



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.1-008

Л.А. ЮСУПОВА, Е.И. ЮНУСОВА, З.Ш. ГАРАЕВА, Г.И. МАВЛЮТОВА

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Гистиоцитоз X

Юсупова Луиза Афгатовна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, тел. +7-917-260-32-57, e-mail: yulizadoc@hotmail.com

Юнусова Елена Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, тел. +7-919-635-28-61, e-mail: elenaiu@mail.ru

Гараева Зухра Шамильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, тел. (843) 296-78-21, e-mail: garaeva-zuhra@rambler.ru

Мавлютова Гузэль Ирековна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, тел. +7-927-249-11-68, e-mail: guzel.mavljutova@yandex.ru

В статье приводятся сведения о гистиоцитозе X — заболевании, под названием которого объединяют его три клинические разновидности: болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена, болезнь Леттерера — Сиве и болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей). Рассматриваются вопросы этиопатогенеза, клиники, классификации, гистологической диагностики заболевания, а также методов лечения больных.

Ключевые слова: гистиоцитоз X, болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена, болезнь Леттерера — Сиве, болезнь Таратынова, эозинофильная гранулема костей, врожденный саморазрешающийся гистиоцитоз.

L.A. YUSUPOVA, E.I. YUNUSOV, Z.Sh. GARAEVA, G.I. MAVLYUTOVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Histiocytosis X

Yusupova L.A. — D. Med. Sc., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, tel. +7-917-260-32-57, e-mail: yulizadoc@hotmail.com

Yunusova E.I. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, tel. +7-919-635-28-61, e-mail: elenaiu@mail.ru

Garayeva Z.Sh. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, tel. (843) 296-78-21, e-mail: garaeva-zuhra@rambler.ru

Mavlutova G.I. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, tel. +7-927-249-11-68, e-mail: guzel.mavljutova@yandex.ru

The article gives information about histiocytosis X — a disease consolidating three different clinical types of this systemic disease: Hand — Schüller — Christian disease, Letterer — Siwa disease and Taratynov disease (eosinophilic granuloma of bones). The questions of etiology and pathogenesis, clinic, classification, histological diagnosis of the disease are discussed, as well as methods of treatment.

Key words: histiocytosis X, Hand — Schüller — Christian disease, Letterer — Siwa disease, Taratynov disease, eosinophilic granuloma of bones, congenital self-terminating histiocytosis.

Гистиоцитоз X является собирательным термином (гистиоцитоз неизвестной природы) и был предложен в 1953 г. для обозначения трех заболеваний, имеющих сходную клиническую картину и патоморфологическое описание очагов поражения — пролиферацию гистиоцитов в костях, коже, слизистых оболочках и внутренних органах. Под названием «гистиоцитоз X» объединяют три клинические разновидности этого системного заболевания: болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена, болезнь Леттерера —

Сиве и болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей). Эти заболевания обусловлены пролиферацией в различных тканях дифференцированных клеток системы моноцитарных фагоцитов, известных под названием «гистиоциты» (клетки X), из которых образуются гранулемы, содержащие в цитоплазме эозинофильные ксантомные включения. Буква «X» указывает на неизвестную этиологию заболевания [1, 2]. В этой группе заболеваний эозинофильная гранулема — наиболее доброкаче-

ственное, изолированное поражение костной ткани, но встречается реже генерализованных форм, которые, по некоторым данным, составляют от 17 до 34% всех зарегистрированных случаев гистиоцитоза Х. Хронический диссеминированный гистиоцитоз Х (болезнь Хэнда — Шюллера — Крисчена) и острый диссеминированный гистиоцитоз Х (болезнь Леттерера — Сиве) характеризуются обширным вовлечением в патологический процесс не только скелета, но и других органов. Описаны случаи, являющиеся как бы переходными формами указанных заболеваний, не поддающиеся точной классификации [2, 3].

