

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>

# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки

Карамова А. Э., Чикин В. В.\*, Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Михина В. А., Батталова Н. С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

**Цель:** представление клинического случая редкого дерматоза — гистиоцитоза из клеток Лангерганса у взрослой пациентки.

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование женщины 64 лет, обратившейся с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, шеи, туловища, нижних конечностей, сопровождавшиеся зудом. Выполнено гистологическое исследование биоптатов кожи из очага поражения и иммуногистохимическое исследование маркеров клеток Лангерганса — лангерина и белка S-100.

**Результаты.** Клинические проявления заболевания, наличие гистиоцитарного инфильтрата в эпидермисе и дерме при гистологическом исследовании и иммуногистохимическое выявление экспрессии клетками инфильтрата лангерина и белка S-100 соответствовали диагнозу гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Терапия метотрексатом подкожно привела к значительному улучшению состояния больной.

**Заключение.** Для верификации диагноза гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо проведение гистологического исследования биоптата кожи и иммуногистохимического исследования маркеров клеток Лангерганса. Показана эффективность метотрексата в лечении этого заболевания.

Ключевые слова: **гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоциты, метотрексат**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Карамова А. Э., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Михина В. А., Батталова Н. С. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):57–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>



# Langerhans cell histiocytosis in an adult patient

Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin\*, Lyudmila F. Znamenskaya, Maria A. Nefedova, Victoria A. Mikhina, Nailya S. Battalova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

**Aim:** to present a clinical case of a rare dermatosis — Langerhans cell histiocytosis (LCH) in an adult patient.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory examination of a 64-year-old woman who had complained of rashes on the skin of the scalp, neck, trunk and lower extremities accompanied by itching was carried out. A histological study of skin biopsy samples from the lesion area, as well as an immunohistochemical study of Langerhans cell markers — langerin and S-100 protein — were performed.

**Results.** Clinical manifestations of the disease, the presence of histiocytic infiltrate in the epidermis and dermis during the histological study and immunohistochemical detection of langerin infiltrate cells and S-100 protein were all consistent with the diagnosis of LCH. The therapy with methotrexate subcutaneously significantly improved the patient's condition.

**Conclusion.** Verification of the LCH diagnosis requires a histological study of skin biopsy samples and an immunohistochemical study of Langerhans cell markers. The efficacy of methotrexate in the treatment of this disease has been confirmed.

**Keywords:** Langerhans cell histiocytosis, histiocytes, methotrexate

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Karamova A. E., Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A., Mikhina V. A., Battalova N. S. Langerhans cell histiocytosis in an adult patient. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):57–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>

■ Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — группа редких заболеваний, характеризующихся поражением различных органов и систем, в основе которого лежит инфильтрация тканей клетками, имеющими ультраструктурные признаки кожных клеток Лангерганса и экспрессирующими их маркерами — CD1a и CD207 (лангерин). В настоящее время гистиоцитоз из клеток Лангерганса рассматривается как новообразование, обычно имеющее доброкачественное течение у взрослых пациентов [1–3].

Чаще других поражаются кожа, кости, гипофиз, легкие. Могут быть поражены лимфоузлы, костный мозг, селезенка, печень, кишечник, центральная нервная система. В связи с этим выделяют гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением одного органа или системы, которое может быть одно- или многоочаговым, и системный гистиоцитоз с поражением органов риска или без него. Органы риска включают костный мозг, селезенку и печень [4]. Их поражение ассоциировано с повышенным уровнем смертности, однако это более характерно в случае развития заболевания у детей [5].

