



# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

В.В. Фомин, М.И. Митькина, Е.Н. Попова✉, Л.А. Пономарева, А.А. Чинава

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
✉ela12@yandex.ru

## Аннотация

Гистиоцитоз клеток Лангерганса является редким пролиферативным заболеванием гистиоцитоподобных клеток, пик заболеваемости которого приходится на ранний детский возраст. Изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса является одной из форм данного заболевания, но обычно поражает молодых курильщиков в возрасте 30–40 лет. Отказ от курения является наиболее важной рекомендацией для таких пациентов. В статье приведены несколько клинических наблюдений и обзор литературы.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, клинический случай.

**Для цитирования:** Фомин В.В., Митькина М.И., Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинава А.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00185

## Langerhans cell histiocytosis

Victor V. Fomin, Maria I. Mitkina, Elena N. Popova✉, Liubov A. Ponomareva, Alina A. Chinova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
✉ela12@yandex.ru

## Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a rare proliferative disease of histiocyte-like cells, the peak incidence of which occurs in early childhood. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis is one of the forms of this disease, but it usually affects young smokers aged 30–40 years. Smoking cessation is the most important recommendation for such patients. The article contains several clinical cases and a literature review.

**Keywords:** histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, clinical case.

**For citation:** Fomin V.V., Mitkina M.I., Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A. Langerhans cell histiocytosis. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00185

Гистиоцитозы – это гетерогенная группа весьма редких заболеваний, значительно отличающихся друг от друга по клинической картине, объединенная наличием патологической пролиферации гистиоцитов – клеток моноцитарно-макрофагального звена (дендритных клеток и собственно макрофагов – тканевых моноцитов) [1, 2].

Первая классификация гистиоцитозов была предложена гистиоцитарным обществом (Histiocyte Society) в 1987 г. и состояла из трех классов. I класс включал гистиоцитоз из клеток Лангерганса, II класс – гистиоцитозы, состоящие не из клеток Лангерганса, а III класс представлял собой группу злокачественных гистиоцитозов [2].

Современная классификация гистиоцитозов предлагает разделение всех гистиоцитарных нарушений на пять групп: L-группа, C-группа, R-группа, H-группа и M-группа [2].

Так, гистиоцитоз из клеток Лангерганса входит в группу L, куда отнесено еще несколько нозологий: неопределенный гистиоцитоз (Indeterminate Cell Histiocytosis – ICH), болезнь Эрдгейма–Честера, смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса и Эрдгейма–Честера [2, 3].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – редкое заболевание из группы гистиоцитозов, характеризующееся клональной экспансией клеток миелоидного про-

исхождения, имеющих фенотип CD1a+/CD207+, и широким спектром клинических проявлений с поражением различных тканей и органов [3, 4].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – не новое заболевание, несмотря на то что этот термин появился сравнительно недавно – в 1980-х годах. До этих пор гистиоцитоз из клеток Лангерганса именовался гистиоцитозом X, где знак «X» в названии указывал на неопределенность происхождения патологической клетки. Этот термин был предложен Лихтенштейном в 1953 г. для обобщения нескольких ранее известных заболеваний: эозинофильной гранулемы, или болезни Таратынова, болезни Хэнда–Шуллера–Крисчена и болезни Абта–Леттера–Зиве [3, 10]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса был назван так из-за его морфологического сходства с эпидермальными клетками Лангерганса. Исследования показали, что патологические «клетки Лангерганса» происходят из миелоидных дендритных клеток [24]. При сравнении экспрессии генов эпидермальных клеток Лангерганса с патологическими, в последних была выявлена сигнатура, соответствующая более незрелым миелоидным предшественникам [12].

На сегодняшний день этиология гистиоцитоза из клеток Лангерганса до конца не изучена. Однако имеются данные о возможных факторах риска, предрасполагающих к развитию данного заболевания. К ним относятся

отягощенный семейный анамнез (т.е. в семье были доказанные случаи заболевания гистиоцитозом из клеток Лангерганса), курение табака, инфекции, перенесенные в неонатальном периоде, рак или заболевания щитовидной железы, а также факт рождения ребенка от родителя, который подвергался воздействию таких профессиональных вредностей, как металлическая, древесная или гранитная пыль и/или некоторых органических растворителей [5, 6]. Несмотря на сообщения о редких случаях семейного гистиоцитоза из клеток Лангерганса, к настоящему моменту генетической предрасположенности к нему выявлено не было [2, 7–9].

Все еще ведутся споры и о патогенезе данного заболевания. По этому поводу существует несколько возможных теорий. Одни исследователи считают, что в основе болезни лежит патологическая реактивность клеток Лангерганса, аргументируя свою позицию возможным спонтанным самоизлечением (т.е. наступлением ремиссии даже в случаях агрессивного течения), а также высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и присутствием выраженного воспалительного компонента в очагах поражения.