Рядом авторов принято считать, что гистиоцитоз Х представляет собой аномальный иммунный ответ на неизвестный этиологический стимул. В основе гистиоцитоза Х лежит пролиферация и повреждение органов и тканей клетками, имеющими фенотипические маркеры эпидермальных клеток Лангерганса. В настоящее время гистиоцитоз Х считают опухолью из клеток Лангерганса. Наиболее общепринятая теория заболевания подтверждает, что клетки Лангерганса на ранних стадиях своей дифференцировки повреждаются и приобретают свойства аккумуляции в физиологических и атипичных местах, где, продуцируя цитокины (интерлейкин-4 и фактор некроза опухолей) и простагландины, вызывают локальные повреждения. Проплиферация клеток Лангерганса наблюдается в коже, слизистых оболочках, костях, легких, печени и других органах [1, 4-6].

Для болезни Хэнда — Шюллера — Крисчена характерны обнаруживаемые рентгенологически дефекты костей, особенно черепа (люки, в виде географической карты), а также других (грудина, позвонки, таз) вследствие гранулематозного разрастания и резорбции костей, выпадение зубов. К факультативным признакам болезни относятся экзофтальм (чаще односторонний) как результат гранулематозного разрастания в ретробульбарной стенке орбиты, несахарный диабет и многообразные изменения кожи (мелкопапулезная экзантема на голове и туловище; полукруглые плоские плотные узелки с шелушением величиной с булавочную головку, располагающиеся симметрично; мелкопятнистая пурпура, а в поздней стадии болезни — ксантелазмы и скантомы; в крупных складках встречаются узловатые элементы с изъязвлением); дистрофические изменения ногтей в виде онихолизиса, подногтевого гиперкератоза и набухания с мелкими пустулами или пурпурой под ногтевыми пластинками. Поражение ногтей считается одним из наиболее неблагоприятных прогностических признаков гистиоцитоза. Первые признаки болезни появляются в детском возрасте, чаще от 2 до 6 лет. У взрослых больных клиническая картина развернутая. Полная диагностическая триада признаков (остеолитические дефекты костей черепа, экзофтальм и несахарный диабет) встречают относительно редко. Поражение костей отмечают примерно у 80% пациентов, диабет — у 50% и экзофтальм — у 10%. Кроме костей черепа, в процесс могут вовлекаться ребра, лопатки, кости таза. Экзофтальм вызван инфильтрацией костей орбиты, несахарный диабет — поражением гипоталамуса. У трети пациентов поражаются легкие, возможно развитие гепатоспленомегалии. Поражение кожи наблюдают примерно в 30% случаев, могут поражаться слизистые оболочки ротовой полости и промежности [1, 2, 5].

Болезнь Леттерера — Сиве наблюдается у детей раннего возраста (до 3-х лет), чаще болеют мальчики, протекает с увеличением печени, селезенки, лимфатических узлов, экзематоидными изменениями на коже, петехиями, рентгенологическими изменениями костей. Течение заболевания острое, прогрессирующее, иногда с летальным исходом. Болезнь Леттерера — Сиве является самой тяжелой формой гистиоцитоза Х. В развитии заболевания имеет значение генетическая предрасположенность. Описано внутриутробное развитие признаков болезни, случаи заболевания обоих монозиготных близнецов, семейные случаи заболевания. У многих пациентов выявляются мутации в локусе 17p13 (ген P53). Кожа поражена часто, характерны обширные, нередко зудящие эритемато-сквамозные участки преимущественно на голове и в крупных складках, напоминающие тяжелый себорейный дерматит. С течением времени в складках может возникать мокнутие и эрозирование поверхности, вторичное инфицирование с образованием гнойничковых элементов и корок. В тяжелых случаях высыпания на коже приобретают генерализованный характер, поражаются даже ладони и подошвы. Характерны мелкие папулезные высыпания диаметром 1-2 мм, телесного или красновато-коричневого цвета, иногда с геморрагическим компонентом. Нарушение барьерной функции кожи и сниженная резистентность к инфекциям нередко приводят к бактериальной сепсису [2, 6].

К системным проявлениям относят лихорадку, потерю веса, лимфаденопатию. Поражение легких проявляется кашлем и одышкой, возможно развитие пневмоторакса. Поражение костного мозга приводит к анемии. В костях выявляют остеолитические очаги.