Первые описания заболеваний, которые относятся к группе гистиоцитоза из клеток Лангерганса, были сделаны в конце XIX — начале XX века, когда были описаны болезнь Хэнда — Крисчена — Шуллера, болезнь Леттерера — Сиве и эозинофильная гранулема. Хотя эти заболевания отличаются друг от друга своими клиническими проявлениями, их морфологическая картина имеет отчетливое сходство, характеризуясь инфильтрацией тканей гистиоцитами. Поэтому было сделано предположение, что эти болезни представляют собой разные клинические проявления одного патологического процесса. В связи с этим в 1953 году эти заболевания были объединены под названием гистиоцитоз Х. Буква «икс» в названии этого заболевания указывает на неопределенное происхождение гистиоцитов. В последующем электронно-микроскопические исследования показали наличие в цитоплазме гистиоцитов, присутствующих в очагах поражения, особых структур — гранул Бирбека, которые являются признаком кожных клеток Лангерганса. Иммуногистохимические исследования показали экспрессию гистиоцитами инфильтрата маркеров CD1a и CD207 (лангерина), что соответствовало иммуногистохимическому профилю клеток Лангерганса. Ввиду иммуногистохимического и ультраструктурного сходства этих клеток с эпидермальными клетками Лангерганса был сделан вывод, что патологические гистиоциты, накапливающиеся в очагах поражения, появлялись в результате аномальной активации или неопластической трансформации клеток Лангерганса. Это привело к замене в 80-х годах XX века термина «гистиоцитоз Х» на «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ЛКГ). Однако проведенные в начале XXI века исследования транскриптомных профилей патологических гистиоцитов показали, что клетки инфильтрата при ЛКГ по своим характеристикам более близки незрелым предшественникам миелоидных дендритных клеток, чем клеткам Лангерганса [6].

Из-за редкости заболевания к настоящему времени накоплено мало данных об эпидемиологии ЛКГ. Заболеваемость им составляет 3–5 на миллион человек, болезнь может быть диагностирована у людей любого пола в любом возрасте, но большинство пациентов — дети младше 3 лет [7, 8]. Среди детей ежегодный пока-

затель заболеваемости составляет 2,6–8,9 на 1 000 000 [9]. Заболеваемость у взрослых составляет 1–2 на миллион человек и может достигать показателя 2,6 на миллион человек [5, 7]. Заболевание возникает спорадически, хотя были описаны очень редкие семейные случаи болезни [10].

Согласно современным представлениям, накопление патологических гистиоцитов в тканях обусловлено привлечением миелоидных кроветворных клеток-предшественников (прекурсоров) под действием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и хемокинов (CCL20 и CCL2) из периферической крови в пораженные ткани, где они будут дифференцироваться [11, 12]. В большинстве случаев при ЛКГ является моноклональность гистиоцитов инфильтрата, за исключением первичного легочного ЛКГ, который характеризуется поликлональной пролиферацией [13, 14]. Активация пролиферации гистиоцитов и развитие болезни обусловлены мутациями генов, влияющих на клеточный рост и пролиферацию. Наличие мутаций генов, кодирующих белки сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), подтверждено почти у 80 % больных ЛКГ [4]. Предполагается, что в этом сигнальном пути могут быть обнаружены дополнительные мутации, так как MAP-киназы ERK (extracellular signal-regulated kinase) активированы у 100 % больных гистиоцитозом из клеток Лангерганса [1, 15].

Наибольшее значение в развитии ЛКГ придается активирующим мутациям гена *BRAF* [1]. Белок *BRAF* является членом семейства серин/треонинкиназ *RAF* и представляет собой ключевой компонент сигнального пути протеинкиназы *MAPK*, активация которой ведет к активации факторов транскрипции и повышению экспрессии генов, обеспечивающих пролиферацию и выживание клеток [16]. Наиболее частой мутацией гена *BRAF*, обнаруживаемой у больных ЛКГ, является мутация V600E (трансверсия с.1799T>A в экзоне 15). Частота встречаемости мутации *BRAF-V600E* при этом заболевании варьирует по разным данным от 25 до 65 % [1, 17–20]. Ее возникновение приводит к постоянной активации киназ *MEK* и *ERK*.

Вторым по частоте выявления мутаций при ЛКГ является ген *MAP2K1*, кодирующий киназу с двойной специфичностью *MAP2K1*, известную также как *MEK1*, которая, как и белок *BRAF*, является членом сигнального пути *MAPK* и способствует активации *ERK1* и *ERK2* [1]. Мутации гена *MAP2K1* возникают, по разным данным, у 15–50 % пациентов, не имеющих мутации *BRAF-V600E* [15, 21, 22]. Реже активация сигнального пути *MAP* киназ у больных ЛКГ связана с мутациями других генов (*ERBB3*, *ARAF*, *PI3K*) [15, 23, 24].

