

УДК 616.5-006.441

БОЛЕЗНЬ ЛЕТЕРЕРА-СИВЕ

*И. Ф. Шалыга¹, Г. В. Тищенко¹, Л. А. Мартемьянова¹,
С. Ю. Турченко¹, Ю. Н. Авиژهц²*

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье описан случай болезни Летерера-Сиве (гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитоза X) у ребенка в возрасте 1 год, приведены собственные наблюдения с акцентом на макроскопическую и гистологическую картину поражения кожи. Отмечены трудности диагностики данного заболевания. При гистологическом исследовании в коже выявлены достоверные морфологические особенности болезни Летерера-Сиве.

Ключевые слова: болезнь Летерера-Сиве, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоцитоз X, патоморфология.

LETTERER-SIWE DISEASE

*¹I. F. Shalyga, ¹G. V. Tishchenko, ¹L. A. Martemyanova,
¹S. Yu. Turchenko, ²Yu. N. Avizhets*

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

The article describes a case of Letterer-Siwe disease (Langerhans cells histiocytosis, histiocytosis X) in a 1-year-old infant, presents the authors' own observations focusing on the macroscopic and histological picture of skin lesions. The work also notes difficulties of diagnosis of this disease. Reliable morphological features of Letterer-Siwe disease were revealed during the histologic examination of the skin.

Key words: Letterer-Siwe disease, Langerhans cells histiocytosis, histiocytosis X, pathology.

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это клинически полиморфная группа заболеваний, основу которых составляют аккумуляция и клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса (тегированные как гистиоциты) и эозинофилов в очаге поражения с образованием рубцовой ткани. Исторически диагноз «гистиоцитоз» включал три клинически различных синдрома со схожей морфологической характеристикой: эозинофильную гранулему (болезнь Таратынова), синдром Хенда-Шюллера-Крисчена и болезнь Леттерера-Сиве. Эти формы могут взаимно переходить одна в другую, каждая из них имеет свои особенности течения и различные прогнозы.

Болезнь Абта-Леттерера-Сиве (острый системный прогрессирующий гистиоцитоз, детская форма злокачественного гистиоцитоза) — заболевание, характеризующееся образованием очагов разрастания атипических гистиоцитов в коже, костях, внутренних органах. Болезнь Леттерера-Сиве является одной из форм гистиоцитоза X (гистиоцитоз из клеток Лангенгарса).

Впервые клиника заболевания была описана Леттерером в 1924 г., а в 1933 г. Сиве высказал

мнение, что это заболевание относится к ретикулоэндотелиозам с нарушением обмена веществ.

Болезнь Леттерера-Сиве является наиболее тяжелым вариантом гистиоцитоза из клеток Лангерганса, встречается преимущественно у детей раннего возраста и проявляется поражением различных органов и систем: костного мозга, кожи, печени, селезенки, центральной нервной системы, легких [1].

Болезнь Абта-Леттерера-Сиве проявляется в основном у детей первых лет жизни, в особенности до 6 месяцев, для нее характерно острое развитие: кожные высыпания на груди и в области позвоночника, гепатоспленомегалия, лихорадка, отиты, поражения легких и плоских костей.

Этиология заболевания неясна. Ряд ученых являются сторонниками его опухолевой природы, другие придают большое значение в развитии болезни вирусной инфекции. Из-за отсутствия генетических аномалий при гистиоцитозе X в настоящее время наиболее перспективной считается теория воспалительного генеза заболевания [2]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием.

Основой патогенеза болезни Леттерера-Сиве является пролиферация гистиоцитов, которые обозначают как «атипичные» из-за ряда особенностей морфологии и клеточного обмена, а именно, их способность к накоплению большого количества сложных липидов типа холестерина. В атипичных гистиоцитах найдены ультраструктурные маркеры: паракристаллические тельца Х (икс). Эти тельца, также называемые четкоподобными структурами, описанные Бассе и Незеловом (F. Basset, C. Nezelof, 1965 г.), по своему ультратонкому строению напоминают миелин нервной ткани.

Цель работы

Изучить некоторые особенности морфологической диагностики болезни Леттерера-Сиве на примере случая из практики.