Еозинофильная гранулема костей (болезнь Таратынова) протекает более доброкачественно, инфильтраты при костных поражениях пронизаны еозинофилами. В процесс вовлекаются печень, селезенка, легкие и мозг («еозинофильный гранулематоз»); встречается экзофтальм и несахарный диабет. Заболевание проявляется одним или несколькими остеолитическими очагами в длинных трубчатых или плоских костях скелета, вызванными гранулематозными разрастаниями. Обычно болеют дети и лица молодого возраста, чаще мужчины. Описаны единичные случаи изолированных еозинофильных гранулем в тимусе, коже, мочевом пузыре, паразитовидных железах, гипоталамусе, легких и желудочно-кишечном тракте. Основные жалобы пациента — боли в пораженных костях и припухлость прилежащих мягких тканей. Возможны патологические переломы. В подавляющем большинстве случаев поражаются верхняя или нижняя челюсть, при этом в ротовой полости выявляют воспаление слизистой оболочки и отек, болезненный при пальпации, некроз и изъязвление десен. Разрушение альвеолярных отростков приводит к расшатыванию и выпадению зубов. При локализации процесса в сосцевидном отростке развивается рецидивирующий хронический гнойный отит среднего уха. При другой локализации гранулем страдает функция прилежащих органов, но при небольших унифокальных очагах болезнь может длительное время протекать бессимптомно, ее обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании. Поражения кожных покровов полиморфные, по локализации



могут быть располагаться на любом участке кожи: лицо, волосистая часть головы, подмышечные впадины, спина, перианальная и генитальная области. Поражения кожи могут быть представлены в виде себорейного дерматита волосистой части головы с мелкими желтоватыми или коричневыми узелками на туловище. Начальными высыпаниями при эозинофильной гранулеме являются пятнисто-пурпурозные элементы или экссудативно-шелушащиеся бляшки. В дальнейшем развиваются инфильтративные бляшки или опухолевидные образования. Консистенция бляшек мягковатая или плотноэластическая. Узловато-опухолевидные очаги достигают величины сливы и более, плотные при пальпации, синюшно-багрового цвета. Узлы и опухоли расположены в коже и подкожной клетчатке. Очаги часто изъязвляются с образованием поверхностных или глубоких язв, имеющих неровные края, синюшно-багрового цвета. Поражения локализируются в полости рта и в гениторектальной области. Отмечаются также поражения кожи в виде веррукозных и вегетирующих очагов в перианальной и ректальной областях [1, 2, 7, 8].

Врожденный саморазрешающийся гистиоцитоз многие авторы считают формой гистиоцитоза Х. Основные симптомы — кожные высыпания, которые выявляют у новорожденных. Характерны множественные красновато-коричневые папулы и более глубокие нодулярные элементы плотноэластической консистенции размерами от 1 до 10 мм, с преимущественной локализацией на коже лица и волосистой части головы, реже на коже туловища и конечностей [2].

Патоморфологическая картина зависит от давности процесса. Вначале обнаруживаются расширенные сосуды, увеличение количества гистиоцитов, поверхностно расположенный в коже гистиоцитарный инфильтрат. Он пронизан лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами, что приводит к гранулематозному разрастанию. Характерны скопления крупных гистиоцитов диаметром 12-15 мкм с обильной эозинофильной цитоплазмой и овальным, почковидным или изрезанным ядром с нежным, равномерно распределенным хроматином. Электронно-микроскопическое исследование позволяет обнаружить гранулы Бирбека [1, 9].

При гистологическом исследовании болезни Хенда — Шюллера — Крисчена в пораженных органах выявляют диффузную инфильтрацию клетками Лангерганса с примесью нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов. Встречают единичные митозы. Для инфильтрата в дерме характерен эпидермотропизм, ксантомные клетки.

При гистологическом исследовании болезни Леттерера — Сиве в пораженных органах выявляют диффузную инфильтрацию клетками Лангерганса с примесью эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. Встречают единичные митозы. Для инфильтрата в дерме характерен эпидермотропизм.