Другая же теория патогенеза заключается в том, что гистиоцитоз из клеток Лангерганса является миелоидной неоплазией [3, 4]. Одним из давних доказательств этой точки зрения являлась клональность патологических «клеток Лангерганса», однако без надежного подтверждения наличия повторяющихся аномалий генома называть этот процесс неопластическим было нельзя. И вот недавно сделанные открытия дают возможность рассмотрения этого заболевания в качестве новообразования. В 2010 г. было опубликовано исследование Роллинс и соавт., в ходе которого изучались архивные образцы биоптатов из различных локализаций, полученных от пациентов с диагнозом «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». По результатам проведенных работ было выяснено, что в 57% всех экземпляров в CD1a+ клетках идентифицировалась соматическая онкогенная мутация BRAF V600E [23]. В последующем были выявлены и другие активирующие мутации сигнального пути MAPK (MAP2K1), в том числе альтернативные варианты мутаций BRAF, приводящие к активации факторов транскрипции, необходимых для роста и пролиферации клеток. Примером в этом случае может служить антиапоптотический белок Bcl-xL – продукт повышенной транскрипции BCL2L1; одновременно с этим уменьшается экспрессия CCR7 – хемокинового рецептора, что в итоге приводит к накоплению патологических клеток в очагах поражения, неспособных мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам [12].

Уровень, на котором возникла подобная активирующая мутация, определяет форму и распространенность заболевания. Появление мутации в стволовых мультипотентных клетках приводит к диссеминированному процессу, а мутация в генах резидентных клеток в отдельном очаге – к локальной форме заболевания [12].

Еще одной предполагаемой причиной, влияющей на патогенез этого заболевания, является изменение внутриклеточного сигнального пути PI3K, ответственного за регуляцию клеточного цикла. На сегодняшний день сообщалось о трех изменениях пути PI3K: PI3K1, PI3K2 и PI3K3A. Из них PI3K3A – это единственная известная активирующая соматическая мутация, приводящая к конститутивной активации пути PI3K. Интересно, что мутация PI3K3A была зарегистрирована при гистиоцитозе из клеток Лангерганса лишь единожды, в то время как при болезни Эрдгейма–Честера обнаруживается в 10–20% случаев [25].

По данным последних наблюдений, заболеваемость гистиоцитозом из клеток Лангерганса зависит от возраста и составляет 5–10 случаев в год на 1 млн детей в возрасте до 15 лет. Среди взрослого населения заболеваемость еще ниже – от 1 до 2 случаев на 1 млн в год. Ранее считалось, что мужчины в большей степени подвержены этой патологии, но последние популяционные регистрационные исследования показали: соотношение мужчин и женщин почти одинаковое – 1,2:1 соответственно [3, 11]. Также на частоту возникновения гистиоцитоза из клеток Лангерганса влияют раса и этническая принадлежность. Наиболее высокая заболеваемость среди детей была зарегистрирована у латиноамериканцев, наиболее низкая – среди детей африканского происхождения. Среди взрослого населения представители негроидной расы имели наименьший риск [3, 11, 12]. Примечательно, что повышенный риск заболеваемости гистиоцитозом из клеток Лангерганса был выявлен у пациентов со SMAD6 – вариантом зародышевой линии, широко распространенной среди испаноязычных популяций [13].

В некоторых исследованиях была описана ассоциация между гистиоцитозом из клеток Лангерганса и другими злокачественными новообразованиями как у взрослых, так и у детей. Частота встречаемости таких ассоциаций варьирует от 2,6 до 32% [14, 15]. При гистиоцитозе из клеток Лангерганса могут одновременно обнаруживаться и гемобластозы, например острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз, который является наиболее частой находкой [14–16, 20–22]. При вовлечении в процесс лимфатических узлов возможно определение сочетания гистиоцитоза с различными вариантами неходжкинских лимфом или лимфомой Ходжкина [16, 19]. Среди солидных опухолей у взрослых постоянно регистрировались карцинома легких, карцинома щитовидной железы – при ее инфильтрации патологическими клетками – встречалась у детей и у взрослых пациентов [15–18].

Гистологическая картина поражений при гистиоцитозе из клеток Лангерганса представлена гранулемами, которые состоят из эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов (в основном – Т-лимфоцитов) и непосредственно патологических «клеток Лангерганса». Последние экспрессируют на своей поверхности характерные маркеры и имеют фенотип, подобный нормальным эпидермальным клеткам Лангерганса – CD1a+ и CD207+ (лан-

герин). При электронной микроскопии в этих клетках возможно обнаружение гранул Бирбека – цитоплазматических палочковидных включений. Наличие воспалительного инфильтрата в очагах поражения объясняется рекрутированием патологическими «клетками Лангерганса» других клеток иммунной системы [3].

Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. Согласно клинической классификации гистиоцитоз из клеток Лангерганса подразделяется на моносистемную (в патологический процесс вовлечена лишь одна система органов) и мультисистемную форму, при которой поражаются две и более системы органов. В свою очередь, мультисистемная форма может протекать с или без поражения органов риска (поражение двух и более систем органов). Моносистемная форма включает в себя несколько вариантов: одиночное поражение, многоочаговые поражения, изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса (PLCH – pulmonary Langerhans cell histiocytosis) и так называемый особый очаг поражения, включающий поражение основания черепа с внутричерепным разрастанием или поражение позвонка с очагом в интраспинальной мягкой ткани (т.е. внутри позвоночного канала).

Изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса – особая форма данного заболевания, которая в большинстве случаев возникает у молодых курильщиков в возрасте 30–40 лет, соотношение полов одинаковое. Клиническое течение PLCH очень изменчиво и часто непредсказуемо: в одних случаях заболевание может разрешиться спонтанно и самостоятельно, в других – приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу [26, 27]. Поражения легких при гистиоцитозе из клеток Лангерганса могут быть изолированными, начальным признаком системного заболевания или развиваться в ходе его хронического течения. Изолированное поражение легких встречается среди 50–70% пациентов с PLCH [28–31]. Раньше легкие относили к органам риска (на данный момент к органам риска относятся печень, селезенка и костный мозг), однако когортное исследование, включавшее 420 детей с мультисистемным гистиоцитозом из клеток Лангерганса, показало, что вовлечение легких в патологический процесс не является прогностически значимым признаком [32]. С другой стороны, у пациентов с поражением легких имеется высокий риск развития потенциально смертельных осложнений, таких как пневмоторакс, инфекции и другие. В недавнем французском исследовании при изучении регистра пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса выявлено, что тяжелое поражение легких у детей было ассоциировано с высокой смертностью [33].

По разным данным, от 90 до 95% пациентов с PLCH являются курильщиками табака, а в 20–33% случаев пациенты курили не только сигареты, но и марихуану [34–36]. Интересно, что продолжительность и интенсивность курения не влияют на развитие PLCH.

В литературе были описаны случаи изолированного легочного гистиоцитоза среди детей, однако это большая редкость; в педиатрической практике считается, что возникновение PLCH связано с пассивным курением [37].

Курение табака признано важным фактором в развитии PLCH. Оно вызывает накопление воспалительных клеток, включая клетки Лангерганса, которые выделяют много провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , трансформирующий фактор роста (ТФР)  $\beta$ , CCL20 и GM-CSF, последний из которых является сильным митогеном для клеток Лангерганса [37]. В очагах поражения при PLCH выявлена повышенная экспрессия остеопонтина – гликопротеина, индуцирующего хемотаксическую активность дендритных клеток и макрофагов. Металлопротеиназы 2 и 9, продуцируемые дендритными клетками, в том числе клетками Лангерганса, вызывают кистозные изменения в легочной паренхиме [38]. Помимо этого, клетки, входящие в состав гранулем, высвобождают большое количество ТФР- $\beta$ , который вызывает фиброзные изменения в легких. В результате воспаления и формирования гранулем происходит ремоделирование ткани легких, которое сопровождается повышением давления в легочной артерии.

У пациентов с PLCH также были обнаружены активирующие мутации генов в сигнальном пути MAPK: BRAF, ARAF, MAP2K1, N/K/HRAS и PIK3CA [39–41]. В 50% биоптатов, полученных из легочных узелков, была обнаружена мутация в гене BRAF – V600E, еще в 20% образцов – мутация MAP2K1 [40].

Клиническая картина PLCH может включать в себя следующие симптомы: сухой кашель, одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, усталость, потерю массы тела, боль в груди, ночную потливость и лихорадку. В 10–30% случаев диагноз устанавливается только после спонтанно возникшего пневмоторакса, тогда как в 5–25% случаев изменения в легких находят в ходе рутинной рентгенографии органов грудной клетки у бессимптомных пациентов. Одышка в покое и правожелудочковая сердечная недостаточность обычно проявляются на поздних стадиях PLCH. В более 10% случаев у пациентов с PLCH развивается легочная гипертензия.