Хотя роль мутаций в патогенезе ЛКГ не вызывает сомнений, механизмы, определяющие распространенность и тяжесть заболевания, неизвестны. Мутация *BRAF-V600E* чаще обнаруживалась у пациентов с мультисистемным заболеванием, чем у пациентов с изолированным поражением одного органа [25]. Показано также, что эта мутация ассоциирована с повышенным риском рецидива [17]. Недавно обнаружено, что у пациентов с системными формами ЛКГ высокого риска мутация *BRAFV600E* также может присутствовать не только в клетках из очагов поражения, но и в *CD11c+* и *CD14+* клетках циркулирующей крови,

и в клетках костного мозга, включая стволовые CD34<sup>+</sup> гемопоэтические миелоидные клетки-предшественники [17]. В то же время мутация *BRAF-V600E* у больных ЛКГ низкого риска с поражением одного органа обнаруживалась только в гистиоцитах из очагов поражения. Это означает, что тяжесть заболевания обусловлена стадией дифференцировки клеток, в которой происходит мутация в миелоидных клетках-предшественниках.

Патологические гистиоциты присутствуют в очагах поражения на различных стадиях дифференцировки клеток, включая популяции CD1a<sup>+</sup>/CD207<sup>+</sup> [26, 27]. Эти клетки мало пролиферируют в очагах поражения, но мало восприимчивы к апоптозу, что способствует их длительному существованию в очагах поражения [28, 29]. Транскриптомный анализ показал, что они активно экспрессируют транскрипты различных металлопротеаз (MMP1, MMP9 и MMP12), экспрессия которых в виде белков была подтверждена иммуногистохимически, что может объяснить деструктивный характер поражений [30].

Поражение кожи может быть единственным проявлением ЛКГ или наблюдаться как одно из проявлений системного поражения [5]. В таком случае оно может быть первым признаком болезни, которая будет развиваться с формированием системного гистиоцитоза.

Предсказать эволюцию ЛКГ в момент установления диагноза невозможно [5]. Это заболевание, которое прогрессирует приступообразно, и иногда возможны поздние рецидивы. В редких случаях возможно развитие системного агрессивного заболевания, которое может привести к смерти. Тем не менее быстро прогрессирующее агрессивное течение болезни, наблюдаемое у детей, обычно не встречается у взрослых [3]. Для ЛКГ у взрослых более характерны спонтанные ремиссии заболевания, которые могут наступать даже без лечения.

### Приводим наше наблюдение

Женщина 64 лет, проживающая в Московской области, была госпитализирована в стационар Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России осенью 2019 года с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, шеи, туловища и нижних конечностей. Высыпания сопровождались интенсивным зудом.

В 2014 году был диагностирован рак тела матки стадия 1CT1cN0M0, проведена экстирпация матки и придатков, в настоящее время — ремиссия. С 2016 года у пациентки железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Считает себя больной в течение 2,5 года, с декабря 2016 года, когда в возрасте 62 лет впервые заметила высыпания красного цвета в области подмышечных впадин. Сочла эти высыпания аллергической реакцией на средства гигиены, не придавала этому значения. Однако через 2 недели аналогичные высыпания появились на коже живота и под молочными железами. В связи с распространением кожного процесса обратилась к врачу-дерматовенерологу. Установлен диагноз герпесвирусной инфекции, проведено лечение противовирусными препаратами без эффекта. При повторном обращении был установлен диагноз «кандидоз», назначена антимикотическая терапия с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний. Ремиссия длилась в течение полугода. В июне 2017 года высы-

пания появились снова — в пахово-бедренных складках и складках живота, сопровождались мокнутием и выраженным зудом, появлением неприятного запаха. Неоднократно обращалась к дерматологу, выставались диагнозы: «микоз», «пиодермия». Проводившееся лечение антибактериальными и антимикотическими препаратами не давало эффекта. Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, появлялись новые высыпания. В МОНИКИ была проведена диагностическая биопсия кожи. На основании морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата кожи был установлен диагноз «гистиоцитоз». Проведена антибиотикотерапия без эффекта.

