивные изменения [20,22,29,37]. Таким образом, пролиферация КЛ в фокусах их скоплений при ПЛКГ весьма незначительна.

Вопрос о клональном или мультиклональном [27] характере популяции КЛ при ПЛКГ остается окончательно невыясненным, хотя возникновение одной или нескольких соматических мутаций в клетках-предшественниках гемопоэтического ряда в качестве пускового момента заболевания очень вероятно [38].

Основным диагностическим *морфологическим* признаком ПЛКГ является исходное формирование рыхлых, плохо контурированных гранул, состоящих из специфических КЛ, лимфоцитов и иных клеток воспалительного ряда, в частности, макрофагов и эозинофилов [38].

Основные этапы морфогенеза ПЛКГ изучены Fukuda Y. et al. [19] в начале 1990-х годов века методами световой и электронной микроскопии. Материалом исследования служили открытые биопсии легких. Авторы условно выделяли раннюю и позднюю стадии развития патологии. Установлено, что на ранней стадии наблюдаются очаговые и узелковые гранулематозные поражения в альвеолярных участках легочной ткани и в области бронхиол, в том числе, с вовлечением их просветов. Позднее, Juvet S. et al. [20] показали, что вначале КЛ инфильтрируют стенки бронхиол и бронхиолярный эпителий, а позднее гранулематозные клеточные скопления включают макрофаги, КЛ со своеобразно вогнутыми ядрами, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы. Подобную клеточную инфильтрацию наблюдали и в стенках альвеол, соседствующих с гранулемоподобными скоплениями, авторы также отмечали участки деструкции собственной пластинки слизистой оболочки терминальных бронхиол в области формирования гранул. Многочисленные КЛ обнаружены в альвеолярных стенках и во внутриальвеолярных пространствах в области гранул. Эти клетки часто проникали из альвеолярных пространств в интерстициальные пространства, раздвигая альвеолярные эпителиальные клетки [19,20].

Морфология КЛ в гранулемах при ПЛКГ очень сходна с морфологией типичных нормальных КЛ в тканях человека [37,38]. Обычно они средних размеров (15 мкм в диаметре) с плохо различимой клеточной мембраной вследствие наличия множества цитоплазматических расширений. Ядра клеток обычно неправильной формы, уплощены, для них очень характерна форма в виде почки [20], цитоплазма бледная, слегка ацидофильная (слабо эозинофильная), может содержать единичные

фагоцитарные вакуоли. При электронной микроскопии четко определяются ядрышки, в цитоплазме – хорошо развитый комплекс Гольджи, обильный эндоплазматический ретикулум и многочисленные митохондрии [10,38]. Кроме того, методом электронной микроскопии установлено, что гранулематозное клеточное скопление состоит из КЛ, содержащих в цитоплазме гранулы Бирбека и имеющих специфически изогнутые ядра, а также из других клеток воспалительного ряда. В работе Allen T.C. [7] уточняется, что гранулы Бирбека, которые также называют гранулами клеток Лангерганса, представляют собой пятипластинчатые палочковидные цитоплазматические органеллы, при электронно-микроскопическом исследовании по виду сходные с теннисной ракеткой. Толщина этих органелл составляет 35–45 нм, а длина варьирует от 100 до 400 нм [38,20]. По сравнению с нормальными КЛ при ПКЛГ, в таких клетках количество гранул Бирбека значительно больше. В исследовании Chu T., Jaffe R. [10] отмечено, что гранулы Бирбека обнаруживаются не во всех КЛ, они часто локализуются по периферии клетки и имеют непрерывную связь с клеточной мембраной. При иммуногистохимическом исследовании КЛ обычно выявляют положительную экспрессию с CD1a, лангерином (CD207), E-кадхерином и S100 [7]. Ранее показано, что имеет место 100% совпадение положительной экспрессии этими клетками CD1a и лангерина. Кроме того, доказана более выраженная экспрессия CD68 и CD14 антигенов этими клетками по сравнению с нормальными КЛ [14].