В настоящее время имеются трудности в разработке эффективных методов лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса, которые связаны с недостатками в понимании его патогенеза. Для определения оптимальной тактики лечения пациентов подразделяют на различные категории риска в зависимости от степени заболевания и степени дисфункции пораженных органов. Так, пациентам с моносистемным вариантом заболевания с единственным очагом поражения обычно требуется только местная терапия или наблюдение; пациентам же с мультисистемным заболеванием требуется системная терапия. Единственным принятым стандартом лечения пациентов с мультифокальным или унифокальным гистиоцитозом из клеток Лангерганса в зонах риска с возможностью вовлечения центральной нерв-

ной системы является назначение винбластина в сочетании с преднизолоном в течение одного года. В случае рефрактерного к терапии 1-й линии течения заболевания или же возникновения рецидива после ее прекращения – оптимальные стратегии дальнейшего лечения до сих пор не разработаны [12, 27]. Назначение аналогов нуклеозидов при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (в том числе при PLCH) обычно сопровождается хорошим клиническим эффектом, однако в последнее время сообщаются данные о повышенном риске смертности непосредственно от лечения среди пациентов, получавших подобную терапию. Некоторые исследования демонстрируют высокие показатели ответа в когортах, получавших ингибиторы пути MAPK. Эти когорты включали детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, отнесенных к группе высокого риска, пациентов с множественными неудачами предыдущего лечения и пациентов с нейродегенерацией, ассоциированной с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Однако у большинства пациентов после прекращения терапии происходила быстрая реактивация заболевания, но повторное введение ингибитора BRAF обычно вновь оказывалось эффективным. В случае терапии PLCH первостепенной рекомендацией по лечению являются отказ от курения и динамическое наблюдение пациента. Ранее таким пациентам в качестве первой линии терапии назначались системные глюкокортикостероиды, но на данный момент они не рекомендованы к применению из-за большого количества побочных эффектов и отсутствия рандомизированных исследований [3, 12, 27, 45].

Ниже представлены клинические наблюдения пациентов, демонстрирующие разнообразие клинических проявлений при гистиоцитозе из клеток Лангерганса и новые возможности современного лечения.

### Клинический случай 1

Женщина, 31 год, обратилась к врачу с жалобами на полидипсию (потребление воды составляло примерно 8 л в день) и полиурию, которые появились около двух

Рис. 1. На КТ органов грудной клетки представлены двусторонние бронхоэктазы, интрестициальный фиброз и буллезная эмфизема [42].  
Fig. 1. Thoracic CT image showing bilateral bronchiectasis, interstitial fibrosis and bullous emphysema [42].



месяцев назад. При дальнейшем расспросе выяснилось, что пациентку с недавних пор также беспокоят одышка при физической нагрузке и эпизодический непродуктивный кашель. Пациентка отрицала прием лекарственных препаратов, потерю массы тела и снижение аппетита, но подтвердила факт активного курения. При сборе наследственного анамнеза стало известно, что в семье были зарегистрированы случаи болезни Ходжкина и множественной миеломы. При физическом исследовании не было найдено существенных находок, кроме немногочисленных влажных мелкопузырчатых хрипов, выявленных при аускультации легких. В связи с этим на амбулаторном этапе были выполнены рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. На рентгенограмме был выявлен ретикуло-нодулярный паттерн, а КТ показала наличие двусторонних бронхоэктазов, интерстициальный фиброз и изменения по типу пчелиных сот (рис. 1). Было принято решение о госпитализации пациентки с целью биопсии ткани средней доли легкого, а также для полного обследования, связанного с ее основными жалобами. Был проведен ряд исследований, в том числе измерение ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови – 47 Ед/л, определение уровня электролитов (Na – 137 ммоль/л, K – 3,8 ммоль/л, Ca – 8,8 мг/дл) и уровня СОЭ, который составил 20 мм/ч. Также была оценена функция передней доли гипофиза – определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и адренокортикотропного гормона – показатели в норме. Помимо лабораторных исследований пациентке были проведены тест с сухоядением для исключения первичной полидипсии, а затем и десмопрессин-тест – для дифференциальной диагностики между центральной и нефрогенной формами несахарного диабета.

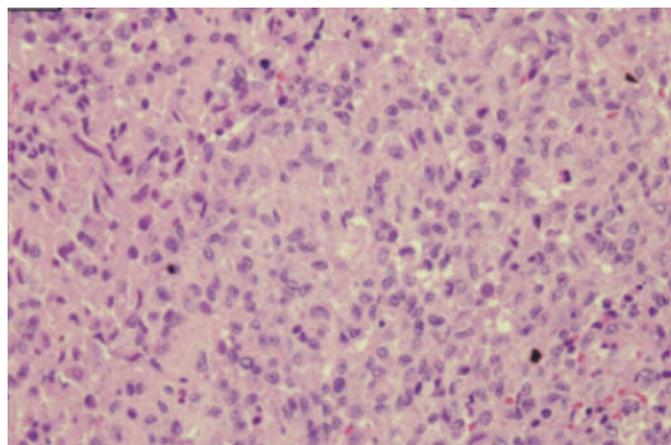
Значительное повышение осмолярности мочи после интраназального введения 10 мг десмопрессина (с 242 до 831 мОсм/кг) подтвердило наличие центрального несахарного диабета. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга было обнаружено отсутствие гиперсигнала от задней доли гипофиза в режиме T1 и утолщение ножки гипофиза. Результаты биопсии легкого показали центрилобулярную эмфизему, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, а иммуногистохимические исследования выявили CD1+ клетки и наличие белка S100, что подтвердило у пациентки диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Также была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для исключения других возможных очагов поражений, которая подтвердила их наличие только в паренхиме легких и гипофизе. По рекомендациям врачей пациентка бросила курить, и после обследования была начата комбинированная терапия цитарабином и преднизолоном. После назначения перорального десмопрессина пациентка отметила полное исчезновение полиурии и полидипсии уже в течение первого месяца. Улучшение самочувствия наступило через 6 мес от начала лечения [42].

