

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения)

В.Д. ЕЛЬКИН, Т.Г. СЕДОВА, Е.А. КОПЫТОВА, Е.В. ПЛОТНИКОВА

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Аннотация

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) — редкое клональное пролиферативное нарушение, относящееся к I-му классу гистиоцитозов и характеризующееся инфильтрацией одного или многих органов клетками Лангерганса с образованием гранулем. Анализ литературы позволил определить множество этиологических, патогенетических, пусковых факторов и механизмов развития ЛКГ, обуславливающих разнообразие клинической картины и течения заболевания. Клинические проявления ЛКГ очень вариabельны и зависят от тяжести поражений и возраста больных. Кроме поражения кожи отмечается вовлечение в процесс одного или более внутренних органов. Трудности диагностики заболевания служат причиной статистических вариаций ЛКГ в разных странах мира и нуждаются в повышенном внимании врачей всех специальностей.

Ключевые слова: лангергансоклеточный гистиоцитоз, клиника, диагностика, лечение, прогноз.

Langerhans cell histiocytosis: Skin diseases and visceral lesions

V.D. ELKIN, T.G. SEDOVA, E.A. KOPYTOVA, E.V. PLOTNIKOVA

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare clonal proliferative disorder that belongs to class I histiocytoses and is characterized by infiltration of one or many organs by Langerhans cells to form granulomas. The literature analysis could identify a lot of etiological, pathogenetic, and trigger factors and mechanisms for LCH development, which determine the diversity of the clinical picture and course of the disease. The clinical manifestations of LCH are very variable and depend on the severity of lesions and the age of patients. In addition to skin lesions, there is involvement of one or more visceral organs. Difficulties in diagnosing the disease lead to statistical variations of LCH in different countries of the world and require more attention by physicians of all specialties.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis.

АТ — антитела
БЛС — болезнь Леттерера—Сиве
БХП — болезнь Хашимото—Притцкера
БХШК — болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена
ГКС — глюкокортикостероиды

ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
КЛ — клетки Лангерганса
ЛКГ — лангергансоклеточный гистиоцитоз
МЛКГ — мультисистемный ЛКГ
НЛКГ — неонатальный ЛКГ

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) — редкое клональное пролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией одного или многих органов клетками Лангерганса (КЛ) и другими иммунными эффекторными клетками с образованием гранулем [1, 2].

Самое первое описание ЛКГ — случая эозинофильной гранулемы, сделано Т. Smith (1865). Приоритет в русскоязычной литературе об эозинофильной гранулемы принадлежит Н.И. Таратынову (1913). В 1940 г. L. Lichtenstein и H. Jaffe ввели новый термин «гистиоцитоз Х», оставшийся в литературе до настоящего времени [3]. Следующим этапом в изучении проблемы явилась публикация французских патологов С. Nezelovetal (1973) о том, что гистиоцитоз Х — результат пролиферации и диссеминирования патологических гистиоцитарных клеток, идентифицируемых как КЛ, и предложили переименовать его в ЛКГ.

Этиология и патогенез ЛКГ неизвестны. Многие авторы считают, что клональная пролиферация КЛ, прогрессирующее

течение, инвазивный рост и диссеминация процесса свидетельствуют о неопластической природе заболевания. Однако некоторые исследователи допускают реактивный характер ЛКГ и объясняют его aberrантной реакцией между КЛ и Т-лимфоцитами. В отдельных случаях в качестве возможного пускового фактора заболевания рассматривается предшествующее инфицирование вирусом Эпштейна—Барр. Высказывается мнение, что характерные признаки ЛКГ, такие как лихорадка, истощение, некроз и фиброз пораженных тканей, остеолит, могут быть объяснены взаимодействием КЛ и Т-клеток, приводящим к каскаду высвобождения цитокинов (IL-15, TNF- α , TGF- β) с последующим рекрутированием эозинофилов и других иммунных эффекторных клеток с формированием гранулем в различных тканях [1].

Анализ литературы позволил идентифицировать ряд семейных случаев ЛКГ, что свидетельствует о хромосомной нестабильности и возможной роли генетических факторов в развитии заболевания [4].

Клинические проявления ЛКГ очень вариabельны и зависят от вовлечения в процесс одного или более органов, тяжести по-

Сведения об авторах:

Елькин Владимир Дмитриевич — д.м.н., проф., зав. каф. дерматовенерологии

Седова Татьяна Геннадьевна — к.м.н., доц. каф. дерматовенерологии

Плотникова Елена Владимировна — асс. каф. дерматовенерологии

Контактная информация:

Копытова Елена Анатольевна — асс. каф. дерматовенерологии; 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26; тел.: +7(964)194-8179; e-mail: kapitoshcka@yandex.ru

ражений и возраста больных. В связи с этим Histiocyte Society (2008) выделило 2 группы нарушений — моносистемные и мультисистемные [5].

Большинство случаев заболевания приходится на детский возраст. Статистические данные в разных регионах мира колеблются между 2 и 10 случаями на 1 млн детей в год; в зрелом возрасте ЛКГ регистрируют с частотой 1–2 на 1 млн популяции. Почти любой орган может быть вовлечен в ЛКГ, но пока отсутствуют данные о поражении почек, мочевого пузыря, надпочечников и половых желез.