Внутри и вблизи гранулемных клеточных скоплений альвеолоциты часто находятся в состоянии дегенерации (дистрофии) и отторгаются от эпителиальной базальной мембраны. Базальные мембраны в оголенных участках имеют извитое строение, склонны к деструкции и имеют поры, через которые часто перемещаются КЛ. Иногда в интерстициальных пространствах обнаруживаются миофибробласты в ассоциации с небольшим содержанием коллагеновых волокон и мелкозернистого или нитевидного материала.

Allen T.C. [7] уточняет, что при прогрессировании заболевания узелки из клеточных скоплений подвергаются фиброзу; формирующихся звездчатой формы клеточных скоплений наблюдается меньше. В таких фибротизированных узелках иногда можно обнаружить немногочисленные КЛ и различное количество эозинофилов. В окружающей легочной ткани часто содержатся пигментированные альвеолярные макрофаги «курильщика», которые, в случае выраженного скопления в альвеолах, могут формировать в легком участки по типу десквамативной интерстициальной пневмонии [7,20] или респираторного бронхолита [34,39]. Однако характерно наличие участков и мало измененной паренхимы легкого. Кроме того, отдельные участки легочной ткани могут спадаться вследствие фиброзных разрастаний, что приводит к расширению соседних альвеолярных пространств и формированию т. н. околорубцовой эмфиземы.

На поздних стадиях ПЛКГ находки были более разнообразными и состояли из выявления гранулематозных поражений, которые сочетались с формированием полостей (кист) с относительно немногочисленными, но часто обширными участками фиброза (так называемыми рубцами в форме морской звезды), с эмфизематозной дилатацией альвеолярного пространства в зонах, прилегающих к гранулематозному поражению [19]. Непосредственно в области гранулематозного поражения и вблизи нее обычно выявляли фиброз интерстициальных пространств, часто с облитерацией альвеолярных пространств, интерстициальными миофибробластическими фокусами и участками внедрения фиброзной ткани в альвеолярные перегородки. Наиболее часто такие процессы наблюдали в области мелких бронхиол и альвеолярных ходов. Степень интерстициального фиброза варьировала в разной степени. В целом, количество КЛ в этот период болезни было значительно меньше, чем на ранней стадии заболевания.

Согласно данным недавних исследований [7], на поздних стадиях ПЛКГ отмечается слияние узелков, преимущественно состоящих из соединительной ткани, и формирование крупных кист, в ряде случаев наблюдается прогрессирование заболевания с формированием сотового легкого в качестве исхода. Автор отмечает, что у пациентов с ПЛКГ часто наблюдаются изменения, характерные как для ранней стадии поражения, так и для поздней в одном и том же биоптате легкого.

При электронномикроскопическом исследовании выявляются выраженная извитость и фрагментация эпителиальной базальной мембраны в участках интерстициального фиброза внутри и вблизи гранулематозного поражения. Некоторые фокусы внутриальвеолярного фиброза приводят к фиброзной облитерации альвеол, тогда как другие формируют внутриальвеолярные почки (выросты), а остальные частично включаются в перестройку альвеолярных стенок. Эластические волокна внутри и возле гранулематозного поражения нередко бывают разрушены, часть их аморфного компонента сохраняется в виде мелко-гранулярного вещества.

В итоге сделаны следующие выводы о пошаговой структурной перестройке легких в развитии ПЛКГ [19]. На ранней стадии заболевания происходит повреждение альвеолярных клеток и отторжение их от эпителиальных базальных мембран. КЛ, несколько типов клеток воспалительного ряда и миофибробласты мигрируют во внутриальвеолярные перибронхиолярные пространства и в формирующиеся гранулематозные клеточные скопления. На поздней стадии ПЛКГ внеклеточные разрастания соединительной ткани приводят к частичной облитерации альвеол и слиянию их стенок. Вблизи гранулематозных поражений альвеолярные пространства неравномерно расширяются, при этом в стенках альвеол отмечается дистрофия (деградация) преимущественно эластических волокон. Выраженное повреждение альвеолярных клеток способствует процессам облитерации стенок альвеол в области гранулем. Эти явления вносят свою лепту в