Данный случай уникален тем, что заболевание манифестировало с клинической картины центрального несахарного диабета из-за поражения гипофиза до появления респираторных симптомов. Несмотря на мультисистемную форму заболевания, очаги поражений в костях, коже и других системах органов не были обнаружены.

## Клинический случай 2

Мужчина, 49 лет, поступил в больницу с жалобами на прогрессирующую одышку, ухудшающуюся при физической нагрузке и не зависящую от положения тела, а также на непродуктивный кашель, беспокоящий пациента в течение последних трех месяцев. До момента обращения пациент считал себя абсолютно здоровым. Выяснилось, что пациент является злостным курильщиком с индексом курения ~ 240–480 (он выкуривает около 1–2 пачек сигарет в день в течение примерно 30 лет). Была проведена рентгенография органов грудной клетки, при помощи которой был обнаружен правосторонний пневмоторакс с полным ателектазом легкого. При проведении контрольной рентгенографии после дренирования правой плевральной полости было зафиксировано полное расправление правого легкого, а также выявлены двусторонние множественные узелки и кистозные изменения. На КТ были отмечены двусторонние множественные толстостенные кисты паренхимы легких с интерстициальным утолщением и очаги «матового стекла». Однако пневмоторакс рецидивировал, поэтому было выполнено минимально инвазивное хирургическое вмешательство с целью плевротомии и биопсии легкого. При проведении торакоскопии на поверхности легких были обнаружены множественные субплевральные кистозно-фиброзные поражения. Патоморфологическое заключение подтвердило наличие скопления гистиоцитоподобных клеток в легочной паренхиме и фоновую инфильтрацию воспалительными клетками, включая эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы (рис. 2). Иммуногисто-

Рис. 2. При большом увеличении видны клетки Лангерганса с фоновой воспалительной клеточной инфильтрацией, включая эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы [43].  
Fig. 2. Higher magnification showing Langerhans cells with background inflammation cell infiltration including eosinophils, lymphocytes, plasma cells and neutrophils; characteristics of folded and convoluted [43].



химическое окрашивание было позитивно на CD1a(+), S100(+) и CD68(+). Учитывая клиническую картину и данные инструментальных и лабораторных исследований, пациенту был выставлен диагноз «изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Пациенту были даны рекомендации по отказу от курения и динамическому наблюдению, системная медикаментозная терапия не назначалась. Контрольные КТ легких через 3 и 14 мес после прекращения курения показали рентгенологическое улучшение без дальнейшего прогрессирования: уменьшение инфильтрации, исчезновение очагов «матового стекла» и уменьшение толщины стенок бронхов и кист [43].

Особенность этого случая заключается в дебюте PLCH в виде спонтанного пневмоторакса у заядлого курильщика. Этот клинический случай подтверждает эффективность такой рекомендации, как отказ от курения, в качестве первостепенной меры борьбы с изолированным легочным гистиоцитозом без необходимости назначения системной медикаментозной терапии, что позволило избежать серьезных побочных эффектов от проводимого лечения.

