

Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса

1 – ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАМН: 119418, Москва, ул. Цюрупы, 3;

2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

K.S.Voitkovskaya, A.L.Chernyaev

Langerhans' cell histiocytosis

Key words: Langerhans' cell histiocytosis, diagnosis, pathogenesis, pathomorphology.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, диагностика, патогенез, патологическая анатомия.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранулем с эозинофильной инфильтрацией.

ГКЛ относится к гистиоцитарным болезням. По классификации Гистиоцитарного общества 1997 г., гистиоцитарные заболевания делятся на 3 группы [1]: 1-я группа – ГКЛ; 2-я группа – нелангергансоцелочный гистиоцитоз, гистиоцитоз из мононуклеарных фагоцитов – болезнь Эрджейма–Честера, болезнь Розаи–Дорфмана; 3-я группа – злокачественные гистиоцитарные заболевания. ГКЛ, в свою очередь, классифицируется по распространенности поражения и клиническим проявлениям. Поражение одного органа (кости, мозга или легкого) обычно наблюдается у молодых взрослых. Мультисистемное поражение с острым началом (болезнь Леттерера–Сиве) встречается преимущественно у детей и имеет относительно неблагоприятный прогноз. Синдром Ханда–Шулера–Крисчена наблюдается у детей и подростков и также имеет полиорганное поражение, но более благоприятный прогноз.

Таким образом, легочный ГКЛ может развиваться либо как самостоятельное заболевание, либо как проявление мультисистемного заболевания, при этом легочные симптомы обычно отходят на второй план. У взрослых развивается преимущественно изолированный легочный ГКЛ, однако в 15 % случаев имеет место мультисистемное поражение [2].

Эпидемиология

ГКЛ относится к редким заболеваниям. Ежегодно выявляют 3–5 случаев ГКЛ на 1 млн детей. У взрослых легочный ГКЛ встречается у 3–5 % пациентов с диффузными заболеваниями легких. Гистиоцитоз легких чаще выявляют в возрасте 20–40 лет, преимущественно у курящих пациентов (> 90 %) [3]. Прекращение курения приводит к частичной или полной ремиссии болезни [4]. Первоначально считалось, что ГКЛ с поражением легких чаще встречается у мужчин, но позднее выяснилось, что мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Возможно, это связано с изменением в эпидемиологии ку-

рения, произошедшем за последние 20 лет [5]. Наиболее частыми внелегочными проявлениями ГКЛ являются кистозное поражение костей, поражения кожи и несахарный диабет, развивающийся в результате поражения задней доли гипофиза.

Этиология ГКЛ неизвестна. Вопрос о том, является ли ЛКЛ реактивным процессом или злокачественным опухолевым заболеванием, в настоящее время является предметом дискуссий [6].

Патогенез ГКЛ

В отличие от легочного альвеолярного протеиноза, экспериментальной модели ГКЛ легких не существует.

Дендритные клетки развиваются в костном мозге и мигрируют в ткани – дерму, паренхиму легкого, где они поглощают антигены, поступающие в ткани из внешней среды, путем макропиноцитоза и эндоцитоза, опосредованного рецепторами [7]. В отсутствие дополнительных стимулов дендритные клетки больше участвуют в реакциях иммунной толерантности, чем в инициации иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, патогены и фрагменты молекул, выделяющихся при повреждении ткани (например, липополисахарид, вирусная РНК или эндогенные белки некротизированных клеток) связываются с рецепторами узнавания на поверхности дендритных клеток и вызывают их активацию. Это запускает процесс созревания дендритных клеток, которые становятся подвижны, на их поверхности повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС II) и молекул, способных стимулировать активацию Т-клеток, таких как CD40, CD80 и CD86. Активированные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где они презентуют антигенные пептиды Т-клеткам, связываясь со специфическими Т-рецепторами, вызывая активацию Т-клеток.

Таким образом, дендритные клетки являются важным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом.