При гистологическом исследовании эозинофильной гранулемы костей (болезни Таратынова) выявляют массивные инфильтраты из крупных овальных клеток с обильной цитоплазмой и ядрами неправильной формы, бобовидной или напоминающей по виду кофейные зерна. Иммуногистохимические маркеры позволяют подтвердить, что основные пролиферирующие клетки при данной патологии — клетки Лангерганса (антигены CD1a, HLA-DR, S100,

реакция с маркерами моноцитарно-макрофагального ряда и других дендритических клеток отрицательная). Встречают гигантские многоядерные формы. В инфильтратах также выявляют другие клеточные элементы — эозинофилы, иногда в значительном количестве, лимфоциты, нейтрофилы. В настоящее время эозинофильная гранулема рядом авторов рассматривается как вариант фокальной болезни Хенда — Шюллера — Крисчена [2, 10].

При гистологическом исследовании врожденного саморазрешающегося гистиоцитоза выявляют инфильтрацию дермы крупными гистиоцитами, среди них — большое количество гигантских многоядерных клеток, единичные лимфоциты, эозинофилы. Эпидермотропизм не характерен.

Диагноз гистиоцитоза Х, основанный только на клинических и морфологических критериях, рассматривается как вероятный. Степень достоверности диагноза повышается при идентификации в гистиоцитах из очагов поражения S-100 протеина, арахисового агглютинаина или α -D-маннозидазы. Диагноз гистиоцитоза Х считается достоверным только при выявлении CD I комплексов или идентификации гранул Бирбека.

Диагноз болезни Хенда — Шюллера — Крисчена и Леттерера — Сиве ставят на основании клинической картины, данных гистологического исследования, которое имеет решающее значение. Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и ультразвуковое сканирование позволяют выявить поражение внутренних органов и скелета.

В начале заболевания Леттерера — Сиве высыпания на коже дифференцируют с себорейным дерматитом, атопическим дерматитом, чесоткой, кандидозом. Общее состояние ребенка требует исключить системный инфекционный процесс, злокачественную опухоль, в первую очередь лимфопролиферативные заболевания.

Диагноз эозинофильной гранулемы костей (болезни Таратынова) ставят на основании данных рентгенологического и гистологического исследований. Дифференциальную диагностику проводят с остеомиелитом, остеогенным раком, саркомой, лимфомой, экстрамаммарной болезнью Педжета, миеломной болезнью, синдромом Папийона — Лефевра.

Диагноз врожденного саморазрешающегося гистиоцитоза ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с другими типами гистиоцитозов. В клетках инфильтрата выявляют маркеры клеток Лангерганса — антигены CD 1a (ОКТ6) и S100, однако при электронной микроскопии гранулы Бирбека в этих клетках выявляют только в 5-25% случаев.

Лечение проводится в соответствии с локализацией и степенью распространенности патологического процесса, а также с учетом функциональной недостаточности пораженных органов. При изолированном поражении костей диагностический кюретаж оказывает лечебное действие. Общепринятой тактикой является облучение в низких дозах. При поражении кожи и слизистых оболочек эффективна терапия проспидином (курсовая доза — 4,0 г). При мультисистемном поражении с признаками дисфункции внутренних органов рекомендуется курсовое лечение проспидином (по 100 мг внутримышечно ежедневно, курсовая доза 2-2,5 г) в сочетании со средними дозами глюкокортикоидов (преднизолон 30-40 мг в сутки).

Для лечения болезни Хенда — Шюллера — Крисчена используют глюкокортикоиды в сочетании с цитостатиками (винбластин, метотрексат). Для коррекции несахарного диабета используют вазопрессин. Возможна лучевая терапия низкими дозами (в основном остеолитических очагов). Для лечения болезни Леттерера — Сиве применяют полихимиотерапию. Проводят симптоматическое лечение в зависимости от нарушения функции пораженных органов. Есть сообщения о проведении химиотерапии в высоких дозах с последующей трансплантацией костного мозга. При эозинофильной гранулеме костей (болезни Таратынова) показано хирургическое лечение, при небольших остеолитических очагах — кюретаж. При локализации гранулем в зонах роста костей (например, в шейке бедренной кости) применяют лучевую терапию низкими дозами или химиотерапию (винбластин в комбинации с преднизолоном, метотрексат). Лечение врожденного саморазрешающегося гистиоцитоза не разработано. Необходимо длительное диспансерное наблюдение [2].

