



УДК 616.379-018.1:616.155.35-053.2

ОДИНЕЦ Ю.В., ПОДДУБНАЯ И.Н., МАКЕЕВА Н.И.

Кафедра педиатрии № 2 Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

## ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье даны современные представления об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях гистиоцитозов у детей. Представлено описание десяти детей, находившихся под наблюдением в течение 10 лет. Приведено подробное описание клинического случая, в котором постановка правильного диагноза была весьма затруднительна.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз, клетки Лангерганса, дети.

Гистиоцитозы представляют разнообразную группу заболеваний, для которых характерным является пролиферативный процесс в моноцитарно-макрофагальной системе. В зависимости от степени зрелости и дифференцировки гистиоцитарных элементов существуют различные формы заболевания, имеющие особенности клиники, прогноза и лечения.

П. Лангерганс первым описал эпидермальные клетки с множественным ветвлением псевдоподий на их поверхности, которые стали известны как клетки Лангерганса в 1868 году после окрашивания кожи коллоидным золотом. Первоначально он полагал, что эти клетки являются нейронами из-за наличия разветвленных дендритов.

В 1973 году С. Nezelof с соавторами использовал электронную микроскопию для оценки биопсии при болезни, известной как гистиоцитоз Х. Они нашли гранулы Бирбека в гистиоцитах, которые были идентичны ранее описанным в эпидермальных клетках Лангерганса. В XX веке название «гистиоцитоз Х» было заменено на «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ГКЛ), так как последний отражает гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологическую и патофизиологическую основу данного заболевания. Окрашивание с антигеном CD207, ассоциированным с гранулами Бирбека, в настоящее время считается диагностическим для ГКЛ [4].

Обсуждается иммунопатологическая и опухлевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы ГКЛ свидетельствует высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (у детей — 15 %, у взрослых — 3 %), отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения. В пользу опухолевой природы — клональный харак-

тер пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения [3].

В патогенезе разнообразных клинических и морфологических проявлений ГКЛ ведущая роль отводится цитокинам, которые продуцируются Т-лимфоцитами и клетками Лангерганса в очагах поражения и опосредуют локальное накопление клеток воспалительного инфильтрата (эозинофилы, макрофаги, гигантские многоядерные клетки), разрушение и восстановление окружающих нормальных тканей [2].

Заболеваемость ГКЛ составляет от 2 до 10 случаев на миллион детей в возрасте до 15 лет. Средний возраст при проявлении — 30 месяцев, хотя возраст пациентов может варьировать от рождения до 90 лет. Описано несколько случаев раннего начала ГКЛ у одно- и двуяйцовых близнецов. Есть сообщения о редких случаях заболеваний не близнецов или множественных случаях заболевания в одной семье. Свидетельства дефекта одного гена при ГКЛ отсутствуют [1].

Под нашим наблюдением за период с 2005 по 2015 г. находилось 10 детей в возрасте от 9 месяцев до 17 лет, из них 9 мальчиков и 1 девочка, у которых был установлен диагноз эозинофильной гранулемы.

Клинические симптомы были представлены как одиночными очагами поражений, так и диссемини-

Адрес для переписки с авторами:

Одинец Ю.В.

E-mail: [pediatr2@gmail.com](mailto:pediatr2@gmail.com)

© Одинец Ю.В., Поддубная И.Н., Макеева Н.И., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

рованными формами, приводящими к полиорганной недостаточности. Типичными проявлениями являлись повышение температуры (80 %), увеличение печени (60 %), увеличение селезенки (10 %), поражение нервной системы (20 %), сыпь (10 %) и увеличение лимфатических узлов (10 %).

Поражения костной системы встречались наиболее часто: кости черепа поражались в 60 % случаев, позвоночника — в 50 %, конечностей — в 20 %. При расположении патологических очагов ретроорбитально наблюдался экзофтальм (20 %).

У одного ребенка отмечались себорейные высыпания на коже головы, которые ошибочно были расценены как себорейный дерматит. Еще у одного ребенка отмечалась красная папулезная сыпь в паху и на животе, напоминая диффузное грибковое поражение кожи. Ожирение в результате поражения гипоталамуса и несахарный диабет встречались в 10 % случаев.

Лабораторные анализы включали развернутый клинический анализ крови, функциональные печеночные пробы, протеинограмму, коагулограмму, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, ядерный магнитный резонанс, костномозговую пункцию и биопсию, определение функции легких, исследование тонкого кишечника с биопсией (по показаниям), консультацию хирурга, окулиста, невропатолога и лор-врача.

Дифференциальная диагностика проводилась с дерматологическими заболеваниями, поражениями костной системы (туберкулезом, остеосаркомой, нейробластомой, фиброзной остеодистрофией), лимфопролиферативными заболеваниями.