Дендритные клетки делятся на 2 группы: миелоидные и плазмацитоидные. Миелоидные дендритные клетки дифференцируются из миелоидного

предшественника в костном мозге под воздействием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) или интерлейкина-4 (IL-4). Плазмацитоидные дендритные клетки развиваются в костном мозге под влиянием специфического фактора роста микроокружения, который не до конца изучен. Клетки Лангерганса — подтип дендритных клеток, которые развиваются при участии трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и преимущественно локализуются в эпителиальных тканях — эпидермисе и слизистой оболочке трахеобронхального дерева. В здоровой легочной ткани клетки Лангерганса редко встречаются в мелких бронхах и интерстиции альвеол, но их число возрастает при курении, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, при интерстициальных болезнях легких и при раке легкого [8, 9]. Показано, что клетки бронхиолярного эпителия из пораженных гистиоцитозом участков секретируют больше GM-CSF, чем клетки, взятые у тех же пациентов из интактных участков [10]. Считается, что дополнительные факторы — IL-4 и TNF- α — также усиливают миграцию, пролиферацию и выживаемость клеток Лангерганса.

Обычно клетки Лангерганса при активации мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Почему

они остаются в ткани легкого неизвестно. Возможно, при гистиоцитозе нарушается способность этих клеток к миграции [11].

Остается открытым вопрос, являются ли гранулемы при гистиоцитозе результатом усиленного деления клеток Лангерганса или нарушенного механизма клеточной гибели. Клетки Лангерганса во внелегочных очагах гистиоцитоза окрашиваются маркером клеточной пролиферации Ki67 [12], однако в легочных очагах уровень клеточного деления довольно низкий, сходный с уровнем деления бронхиального эпителия [13]. Считается, что клетки Лангерганса при гистиоцитозе легких резистентны к апоптозу [14] и имеют поликлональное происхождение [15], что является аргументом против их опухолевой природы.

Накопление клеток Лангерганса при других заболеваниях, например при хронической обструктивной болезни легких, не вызывает прямого повреждения легочной ткани, а является реактивным процессом. Напротив, гранулемы при гистиоцитозе связаны с выраженной локальной бронхоцентрической деструкцией ткани. Важно, что в гранулемах имеется значительное число CD4⁺ T-клеток, находящихся в контакте с клетками Лангерганса, которые экспрессируют костимулирующие молекулы [16].