Моносистемный ЛКГ. Отличается хорошим прогнозом с высокой частотой спонтанных ремиссий.

Поражение костей. ЛКГ костей — одно из самых частых [6]. Излюбленная локализация — кости черепа (рис. 1), реже встречаются очаги деструкции в длинных трубчатых костях, позвоночнике, костях таза и др. [7, 8]. Костная патология нередко протекает бессимптомно. В зонах остеолиза наблюдается болезненный отек разной степени выраженности, у отдельных больных сопровождающийся изъязвлением. Своеобразную симптоматику обуславливает поражение нижней челюсти, в которой происходит разрушение альвеолярных отростков. Отечность и кровоточивость десен, потеря зубов могут быть ранними признаками ЛКГ [9].

Интраорбитальное образование гранулесмы (чаще в области латеральной стенки) сопровождается развитием проптоза, периорбитального отека [10, 11].

В зависимости от локализации костной патологии описываются и другие ее проявления (рецидивирующий средний отит, утрата слуха, судороги, тремор, параличи черепных нервов и др.), которые скорее следует рассматривать в качестве осложнений. Поражения костей протекают непредсказуемо [12]. В большом числе случаев они разрешаются спонтанно или трансформируются в системный процесс [13].

Поражения кожи. Моносистемный ЛКГ кожи и других мягких тканей (эозинофильная гранулема) по частоте занимает второе место после костной патологии. Уни- и мультифокальные поражения только кожи наблюдаются редко. Они встречаются во всех возрастных группах, но наиболее часто у детей [14]. При этом преобладают случаи перианальной и генитальной локализации в виде солитарных узлов или множественных красных папул, язвенно-вегетирующих бляшек. Большинство больных с такой патологией составляют девочки [15]. У взрослых также сохраняется перевес больных женщин [16, 17]. Клинические проявления включают множественные мелкие, красного цвета папулы, солитарные или множественные узлы, эритематозные бляшки, болезненные язвы (рис. 2, а см. на цв. вклейке). Описаны случаи распространения такого ЛКГ на стенки влагалища, шейки матки, придатков [18]. Возможно развитие одно- или двустороннего пахового лимфаденита. Примерно в 23% случаев одновременно или последовательно поражаются экстрагенитальные участки (лицо, туловище, конечности, слизистая оболочка рта)

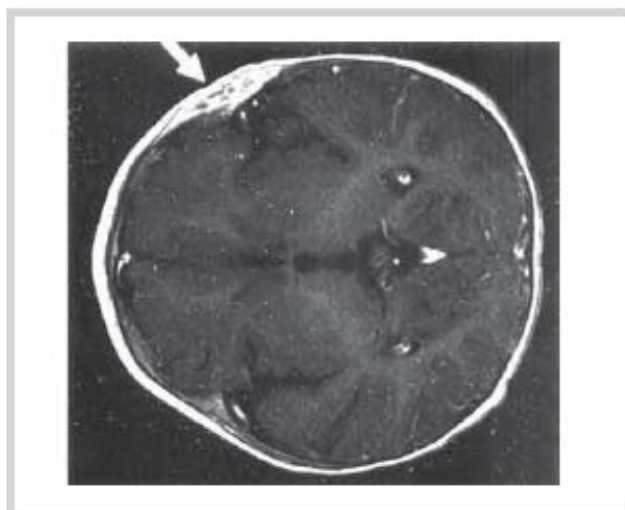


Рис. 1. Эозинофильная гранулема костей черепа (магнитно-резонансная томограмма): несклерозированные костные дефекты с четкими, скошенными краями, захватывающие наружную и внутреннюю костные пластинки.

(рис. 2, б см. на цв. вклейке), а приблизительно в 43% внутренние органы [19].

Гистопатологическая картина не отличается от таковой при других формах ЛКГ — пролиферация КЛ с иммунофенотипом CD1a, S-100, Langerin (+).

Поражения легких. Первичный моносистемный ЛКГ легких у детей встречается редко. Наоборот, у взрослых (преимущественно в интервале между 20 и 40 годами) регистрируют изолированное поражение легких без вовлечения других органов, причем в обеих возрастных группах в 20–25% случаев заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом обследовании [20]. В зрелом возрасте частота развития моносистемного ЛКГ легких достигает 20%, при этом от 90 до 100% больных из этой когорты, по данным ряда авторов, курильщики [21].

Наиболее частыми признаками поражения легких служат сухой кашель, одышка при физической нагрузке, плевральные боли в грудной клетке, лихорадка, ночные поты, снижение массы тела, иногда симптомы пневмоторакса [22].

Рентгенологические изменения (рис. 3) на начальных этапах заключаются в развитии усиленного сетчатого-тяжистого рисунка с последующим формированием двусторонних «звездчатых узлов» и тонко- и толстостенных кист («сотовые легкие») [23]. Прогноз при легочной форме ЛКГ переменный: от регресса или стабилизации до рецидивирующего течения, иногда с летальным исходом [24].