На сегодняшний день на поддерживающей терапии находятся 4 ребенка, у 1 наступил летальный исход от генерализации процесса, развития геморагического синдрома и дыхательной недостаточности, 5 — переведены для наблюдения в поликлинику для взрослых.

Приводим собственное наблюдение.

Больная В., 6 лет (10.10.2008 г.), поступила в гематологическое отделение КУЗ «Харьковская городская детская клиническая больница № 16» впервые 25.02.15 г. с жалобами на повышенную жажду (пьет до 5 литров в сутки), сухость кожи.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с апреля 2011 года (возраст 2 года 7 месяцев), когда впервые появилась рана на десне с оголением корня зуба. Наблюдалась у стоматолога с диагнозом «периодонтит». В мае 2011 года находилась на стационарном лечении в челюстно-лицевом отделении ОДКБ № 1 с этим же диагнозом. Был удален зуб верхней челюсти (в месте воспаления и раны на десне). В июне 2011 года лечилась амбулаторно у стоматолога в связи с сохраняющейся отечностью десны, периодонтитом. 11.08.2011 г. вновь госпитализирована в ОДКБ № 1, произведено оперативное вмешательство: удалены 75, 33

и 34-й зубы и проведена эксцизионная биопсия. 22.08.2011 г. выписана из отделения с диагнозом «адамантинома правой половины нижней челюсти в области 34-го зуба». Гистологическое заключение от 12.08.2011 г.: фолликулярная киста 34-го зуба. В 2012 году проведена компьютерная томограмма верхней челюсти, по данным которой отмечалось разрушение корня зуба. Был поставлен раздвижной протез.

В сентябре 2013 года появилась полидипсия. Обследована гастроэнтерологом, эндокринологом в ОДКБ. Диагностирован несахарный диабет, центральная форма. В октябре 2013 г. на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены признаки эктопии нейрогипофиза. Консультирована детским нейрохирургом в г. Харькове и г. Киеве. Через один месяц и пять месяцев выявлены повторные МРТ, по данным которых выявлены признаки объемного новообразования ножки гипофиза. В апреле 2014 г. проведено стационарное обследование в нейрохирургическом отделении клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи. Диагноз: гамартома гипоталамо-гипофизарной зоны. Несхарный диабет. Рекомендовано наблюдение нейрохирурга и МРТ головного мозга через 6 месяцев. Через 8 месяцев заключение МРТ — без динамики. В феврале 2015 г. на компьютерной томографии отмечались проявления остеопороза верхней и, в большей степени, нижней челюстей, скуловых костей, с участками лизиса и разрушения губчатого и кортикального слоя ткани нижней челюсти. После повторного осмотра детским эндокринологом рекомендовано обследование в гематологическом отделении ХГДКБ № 16 с диагнозом: гистиоцитоз? Несхарный диабет, центральная форма.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Обращают на себя внимание бледность и сухость кожных покровов. Слизистая зева розовая, полость рта чистая. Гипертрофия и рыхлость десен. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка у края реберной дуги.

**Клинический анализ крови** от 26.02.15 г.: Нб — 117 г/л, эр. —  $3,9 \cdot 10^9$ /л, ЦП — 0,89, тромб. —  $331 \cdot 10^9$ /л, лейкоц. —  $5,0 \cdot 10^9$ /л, п/я нейтрофилы — 1 %, с/я нейтрофилы — 41 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 49 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 20 мм/ч.

**Миелограмма** от 06.03.2015 г.: в препарате костного мозга умеренное количество клеточных элементов. Мегакариоциты — иные, без свободно лежащих тромбоцитов.

**Сахар крови** — 4,25 ммоль/л.

**Группа крови** от 26.02.15 г.: O(I)Rh+ (положительный).

**Функциональные пробы печени** от 26.02.2015 г.: аланинаминотрансфераза — 0,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 3,7 ед., тимоловая проба — 1,9 ед.,

билирубин общий — 13,0; прямой — 4, непрямої — 9,0 мкмоль/л.

**Протеинограма** от 26.02.2015 г.: общий белок — 69 г/л, альбумины — 43 %, глобулины — 17,0, 9,0, 21, 20 %.

**Холестерин** — 3,4 ммоль/л, бета-липопротеиды — 49 ед.

**Анализ на маркеры гепатитов** от 26.02.2015 г.: HBsAg, АВ-НСV — отриц., РНК НCV — отриц., ДНК HBV от 18.04.15 г. — отриц.

**Мочевина крови** от 26.02.15 г. — 2,5 ммоль/л, креатинин крови от 26.02.15 г. — 56 мкмоль/л.

**Фибриноген крови** — 3,6 г/л.

**УЗИ сердца** от 24.03.15 г. — патологии не выявлено.

**УЗИ органов брюшной полости** от 24.03.2015 г.: печень в размерах не увеличена, эхоструктура не нарушена, поджелудочная железа: эхогенность паренхимы диффузно умеренно повышена — панкреатопатия, селезенка в размерах не увеличена, почки в пределах нормы.