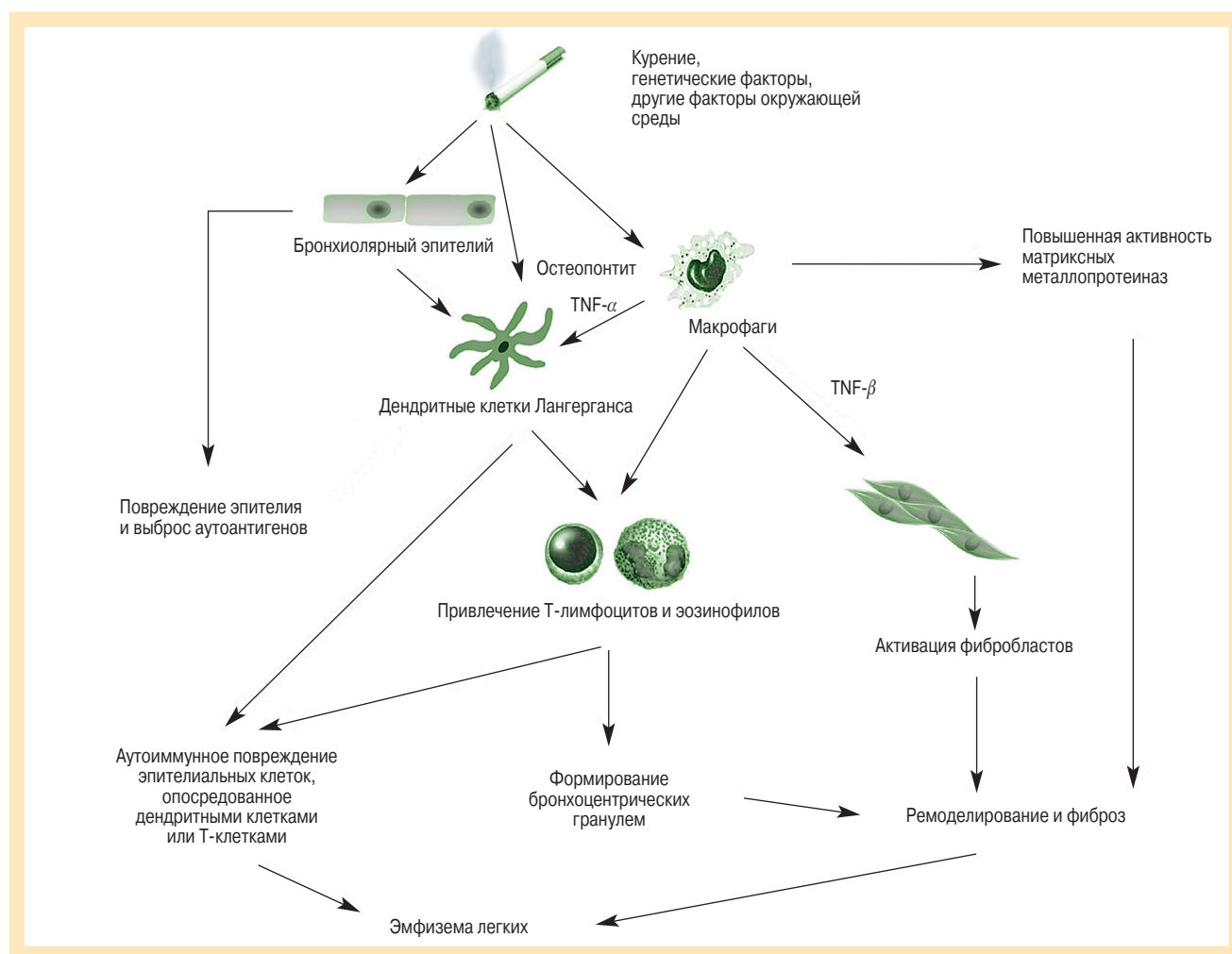


Рисунок. Предполагаемый патогенез гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса [11]

Таким образом, формируется "иммунологический синапс" между клетками Лангерганса, играющими роль антиген-презентирующих клеток, и CD4⁺ Т-клетками. Присутствие CD4⁺ Т-клеток в гранулах при гистиоцитозе наводит на мысль о наличии специфического антигена при этом заболевании. В качестве триггеров иммунного ответа рассматривали вирусы, включая герпесвирус 6-го типа, однако их роль не была подтверждена [17, 18]. Из-за наличия связи гистиоцитоза легких с курением изучали вклад антигенов, выделенных из табака, в патогенез гистиоцитоза легких, однако реактивность лимфоцитов периферической крови, выделенных у пациентов с гистиоцитозом легких, была ниже, чем в контрольной группе [19]. В то же время показано, что никотин подавляет функцию дендритных клеток [20]. Высказана еще одна гипотеза о том, что повреждение бронхиального эпителия при курении вызывает формирование новых или измененных антигенов, которые клетки Лангерганса презентуют CD4⁺ Т-лимфоцитам [5]. Эта гипотеза также не была подтверждена, однако она могла бы объяснить раннюю деструкцию бронхиального эпителия при ЛКГ легкого. Возможно, курение вызывает усиленный воспалительный ответ у предрасположенных лиц за счет постоянной активации клеток бронхиального эпителия, а также макрофагов и клеток Лангерганса, что приводит к привлечению и активации других клеток и в конечном итоге к ремоделированию и фиброзу (см. рисунок, [11]). На значимость внелегочных эндогенных факторов в развитие ГКЛ легкого указывает рецидив гистиоцитоза легкого после трансплантации [21].

Клиническая картина

Симптомами ГКЛ легких являются непродуктивный кашель и одышка. Эти симптомы неспецифичны и могут восприниматься пациентами как следствие курения. Иногда ГКЛ легких течет бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. Одним из грозных осложнений ГКЛ легких является рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, при котором наблюдается внезапно начинающаяся боль в области грудной клетки или внезапное усиление одышки. В то же время следует помнить, что у пациентов с гистиоцитозом боли в грудной клетке могут быть также связаны с поражением ребер. Кровохарканье относится к редким проявлениям ГКЛ; прежде чем рассматривать его как проявление ГКЛ, необходимо исключить все другие возможные причины. Другими редкими проявлениями ГКЛ являются лихорадка и снижение массы тела.