Моносистемный ЛКГ кожи в грудном возрасте. Сообщения о ЛКГ в неонатальном периоде касаются почти исключительно изолированных кожных поражений со спонтанным разрешением. Впервые такой вариант ЛКГ описан К. Hashimoto и М. Pritzker в 1973 г. [25] как врожденный саморазрешающийся ретикулогистиоцитоз.

При неонатальном ЛКГ (НЛКГ) наблюдаются как моноочаговые, так и диссеминированные проявления, обнаруживаемые от момента рождения до 4-недельного возраста, хотя диагностика часто запаздывает. Истинная частота неонатального ЛКГ не поддается определению (1–2 случая на 1 млн новорожденных). В указанной когорте несколько преобладают мальчики [26].

Наиболее характерные проявления — множественные, плотные папулы и/или узлы от красного до коричневого цвета, диаметром 5–15 мм, располагающиеся на любых участках кожного покрова с большей предрасположенностью к локализации на лице, волосистой части головы, верхних отделах туловища и верхних конечностях. Высыпания бессимптомные, нередко изъ-

Классификация ЛКГ

Моносистемный ЛКГ	Мультисистемный ЛКГ
Унифокальное поражение лимфатических узлов, кожи, костей, легких или гипофиза	Вовлечение 2 органов и более без нарушения их функций
Мультифокальное поражение костей или лимфатических узлов	Вовлечение 2 органов и более с нарушением функций: группа низкого риска (хороший прогноз) группа высокого риска (высокая летальность, вовлечение наиболее важных внутренних органов — легких, печени, селезенки, гемопозитической системы)

К статье *А.Б. Сумарокова и соавт.* «Случай первичной диагностики открытого артериального протока у пациентки в возрасте 75 лет»

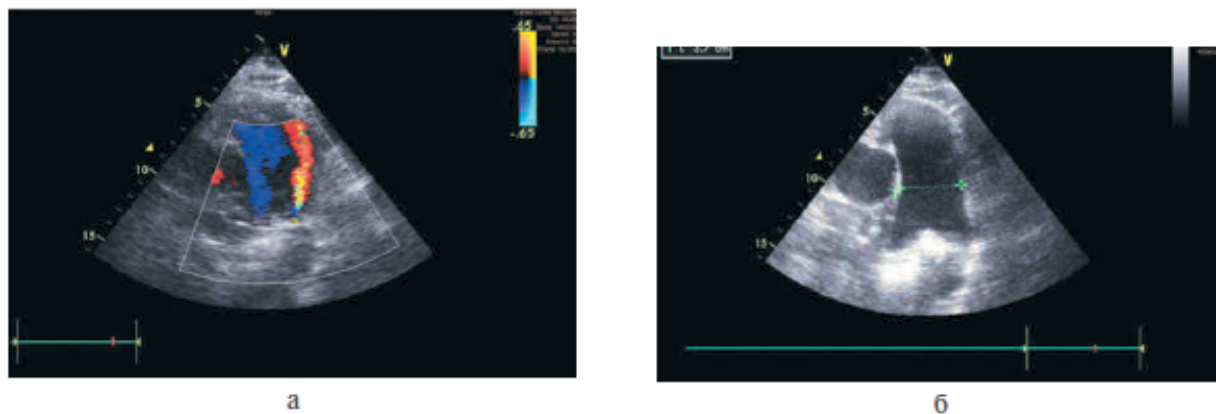


Рис. 2. Эхокардиограмма больной А., ОАП.
а — протяженный поток в СЛА в доплеровском режиме; б — расширенный СЛА.

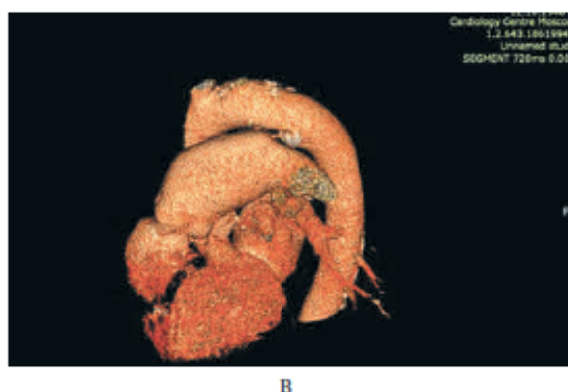


Рис. 5. ОАП. МСКТ с внутривенным контрастированием сердца больной А.
в — 3-D-реконструкция: небольшого размера образование, расположенное по нижнему краю аорты и выше СЛА, соединяющее оба сосуда, расширенный СЛА, атеросклеротические изменения стенки аорты.