общую картину интерстициального фиброза, который наблюдается при ПЛКГ. Формирование почкоподобных выростов внутри просветов и интерстициальные фиброзные разрастания в большей степени отмечаются по периферии гранулематозного фокуса, так как в этих участках повреждения альвеолярных эпителиальных клеток представлены меньше.

В последние годы в развитии ПЛКГ предложено выделять 3 стадии: ранние поражения, промежуточную фазу и поздние поражения [27,37,38]. Тем не менее, Tazi A. [37] отмечает, что в материале открытых биопсий легкого часто можно обнаружить признаки различных стадий эволюции этой патологии [8].

Доказано, что *ранние поражения* всегда возникают в области терминальных и респираторных бронхиол [40,44], при этом они прогрессивно распространяются на стенки этих структур с их последующим разрушением. Специфическая клеточная инфильтрация по отношению к стенкам бронхиол носит эксцентрический характер. Учитывая эту особенность, с позиций патологической анатомии ПЛКГ больше напоминает бронхиолит, чем диффузное интерстициальное заболевание легких. Наиболее ранние проявления патологии представляют собой клеточные инфильтраты, состоящие из значительных скоплений КЛ в ассоциации с лимфоцитами и эозинофилами, часто расположенными вблизи мелких воздухоносных путей [8,27,34,40]. Abbott et al. [27] отмечают, что количественные соотношения различных клеток в гранулемах крайне переменчивы в различных наблюдениях. Часто вовлекаются и соседние сосудистые стенки. Гранулемы плохо контурированы и распространяются на соседние альвеолярные структуры. В формирующейся гранулеме обнаруживается большое количество КЛ, составляющих центральную ее часть, между ними присутствуют лимфоциты, количество которых нарастает к периферии гранулемы. Это основной клеточный состав поражения в самые ранние сроки поражения. Большинство лимфоцитов – это CD4⁺-Т-клетки, экспрессирующие антигены, типичные для активированных лимфоцитов. В небольшом количестве могут также присутствовать CD8⁺-Т-клетки. По периферии гранулемы можно выявить в различной степени представленности клетки воспалительного ряда, особенно эозинофилы, макрофаги, фибробласты [27,29,35]. В близко расположенных альвеолах часто присутствуют пигментированные макрофаги в значительном количестве. Стоит отметить, что степень скопления таких макрофагов определяется накоплением влияния сигаретного дыма (дозой курения), тогда как этот факт прямо не связан собственно с развитием ПЛКГ [39]. При длительном курении на ранних стадиях развития гистиоцитоза могут преобладать проявления именно десквамативной пневмонии [27, 35].

Метод объемной реконструкции ЛК-гранулемы по анализу серийных срезов позволил установить, что поражение распространяется по вовлеченным терминальным бронхиолам непрерывно, формируя т. н.

гранулематозную муфту [40], которая по протяженности достигает респираторных бронхиол вовлеченного ацинуса и даже альвеолярных ходов. Следует отметить, что в ходе прогрессирования гранулематозная реакция распространяется как в проксимальном, так и в дистальном направлениях. Таким образом, центральная полость в гранулемном клеточном скоплении на этой стадии поражения не является результатом некроза, а, скорее, представляет расширенный просвет предсуществующей бронхиолы, стенки которой разрушаются гранулематозной реакцией.

Морфологические клеточные изменения в *промежуточную фазу* характеризуются относительным уменьшением количества КЛ. Они наблюдаются в виде мелких гнездовых скоплений, т. н. кластеров, окруженных значительным количеством лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов и, в меньшей степени, нейтрофилов. По периферии формируются лимфоидные фолликулы, особенно возле участков фиброзирования. В целом, отмечается нарастание объема пораженной легочной ткани, фиброзной реакции [8,40].