Патологическая анатомия

Для данного заболевания характерным признаком являются разрастания атипичных гистиоцитов, локализующихся в коже, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, вилочковой железе, печени, легких.

Кожные изменения при болезни Леттерера-Сиве зачастую являются составляющей основного генерализованного заболевания. Поражение кожи происходит в основном у детей раннего возраста. Клиническая картина неспецифична. Заболевание может длительно протекать под масками экземы, себорейного дерматита. Наиболее часто поражается кожа волосистой части головы, туловища. При этом появляются папулезные высыпания беловатого или коричневатого-красного цвета, покрытые струпом, либо же процесс сопровождается изъязвлением. В зонах разрастания гистиоцитов нередко встречаются участки кровоизлияний и некроза, вследствие чего ткань на разрезе может иметь пестрый вид [3].

При гистологическом исследовании важным диагностическим моментом служит обнаружение атипичных гистиоцитов — клеток средних размеров, с овальной или неправильной формой ядра, с базофильным, нечетко очерченным ядрышком и слабо базофильной цитоплазмой, содержащей фагоцитированные включения. В зонах скопления атипичных гистиоцитов могут обнаруживаться гигантские многоядерные клетки, лимфоциты, эозинофилы и плазматические клетки. По данным литературных источников, интерлейкин-17А связан с формированием многоядерных клеток, тем не менее их наличие в биоптате не специфично и не характерно для гистиоцитоза Х [4]. В отдельных участках патологического очага определяются группы ксантомных клеток, появляющиеся из-за отложения в цитоплазме атипичных гистиоцитов нейтральных жиров и холестерина. По периферии очагов некроза встречаются скоп-

ления сегментоядерных лейкоцитов. Возможно образование тяжелой фиброзной ткани [5].

Существуют три уровня верификации диагноза:

— предположительный: характерная морфологическая картина в световом микроскопе при рутинной окраске;

— подтвержденный: типичный морфологический субстрат в сочетании с положительной окраской на АТФазу или белок S-100;

— заключительный: иммуногистохимическое выявление CD 1a или CD 207/лангерина на поверхности гистиоцитов либо при ультратонком исследовании выявление гранул Бирбека [6].

Эпидемиология болезни Леттерера-Сиве недостаточно изучена. Но частота встречаемости гистиоцитоза Х, по данным Большой Медицинской Энциклопедии, значительно реже лейкозов и лимфом и составляет 2–6 случаев на 1 миллион детского населения в год. Пик заболевания приходится на возрастную группу от 0 до 4 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

Материалы и методы

Материал фиксировался в 10% растворе формалина с последующей стандартной гистологической проводкой. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Для изготовления иммуногистохимических препаратов использовались человеческие поликлональные антитела к Langerin/CD207 (производства LifeSpan BioSciences), мышинные моноклональные антитела к CD1a и кроличьи поликлональные антитела к S100 (оба — производства Dako).

Пациент С., возраст 1 год, направлен в детское хирургическое отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» из государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» после консультации дерматовенеролога для дифференциальной диагностики между саркоидозом кожи, гистиоцитозом и нейрофиброматозом. Рекомендована биопсия подкожных образований на голове и в области грудной клетки.

Из истории заболевания: болеет в течение 2 недель, когда появились высыпания в виде папул на теле и на волосистой части головы. Подъема температуры тела не было. В контакте с инфекционными больными не был. Осмотрен на чесотку и педикулез. Выяснялась возможность наличия тениоза. Результаты отрицательные. Из перенесенных заболеваний отмечены ОРВИ.

Аллергоанамнез: крапивница на амоксициллин.

Наследственный анамнез не отягощен.

Родился от первой беременности, первых родов, в сроке 39 недель. Вес при рождении — 3800. Кормление: материнское молоко. Привит по возрасту.

Перенесенные операции: пункция костного мозга 4.10.2017 г.

При исследовании костномозгового пунктата: нормоклеточный костный мозг.

Трансфузионный анамнез не отягощен.

Объективный статус: общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, поведение активное. Физическое развитие среднее гармоничное. Состояние подкожного жирового слоя: нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Отеков нет.

Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные, пульс — 115 в мин., АД — 100/60 мм рт. ст. Органы дыхания: ЧДД — 26 в мин, одышки нет, обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания.

Органы пищеварения: живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, не пальпируется, желчный пузырь безболезненный, селезенка не пальпируется. Мочепуспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: Нв — 105 г/л, эр — 3,4 г/л, ЦП — 88.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция кислая, прозрачная, белок — отр., лейкоциты — 0–2 в п/зрения, слизь+ — —.

Локальный статус: в области волосистой части головы и на лице видны высыпания в

виде папул диаметром до 1 см, не смещаемые, при пальпации флюктуация не изменена. На коже туловища и конечностей образования до 1 см с мокнутием. Под общей анестезией 10.10.2017 г. проведена операция: иссечение участка кожи в области волосистой части головы размером 2×3 см и передней брюшной стенки — 3×4 см. Контроль гемостаза. Наложены швы, асептическая повязка.

Данные патологоанатомического исследования. Макроскопическое исследование: два кожных лоскута размерами 2×3 см и 3×4 см с подкожной клетчаткой, округлой формы, мягко-эластической консистенции образования диаметром до 1 см, светло-горчичного цвета на разрезе, с мелкоточечными кровоизлияниями. Микроскопическое исследование: в поверхностных отделах дермы диффузная выраженная эозинофильная инфильтрация (рисунок 3), с большим количеством гистиоцитов (рисунок 1), в том числе ксантоматозных (рисунок 5), отдельные из которых формируют гнездоподобные скопления. Встречаются единичные гигантские многоядерные клетки типа Тютон (рисунок 6). Клетки Лангерганса (рисунки 2, 4) овоидной формы, имеют светло-эозинофильную цитоплазму, просветлённые ядра с зазубренными контурами и мелкими ядрышками.

При иммуногистохимическом исследовании в дерме крайне выраженная положительная реакция на Langerin/CD207, выраженная положительная реакция на CD1a и слабоположительная реакция на S100 (везде окрашиваются клетки Лангерганса) (рисунки 7, 8, 9).

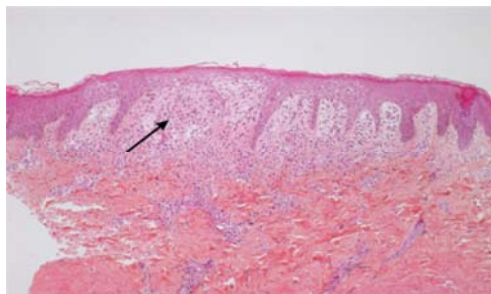


Рисунок 1 — Гистиоцитарный инфильтрат (указан стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×100

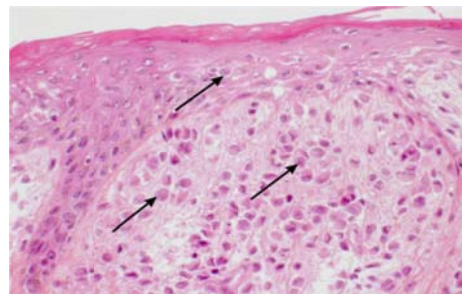


Рисунок 2 — Клетки Лангерганса (указаны стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×400

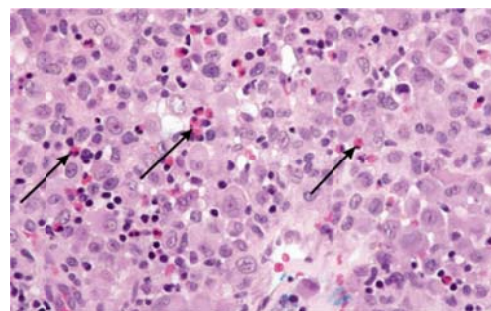


Рисунок 3 — Множественные эозинофилы (указаны стрелками) в виде рассеянной инфильтрации и скоплений. Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×400