К статье *В.Д. Елькина и соавт.* «Лангергансоклеточный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения)»

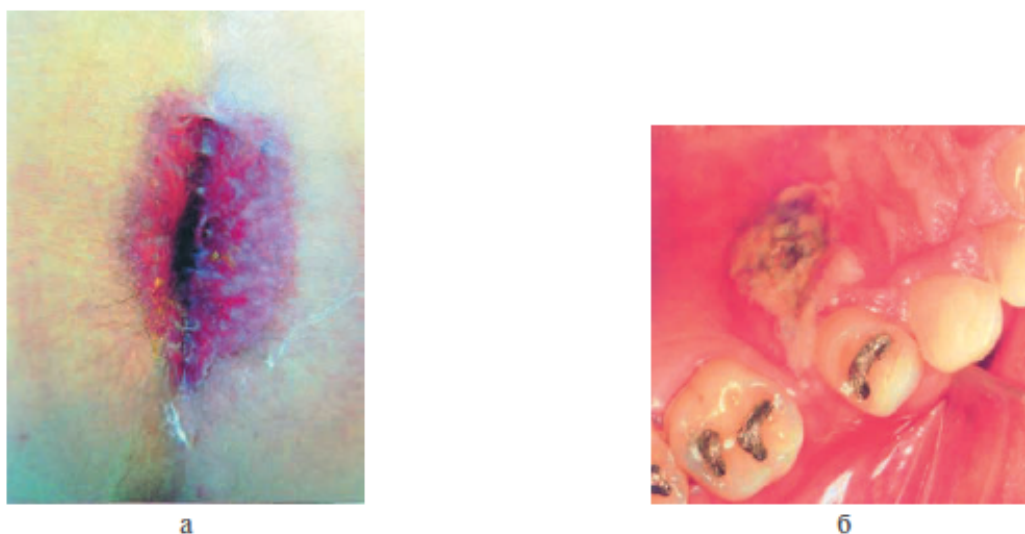


Рис. 2. Моносистемный АКГ кожи (эозинофильная гранулема).
а — перианальная эрозивно-язвенная бляшка [по M. Shahidi-Dandrasetal, 2011]; б — язвенный дефект в области твердого неба без вовлечения костной ткани.



К статье В.Д. Елькина и соавт. «Лангергансоклеточный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения)»



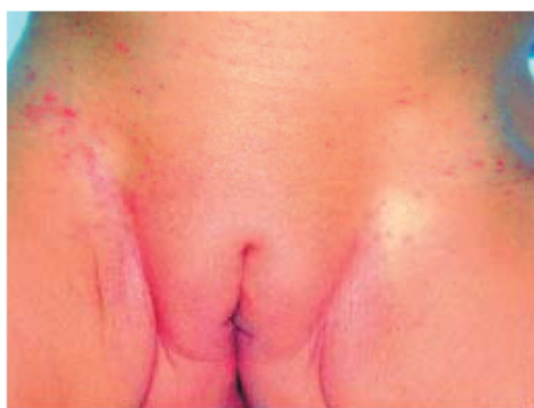
а



б

Рис. 4. Врожденный саморазрешающийся ретикулогистиоцитоз.

а — презентация сыпи на 1-м году жизни с вовлечением легких, печени и селезенки (наблюдение М. Larraldeetal., 2008); б — солитарный тип: куполообразная папула диаметром 7 мм с коркой в центре на подошвенной поверхности стопы.



а



б

Рис. 5. Мультисистемный АКГ, БЛС у 14-месячной девочки с проявлениями гепатоспленомегалии и желтухи.

а — лихеноидная сыпь из мелких красновато-коричневых папул; б — везикулезно-пустулезные высыпания, перемежающиеся с пурпурными элементами на ладонях («пурпурная экзема») (наблюдение L.M. Ferreiraetal., 2009).

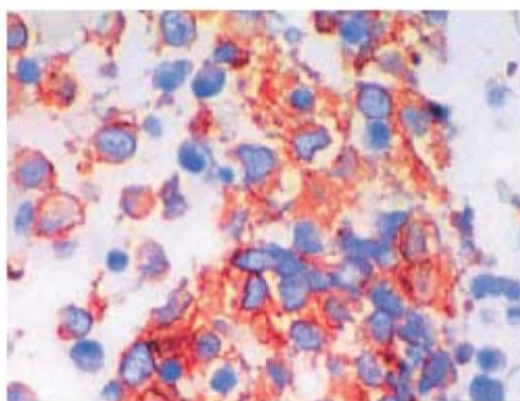


Рис. 6. Биоптат узла (эозинофильная гранулема) волосистой части головы. ИГХИ: положительная окраска на антиген CD1a.

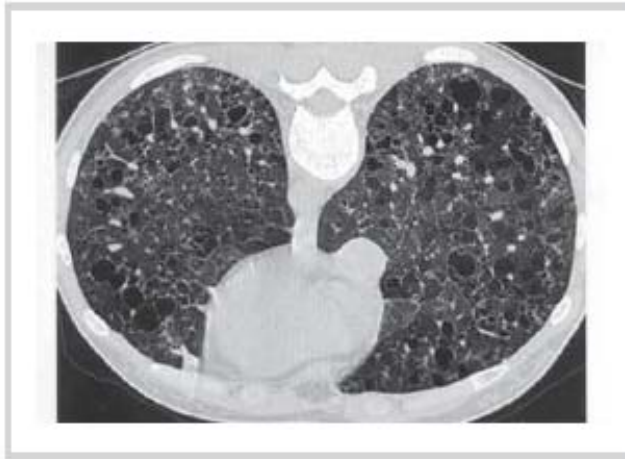


Рис. 3. КТГ легких. Кистозные изменения («сотовые легкие»).