В *позднюю стадию* поражения (синоним – развернутая стадия заболевания) КЛ наблюдаются редко или они вообще могут отсутствовать, тогда как сохраняются пигментированные макрофаги, липофаги и лимфоидные фолликулы, расположенные по периферии пораженных участков ткани. Исход процесса – фиброз. В ряде наблюдений фиброзные тяжи в форме кольца окружают сформированные тонко- и толстостенные кистозные полости различных размеров, которые являются последствием резидуально расширенных просветов ранее разрушенных бронхиол вследствие фиброзной реакции [35]. В других участках поражения центральная полость (бронхиолы) облитерируется, и формируются характерные рубцы в форме морской звезды. Во всех случаях околорубцовая эмфизема, вовлекающая соседние альвеолы, вносит свою лепту в формирование поликистоза легкого на этой стадии заболевания [20,34,35,37,38,40]. Другое обозначение таких изменений легочной паренхимы – стадия «сотового» легкого [44]. Westerlaan H.E. [44] отмечает, что на этой стадии очень трудно обнаружить характерные для ПЛКГ морфологические признаки, а значит и правильно установить диагноз.

Имеются сообщения о нетипичных вариантах течения изолированного ПЛКГ, в частности, с преобладанием морфологической картины организуемой пневмонии, быстрого прогрессирования заболевания с развитием морфологической картины диффузного интерстициального фиброза и «сотового» легкого, по типу фиброзирующего альвеолита, и даже развитие бронхогенного рака в сочетании с ПЛКГ [42].

Наш опыт изучения морфологических изменений в случаях ПЛКГ по материалу открытых биопсий легкого показывает, что выделение трех стадий в развитии заболевания является наиболее оптимальным вариантом. Следует отметить, что открытая биопсия легкого на сегодня остается одним из наиболее распространенных

методов для установления окончательного диагноза ПЛКГ [25]. Как правило, диагностические исследования проводят на промежуточной стадии заболевания, крайне редко наблюдали раннюю и позднюю стадии заболевания. Приводим характерные микроскопические фото изменений ткани легких на всех стадиях развития ПЛКГ из нашего архива (рис. 1–3, цв. вкладка 3).

Естественное развитие ПЛКГ достаточно вариабельно [23,29,35,44], и в отсутствие точной информации о факторах, влияющих на прогрессирование этого заболевания трудно делать прогноз его исхода в каждом отдельном случае. Приблизительно в половине наблюдений клиническое течение патологии благоприятно: происходит самоизлечение или значительное улучшение клинико-рентгенологической картины после приема кортикостероидов, о чем судят по положительной динамике КТ. Оптимальная терапия случаев ПЛКГ неизвестна [12,28,44]. В 10–20 % случаев заболевания наблюдают быстрое прогрессирование процесса, характеризующееся рецидивирующими пневмотораксами и нарастанием дыхательной недостаточности, развитием легочного сердца. В остальных случаях отмечают стабилизацию патологического процесса: на фоне регрессии очаговых инфильтратов наблюдают формирование кист различных размеров и формы и булл; эти случаи требуют длительного наблюдения, так как часто через длительные периоды относительной стабильности возникает рецидив заболевания [32]. Следует отметить, что не существует четкой связи между рецидивами заболевания и курением [32,35].

Выводы

Обобщая представленные современные факты о патогенезе и морфогенезе этой патологии, можно заключить, что развитие и накопление новых знаний о механизмах развития ПЛКГ требует дальнейших мультицентровых исследований, которые в итоге могут привести к «прорыву» в установлении этиологии, а значит и истинного механизма развития этого заболевания, что позволит прогнозировать его течение и выбирать комплекс оптимальных лечебных мероприятий.