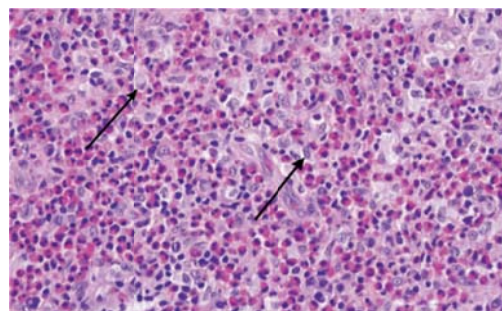


Рисунок 4 — Клетки Лангерганса (указаны стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×200

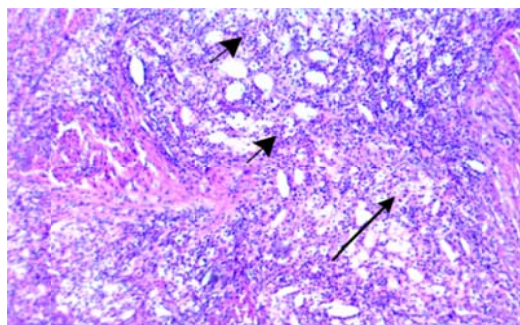


Рисунок 5 — Скопления эозинофилов (указаны короткими стрелками). Ксантоматозные гистоциты с пенистой цитоплазмой (указаны длинной стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 100$

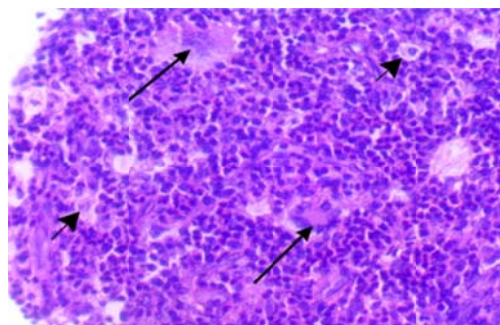


Рисунок 6 — Ксантоматозные гистоциты (указаны короткими стрелками) и многоядерные гигантские клетки типа Тутона (указаны длинными стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 400$

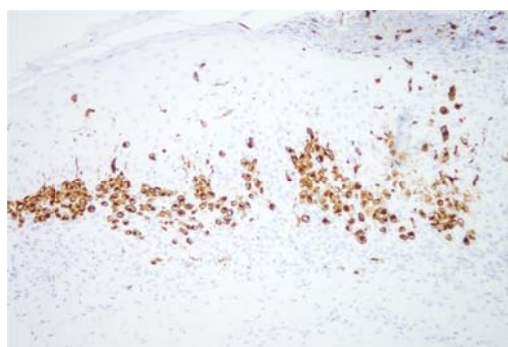


Рисунок 7 — Клетки Лангерганса с выраженной положительной реакцией на Langerin (CD207). Увеличение: $\times 100$

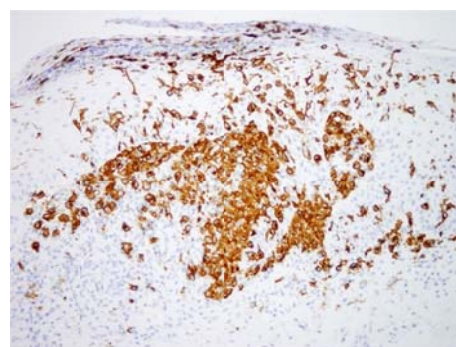


Рисунок 8 — Клетки Лангерганса с выраженной положительной реакцией на CD1a. Увеличение: $\times 100$

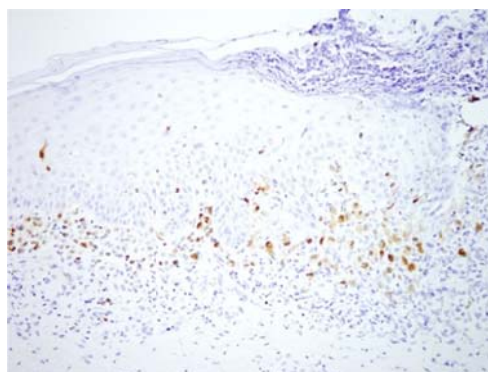


Рисунок 9 — Клетки Лангерганса со слабоположительной реакцией на S100. Увеличение: $\times 100$

Заключение

На основании вышеизложенных клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических и иммуногистохимических данных, с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов и тканей пациенту был выставлен следующий диагноз: «Болезнь Леттерера-Сиве». Описанное заболевание, по данным Большой Медицинской Энциклопедии, встречается значительно реже лейкозов и лимфом и составляет 2–6 случаев на 1 миллион детского населения в год.