## Клинический случай 3

Пациент, 16 лет, госпитализирован с продуктивным кашлем, одышкой, утомляемостью и отсутствием аппетита. Симптомы появились в течение последних двух недель. Кровохарканья и болей в груди пациент не отмечал. При активном расспросе выяснилось, что подросток является бывшим курильщиком, на протяжении последних 5 лет он выкуривал по одной пачке сигарет в день. Среди перенесенных заболеваний в анамнезе у пациента не было туберкулезной инфекции, а также подтвержденных контактов с туберкулезными больными. При физикальном обследовании были выявлены лихорадка (температура тела – 38,5°C), частота дыхания составляла 26 дыхательных движений в минуту. Лимфаденопатии не наблюдалось. При аускультации легких – двусторонние хрипы. В общем анализе крови не было существенных отклонений от нормальных значений, кроме пониженного уровня гемоглобина (11,2 г/дл). Уровень С-реактивного белка (8 мг/л) оказался повышенным. Лабораторные исследования на антиядерные антитела, ревматоидный фактор, α1-анти-трипсин были отрицательными. Рентгенография органов грудной клетки показала кистозные изменения и нечеткие контуры сосудов. На КТ органов грудной клетки (ОГК) были видны тонкостенные кисты легких, которые преимущественно располагались в верхних и средних отделах. Пациент был переведен в детское инфекционное отделение, в котором была назначена антибактериальная терапия, но улучшения состояния не отмечалось. В ходе дальнейшего исследования были проведены анализ мокроты на определение кислотоустойчивых бактерий и туберкулиновая диагностика. Оба теста оказались отрицательными. К сожалению, по какой-то причине некоторое время пациент не подвергался динамическому наблюдению. Только спустя год

была проведена повторная КТ, которая продемонстрировала ухудшение рентгенологической картины: кисты увеличились в размере, некоторые из них слились, а вокруг других стала наблюдаться консолидация. При проведении оценки функции внешнего дыхания (ФВД) оказалось, что показатели – объем форсированного выдоха за одну секунду, форсированная жизненная емкость легких и других легочных объемов были снижены, как и результаты диффузионной способности легких. В план дифференциальной диагностики входил такой диагноз, как лимфангиолейомиоматоз легких, а также рассматривался вариант PLCH. Биопсия правого легкого с последующим иммуногистохимическим исследованием на CD1a и S100 подтвердила диагноз PLCH в связи с отсутствием других очагов поражения. Было начато длительное лечение винбластином и преднизолоном, но заболевание продолжало прогрессировать – на повторных КТ ОГК были задокументированы новые очаги поражения. В связи с этим терапия была пересмотрена и назначены другие препараты: кладрибин и цитарабин. После 4 курсов комбинированной химиотерапии у пациента исчезли симптомы, а картина на КТ оставалась стабильной – новых очагов не было обнаружено. Показатели при повторной ФВД улучшились по сравнению с теми показателями, которые были получены до начала лечения. При наблюдении за пациентом в течение 5 лет рецидива заболевания не произошло [44].

Очень редкий случай изолированного гистиоцитарного поражения легких у подростка с анамнезом активного курения подтверждает влияние этой вредной привычки на возникновение данного заболевания не только у взрослых, но и у детей. Нужно помнить, что и пассивное курение ребенка может вызвать PLCH. Примечательно, что в приведенном случае было зарегистрировано рефрактерное течение заболевания после терапии 1-й линии, являющейся общепринятым стандартом для лечения детей.

#### Клинический случай 4

Пациент, 52 года, направлен в больницу с жалобами на кашель, незначительную одышку и боль в груди. Пациент имел вредные привычки: он выкуривал приблизительно 36 пачек сигарет в год и употреблял алкоголь в объеме около 50 г в сутки. При осмотре обнаружено увеличение печени. Поражения кожи, увеличения лимфоузлов, а также изменений со стороны дыхательной системы выявлено не было. Общий анализ крови в норме. В биохимическом анализе крови повышены уровни некоторых печеночных ферментов: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 90 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 89 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 63 Ед/л и щелочная фосфатаза – 128 Ед/л. При этом уровни альбумина и билирубина оставались в пределах референсных значений. Была выполнена рентгенография грудной клетки, демонстрирующая множественные узелки с преобладанием в верхней части. КТ ОГК подтвердила наличие множественных центрилобуляр-

ных узелков и кист, при этом окружающая легочная паренхима была нормальной. Эти патологические изменения преобладали в верхних долях, распространяясь до самых нижних сегментов легких. На КТ органов брюшной полости – гепатомегалия с множественными гиподенсными узелками размером до 15 мм, некоторые из них сливались между собой. Расширения желчных протоков и других изменений в органах брюшной полости выявлено не было. В связи с этим была выполнена биопсия печени. При микроскопии полученных биоптатов была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация паренхимы печени с многоядерными клетками. Последние окрашивались положительно на CD1a, что подтвердило диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Была начата системная терапия винбластином и преднизолоном, которая показала хороший эффект. На последующих КТ органов брюшной полости патологических образований в печени не обнаружили [46].

Печень является органом риска при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, ее поражение ассоциировано с повышенной летальностью. Вовлечение в патологический процесс печени у взрослых наблюдается крайне редко, поэтому более раннее установление точного диагноза позволяет начать своевременное лечение, которое значительно улучшает дальнейший прогноз пациента.