изъявляющиеся, без тенденции к слиянию и группировке (см. рис. 4, а на цв. вклейке). Описаны случаи возникновения моллюскоподобных элементов, везикулезных и везикуло-буллезных эфлюоресценций, геморрагических пузырей и пурпурозных высыпаний, затрудняющих диагностику [27, 28].

Редким вариантом НЛКГ является врожденная солитарная ретикулогистиоцитоза, описанная почти одновременно Т. Bergeretal (1986) и А. Таїбетal (1986). Она составляет около 25% всех случаев болезни Хашимото—Притцкера (БХП) [29]. Проявляется в виде одиночной папулы или узла, чаще располагающихся на лице и подошвенной поверхности стоп. Окраска элементов (рис. 4, б см. на цв. вклейке) может варьировать от телесной до красно-коричневой, нередко отмечают изъязвление [30].

Выделен тип саморазрешающегося ретикулогистиоцитоза с поздним началом (Н. Belhadjali и соавт. [31]), который развивается у детей в возрасте от 17 дней до 8 лет, клинические проявления и течение которого не отличаются от классического варианта (БХП).

У больных с клиническим фенотипом БХП висцеральные поражения отсутствуют. Самопроизвольный регресс дерматологической симптоматики обычно занимает 2–3 мес, иногда растягивается на весь период грудного возраста. Эфлюоресценции оставляют после себя гипо- или гиперпигментированные пятна, атрофические рубцы, в одном из сообщений отмечено формирование антодермии. Рецидивы возникают редко [32, 33]. Однако возможность рецидивов и трансформации в мультисистемный процесс обуславливает необходимость длительного наблюдения за этими больными.

Гистологически в дерме обнаруживаются массивные инфильтраты из плеоморфных гистиоцитов с обильной цитоплазмой типа «матового стекла» и почкообразными ядрами. В состав инфильтрата входят эозинофилы, лимфоциты, нейтрофилы, многоядерные гигантские клетки. Часто наблюдающийся эпидермотропизм совпадает с изъязвлением высыпаний. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) в большинстве опухолевых клеток обнаруживаются маркеры КЛ — CD1a и S-100. При электронной микроскопии в 10–30% гистиоцитов выявляются гранулы Бирбека, но в меньшем количестве, чем в КЛ [34].

Мультисистемный ЛКГ. Первичный мультисистемный ЛКГ (МЛКГ) может развиваться в любой возрастной группе, но наиболее часто регистрируется у детей. При этом особенно тяжело протекающая форма — острый диссеминированный ЛКГ (БЛС) начинается преимущественно в первые 2 года жизни. МЛКГ, развивающийся в возрасте от 2 до 6 лет, отличается хроническим, менее острым течением (БХШК) и тяжесть его определяется вовлечением внутренних органов (особенно печени, легких, селезенки, гемопоэтической системы). Более чем в 50% случаев заболевание начинается с дерматологической симптоматики [35, 36].

Болезнь Леттерера—Сиве (БЛС). Начинается остро или постепенно с лихорадки, принимающей в последующем гектический характер, и/или высыпаний на коже. Реже первым признаком оказываются висцеральные поражения. Дерматологические проявления полиморфные и диссеминированные. На волосистой части головы появляются массивные жирные сквамозно-корковые элементы, напоминающие себорею, и перемежающиеся с пурпурозной сыпью. Такие же явления отмечаются в межлопаточной области и области грудины. На туловище и в складках (подмышечных, паховых, межъягодичных) сыпь состоит из обильных лихеноидных красновато-коричневых, красновато-желтых или телесного цвета папул. В центре их нередко появляются пузырьковые элементы, приводящие к мокнутию. В дальнейшем возможно развитие некроза с образованием мелких язв, при разрешении которых остаются точечные рубчики. В интертригинозных участках может наблюдаться картина мадерации, возможно формирование инфильтратов, опухолевых элементов с аналогичной эволюцией (рис. 5 см. на цв. вклейке).

Висцеральная патология очень вариабельная, может включать как бессимптомные поражения одного или более органов, так и грубые нарушения их функций.

Вовлечение гемопоэтической системы проявляется гипохромной анемией с анизо- и пойкилоцитозом, тромбоцитопенией, обуславливающими развитие геморрагической сыпи. Возможны лейкопения с нейтрофилизом [37]. В пунктатах костного мозга отмечают увеличение содержания элементов ретикулогистиоцитарного ряда. Клинические проявления легочной и костной патологии аналогичны таковым при моносистемном ЛКГ. Кроме упоминавшейся симптоматики возможны развитие несахарного диабета, отита, ожирения, задержка роста, параличи черепных нервов.

Болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена (БХШК) — хронический вариант ЛКГ, развивающийся преимущественно в раннем и позднем детском возрасте, чаще у мальчиков [38].

Полностью классическая триада, включающая эозинофильную гранулему костей, экзофтальм и несахарный диабет, регистрируется почти у 1/3 больных. Моно- или мультифокальные остеолитические очаги по клинической картине и течению не отличаются от классического описания эозинофильной гранулемы.

Экзофтальм (в 40% случаев односторонний, в 30% двусторонний) возникает в результате формирования гранулем в мягких тканях или костях глазницы.