Благодарность. Выражаю большую признательность старшему научному сотруднику лаборатории иммунологии НИФП Ильинской Ирине Федоровне за консультативную помощь в описании иммунологических механизмов, задействованных в патогенезе данной патологии.

Список литературы

1. Донченко В.Л. Двусторонний спонтанный пневмоторакс у подростка, страдающего гистиоцитозом Х / В.Л. Донченко, И.И. Гарчар, О.В. Наконечный // Клиническая медицина. – 2004. – №11. – С. 60–63.
2. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза из клеток Лангерганса в легких / М.Г. Рыбакова, И.В. Двораковская, В.В. Байков, Е.В. Маркусевич // Архив патологии. – 2008. – №4. – С. 3–5.
3. Результаты морфологического исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса в челюстных костях / Д.Ю. Топленинова, Ю.И. Чергештов, С.П. Бойкова, А.А. Чумаков // Архив патологии. – 2003. – №4. – С. 32–36.
4. Случай длительного течения первично-хронической формы гистиоцитоза Х / Е.Д. Бешлиева, Н.И. Кокина, В.Т. Ивашкин, И.А. Соколова // Клиническая медицина. – 2006. – №1. – С. 70–73.
5. Степанян И.Э. Поражения легких при гистиоцитозах / И.Э. Степанян // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – №1. – С. 59–62.
6. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronically inflamed skin / F. Geissmann, M.C. Dieu-Nosjean, C. Dezutter et al. // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 196. – P. 417–430.
7. Allen T.C. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases / T.C. Allen // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol. 132, №7. – P. 1171–1181.
8. Caminati A. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis / A. Caminati, S. Harari // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 299–306.
9. CCR6 mediates dendritic cell localization, lymphocyte homeostasis, and immune responses in mucosal tissue / D.N. Cook, D.M. Prosser, R. Forster et al. // Immunity. – 2000. – Vol. 12. – P. 495–503.
10. Chu T. The normal Langerhans cell and the LCH cell / T. Chu, R. Jaffe // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol. 70, Suppl. XXIII. – P. S4–S10.
11. Contemporary classification of histiocytic disorders: the WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification working group of the Histiocyte Society / B.E. Farava, A.C. Feller, M. Pauli et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 1997. – Vol. 29. – P. 157–166.
12. McClain K.L. Atypical cellular disorders / K.L. McClain, Y. Natkunam, S.H. Swerdlow // Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2004. – P. 283–296.
13. Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy / Banchemreau J., Paczesny S., Blanco P. et al. // Ann. N-Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 987. – P. 180–187.
14. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis / F. Geissmann, Y. Lepelletier, S. Fraitag et al. // Blood. – 2001. – Vol. 97, №5. – P. 1241–1248.
15. Genotypic analysis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis / S. Dacic, C. Trusky, A. Bakker et al. // Human Pathol. – 2003. – Vol. 34. – P. 1345–1349.
16. Gonzalez C.L. The histiocytoses: clinical presentation and differential diagnosis / C.L. Gonzalez, E.S. Jaffe // Oncology (Williston Park). – 1990. – Vol. 11, №4. – P. 47–60.
17. Hochrein H. Human and mouse plasmacytoid dendritic cells / H. Hochrein, M. O'Keeffe, H. Wagner // Hum. Immunol. – 2002. – Vol. 63. – P. 1103–1110.
18. Immunobiology of dendritic cells / J. Banchemreau, F. Briere, C. Caux et al. // Annual Rev. Immunol. – 2000. – Vol. 18. – P. 767–811.
19. Intraluminal fibrosis and elastic fiber degradation lead to lung remodeling in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis X) / Y. Fukuda, F. Basset, P. Soler et al. // Am. J. Pathol. – 1990. – Vol. 137, №2. – P. 415–424.
20. Juvet S.C. Rare lung disease III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / S.C. Juvet, D. Hwang, G.P. Downey // Can. Respir. J. – 2010. – Vol. 17, №3. – P. e55–e62.
21. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) – a clonal proliferative disease / C.L. Willman, L. Busque, B.B. Griffith et al. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 154–160.
22. Langerhans cells in Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells / E. Brabencova, A. Tazi, M. Lorenzato et al. // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 152, №5. – P. 1143–1149.
23. Leatherwood D.L. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / D.L. Leatherwood, D.E. Heitkamp, R.E. Emerson // RadioGraphics. – 2007. – Vol. 27. – P. 265–268.