При поступлении в стационар ГНЦДК в затылочной области, за ушами и на задней поверхности шеи, а также в межлопаточной области на фоне розовой эритемы имелись множественные эскориации с геморрагическими корками на поверхности. В подмышечных впадинах, под молочными железами, на передней и боковых поверхностях туловища, в складках живота и паха на фоне эритемы багрового цвета располагались множественные эрозии с блестящим ярко-красным дном с активным экссудативным процессом. Частично эрозии были покрыты белым налетом. На боковых поверхностях туловища на фоне багровой эритемы имелись петехии. На коже голени располагалась эритема ярко-розового цвета с умеренной инфильтрацией, крупнопластинчатым шелушением (рис. 1). Отмечался неприятный запах от эрозивных поражений на туловище.

При обследовании выявлена анемия (Hb 108 г/л), повышение СОЭ до 32 мм/ч. Остальные результаты лабораторных анализов в пределах референсных значений.

Проведен пересмотр гистологических препаратов кожи. В сосочковом слое дермы были выявлены множественные очагово-сливающиеся пролифераты из крупных гистиоцитов с дольчатыми ядрами, содержащими 1–2 ядрышка, базофильной цитоплазмой. В дермальном инфильтрате в небольшом количестве присутствовали эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты. В сетчатой дерме инфильтрат отсутствовал, поражения придатков кожи не отмечалось. Выявлялся выраженный экзодитоз гистиоцитов с гиперхромными ядрами в эпидермис, с формированием в нем микроабсцессов (рис. 2). При пересмотре иммуногистохимических препаратов была выявлена отчетливая экспрессия гистиоцитами белка S-100 и CD207 (лангерина) как в дермальном инфильтрате, так и в эпидермальных микроабсцессах. Выявленные изменения соответствовали клиническому диагнозу гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ) (рис. 3).

В условиях стационара проведено лечение: метотрексат подкожно 10–15–20–20 мг 1 раз в неделю, преднизолон 60 мг в/в капельно № 3, бетаметазон внутримышечно 1 раз в неделю № 3. Проводилась антибактериальная терапия: цефтриаксон 4 г в сутки — 9 дней, затем ципрофлоксацин 1 г — 15 дней, левофлоксацин 500 мг — 5 дней, флуконазол 150 мг № 7. Для наружной терапии использовали влажно-высыхающие повязки с хлоргексидином, раствор метиленового синего, бетаметазон, фузидовая кислота + гидрокортизон. За 4 недели терапии метотрексатом высыпания побледнели, площадь эрозивных поверхностей значительно уменьшилась, интенсивность экссудативного





Рис. 1. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Поражение кожи на задней поверхности шеи с переходом на затылочную область (А), боковых поверхностях туловища, складках под молочными железами, животе (Б, В), пахово-бедренных складках (Г), спине (Д), бедрах и голенях (Е, Ж)  
 Fig. 1. Langerhans cell histiocytosis. Skin lesions on the back of the neck with a transition to the occipital region (A), lateral surfaces of the trunk, folds under the mammary glands, abdomen (Б, В), inguinal-femoral folds (Г), back (Д), hips and lower legs (Е, Ж)