Несахарный диабет является следствием гипофизарно-питуитарного поражения и выявляется примерно у 50% больных БХШК. При этой форме ЛКГ чаще наблюдаются неврологические нарушения, связанные как с поражением костей черепа, так и с дегенеративными изменениями вещества мозга. У больных могут развиваться тремор, судороги, нарушения слуха, атрофия зрительных нервов и т.д.

Другие висцеральные поражения (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, патология легких, почек, желудочно-кишечного тракта) аналогичны таковым при моносистемном ЛКГ и ЛКГ типа Леттерера—Сиве [39].

Кожная симптоматика также не отличается от БЛС, но встречается реже (у 30–50% больных). На волосистой части головы появляются экссудативные высыпания, напоминающие себорейный дерматит. На лице, туловище и конечностях наблюдаются папулы, узлы и/или бляшки желтовато-коричневого — яркочерного цвета, покрытые чешуйками или корками, мелкие ксантомы. Возможно появление пурпурозной, чаще петехиальной сыпи. Отдельные элементы разрешаются с образованием рубцов. Описываются случаи с атипичными проявлениями в виде рассеянных, гипопигментированных пятен и папулосолитарного узелка на половом члене.

Ряд авторов отмечают, что развитию МЛКГ иногда предшествуют изменения ногтей (подногтевые гиперкератоз, пустулы, пурпурозные стрии, точечные вдавления на ногтевой пластинке, онихолексис, онихолизис, паронихии) [40, 41].

ЛКГ в зрелом и пожилом возрасте. ЛКГ в зрелом и пожилом возрасте может быть моно- и мультисистемным, но регистрируется заметно реже (1–2 случая на 1 млн в популяции). У взрослых превалирует моносистемный ЛКГ в 69–72% случаев. Средний

возраст на момент подтвержденного диагноза составляет 35 ± 14 лет [42], начальными симптомами в этой группе больных являются локальные боли (особенно при поражении костей) у 34% больных. Снижение массы тела и лихорадка наблюдаются у 10–11%. Эозинофильная гранулема наиболее часто локализуется в костях черепа (51%), особенно страдают челюсти (30%), что может вести к расшатыванию и утрате зубов. Реже поражаются другие кости: длинные трубчатые (17%), позвоночника (13%), таза (13%), ребер (6%). Одно из наиболее характерных проявлений — несхарный диабет в результате поражения гипофиза [43].

Дерматологические проявления аналогичны описанным выше, но частота их колеблется около 7%.

Диагностика ЛКГ. Результаты гистопатологического исследования и ИГХИ является решающими в диагностике ЛКГ. Наличие кожных высыпаний и результаты их гистологического исследования облегчают предварительный диагноз. В дерме обнаруживаются массивные инфильтраты из плеоморфных гистиоцитов с обильной цитоплазмой типа матового стекла и почкообразными ядрами. В состав инфильтрата входят эозинофилы, лимфоциты, нейтрофилы, гигантские многоядерные клетки. Часто наблюдающийся эпидермотропизм совпадает с изъязвлениями эффорисценций (рис. 6 см. на цв. вклейке).

Хотя «золотым стандартом» для идентификации КЛ считается выявление гранул Бирбека при трансмиссионной электронной микроскопии, эта методика в настоящее время находит ограниченное применение. Наиболее точная верификация КЛ достигается при ИГХИ. Патогномичным является экспрессия клетками маркеров CD1a и S-100. В последнее время все большее признание находит Langerin (CD207) — относительно новое моноклональное антитело (АТ) против трансмембранного белка 2-го типа, ассоциированного с гранулами Бирбека [34].

Все больные с подозрением на ЛКГ должны подвергаться тщательному общему обследованию, включая оценку массы тела и роста. Лабораторное обследование должно включать полный гематологический спектр с коагулограммой, общий анализ мочи и функциональные печеночные пробы. Необходимо рентгенологическое исследование костей и грудной клетки [44]. После базовой оценки в зависимости от результатов могут потребоваться дальнейшие шаги: функциональные пробы и биопсия легких, панорамная рентгенография зубного ряда, компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа, эндокринологическое обследование, консультация отоларинголога с оценкой аудиограммы [44, 45].

Лечение. При солитарных нодулярных поражениях кожи моносистемного ЛКГ могут применяться наружные лекарственные формы с глюкокортикостероидами (ГКС), PUVA-терапия, хирургическое иссечение, если проявления не регрессируют спонтанно в течение первых 6–12 мес жизни или не прогрессируют до мультисистемного процесса. Распространенный ЛКГ кожи у детей требует применения PUVA, увлажняющих кремов или кремов и мазей с ГКС. Имеются сообщения о разной степени эффективности циклоспорина и такролимуса. В зрелом возрасте спектр мероприятий при моносистемной (кожной) патологии расширяется. Кроме хирургического иссечения эозинофильной гранулемы кожи применяют внутриочаговые введения ГКС или интерферо-

на, лучевую терапию в малых дозах, винбластин (иногда в комбинации с ГКС); накапливаются сведения о положительных результатах лечения талидомидом и изотретиноном [26].

При изолированном поражении костей у детей используют юрестаж, изредка дополнительно назначают ГКС и лучевую терапию в низких дозах. У взрослых эта же терапия дополняется применением винбластина, бифосфонатов [47].