#### Клинический случай 5

Мужчина, 34 года, обратился в дерматологическое отделение с жалобой на наличие двусторонних подмышечных язв, которые появились около одного года назад. Язвы постепенно увеличивались в размере, а в последние полгода стали болезненными. Пациента также беспокоила зудящая сыпь, появившаяся на лице и волосистой части головы. При дальнейшем выяснении жалоб оказалось, что на протяжении уже трех лет пациента беспокоят не только кожные симптомы. У него были чувство заложенности в грудной клетке, слабость, полидипсия и полиурия, алопеция, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела и мастопатия, сопровождающаяся болью. Наличие лихорадки и ночной потливости пациент отрицал. На протяжении длительного периода времени пациент обращался во многие клиники своей страны, где ему выставлялись разные диагнозы: множественные фурункулы; неуточненная инфекция кожи и мягких тканей, гидраденит, экзема, кандидоз, себорейный дерматит и даже подозрение на болезнь Хейли–Хейли. Пациента лечили антибактериальными средствами системного действия и препаратами для местного применения: повидон-йод, фузидиновая кислота, цефаклор, азитромицин, но лечение не имело особого положительного эффекта. При осмотре элементы сыпи в виде небольших красноватых пятен и папул локализовались в основном на лице в области носогубного треугольника и на лбу. Одновременно был заподозрен односторонний экзофтальм. Было обнаружено поражение кожи наружного слухового прохода по типу себорейного дерматита. В обеих подмышечных впадинах визуализировались язвы с хорошо выражен-

ной грануляционной тканью. Кроме этого, гнездовидные язвы без выделений были обнаружены и в паховой области, размером примерно с соевый боб. При аускультации легких были отмечены жесткое дыхание и двусторонние влажные хрипы. Отмечалось увеличение размеров живота, при пальпации которого была обнаружена увеличенная печень плотноватой консистенции. Лабораторные исследования подтвердили наличие системного воспалительного ответа: уровень СОЭ был равен 23 мм/ч, а уровень С-реактивного белка составлял 50 мг/л. Был измерен уровень ТТГ в сыворотке крови, который показал очень низкие значения (0,021 мМе/л), в это же время уровень пролактина был нормальным. В биохимическом анализе крови были повышены уровни АСТ, АЛТ и лактатдегидрогеназы. КТ ОГК выявила кистозные образования в легких и утолщения междольковых перегородок. На МРТ головного мозга большая часть гипофизарной ямки показала сигнал спинномозговой жидкости, а объем гипофиза был значительно уменьшен. При скантинграфии костей произошло накопление препарата в грудине, обеих подвздошных костях и в области тазобедренного сустава. При помощи КТ головного мозга в стенке орбиты правого глаза выявлена узловатая тень, размер которой составил 8 мм. Биопсия кожи в местах патологических об-

разований выявила наличие гранулем воспалительного характера, а иммуногистохимическое исследование подтвердило наличие в них клеток с фенотипом CD1a(+) и CD68(+). Пациенту выставлен диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Начата комбинированная химиотерапия, включавшая в себя следующие препараты: цитоксан, адриамицин, винкристин, преднизолон и этопозид. Одновременно был назначен пероральный прием изотретиноина. Общее самочувствие улучшилось через 6 мес после начала терапии. С целью санации и пересадки кожи врачи выполнили операцию в области подмышечных язв, после которой рецидивов не наблюдалось [47].