Необходимо отметить, что для установки заключительного клинического диагноза ги-

стиоцитозов из клеток Лангерганса обязательным исследованием является иммуногистохимический метод с выявлением CD 1a или CD 207/лангерина.

Заболевание на ранних стадиях клинически проявляется исключительно в виде кожных поражений, протекая под масками дерматитов различной этиологии.

Но проведенное тщательное патологоанатомическое исследование, прицельное гистологическое и иммуногистохимическое исследование поражённых тканей позволило достоверно установить диагноз «Болезнь Леттерера-Сиве». В этой связи необходимость прове-

дения гистологического исследования с подтверждением ИГХ, приобретает особую актуальность. Учитывая различные клинические «маски», а порой и их сочетания, характерные

при протекании этой болезни, она может не распознаваться длительное время, что требует пристального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
2. Da Costa CE, Szuhai K, van Eijk R. No genomic aberrations in Langerhans cell histiocytosis as assessed by diverse molecular technologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:239-249.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2012. p.1392-1397.
4. 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;14(1):81-87.
5. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2013. vol.2. p. 1459-1461.
6. Folpe AL, Inwards CY. Bone and soft tissue pathology. Saunders: Elsevier, 2015. p. 437-441.

REFERENCES

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
2. Da Costa CE, Szuhai K, van Eijk R. No genomic aberrations in Langerhans cell histiocytosis as assessed by diverse molecular technologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:239-249.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2012. p.1392-1397.
4. 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;14(1):81-87.
5. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2013. vol.2. p. 1459-1461.
6. Folpe AL, Inwards CY. Bone and soft tissue pathology. Saunders: Elsevier, 2015. p. 437-441.

Поступила 25.04.2018

УДК 616.24-002.155: 615.331

ОПЫТ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова

Учреждение здравоохранения
«Могилевская областная больница»,
г. Могилев, Республика Беларусь

Цель: проанализировать собственный опыт и литературные данные применения целенаправленной антибактериальной терапии у пациента с тяжелой пневмонией и наличием синдрома полиорганной дисфункции (СПОД).

Материалы. Представлен клинический случай успешного лечения пациента с внегоспитальной пневмонией, сепсисом и СПОД, вызванных полирезистентными возбудителями. При лечении пациента применяли целенаправленную антибактериальную терапию.

Обсуждение. Проведен обзор литературных и собственных данных антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. У тяжелых пациентов с наличием полирезистентной флоры и СПОД целенаправленная антибактериальная терапия имеет следующие особенности: включает несколько препаратов, проводится курсами, часто сочетается с антимикотическими препаратами, антибактериальные препараты могут применяться ингаляционно. При контроле эффективности терапии существенную помощь оказывает оценка клинических данных, формулы крови, а также показателей прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина.

Заключение. Среди всех компонентов интенсивной терапии у пациента с внегоспитальной пневмонией, сепсисом и СПОД ведущую роль играет этиотропная терапия.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, сепсис, синдром полиорганной дисфункции, антибактериальная терапия.

EXPERIENCE OF TARGETED ANTIBACTERIAL THERAPY IN A PATIENT WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME

S. A. Tochilo, Yu. G. Nikiforova

Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Objective: to analyze our own experience and literature data on the use of targeted antibacterial therapy in a patient with severe pneumonia and multiple organ dysfunction syndrome (MODS).

Materials. The work presents a clinical case of successful treatment of a patient with community-acquired pneumonia, sepsis, and MODS, caused by multidrug resistant pathogens. Targeted antibiotic therapy was used during the treatment of the patient.

Discussion. We have done a review of the literature and our own data on the antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. The targeted antibacterial therapy in severe patients having a multidrug-resistant flora and MODS has the following features: it includes several drugs, is administered by courses, is often combined with antimycotic drugs, antibacterial drugs can be used via inhalation. The evaluation of clinical data, blood counts, as well