При моносистемном ЛКГ центральной нервной системы, по отдельным сообщениям, оказался эффективным кладрибин. При моносистемном ЛКГ легких требуются безусловный отказ от никотина и назначение ГКС и химиотерапия (винбластин и 6-меркаптопурин) или кладрибин.

Для лечения МЛКГ Histiocyte Society предлагает прибегать к полихимиотерапии, специфическим ингибиторам цитокинов и относительно новому препарату — 2-хлордеоксинаденину, введению аллогенных стволовых клеток [5]. К числу инновационных методов лечения относится использование талидомида и алемтизумаба (моноклонального анти-CD52-АТ) [48].

В резистентных случаях всех типов ЛКГ у детей и взрослых применение кладрибина оказалось эффективным в 64–100% случаев. Положительные результаты отмечены также при лечении рефрактерных кожных форм ацитретином.

Прогноз. Прогноз при ЛКГ зависит от количества вовлеченных органов, степени нарушений их функций и в меньшей степени от возраста, в котором заболевание начало развиваться. Наибольшая летальность регистрируется у больных молодого возраста с диссеминированным процессом и дисфункцией органов. Наиболее благоприятный прогноз отмечают у детей в неонатальном периоде с изолированными кожными проявлениями [6]. В качестве прогностического индикатора также может рассматриваться эффективность химиотерапии. Хорошая реакция на раннем этапе лечения обеспечивала выживаемость 89–91% больных. Напротив, резистентность к терапии в этот же период времени, потребовавшая применения более агрессивных методов, сопровождалась снижением выживаемости до 17–34%.

Заключение

ЛКГ — редкое гранулематозное поражение кожи и внутренних органов КЛ и другими иммунокомпетентными клетками. Исследования свидетельствуют о многообразии этиологических, патогенетических и пусковых факторов в развитии ЛКГ с ведущей ролью неопластических механизмов и инфекционных возбудителей. Варибельность клинической картины обуславливает моно- и мультисистемные поражения, различные по тяжести течения и прогнозу. Дебют заболевания больше чем в 50% случаев приходится на кожные поражения, что определяет ведущую роль дерматологов в ранней диагностике ЛКГ. Дальнейшее течение и исходы болезни зависят от компетенций педиатров, гематологов, онкологов, а также других специалистов, которые по роду своей деятельности могут столкнуться со столь сложной полиорганной патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:1-20. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-163959
- Egeler RM, Nesbit ME. Langerhans cell histiocytosis and other disorders of monocyte-histiocyte lineage. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;18(1):9-35. doi:10.1016/1040-8428(94)00117-C
- Coppes-Zantiga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol.* 2002;116(1):3-9. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03232.x
- Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *Q J Med.* 2011;104(2):89-96. doi:10.1093/qjmed/hcq206
- Satter EK, High WQ. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):291-295. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x

6. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C et al. Craniofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):589-597. doi:10.2214/AJR.07.3573
7. Davidson L, McComb J G, Bowen I, Krieger MD. Craniospinal Langerhans cell histiocytosis in children: 30 years' experience at a single institution. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(3):187-195. doi:10.3171/PED/2008/1/3/187
8. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME. Langerhans cell histiocytosis — clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer (Suppl).* 1994;23:S11-S16. PMID: PMC2149699
9. Prayer D, Grois N, Prosch H et al. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:880-891. PMID: 15140741
10. Woo KL, Harris GJ. Eosinophilic granuloma of the orbit: understanding the paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2003;19(6):429-439. doi:10.1097/01.iop.0000092800.86282.27
11. Kitsoulis PV, Paraskevas G, Vrettakos A, Manni A. A case of eosinophilic granuloma of the skull in an adult man: a case report. *Cases J.* 2009;2:9144. doi:10.1186/1757-1626-2-9144
12. Manfredi M, Corradi D, Vescovi P. Langerhans-cell histiocytosis: a clinical case without bone involvement. *J Periodontol.* 2005;76(1):143-147. doi:10.1902/jop.2005.76.1.143
13. Plasschaert F, Craig C, Bell R et al. Eosinophilic granuloma. A different behaviour in children than in adults. *J Bone Joint Surg.* 2002;84-B:870-872. doi:10.1302/0301-620X.84B6.12585
14. Hussein MR. Skin-limited Langerhans' cell histiocytosis in children. *Cancer Invest.* 2009;27(5):504-511. doi:10.1080/07357900802216452
15. Billings TL, Barr R, Dyson S. Langerhans cell histiocytosis mimicking malignant melanoma: a diagnostic pitfall. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(5):497-499. doi:10.1097/DAD.0b013e3181812b88
16. Fernandes LB, Guerra JG, Costa MB et al. Langerhans cell histiocytosis with vulvar involvement and responding to thalidomide therapy — case report. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4,Suppl.1):S78-S81. doi:10.1590/S0365-0596201100070002
17. Hu JC, Ra S, Gutierrez MA. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly woman. *Dermatol Online J.* 2010;16(10):6. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.01098.x
18. Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva. *Dermatol Online J.* 2006;12(1):15.
19. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME et al. Langerhans cell histiocytosis—clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer Suppl.* 1994;23:S11-S16. PMID: PMC2149699
20. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:16. doi:10.1186/1750-1172-7-16
21. Odame I, Li P, Lau L et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(7):889-893. doi:10.1002/pbc.20676
22. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics.* 2004;24(3):821-841. doi:10.1148/rg.243045005
23. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:426-435. doi:10.1164/ajrccm.153.1.8542154
24. Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:971-986. doi:10.1097/00000478-199310000-00002
25. Berger TG, Lane AT, Headington JT et al. A solitary variant of congenital self-healing reticulohistiocytosis: solitary Hashimoto-Pritzker disease. *Pediatr Dermatol.* 1986;3(3):230-236. doi:10.1111/j.1525-1470.1986.tb00519.x
26. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs.* 2011;13(2):75-86. doi:10.2165/11538540-000000000-00000
27. Higgins CR, Tatnall FM, Leigh IM. Vesicular Langerhans cell histiocytosis — an uncommon variant. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(4):350-352. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01213.x
28. Edwards AN, Altman D, Altman J, Schapiro B. Molluscum — like papules in a 4-month-old boy — quiz case. Langerhans cell histiocytosis (LCH) — congenital self-healing reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):345-350. doi:10.1001/archdermatol.2011.37-a
29. Taieb A, de Mascarel A, Surlevé-Bazeille JE et al. Solitary Langerhans cell histiocytoma. *Arch Dermatol.* 1986;122(9):1033-1037. doi:10.1001/archderm.1986.01660210083023
30. Huang CY, Chao SC, Ho SF, Lee JY. Congenital self-healing reticulohistiocytosis mimicking diffuse neonatal hemangiomas. *Dermatology.* 2004;208(2):138-141. doi:10.1159/000076488
31. Nakahigashi K, Ohta M, Sakai R et al. Late-onset self-healing reticulohistiocytosis: pediatric case of Hashimoto-Pritzker type Langerhans cell histiocytosis. *J Dermatol.* 2007;34(3):205-209. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00251.x
32. Belhadjali H, Mohamed M, Mahmoudi H et al. Self-healing Langerhans cell histiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): two Tunisian cases. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat.* 2008;17(4):188-192. doi:10.1111/1346-8138.12670
33. Feroze K, Unni M, Jayasree MG, Seethalekshmy NV. Langerhans cell histiocytosis presenting with hypopigmented macules. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):670-672. doi:10.4103/0378-6323.45128
34. Hashimoto K, Pritzker MS. Electron microscopic study of reticulohistiocytoma. An unusual case of congenital, self-healing reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol.* 1973;107(2):263-270. doi:10.1001/archderm.107.2.263
35. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ et al. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):550-560. doi:10.1002/pbc.20884
36. Короткий Н.Г., Лебедева О.Е., Шемшук М.И., Тихомиров А.А., Лазутина Е.В., Рогожин Д.В. Три случая гистиоцитоза Х из клеток Лангерганса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012;(2):37-42.
37. Aubert-Wastiaux H, Barbarot S, Mechinaud F et al. Childhood Langerhans cell histiocytosis associated with T cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Dermatol.* 2011;21(1):109-110. doi:10.1002/ajh.10004

38. Лезвинская Е.М., Казанцева И.А., Миронова О.С., Овсянникова Г.В. Случай гистиоцитоза Х (Хенда—Шюллера—Крисчена). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005;(1):17-22.
39. Ferreira LM, Emerick PS, Diniz LM et al. Langerhans cell histiocytosis: Letterer-Siwe disease — the importance of dermatological diagnosis in two cases. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):405-409. doi:10.1590/s0365-05962009000400013
40. Ashena Z, Alavi S, Arzanian MT, Eshghi P. Nail involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 24(1):45-51. doi:10.1080/08880010601001362
41. Mataix J, Betloch I, Lucas-Costa A et al. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis: a possible marker of multisystem disease. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):247-251. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00645.x
42. Arico M, Girschikofsky M, Génereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341-2348. doi:10.1016/s0959-8049(03)00672-5
43. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ et al. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics*. 2004;24(3):821-841. doi:10.1016/s0959-8049(03)00672-5
44. Hashmi MA, Haque N, Chatterjee A, Guha S. Langerhans cell histiocytosis of long bones: MR imaging and complete follow up study. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(2):286-288. doi:10.4103/0973-1482.98991
45. Hiéronimus S, Hadjali Y, Fredenrich A et al. Hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis: a diagnostic challenge. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2000;61(6):512-516. PMID: 11148325
46. Müller CSL, Janssen E, Schmaltz R, Körner H. Multisystemic Langerhans cell histiocytosis presenting as chronic scalp eczema: clinical management and current concepts. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):e539-e542. doi:10.1200/jco.2010.33.9127
47. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(3):291-295. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x
48. Garg A, Kumar P. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in adult. *Indian J Dermatol*. 2012;57(1):58-60. doi:10.4103/0019-5154.92683

Поступила 14.04.2016

Читайте в следующем номере:

- Мультидисциплинарные проблемы ревматологии и пульмонологии
- Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой
- Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С