При длительном течении ГКЛ легких у части больных возникает легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Как правило, она имеет более тяжелое течение, по сравнению с ЛАГ при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких, что связано с прямым вовлечением артериол и венул в патологический процесс [22].

Диагностика

Функция внешнего дыхания (ФВД)

В 70 % наблюдений при ГКЛ легких выявляют снижение удельной диффузионной способности легких (DLCO) [2]. Кроме рестриктивных изменений ФВД могут иметь место обструктивные или смешанные типы нарушения ФВД. При этом объем легких, как правило, сохранен или даже повышен.

При рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто выявляют билатеральные, симметричные узелки до 1 см в диаметре, преимущественно в верхних и средних отделах легких. По мере прогрессирования болезни наблюдаются ретикулярные и кистозные изменения с уменьшением числа узелков [23].

При типичном анамнезе и сочетании кистозных полостей и узелков в верхних отделах легкого по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) биопсия легкого не является необходимой для постановки диагноза. Однако такая КТВР-картина встречается довольно редко, обычно выявляют либо кистозные полости, либо узелки, что крайне затрудняет диагностику. При дифференциальной диагностике по данным КТВР следует помнить, что изолированные кистозные полости характерны при пневмоцистозе, лимфангиолейомиоматозе, бронхоэктазах. В отличие от лимфангиолейомиоматоза, для которого характерны тонкостенные кисты округлой формы, размером 2–5 мм, диффузно распределенные в ткани легкого во всех его отделах, при гистиоцитозе легких кистозные полости — различных размеров, тонко- или толстостенные, часто иррегулярные, 2-лопастные, в форме листа клевера или "причудливой" формы, располагаются в верхних и средних отделах легких, не затрагивая реберно-диафрагмальные углы [24]. Узелковые поражения верхних отделов легких могут возникать при саркоидозе, силикозе, туберкулезе и метастатическом поражении легких [23]. Однако при этих заболеваниях узелки расположены либо перилимфатически, либо случайным образом, в то время как для ГКЛ легких типично их центрилобулярное расположение. Кистозные полости при ГКЛ легких обычно неправильной формы и возникают при слиянии узелков. На поздних стадиях заболевания выявляют признаки сотового легкого и диффузно-очаговые фиброзные изменения.

При бронхоскопии воздухоносные пути не изменены. В бронхоальвеолярных смывах (БАС) доминируют пигментированные альвеолярные макрофаги, что связывают с курением. Иногда в цитогамме БАС выявляют небольшое повышение числа и доли эозинофилов. На поверхности клеток в БАС при иммуногистохимическом исследовании можно выявить CD1a-положительные клетки. Однако результаты этого исследования неоднозначны, поскольку CD1a-положительные клетки могут выявляться в БАС курящих пациентов без ГКЛ, в то же время у многих пациентов с гистологически подтвержденным ГКЛ CD1a-положительные клетки в БАС отсутствуют.

Ценность трансбронхиальной биопсии в диагностике ГКЛ невысока (позволяет выявить заболевание в 15–40 % случаев) [2, 25], гораздо более информативна открытая биопсия легкого.

Патологическая анатомия

Макроскопически при гистиоцитозе легкого выявляют подплевральные и внутрилегочные кистозные полости и узелки от 2 до 15 мм в диаметре. На более поздних стадиях узелки могут отсутствовать, при этом доминирует картина повышенной воздушности легкого с множественными кистозными полостями. Такая макроскопическая картина требует исключения или подтверждения эмфиземы легких, однако одновременное наличие сот в верхних и средних отделах легких подтверждает диагноз ГКЛ легких.