**Клинический анализ мочи** от 11.05.2015 г.: реакция сл.-кисл., отн. плотн. — м/м, белок, сахар — нет, лейкоциты — 10–12 в п/зр.

**Рентгенограмма органов грудной клетки** от 21.03.15 г. (0,02 мзв): очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

**Рентгенограмма верхних конечностей** от 04.03.15 г.: отмечается локальный остеопороз в нижней трети медиальных лучевых костей.

**Рентгенограмма нижних конечностей** от 06.03.15 г.: патологических изменений не определяется.

**Электрокардиограмма** от 24.03.15 г.: синусовая аритмия. Нормальное положение электрической оси сердца.

04.03.15 г. гистологические препараты повторно пересмотрены в патологоанатомическом отделении ОДКБ № 1, а 18.03.15 г. — на кафедре патологической анатомии больницы «ОХМАТДЕТ». Заключение: эозинофильная гранулема.

С 19.03.15 г. начат курс индукционной терапии в составе преднизолона, метотрексата, винбластин. На фоне терапии развился токсический гепатит, о чем свидетельствовало повышение аланинаминотрансферазы до 4,9 ммоль/л (вирусная природа заболевания была исключена), а также ацетонемиче-

ское состояние. В связи с развитием осложнений терапия отсрочена, в терапию добавлены тиотриазолин в/в капельно, рибоксин, гепадиф, инфузионная терапия в составе глюкозо-солевых растворов, сорбилакта, кокарбоксилазы.

По назначению невропатолога ребенок получал диакарб по схеме +++-- по 0,25 г утром — 1 месяц, аспаркам — по 1/2 табл. 2 раза в день в дни приема диакарба.

После нормализации уровня аланинаминотрансферазы с 14.05.15 г. продолжена химиотерапия в составе метотрексата и винбластин.

21.05.15 г. закончен курс индукционной терапии.

На МРТ от 02.06.15 г. признаки объемного образования ножки гипофиза. Отмечается положительная динамика. В ножке гипофиза образование размером 6,0 × 7,0 × 5,0 мм, гомогенно накапливающее контрастное вещество.

В связи с положительной динамикой МРТ с 05.06.15 г. проводилась терапия в составе преднизолона 40 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни каждой недели с введением винбластин раз в неделю № 6 (индукционный курс № 2), которая была закончена 10.07.15 г.

Ребенку показано проведение 12 ежемесячных курсов поддерживающей терапии в составе преднизолона внутрь в 1–3-й дни и введение винбластин каждый 22-й день месяца, из которых проведено четыре.

## Выводы

1. Диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса зачастую является затруднительной и требует пристального внимания врача.

2. Прогноз при своевременном выявлении и лечении гистиоцитоза благоприятный.

## Список литературы

1. Дитяча онкологія: Підручник / За ред. О.С. Дудніченка, Г.І. Климнюка. — Х.: Факт, 2013. — 400 с.
2. Allen C.E., Leung H.C.E., Yu A. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared to epidermal Langerhans cells // *J. Immunology.* — 2010. — 184(8). — 4557-4567.
3. Pizzo P.A., Poplack D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. — 6<sup>th</sup> ed. — Washington, 2010. — 1531.
4. Skoog L., Tani E. Histiocytic and dendritic neoplasms // *Monogr. Clin. Cytol.* — 2009. — 18. — 1856-1859.

Получено 10.05.16 ■

Одинець Ю.В., Піддубна І.М., Макеєва Н.І.  
Кафедра педіатрії № 2 Харківського національного  
медичного університету, м. Харків, Україна

### ГІСТІОЦИТОЗ ІЗ КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА В ДІТЕЙ

**Резюме.** У статті наведено сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клінічні прояви гістіоцитозів у дітей. Представлено опис десяти дітей, за якими велось спостереження впродовж 10 років. Наведено опис клінічного випадку, в якому постановка правильного діагнозу була доволі нелегкою.

**Ключові слова:** гістіоцитоз, клітини Лангерганса, діти.

Odynets Yu.V., Pidubna I.M., Makieieva N.I.  
Department of Pediatrics № 2 of Kharkiv National Medical  
University, Kharkiv, Ukraine

### HISTIOCYTOSIS OF LANGERHANS CELLS IN CHILDREN

**Summary.** The article presents the modern concepts of the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of histiocytosis in children. There is provided a description of ten children, who were under supervision for 10 years. A detailed description of a clinical case is presented, in which the correct diagnosis was very difficult.

**Key words:** histiocytosis, Langerhans cells, children.