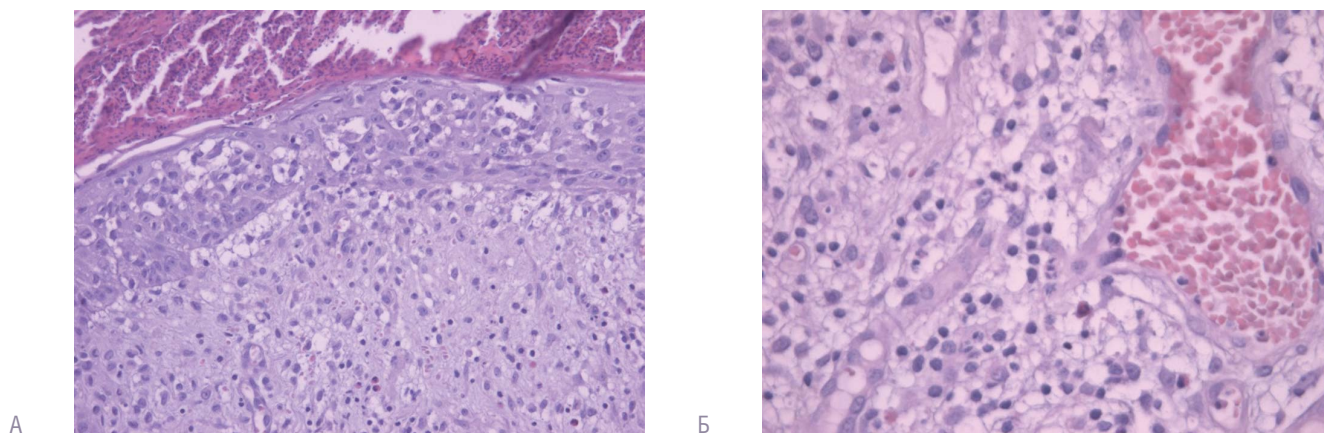


Рис. 2. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Гистологическое исследование биоптата кожи. В сосочковой дерме очагово-сливающиеся пролифераты из гистиоцитов с их выраженным экзоцитозом в эпидермис с формированием микроабсцессов (А, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ); гистиоциты укрупнены, с дольчатыми ядрами и базофильной цитоплазмой (Б, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ )

Fig. 2. Langerhans cell histiocytosis. Histological study of a skin biopsy sample. In the papillary dermis, focal histiocyte proliferates with their pronounced exocytosis into the epidermis and the formation of micro-abscesses (A, hematoxylin and eosin staining  $\times 200$ ); enlarged histiocytes with lobed nuclei and basophilic cytoplasm (B, hematoxylin and eosin staining  $\times 400$ )

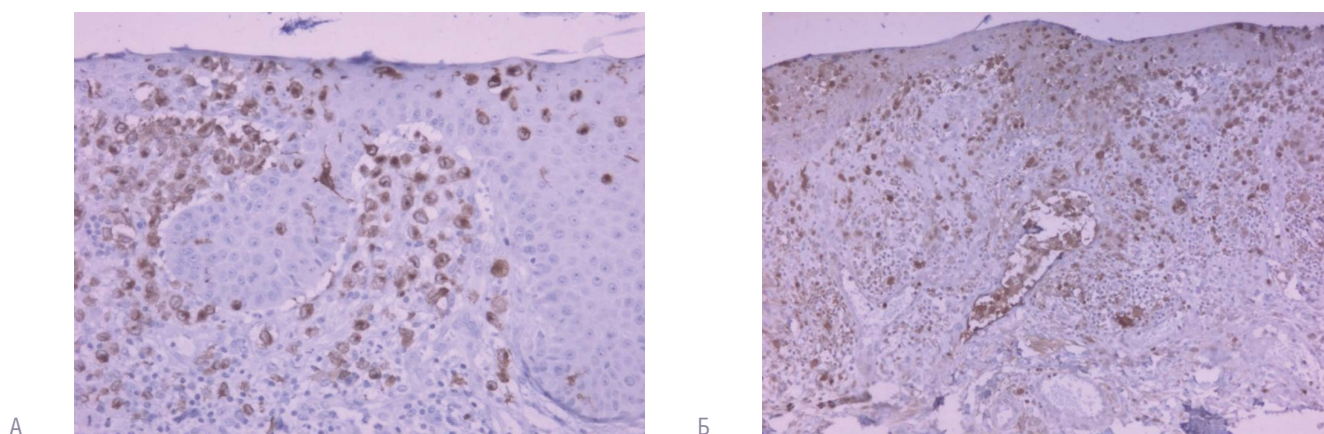


Рис. 3. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Иммуногистохимическое исследование. Выраженная экспрессия гистиоцитами в дермальном инфильтрате и в эпидермальном компоненте маркеров: белка S-100 (А,  $\times 200$ ) и лангерина (Б,  $\times 100$ )

Fig. 3. Langerhans cell histiocytosis. Immunohistochemical study. Pronounced histiocyte expression in the dermal infiltrate and in the epidermal component of the markers: S-100 protein (A,  $\times 200$ ) and langerin (B,  $\times 100$ )

процесса также снизилась (рис. 4). Практически полностью исчез зуд. Пациентка продолжила лечение метотрексатом 20 мг подкожно 1 раз в неделю под наблюдением у врача-дерматовенеролога по месту жительства. В июне 2019 г. отмечалось значительное улучшение: эрозии эпителизовались, эритема значительно уменьшилась, зуд исчез.