24. Mellman I. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines / I. Mellman, R.M. Steinman // *Cell*. – 2001. – Vol. 106. – P. 255–258.
25. Mukhopadhyay S. Diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis by CT-guided core biopsy of lung: a report of three cases / S. Mukhopadhyay, S.M. Eckardt, E.M. Scalzetti // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 833–835.
26. Nezelof C. Langerhans cell histiocytosis research: past, present, and future / C. Nezelof, F. Basset // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 1998. – Vol. 12. – P. 385–406.
27. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis / G.F. Abbott, M.L. Rosado-de-Christenson, T.J. Franks et al. // *RadioGraphics*. – 2004. – Vol. 24. – P. 811–841.
28. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / R. Vassallo, J.H. Ryu, T.V. Colby et al. // *New Eng. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, №26. – P. 1969–1978.
29. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis*: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease / K.M. Sundar, M.V. Gosselin, H.L. Chung and B.C. Cahill // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, №5. – P. 1673–1683.
30. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis presented with recurrent pneumothorax / C.K. Kim, C.B. Park, U. Jin, E.J. Seo // *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surgery*. – 2006. – Vol. 5. – P. 512–513.
31. Regulation of dendritic cell recruitment by chemokines / C. Caux, B. Vanbervliet, C. Massacrier et al. // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 73: Suppl. 1. – P. s7–s11.
32. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis / A. Tazi, L. Montcelly, A. Bergeron et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 2007–2010.
33. Sequential involvement of CCR2 and CCR6 ligands for immature dendritic cell recruitment: possible role at inflamed epithelial surfaces / B. Vanbervliet, B. Homey, I. Durand et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 231–242.
34. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation / A.K. Attili, E.A. Kazerooni, B.H. Gross et al. // *RadioGraphics*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1383–1398.
35. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review / J.H. Ryu, T.V. Colby, T.E. Hartman, R. Vassallo // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 122–132.
36. Steinman R.M. Tolerogenic dendritic cells / R.M. Steinman, D. Hawiger, M.C. Nussenzweig // *Annual Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 685–711.
37. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / A. Tazi // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, №6. – P. 1272–1285.
38. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / A. Tazi, P. Soler, A.J. Hance // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 405–416.
39. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis*: high-resolution CT, histologic, and functional correlations / R. Vassallo, E.A. Jensen, T.V. Colby et al. // *Chest*. – 2003. – Vol. 124, №4. – P. 1199–1205.
40. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis / M. Kambouchner, F. Basset, J. Marchal et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1483–1490.
41. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity / G. Trinchieri // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 133–146.
42. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature / L. Chun-hua, J.I. Cheng, D.P. Raymond et al. // *Chin. Med. L.* – 2010. – Vol. 123, №4. – P. 498–501.
43. Visualization and characterization of migratory Langerhans cells in murine skin and lymph nodes by antibodies against langerin/CD207 / P. Stoitzner, S. Holzmann, A.D. McLellan et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 266–274.
44. Westerlaan H.E. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / H.E. Westerlaan, van der Valk P.D.L.P.M. // *Netherlands J. Med.* – 2002. – Vol. 60, №8. – P. 320–326.
45. Zlotnik A. Chemokines: a new classification system and their role in immunity / A. Zlotnik, O. Yoshie // *Immunity*. – 2000.

Сведения об авторе:

Лискина И.В., д. мед. н., ст. научный сотрудник, зав. лабораторией патоморфологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

Надійшла в редакцію 18.04.2012 р.