Микроскопически на ранних стадиях гистиоцитоза наблюдается картина деструктивного бронхиолита с формированием бронхоцентрических и перибронхиоларных гранул с накоплением пигментированных альвеолярных макрофагов. Ключевыми морфологическими признаками, помогающими отличить клетки Лангерганса от других клеток, является их крупный размер (15–25 мкм), эозинофильная цитоплазма с плохо очерченными границами, извитая ядерная мембрана, характерная бобовидная форма ядра, отсутствие ядрышек [26]. Положительная окраска при иммунологическом исследовании с антителами к CD1a и S100 позволяет обнаружить клетки Лангерганса, инфильтрирующие стенки и эпителий бронхиол на ранних стадиях заболевания. Позднее формируются лапчатого вида гранулемы, содержащие клетки Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, фибробласты и плазматические клетки. Состав гранул непостоянен и может различаться даже в 2 соседних гранулах одного и того же пациента. При прогрессировании появляются характерные звездчатые фиброзные рубцы, окруженные кистозными полостями, которые формируются за счет тракционного расширения периферических альвеол.

Часто определяют скопления пигментированных макрофагов в ткани гранул и просветах альвеол.

Описаны редкие наблюдения сочетания ГКЛ легких с организуемой пневмонией, бронхогенным раком легкого [27].

Несмотря на то, что гистологическая картина ГКЛ довольно типична, необходимо использовать иммуногистохимическое окрашивание на CD1a.

При трансмиссионной электронной микроскопии обнаруживают гранулы Бирбека — патогномичный признак клеток Лангерганса. Гранулы Бирбека представляют собой цитоплазматические включения в форме ракетки.

Лечение

Поскольку у многих пациентов происходит спонтанное выздоровление, эффективность лечения оценить сложно [5]. Отказ от курения вызывает улучшение клинико-рентгенологической картины и у многих больных проводит к ремиссии заболева-

ния [4]. Отказ от курения является наиболее важным шагом в терапии заболевания в связи с повышенным риском злокачественных опухолей при ГЛК легких и обструктивными нарушениями вследствие курения, усугубляющими картину заболевания [23].

Довольно часто используют глюкокортикостероиды (ГКС). В серии наблюдений у 42 пациентов с гистиоцитозом легкого, подтвержденным биопсией легкого, терапия ГКС приводила к улучшению или стабилизации состояния [28], однако не влияла на функцию внешнего дыхания. ГКС достаточно эффективны в начальной, воспалительной стадии заболевания, но не при развитии фиброза легкого. При неэффективности применения ГКС в течение 6 мес. используют терапию цитостатиками: кладрибином и этопозидом, винбластином и меркаптопурином [29]. Предлагается также комбинированное лечение преднизолоном, винбластином и 6-меркаптопурином [30].

Пневмоторакс возникает у пациентов с ГКЛ легких при разрыве кистозных полостей. Показано, что при дренировании плевральной полости риск повторного пневмоторакса составляет 58 %, а при плевродезе — 0 %, поэтому при развитии пневмоторакса показан плевродез [31].

В терминальной стадии болезни, при тяжелой дыхательной недостаточности и развитии легочной гипертензии, имеются показания для трансплантации легких [32]. Однако в 20,5 % случаев возникает рецидив заболевания в трансплантате [21]. Факторами риска рецидива являются внелегочное поражение и возобновление курения после трансплантации.

Прогноз

Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо — от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 25 % пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % — стабильное течение, у 25 % — прогрессирование заболевания [5]. С неблагоприятным прогнозом связывают такие факторы, как пожилой возраст, длительные симптомы, полиорганное поражение, крупные кистозные полости и "сотовое легкое" на КТВР, резко сниженные показатели диффузионной способности легких, обструктивный тип нарушения вентиляции, длительная терапия ГКС и наличие легочной гипертензии [2]. Наиболее распространенной причиной смерти у таких пациентов является дыхательная недостаточность. Однако дыхательная недостаточность у части пациентов возникает не только вследствие гистиоцитоза, но и по причине развития эмфиземы при длительном анамнезе курения. У пациентов с гистиоцитозом также повышена распространенность злокачественных заболеваний крови, в т. ч. лимфомы [2, 33].

Заключение

Таким образом, этиология ГКЛ не установлена. В большинстве случаев прослеживается связь с курением. Патогенез заболевания до конца не изучен.

Диагностика затруднена в связи с редкостью заболевания. При диагностике ГКЛ следует учитывать клиническую картину, данные мультиспиральной компьютерной томографии и характерные патогистологические изменения.