### Обсуждение и заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов гистологического и иммуногистохимического исследований пациентке был установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ). У нашей пациентки типичной для этого заболевания была локализация высыпаний на волосистой части головы и в крупных складках кожи.

Поражение волосистой части головы при ЛКГ наблюдается наиболее часто. Оно может захватывать всю кожу этой области. Чаще оно представлено небольшими, диаметром 1–2 мм, просвечивающими, слегка приподнятыми папулами розовато-желтого или красно-

ватого цвета. На поверхности папул могут возникать петехии, появляться чешуйки, затем их поверхность постепенно становится эрозивной, а эрозии покрываются серозными корками [3, 5]. Чешуйки или корки, покрывающие эритематозные высыпания, напоминают себорейный дерматит, с которым чаще всего требуется проводить дифференциальную диагностику. Эти поражения могут сопровождаться незначительным зудом, иногда пациент может испытывать боль в области волосистой части головы. В некоторых случаях возможно развитие диффузной алопеции, но при регрессе очагов поражения рост волос восстанавливается.

Поражение складок кожи является вторым по частоте развития. Могут быть поражены любые складки: паховые, подмышечные, под молочными железами, межъягодичная, а также шея или заушные складки. Сыпь сначала представлена эритематозными пятнами и папулами, но быстро прогрессирует с формированием очень болезненного потрескавшегося интертриго, к которому часто присоединяется суперинфекция. Часто поражение в виде эритемы и эрозий в складках





Рис. 4. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Побледнение высыпаний и эпителизация эрозий в процессе терапии метотрексатом (А–Е)  
Fig. 4. Langerhans cell histiocytosis. Blanching of rashes and epithelialization of erosions during treatment with methotrexate (A–E)

кожи ошибочно диагностируется как экзема, псориаз, кандидозная инфекция или интертриго.

Поражение гладкой кожи характеризуется дермальными узелками красноватого цвета или распространенными пятнисто-папулезными, иногда пурпурозными элементами, покрытыми корками. Генерализованные кожные высыпания могут имитировать каплевидный псориаз, пруриго или красный плоский лишай.

Могут быть поражены слизистые оболочки. У женщин чаще поражается вульва, и это поражение может быть изолированным. В таких случаях наблюдаются эритема и индурация половых губ, которые часто распространяются до промежности и перианальной зоны, а также спереди до клитора. Для мужчин поражение половых органов нехарактерно. Поражение слизистой оболочки полости рта проявляется отеком и эрозиями десен, может сопровождаться расшатыванием зубов и считается признаком поражения костной ткани челюстей, требуя исключения поражения костей.

Поражение ногтей возникает редко, но оно возможно в виде паронихий, онихолизиса и подногтевого гиперкератоза и пурпурных полос ногтевого ложа [31].

Поскольку все эти проявления не являются специфическими, для верификации диагноза ЛКГ необходимо проведение гистологического и иммуногистохимического исследований с взятием биопсийного материала из очага поражения кожи [3]. Гистологическое исследование позволяет с высокой вероятностью предположить диагноз ЛКГ ввиду выявления плотного дермального инфильтрата, состоящего преимущественно из крупных полиморфных гистиоцитарных клеток с «почковидным» складчатым ядром (или «ядром в форме кофейного зерна») и обильной светлой цитоплазмой; в инфильтрате возможно наличие различного количества эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов и гигантских клеток. Инфильтрат располагается преимущественно в сосочковом отделе дермы и характеризуется выраженным эпидермотропизмом гистиоцитов. Структура придатков кожи остается сохранной [32]. Некоторые авторы характеризуют поражения кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса как гранулематозные, хотя фактически и не имеющие типичную организацию гранулем [5, 17], что, вероятно, обусловлено длительностью существования исследуемых авторами элементов, сопровождающихся фиброзированием окружающей ткани дермы. Изменения в эпидермисе обычно минимально выражены, в единичных случаях изъязвлений выявляется некроз.