Представленный случай заболевания гистиоцитозом из клеток Лангерганса не характерен для взрослых людей. Обычно подобное течение заболевания наблюдается среди детей. Удивительно, что основной жалобой, которую пациент выдвигал на первый план, являлись кожные поражения, в то время как на протяжении большего промежутка времени страдал от других проявлений этого заболевания, например одышки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Overview of Histiocytic Disorders. Lipton JM. Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell; Carolyn Fein Levy, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell. *Medically Reviewed*. Dec 2021.
2. Emile JF, Abl O, Fraitag S et al. Weiss for the Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Review Article. *Blood* 2016; 127 (22): 2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
3. Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol* 2021; 39 (Suppl. 1): 15–23.
4. Tillotson CV, Anjum F, Patel BC. Langerhans Cell Histiocytosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 18.
5. Xianglin Hu, Buhtoiarov IN, Yangbai Sun et al. Langerhans Cell Histiocytosis: A Population-based Study of Anatomical Distribution and Treatment Patterns. *J Bone Oncology* 2022 Oct.
6. Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr* 2021; 110 (11): 2892–902. DOI: 10.1111/apa.16014
7. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (1): 71–5.
8. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (1): 76–81.
9. Aricò M, Haupt R, Russotto VS et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (2): 314–6.
10. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *New Eng J Med* 2018; 379 (9): 856–68. DOI: 10.1056/NEJMra1607548
11. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CB et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 982–7. DOI: 10.1002/pbc.25404
12. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020; 135 (16): 1319–31.
13. Peckham-Gregory EC, Chakraborty R, Scheurer ME et al. A genome-wide association study of LCH identifies a variant in SMAD6 associated with susceptibility. *Blood* 2017; 130 (20): 2229–32. DOI: 10.1182/blood-2017-08-800565
14. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (5): 438–44. DOI: 10.1002/pbc.20021
15. Ma J, Laird JH, Chau KW et al. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. *Cancer Med* 2019; 8 (1): 58–66.
16. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM et al. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993.
17. Wu X, Chen S, Zhang LY et al. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid complicated by papillary thyroid carcinoma: a case report and brief literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017.
18. Moschovi M, Adamaki M, Vlahopoulos S, Rodriguez-Galindo C. Synchronous and metachronous thyroid cancer in relation to Langerhans cell histiocytosis; involvement of V600E BRAF-mutation? *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (1): 173–4. DOI: 10.1002/pbc.25173
19. Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Li S et al. Langerhans cell histiocytosis associated with lymphoma: an incidental finding that is not associated with BRAF or MAP2K1 mutations. *Mod Pathol* 2017; 30: 734–44.
20. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M et al; The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 369–78.
21. Yokokawa Y, Taki T, Chinen Y et al. Unique clonal relationship between T-cell acute lymphoblastic leukemia and subsequent Langerhans cell histiocytosis with TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54 (7): 409–17. DOI: 10.1002/gcc.22252
22. Kato M, Seki M, Yoshida K et al. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 175 (1): 169–72.
23. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 1919–23.
24. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 2018; 109: 3707–13.
25. Lee LH, Gasilina A, Roychoudhury J et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight* 2017; 2 (3): e89473.
26. Wang J, Xie L, Miao Yu et al. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis might consist of two distinct groups: isolated form and extrapulmonary relapse type. *Ann Transl Med* 2021; 9 (4): 357. DOI: 10.21037/atm-20-8141

27. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015; 126 (1): 26–35. DOI: 10.1182/blood-2014-12-569301
28. Aricò M, Girschikofsky M, Gènereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39 (16): 2341–8.
29. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Eng J Med* 2002; 346: 484–90.
30. Schönfeld N, Dirks K, Costabel U, Loddenkemper R. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenerkrankungen. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29 (2): 132–8.
31. Elia D, Torre O, Cassandro R et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med* 2015; 26 (5): 351–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.001
32. Ronceray L, Pötschger U, Janka G et al; German Society for Pediatric, Hematology, and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012.
33. Le Louet S, Barkaoui MA, Miron J et al. Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 241. DOI: 10.1186/s13023-020-01495-5
34. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM et al. The natural history of adult pulmonary langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 30.
35. Radzikowska E, Błasińska-Przerwa K, Wiatr E et al. Pneumothorax in patients with pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Lung* 2018; 196 (6): 715–20.
36. Le Guen P, Chevret S, Bugnet E et al. Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 229.
37. Liu H, Osterburg AR, Flury J et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 2020; 5 (4): e13204.
38. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (5): 799–823.
39. Alayed K, Medeiros LJ, Patel KP et al. BRAF and MAP2K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis: a study of 50 cases. *Human Pathol* 2016; 52: 61–7.
40. Mourah S, How-Kit A, Meignin V et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1785–96.
41. Ozer E, Sevinc A, Ince D, Yuzuguldu R, Olgun N. BRAF V600E mutation: a significant biomarker for prediction of disease relapse in pediatric langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2019; 22: 449–55.
42. Lourenço J, Ferreira C, Marado D. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis revealed by central diabetes insipidus: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol* 2020 Oct.
43. Chiao-Yun Tsai, Hsu-Zhen-Dong Xu, Jiun-Yi Hsia et al. Spontaneous pneumothorax with pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) in an adult heavy cigarette smoker – A case report. *Respirol Case Rep* 2022; 10 (4).
44. Elvan Çağlar Çıtak, Erdem Ak, Fatih Sağcan et al. Primary pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with smoking in an adolescent boy. *Turk J Ped* 2017.
45. Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 582581.
46. Araujo B, Costa F, Lopes J, Castro R. Adult Langerhans Cell Histiocytosis with Hepatic and Pulmonary Involvement. *Case Rep Radiol* 2015; 2015: 536328.
47. Lian C, Lu Y, Shen S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget* 2016; 7: 18678–83.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Фомин Виктор Викторович** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417  
**Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Митькина Мария Игоревна** – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1637-232X

**Maria I. Mitkina** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1637-232X

**Попова Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

**Elena N. Popova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

**Пономарева Любовь Андреевна** – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

**Liubov A. Ponomareva** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

**Чинова Алина Александровна** – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3720-451X

**Alina A. Chinoва** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3720-451X

Поступила в редакцию / Received: 03.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2023