Литература

1. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic / Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med. Pediatr. Oncol. 1997; 29: 157–166.
2. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 484–490.
3. Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. Hum. Pathol. 1983; 14: 847–856.
4. Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W., et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999; 115 (5): 1452–1455.
5. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur. Respir. J. 2006; 27: 1272–1285.
6. Degar B.A., Rollins B.J. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? Dis. Model. Mech. 2009; 2 (9–10): 436–439.
7. Steinman R.M. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. Eur. J. Immunol. 2007; 37 (Suppl. 1): S53–S60.
8. Marchal-Somme J., Uzunhan Y., Marchand-Adam S. et al. Dendritic cells accumulate in human fibrotic interstitial lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176 (10): 1007–1014.
9. Inoshima N., Nakanishi Y., Minami T. et al. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer. Clin. Cancer Res. 2002; 8 (11): 3480–3486.
10. Tazi A., Bonay M., Bergeron A. et al. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X. Thorax 1996; 51: 611–614.
11. Suri H.S., Yi E.S., Nowakowski G.S. et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Orphanet J. Rare Dis. 2012; 7: 16.
12. Schouten B., Egeler R.M., Leenen P.J. et al. Expression of cell cycle-related gene products in Langerhans cell histiocytosis. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002; 24: 727–732.
13. Brabencova E., Tazi A., Lorenzato M. et al. Langerhans cells in Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells. Am. J. Pathol. 1998; 152: 1143–1149.
14. Marchal J., Kambouchner M., Tazi A. et al. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Histopathology 2004; 45: 20–28.
15. Yousem S.A., Colby T.V., Chen Y.Y. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: Molecular analysis of clonality. Am. J. Surg. Pathol. 2001; 25: 630–636.
16. Tazi A., Bonay M., Grandsaigne M. et al. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147 (6, Pt 1): 1531–1536.
17. Glotzbecker M.P., Carpentieri D.F., Dormans J.P. Langerhans cell histiocytosis: A primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. J. Pediatr. Orthop. 2004; 24: 123–129.
18. Slacmouder M., Geissmann F., Lepelletier Y. et al. No association between Langerhans cell histiocytosis and human herpes virus 8. Med. Pediatr. Oncol. 2002; 39: 187–189.
19. Youkeles L.H., Grizzanti J.N., Liao Z. et al. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 145–150.
20. Nouri-Shirazi M., Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. Immunology 2003; 109: 365–373.
21. Dauriat G., Mal H., Thabut G. et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: A multicenter analysis. Transplantation 2006; 81: 746–750.
22. Fartoukh M., Humbert M., Capron F. et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 216–223.
23. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Can. Respir. J. 2010; 17 (3): 55–62.
24. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D. et al. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. Am. J. Roentgenol. 2011; 196 (6): 1305–1311.
25. Housini I., Tomashefski J.F.Jr., Cohen A. et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. Arch. Pathol. Lab. Med. 1994; 118 (5): 523–530.
26. Kambouchner M., Basset F., Marchal J. et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1483–1490.
27. Chun-hua L.I.N.G., Cheng J.I., Raymond D.P. et al. Uncommon features of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: analysis of 11 cases and a review of the literature Chin. Med. J. 2010; 123 (4): 498–501.
28. Schonfeld N., Frank W., Wenig S. et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993; 60: 38–44.
29. Ng-Cheng-Hin B., O'Hanlon-Brown C., Alifrangis C. et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. Quart. J. Med. 2011; 104: 89–96.
30. Matsuki E., Tsukada Y., Nakaya A. et al. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multi-drug combination therapy. Intern. Med. 2011; 50 (8): 909–914.
31. Mendez J.L., Nadrous H.F., Vassallo R. et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest 2004; 125: 1028–1032.
32. Chaowalit N., Pellicka P.A., Decker P.A. et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Mayo Clin. Proc. 2004; 79: 1269–1275.
33. Feuillet S., Louis L., Bergeron A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma. Eur. Respir. Rev. 2011; 19 (115): 86–88.

Информация об авторах

Войтковская Ксения Сергеевна – клинический ординатор ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАМН; e-mail: ksusha-voi@yandex.ru
Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., в. н. с. лаборатории клинической морфологии ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАМН, зав. отделом патологии ФБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Поступила 17.12.12
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-006.443