Большинство вышеперечисленных признаков (за исключением гранулематозного характера инфильтрата и некроза эпидермиса, наблюдаемых лишь в редких случаях) было выявлено при гистологическом исследовании биоптата кожи у находившейся под нашим наблюдением пациентки.

Однако диагноз ЛКГ может быть установлен лишь при условии выявления, помимо клинико-морфологических данных, хотя бы одного из трех следующих признаков: 1) выраженной экспрессии CD207 (лангерина) гистиоцитами инфильтрата при иммуногистохимическом исследовании; 2) выраженной экспрессии CD1a гистиоцитами инфильтрата при иммуногистохимическом исследовании; 3) гранул Бирбека в цитоплазме гистиоцитов инфильтрата при электронно-микроскопическом исследовании [3]. Обнаружение CD207 (лангерина) —

белка, экспрессия которого необходима для образования гранул Бирбека, заменило собой выявление этих гранул методом электронной микроскопии. Кроме того, в диагностике имеет значение выявление других маркеров, хотя они и неспецифичны, например экспрессия белка S-100. Диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ) у находившейся под нашим наблюдением пациентки был подтвержден выявлением при иммуногистохимическом исследовании экспрессии гистиоцитами инфильтрата CD207 (лангерина) и белка S-100.

Выбор терапии больных ЛКГ зависит от распространенности поражения, тяжести проявлений болезни и от того, какие органы поражены [3]. При распространенном поражении кожи, которое наблюдалось у находившейся под нашим наблюдением пациентки, показана системная терапия. Имеются данные об эффективности метотрексата, который назначался внутривенно в дозе 20 мг 1 раз в неделю [33]. Улучшение было отмечено через 3 недели терапии, через 8 недель — отмечено рубцевание всех язв, хотя после прекращения лечения высыпания снова появились, что потребовало возобновления терапии метотрексатом 20 мг 1 раз в месяц [33]. Нами метотрексат был использован для терапии пациентки подкожно, и эффект наблюдался уже через 3 недели терапии, после чего лечение было продолжено под наблюдением дерматолога по месту жительства.

У больных ЛКГ с поражением только кожи может быть также эффективной фототерапия [5]. Описана эффективность ПУВА-терапии [34]. При легком поражении кожи была эффективна узкополосная фототерапия [35].

Для наружной терапии могут использоваться топические глюкокортикостероиды, однако их эффект, как правило, недостаточный. Хирургическое иссечение очагов поражения ЛКГ проводится очень редко, в случаях, когда имеется единственный очаг поражения небольшого размера. Обширные операции противопоказаны. Не рекомендуются калечащие операции, например, гемивульвэктомия [3].

М. Girschikofsky и соавт. указывают, что при ведении больных ЛКГ необходимо учитывать возможность развития поражения различных органов [3]. Часто при выборе терапии во внимание принимается единственный наиболее пораженный орган, а полное обследование пациента не проводится, и из-за этого остаются без внимания поражения других органов [3]. Поэтому после установления диагноза гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо провести обследование пациента с учетом возможности поражения других органов, а в дальнейшем регулярно наблюдать за пациентом с целью выявления возможных осложнений или новых локализаций заболевания. Оценивается, что у 15–20 % пациентов с поражением одного органа развивается поражение другого в процессе наблюдения [5].

Часто больных с ЛКГ ничего не беспокоит или могут иметься лишь незначительно выраженные общие проявления системного поражения. Рекомендуется обращать внимание на одышку, кашель, боли в костях, ненормальный рост мягких тканей над пораженными костями, жажду, полиурию, лимфаденопатию, которые являются наиболее частыми проявлениями поражения внутренних органов при гистиоцитозе. Другими признаками являются утомляемость, общая слабость, потеря веса, ночные поты, тошнота и лихорадка [3]. Лихорадка,



повышенное потоотделение по ночам и потеря веса в случае низкой эффективности терапии могут прогнозировать редко наблюдаемое у взрослых агрессивное течение ЛКГ, сравнимое по тяжести с неходжкинской лимфомой высокой степени злокачественности [3].