Прогноз болезни Хенда — Шюллера — Крисчена и Леттерера — Сиве неблагоприятный. Заболевание Хенда — Шюллера — Крисчена имеет хроническое течение, возможны спонтанные ремиссии с постепенным прогрессированием. Летальность при болезни Леттерера — Сиве составляет не менее 50% (зависит от тяжести поражения внутренних органов и возраста больных). Наиболее неблагоприятный

прогноз у детей в возрасте до 2 лет. Прогноз эозинофильной гранулемы костей (болезни Таратынова) и врожденного саморазрешающегося гистиоцитоза благоприятный. Частота рецидивов эозинофильной гранулемы костей после лечения составляет 16%. К возрасту 3 месяцев при врожденном саморазрешающемся гистиоцитозе высыпания самопроизвольно проходят, оставляя после себя стойкую пигментацию.

Таким образом, гистиоцитоз Х объединяющий заболевания со сходной клинической картиной и патоморфологическим описанием очагов поражения, при которых в костной ткани, лимфатических узлах, костном мозге, внутренних органах развиваются пролифераты из макрофагальных клеток с накоплением липидов в цитоплазме можно заподозрить на основании клинической картины, данных рентгенологического исследования (очаги деструкции в костях). Следует помнить, что окончательный диагноз устанавливают при морфологическом исследовании материала, полученного путем биопсии пораженного участка кости или пункции опухолевых образований кожи, мягких тканей. Большой с болезнью Таратынова после проведенного лечения должен находиться под диспансерным наблюдением в течение 3 лет (необходимы ежемесячный осмотр, рентгенологическое исследование 1 раз в полгода). Летальный исход при гистиоцитозе Х обычно является следствием дыхательной или сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Гистиоцитоз Х / В.П. Адашкевич, О.Д. Мяделец // Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. — М: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. — С. 119-124.
2. Мордовцев В.В. Гистиоцитозы / В.В. Мордовцев, Ю.С. Бутов, В.В. Мордовцева // Клиническая дерматовенерология, под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 2. — С. 552-561.
3. Pena-Penabad C. Benign cephalic histiocytosis: case report and literature review / C. Pena-Penabad, P. Unamuno, L. Garcia-Silva et al. // *Pediatr. Dermatol.* — 1994. — Vol. 11. — P. 164-167.
4. Emile J.F. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody on routinely paraffin-embedded samples / J.F. Emile, J. Wechsler, N. Brousse et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 636-641.
5. Arico M. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis / M. Arico, K. Nichols, J.A. Whitlock et al. // *Br. J. Haematol.* — 1999. — Vol. 107. — P. 883-888.

6. Vade A. Congenital histiocytosis X / A. Vade, A. Hayani, K.L. Pierce // *Pediatr. Radiol.* — 1992. — Vol. 23. — P. 181-185.
7. Wee S.H. Generalized eruptive histiocytoma: a pediatric case / S.H. Wee, H.S. Kim, S.N. Chang et al. // *Pediatr. Dermatol.* — 2000. — Vol. 17. — P. 453-455.
8. Flores-Stadler E.M. Indeterminate-cell histiocytosis: immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant / E.M. Flores-Stadler, F. Gonzalez-Crussi, M. Greene et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 250-254.
9. Manente L. Indeterminate cell histiocytosis: a rare histiocytic disorder / L. Manente, C. Cotelessa, I. Schmitt et al. // *Am. J. Dermatopathol.* — 1997. — Vol. 19. — P. 276-283.
10. Ugurlu B.S. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement / B.S. Ugurlu, G.B. Bartley, L.E. Gibson // *Am. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 129. — P. 651-657.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848