Возможность развития системного поражения может потребовать консультаций других специали-

стов при появлении соответствующей симптоматики. Поскольку ЛКГ относится к миелоидным новообразованиям, то может потребоваться консультация гематолога [36]. У нашей пациентки признаков системного поражения не было выявлено, однако ей было рекомендовано наблюдение у врача-терапевта и онколога. ■

## Литература/References

1. Badalian-Very G., Vergilio J. A., Degar B. A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116:1919–1923.
2. Badalian-Very G., Vergilio J. A., Fleming M., Rollins B. J. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2013;24(8):1–20.
3. Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net.Orphanet. *J Rare Dis*. 2013;8:72.
4. Kobayashi M., Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Science*. 2018;109:3707–3713.
5. de Menthon M., Meignin V., Mahr A., Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *PresseMed*. 2017;46(1):55–69.
6. Allen C. E., Li L., Peters T. L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol*. 2010;184:4557–4567.
7. Carstensen H., Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:387–388.
8. Aricò M., Girschikofsky M., Génèreau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocyte society. *Eur J Cancer*. 2003;39:2341–2348.
9. Guyot-Goubin A., Donadieu J., Barkaoui M. et al. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;51:71–75.
10. Aricò M., Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica*. 2001;86:1009–1014.
11. Tazi A., Bonay M., Bergeron A. et al. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X. *Thorax*. 1996;51:611–614.
12. Annels N. E., Da Costa C. E., Prins F. A. et al. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med*. 2003;197:1385–1390.
13. Willman C. L., Busque L., Griffith B. B. et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) — a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994;331:154–160.
14. Yousem S. A., Colby T. V., Chen Y. Y. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:630–636.
15. Chakraborty R., Hampton O. A., Shen X. et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014;124(19):3007–3015.
16. Rollins B. J. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:839–851.
17. Berres M. L., Lim K. P., Peters T. et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211:669–683.
18. Roden A. C., Hu X., Kip S. et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):548–551.
19. Go H., Jeon Y. K., Huh J. et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014;65(2):261–272.
20. Haroche J., Charlotte F., Arnaud L. et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13):2700–2703.
21. Brown N. A., Furtado L. V., Betz B. L. et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124:1655–1658.
22. Nelson D. S., van Halteren A., Quispel W. T. et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosom Cancer*. 2015;54:361–368.
23. Nelson D. S., Quispel W., Badalian-Very G. et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;123(20):3152–3155.
24. Héritier S., Saffroy R., Radosevic-Robin N. et al. Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;125:2448–2449.
25. Héritier S., Emile J. F., Barkaoui M. A. et al. BRAF mutation correlates with high-risk langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023–3030.
26. Kudakwashe C., Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues. Reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:607–614.
27. Egeler R. M., van Halteren A. G., Hogendoorn P. C. et al. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev*. 2010;234:213–232.
28. Marchal J., Kambouchner M., Tazi A. et al. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Histopathology*. 2004;45:20–28.
29. Senechal B., Elain G., Jeziorski E. et al. Expansion of regulatory T cells in patients with langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med*. 2007;4:e253.
30. Hutter C., Kauer M., Simonitsch-Klupp I. et al. Notch is active in langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood*. 2012;120:5199–5208.
31. Munn S., Chu A. C. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:269–286.
32. Favara B. E., Jaffe R. The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer*. 1994;Suppl 23:S17–23.
33. Steen A. E., Steen K. H., Bauer R., Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol*. 2001;145:137–140.
34. Sakai H., Ibe M., Takahashi H. et al. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell histiocytosis in an elderly patient. *J Dermatol*. 1996;23:42–46.
35. Imafuku S., Shibata S., Tashiro A., Furue M. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man success treated with narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol*. 2007;157:1277–1279.
36. Emile J. F., Abla O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681.

**Информация об авторах**

**Арфеня Эдуардовна Карамова** — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Вадим Викторович Чикин\*** — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chikin@cnikvi.ru

**Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мария Андреевна Нефедова** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Виктория Алексеевна Михина** — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Наиля Салимовна Батталова** — врач-ординатор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Information about the authors**

**Arfenya E. Karamova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Vadim V. Chikin\*** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: chikin@cnikvi.ru

**Lyudmila F. Znamenskaya** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Maria A. Nefedova** — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Victoria A. Mikhina** — Dermatovenereologist, Department of Clinical Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Nailya S. Battalova** — Resident Physician, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation