

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.09.2022
Принята к печати 13.01.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-110-121

Редкая причина экссудативной энтеропатии у ребенка раннего возраста – гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Г.Б. Мовсисян¹, А.Д. Комарова¹, К.А. Куликов¹, И.И. Калинина², М.М. Лохматов¹,
В.И. Олдаковский¹, Р.Ф. Тепаев¹, Е.А. Рославцева¹, А.С. Потапов¹, Н.Е. Щиголева¹,
А.И. Материкин¹, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Мовсисян Гоар Борисовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник лаборатории редких
наследственных болезней у детей,
врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог
гастроэнтерологического отделения с
гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ
здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский просп., 2, стр. 1
E-mail: Movsisyan@nczd.ru

Экссудативная энтеропатия – клинический синдром, который характеризуется чрезмерной потерей белков через желудочно-кишечный тракт и представляет собой редкое осложнение различных гастроинтестинальных заболеваний. Одной из самых редких причин развития мальабсорбции белка является гистиоцитоз из клеток Лангерганса, возникающий в исходе воспалительной неоплазии миелоидных клеток-предшественников, вызванной мутациями в митоген-активируемом протеинкиназном пути. Аномальная пролиферация и аккумуляция клеток Лангерганса в стенке кишки приводят к нарушению оттока лимфы и обуславливают характерные для энтеропатии клинические проявления. Учитывая, что поражение желудочно-кишечного тракта при гистиоцитозе из клеток Лангерганса встречается в 2–3% случаев, а клинические признаки не являются высокоспецифичными, своевременная диагностика затруднена. Отсроченная верификация диагноза и позднее начало адекватного лечения являются факторами риска мультисистемного поражения и обуславливают неблагоприятный исход. В литературе описаны немногочисленные наблюдения начала или проявления заболевания с симптомов мальабсорбции белка. Нами представлен редкий клинический случай диагностики гистиоцитоза из клеток Лангерганса у ребенка раннего возраста с тяжелыми проявлениями экссудативной энтеропатии в дебюте. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Рефрактерная гастроинтестинальная симптоматика требует обязательного эндоскопического и гистологического исследования для выявления редких причин мальабсорбции. Своевременная инициация таргетной терапии препаратом вемурафениб в сочетании с последующей химиотерапией позволила обеспечить ребенку благоприятный прогноз и стойкую ремиссию заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, дети, экссудативная энтеропатия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, таргетная терапия, вемурафениб

Мовсисян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 110–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-110-121

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.09.2022
Accepted 13.01.2023

Langerhans cell histiocytosis: a rare cause of exudative enteropathy in a young child

G.B. Movsisyan¹, A.D. Komarova¹, K.A. Kulikov¹, I.I. Kalinina², M.M. Lokhmatov¹, V.I. Oldakovskiy¹, R.F. Tepaev¹,
E.A. Roslavitseva¹, A.S. Potapov¹, N.E. Shchigoleva¹, A.I. Materikin¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Goar B. Movsisyan,
Cand. Med. Sci., a senior researcher at the
Laboratory of Rare Hereditary Diseases in
Children, a pediatrician, a gastroenterologist
of the Gastroenterology Department with
Hepatology Group, National Medical Research
Center for Children's Health of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2, building 1,
Lomonosovskiy Avenue, 119991, Moscow
E-mail: Movsisyan@nczd.ru

Exudative enteropathy is a clinical syndrome characterized by excessive loss of proteins through the gastrointestinal tract and is a rare complication of various gastrointestinal diseases. One of the rarest causes of protein malabsorption is Langerhans cell histiocytosis, which occurs as a result of inflammatory neoplasia of myeloid precursor cells caused by mutations in the mitogen-activated protein kinase pathway. Abnormal proliferation and accumulation of Langerhans cells in the intestinal wall leads to a violation of the outflow of lymph, and causes clinical manifestations characteristic of enteropathy. Given that the lesion of the gastrointestinal tract with histiocytosis from Langerhans cells occurs in 2–3% of cases, and the clinical signs are not highly specific, timely diagnosis is difficult. Delayed verification of the diagnosis and late initiation of adequate treatment are risk factors for multisystem lesions and lead to an unfavorable outcome. The literature describes a few observations of the onset or manifestation of the disease with symptoms of protein malabsorption. We present a rare clinical case of diagnosing histiocytosis from Langerhans cells in a young child with severe manifestations of exudative enteropathy at the onset. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Refractory gastrointestinal symptoms require mandatory endoscopic and histological examination to identify rare causes of malabsorption. Timely initiation of targeted therapy with vemurafenib in combination with subsequent chemotherapy provided the child with a favorable prognosis and stable remission of the disease.

Key words: clinical case, children, exudative enteropathy, Langerhans cell histiocytosis, targeted therapy, vemurafenib

Movsisyan G.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 110–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-110-121

Экссудативная энтеропатия (ЭЭ) – это полиэтиологический синдром, основным проявлением которого является повышенная потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с развитием выраженной гипопроотеинемии (гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия) и отечного синдрома. ЭЭ может быть как первичным проявлением различных болезней, так и их субклиническим компонентом. Тяжесть течения данного патологического состояния предопределяет необходимость информирования специалистов широкого спектра не только о частых, но и о редких причинах его возникновения. Известно несколько механизмов развития потери белка через ЖКТ, среди которых выделяют 4 основных: нарушение оттока лимфы (обструкция кишечных лимфатических узлов первичная и вторичная и кардиальные причины повышенного системного венозного давления); генетические причины (нарушение гликозилирования, ювенильный полипоз); воспалительные заболевания ЖКТ (инфекционные и неинфекционные с развитием эрозий и язв и без таковых); неинфекционные причины с нарушением барьерных функций энтероцитов (без деструктивных изменений слизистой оболочки) [1–4].

Полиэтиологичность ЭЭ, частота ее встречаемости в педиатрической практике, неспецифичность клинических проявлений (гипопроотеинемия и отеки) затрудняют своевременную диагностику заболеваний, приводящих к данному состоянию, и назначение адекватного лечения.

Одной из самых редких причин ЭЭ является гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ, гистиоцитоз X), который представляет собой воспалительную неоплазию миелоидных клеток-предшественников, вызванную мутациями в митоген-активируемом протеинкиназном пути. Патогенез ЭЭ при ГКЛ заключается в инфильтрации кишечника патологическими клетками Лангерганса, что ведет к нарушению лимфооттока и развитию вторичной лимфангиэкстازии с нарушением функции органа [5, 6].

Этиология и патогенез ГКЛ в настоящее время до конца не изучены. Данных, свидетельствующих в пользу инфекционной и генетической этиологий, не получено. У 50% пациентов в ГКЛ выявляется соматическая мутация V600E в гене *BRAF*. В основе механизма развития заболевания лежат 2 взаимодополняющие друг друга теории: клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения в сочетании с нарушением цитокиновых реакций [7–10].

Среди гистиоцитарных нарушений ГКЛ является наиболее распространенным, поражая от 4 до 5 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 15 лет каждый год. Поскольку локализованное заболевание часто

спонтанно регрессирует, распространенность, вероятно, выше, чем сообщается. Средний возраст постановки диагноза составляет 3,5 года, а самый высокий уровень заболеваемости приходится на первый год жизни [7, 11–13].

В настоящее время ГКЛ классифицируется по поражению одной или нескольких систем органов, одного или нескольких участков в конкретной системе органов и наличию поражения органов риска, которые включают в себя печень, селезенку и костный мозг. У большинства пациентов наблюдается поражение одной системы (70%). Из пациентов с мультисистемной формой заболевания около 50% имеют более 1 пораженного органа риска [14–16].

Наиболее часто поражаемыми органами в целом являются кости (60–80%), кожа (33%), гипофиз (25%), печень (15%), селезенка (15%), кроветворная система (15%), легкие (10%), лимфатические узлы (5–10%) и центральная нервная система, исключая гипофиз (2–4%) [14–16].

В литературе при условии низкой встречаемости ГКЛ у детей первого года жизни чаще описываются случаи, где заболевание дебютирует с поражения костей, кожи, уха и слизистых оболочек [16, 17]. Манифестация с поражения ЖКТ представлена редкими наблюдениями, составляет примерно 2–3% случаев у детей и ассоциирована с мультисистемным поражением с клиникой тяжелой протеинтерияющей энтеропатии, гемоколиты, мальабсорбции, задержки физического развития [18–21]. Рефрактерное течение гастроинтестинальной клинической симптоматики требует обязательного проведения пациенту эндоскопического исследования с биопсией кишечника и последующим дополнительным дифференциально-диагностическим исследованием гистологического материала с применением иммуногистохимических реакций с антителами к CD1α и S100, позитивных в гистиоцитах [22, 23].

Прогноз при данной форме ГКЛ неблагоприятный, однако своевременное применение в современной практике ингибитора BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне V600E дает надежду на благоприятный исход [24–26].

Нами представлен редкий клинический случай ГКЛ у ребенка раннего возраста с дебютом в виде ЭЭ, осложнившейся развитием гемофагоцитарного синдрома, и его успешной терапии препаратом вемурафениб. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 1 год 3 месяца, поступила впервые в гастроэнтерологическое отделение с гепатоло-

гической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на генерализованные отеки, сниженный аппетит, частый до 10–15 раз/сут водянистый стул, бледность кожных покровов, выраженную вялость, регресс навыка самостоятельной ходьбы, высыпания на коже волосистой части головы в виде корочек.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, 2-х срочных родов на 39–40-й неделе, протекавших на фоне *herpes labialis* на 13-й неделе, нефрита инфекционного генеза на 20-й неделе, кольпита на 34-й неделе. При рождении: масса тела – 4850 г, длина тела – 57 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Нервно-психическое развитие в соответствии с возрастом. Профилактические прививки согласно национальному календарному плану. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергоанамнез: у старшей сестры поллиноз. Глютен-содержащие продукты (печенье, сухари, овсянка) в рационе с 6–7 месяцев, с 1 года – манная каша на молоке, мультизлаковые каши, хлеб с общего стола.

Дебют заболевания отмечен в возрасте 1 года 2 месяцев, когда впервые появились и начали нарастать отеки на лице, голених, стопах, девочка стала вялой, апатичной, перестала ходить, вставать на ножки, также отмечались диспепсические явления в виде разжиженного учащенного стула с неперева-ренными остатками пищи.

В связи с жалобами госпитализирована по месту жительства в кардио-нефрологическое отделение, где после проведенного обследования были исключены острый гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, врожденные пороки сердца. Выставлен диагноз: отечный синдром неясного генеза. Получала антибактериальную, диуретическую, иммуносупрессивную (преднизолон) и антигистаминную терапию. На фоне лечения отмечались нарастание отека, слабости, вялости, снижение аппетита.

В возрасте 1 года 3 месяцев, учитывая сохранение жалоб, неоднократно осматривалась специалистами медицинского центра г. Твери. Проводилась оценка гормонального профиля: уровень инсулина, пролактина, кортизола, адренотропного гормона, 17-ОН-прогестерона, тиреотропного гормона, свободного Т3 и Т4, антител к тиреоидной пероксидазе в пределах нормальных значений. Концентрация иммуноглобулинов А (IgA), М, G (IgG) и циркулирующих иммунных комплексов не изменена, незначительно увеличен уровень иммуноглобулина Е (72,1 Ед/л). По данным инфекционной серологии выявлены антитела к цитомегаловирусу IgG в титре 8,38 Ед/мл. Исключено течение герпесвирусной инфекции 1, 2, 6-го

типов, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, аскаридоза.

Обнаружены высокие титры антител к глиадину IgG > 100 Ед/мл и IgA 23,40 Ед/мл, на основании которых выставлен диагноз: целиакия. Назначена безглютеновая диета, однако состояние не улучшилось, сохранялись отеки. Исследование антител к тканевой трансглутаминазе не проводилось.

Позже родители самостоятельно обратились в стационар, куда девочка была экстренно госпитализирована с жалобами на отеки, бледность кожи, слабость, вялость, снижение аппетита, разжиженный стул с неперева-ренными остатками пищи.

При поступлении: масса тела 11,5 кг, частота дыхательных движений 28/мин, частота сердечных сокращений 96 уд/мин, температура тела 36,6°C, SpO₂ 99%. Состояние тяжелое по заболеванию. Двигательная активность снижена, не встает на ножки, не ходит, быстро засыпает после осмотра. Не лихорадит. Катаральных явлений нет. Кожные покровы бледные, чистые, выраженные отеки лица, туловища, конечностей. Аппетит снижен. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме. Печень + 5 см ниже края реберной дуги, селезенка + 3–4 см ниже края реберной дуги. Стул разжиженный, скудный, от 6–7 раз/сут, зеленоватый без примесей.

Лабораторно в общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 113 г/л, в динамике снижение до 93 г/л), эритропения максимально до $3,7 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $180 \times 10^9/л$, лейкоцитоз до $14,5 \times 10^9/л$, максимально до $22,5 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание уровни общего белка – 36,0 г/л, аланинмаинотрансферазы – 40,0 Ед/л, глюкозы – 2,2 ммоль/л, С-реактивного белка – 5,4 мг/л, холестерина 2,1 ммоль/л, щелочной фосфатазы – 242,0 Ед/л, альфа-фетопротеина – до 25,7 МЕд/мл. Фекальный кальпротектин был повышен до 3841,8 мкг/г.

При инструментальном обследовании: по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлены диффузные изменения паренхимы печени, гепатомегалия, мезентериальная лимфаденопатия, свободная жидкость в брюшной полости. На компьютерной томографии (КТ) ОБП визуализированы признаки гепатомегалии с единичным гиперваскулярным очагом левой доли печени, абдоминальной лимфаденопатии, анасарки. Установлен диагноз: воспалительное заболевание кишечника недифференцированное. Целиакия, ЭЭ, генерализованный отечный синдром.

В течение 8 дней пациентка получала преднизолон 10 мг/сут, проведена заместительная терапия альбумином.

В динамике на фоне проводимого лечения отмечались подъемы температуры тела 1 раз в 2 дня до фебрильных цифр без катаральных явлений, снижение массы тела до 10 800 г (–1700 г), уменьшение отеков. Однако вялость, сниженная двигательная активность, отсутствие аппетита и частый разжиженный зеленовато-коричневый стул сохранялись.

В связи с прогрессией заболевания, отсутствием эффекта от проводимой терапии в возрасте 1 года 3 месяцев девочка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей.

При поступлении (рисунки 1, 2): длина тела 80 см, масса тела 10,8 кг, температура тела 36,8°C, частота дыхательных движений 29/мин, SpO₂ 98%, частота сердечных сокращений 115 уд/мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Состояние тяжелое по заболеванию за счет отеков и анемии. Положение лежа в постели. Сознание ясное, вялая, капризная, двигательная активность снижена, не встает самостоятельно на ножки, не ходит, быстро засыпает после осмотра. Менингеальных знаков нет. Не лихорадит. Катаральных явлений нет. Кожные

покровы бледные, желтоватые корки на коже волосистой части головы в заушной области, напоминающие картину Гнейса, геморрагические элементы на нижних конечностях, мраморность кожных покровов. Тургор тканей резко снижен. Выраженные отеки лица, туловища, конечностей. Слизистые влажные, чистые. Зев розовый, налетов нет. Носовое дыхание не затруднено, отделяемого нет. Аппетит снижен, пьет охотно, рвота не отмечалась. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. В легких перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание пузрыльное, проводится равномерно, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, громкие, границы не расширены, систолический шум вдоль левого края грудины. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет метеоризма и гепатоспленомегалии, симптомов раздражения брюшины нет. Печень + 3 см ниже края реберной дуги, селезенка + 1 см ниже края реберной дуги. Стул разжиженный, скудный, зеленоватый без патологических примесей до 4–5 раз/сут. Мочится в памперс. Моча светло-желтая, диурез не учитывался.

Рисунок 1
Внешний вид ребенка при поступлении

Figure 1
The child's appearance at admission



Рисунок 2
Кожные проявления болезни при поступлении

Figure 2
The skin manifestations of the disease at admission



По данным лабораторного исследования в общем анализе крови: анемия (гемоглобин 72–75 г/л), эритропения до $2,93 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $23\text{--}51 \times 10^9/л$, глюкокортикостероид-ассоциированный и воспалительный лейкоцитоз $14\text{--}22,5 \times 10^9/л$, в биохимическом анализе крови: признаки мальабсорбции – гипопроteinемия (общий белок до 33 г/л, альбумин 22 г/л), скорректированная введением альбумина, гипогаммаглобулинемия (IgG – 3,76 г/л), дефицит железа (2 мкмоль/л), витамина D до 3 нг/мл, витамина B₁₂, признаки холестаза в виде повышения гамма-глутамилтрансферазы до 350 Ед/л и общего билирубина до 33 мкмоль/л за счет непрямой фракции, воспалительная активность в виде повышения С-реактивного белка до 20 мг/л. В коагулограмме признаки гипокоагуляции (протромбиновый индекс 24–56–75%, снижение фибриногена, протромбиновое время 18 с, активированное частичное тромбопластиновое время 38–50 с) на фоне дефицита антикоагуляционных факторов в виде снижения антитромбина III до 45%. При плановых оценках кислотно-щелочного состояния диагностировались электролитные нарушения, в связи с чем регулярно проводилась инфузионная терапия стерофундином, йоностериллом. Антитела к тканевой трансклутаминазе отрицательные, что снижало вероятность целиакии. Маркеры аутоиммунных заболеваний отрицательные. В копрограмме обилие нейтрального жира, кальпротектин 878 мкг/г, панкреатическая эластаза в кале снижена до 50 мкг/г, альфа-1-антитрипсин повышен.

При УЗИ ОБП в просвете петель тонкой кишки жидкостное содержимое, стенки кишки отечные. Петли толстой кишки расширены, в просвете большое количество содержимого с преобладанием жидкостного компонента. Свободная жидкость в незначительном количестве по висцеральному краю печени. УЗ-признаки гепатоспленомегалии, диффузного паренхиматозного процесса печени, перипортального фиброза, периваскулярной реакции в селезенке, вторичных изменений поджелудочной железы и желчного пузыря. По данным фиброзэластометрии печени: при проведении серии измерений в правой доле печени медиана 7,9 кПа, повышена. Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях от 6,4 до 14,2 кПа; IQR 1,9; S. rate 100%. Заключение: результаты могут соответствовать умеренному фиброзу печени (F2 по шкале METAVIR). При УЗИ щитовидной железы, почек и мочевого пузыря патологии не выявлено.

По данным эхокардиографии при поступлении: выпот в полости перикарда в умеренном количестве. Полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры

сердца в норме. Данных за врожденный порок сердца нет.

В связи с синдромом мальабсорбции ребенок проконсультирован диетологом, скорректирована диета, рекомендовано дообследование в виде проведения HLA-типирования на DQ2/8, эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии с биопсией и морфологическим исследованием (12-перстная кишка, тощая кишка) в рамках дифференциально-диагностического поиска среди заболеваний, сопровождающихся синдромом мальабсорбции, в первую очередь с учетом клинической картины кишечной лимфангиозектазии и тяжелым течением целиакии. В связи с низким уровнем панкреатической эластазы в кале (< 50 мкг/г) начата ферментозаместительная терапия панкреатином.

По поводу изменений кожи волосистой части головы в виде гнейса ребенок консультирован дерматологом, даны рекомендации: антигистаминные препараты, местная терапия кожи.

В виду регресса навыков ребенок консультирован психоневрологом: выявленные изменения обусловлены течением основного заболевания.

С учетом рефрактерного течения ЭЭ для исключения наследственной патологии ребенок консультирован генетиком. Рекомендовано дообследование для исключения редких причин синдрома мальабсорбции.

По данным дополнительных методов исследования:

- иммунофенотип лимфоцитов крови – повышение абсолютного числа В-лимфоцитов;
- аполипротеин В в крови – в норме;
- антитела к бокаловидным клеткам энтероцитов – отрицательные;
- электрофорез изоформ трансферринов плазмы крови – без отклонений;
- молекулярно-генетическое обследование – поиск мутаций в гене *MPL* – мутаций не выявлено.

На фоне лечения отмечено снижение гемоглобина до 70 г/л, тромбоцитов – до $4 \times 10^9/л$, гранулоцитов до $1,62 \times 10^9/л$, в биохимическом анализе крови сохранялся дефицит альбумина до 27 г/л, общего белка до 38 г/л за счет глобулиновой фракции, в связи с чем инфузии альбумина переведены в плановый режим введения. По данным коагулограммы: протромбиновый индекс 42%, протромбиновое время 23 с, Международное нормализованное отношение 1,67, тромбоциновое время 25 с, активированное частичное тромбопластиновое время 48 с, фибриноген 0,6 г/л, антитромбин 14%, D-димер 0,28 нг/мл.

По данным КТ ОБП, сделанной до госпитализации: печень увеличена в размерах (поперечные размеры 89 × 134 мм, вертикальный – 109 мм), контуры печени ровные, рентгеновская плотность не изменена; отме-

чается диспропорциональность сегментов левой доли. В проекции субкапсулярных отделов III сегмента левой доли печени определяется гипervasкулярный очаг диаметром до 6 мм. Селезенка расположена обычно, форма, размеры и плотность не изменены. Стенки кишечника без видимых участков локального утолщения. Мезентериальные лимфатические узлы множественные, с тенденцией к слиянию, диаметром до 12 мм. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. В брюшной полости и малом тазу определяется жидкость. На исследованных уровнях в обеих плевральных полостях определяется жидкость до 10 мм толщиной. В проекции перикарда жидкость на уровне верхушки сердца толщиной до 10 мм. Мягкие ткани исследованных уровней с явлениями отека. Заключение: КТ-картина гепатомегалии с единичным гипervasкулярным очагом левой доли печени (шунт? гемангиома?), КТ-признаки абдоминальной лимфаденопатии, анасарки.

В динамике на серии КТ органов грудной полости очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Пневматизация долей и сегментов несколько неравномерная за счет участков усиления интерстициального легочного рисунка в задних базальных отделах легких и в парамедиастинальных отделах верхней доли правого легкого. На серии КТ ОБП по сравнению со снимками, представленными из другого учреждения, печень увеличена в размере с диффузным снижением рентгеновской плотности до 10–15 HU. Отмечается уменьшение количества жидкости в брюшной полости и отека мягких тканей исследованных уровней. Мезентериальные лимфатические узлы с небольшим уменьшением размеров с 12 до 8 мм. Заключение: острые очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. Невыраженные интерстициальные изменения обоих легких (застойного? отека? характера), более вероятно, связанные с основным заболеванием. КТ-картина гепатомегалии с появлением выраженного диффузного снижения плотности печени. Абдоминальная лимфаденопатия и отечный синдром с положительной динамикой.

В целях исключения поражения костной ткани проведена рентгенография черепа, в результате которой костно-деструктивных изменений не выявлено.

При УЗИ сердца в динамике в правом предсердии визуализирован тромб (16 × 12 × 11 мм и 14 × 8 × 6,5 мм) на фоне постановки центрального катетера, умеренное нарастание выпота в полости перикарда без признаков тампонады. Функциональные параметры сердца в норме.

В связи с ЭЭ с гемоколитом, некорректируемой гипопроотеинемией, нарушением кишечного всасывания с полидефицитным синдромом (анемия,

гипокальциемия), поражением печени невирусной этиологии, выраженным дефицитом физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C), осложненным тромбозом в полость правого предсердия, а также в связи с развитием гемофагocитарного синдрома (цитопения с нарастанием уровня ферритина до 1333 нг/мл, триглицеридов до 4 ммоль/л) пациентка в течение 2 нед находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, где проводилась посиндромная терапия. За время пребывания в отделении с учетом синдрома мальабсорбции, коагуляционных нарушений и тромба в правом предсердии проводилось исключение нарушения гликозилирования, тип 1b, в связи с чем применялись полное парентеральное питание и пробный энтеральный прием маннозы – без особого эффекта. На фоне лечения состояние стабилизировалось, ребенок переведен в гастроэнтерологическое отделение для дальнейшего обследования.

В целях дифференциальной диагностики с онкогематологической патологией ребенку выполнена пункция костного мозга. По результатам гистологического исследования ткань костного мозга представлена клетками всех ростков кроветворения. Миелоидный росток с выраженной базофильной окраской цитоплазмы молодых клеток миелоидного ряда. В эритроидном ряду встречаются скопления нормобластов, отмечаются признаки дизэритропоэза. Мегакариоцитов много, разных стадий созревания, среди них встречаются микромегакариоциты и мегакариобласты. Плазматические клетки присутствуют.

По согласованию с гематологом и трансфузиологом для подготовки к эндоскопическому поднаркозному исследованию рекомендована коррекция коагулопатии в виде дефицита фибриногена путем введения криопреципитата. Учитывая нарастание тромбоцитопении, эритропении и анемии в рамках хронического заболевания неоднократно проводилась заместительная гемотрансфузионная терапия эритроцитарной взвесью, тромбоконцентратом, свежезамороженной плазмой. В динамическом контроле лабораторных показателей у ребенка на фоне неоднократных гемотрансфузий: гемоглобин 68 г/л, эритроциты $2,64 \times 10^{12}/л$, гематокрит 21,8%, лейкоциты $18,59 \times 10^9/л$, нейтрофилы $7,09 \times 10^9/л$, тромбоциты $26 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. Прокальцитонин 0,723 нг/мл. С-реактивный белок 4,1 мг/л.

Учитывая клинические признаки мальабсорбции, уровень фекального кальпротектина (878 мкг/г) в целях исключения воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунной энтеропатии проведены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия с биопсией под общим анестезиологическим пособием. Заключение эндоскопического исследования:

дуоденит, еюнит с признаками атрофии ворсинчатого слоя. Распространенный гастрит. Эндоскопические признаки распространенного колита. Сигмоидит. Проктит.

По данным морфологического исследования в слизистой оболочке толстой кишки выявлено фокальное активное воспаление, без признаков, подтверждающих воспалительные заболевания кишечника; фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки – в собственной пластинке слизистой оболочки многочисленные макрофаги с эозинофилами, что предполагало наличие либо инфекции, в том числе болезни Уиппла, либо гистиоцитоза. Проведена ШИК-реакция, или реакция Шиффа, или PAS-реакция, в бокаловидных клетках и щеточной кайме, цитоплазма макрофагов с отрицательной реакцией, болезнь Уиппла исключена, ШИК-позитивные гранулы в сегментоядерных клетках, наличие позитивной ШИК-реакции в щеточной кайме на поверхности энтероцитов исключало болезнь включенных ворсин (рисунок 3).

Учитывая геморрагические элементы в заушной области на фоне подъемов температуры тела, в динамике пациента повторно осмотрена дерматологом, проведена биопсия кожи с последующим специфическим окрашиванием: иммуногистохимическая реакция с антителами к CD1α – позитивная реакция в эпидермисе и единичных клетках в дерме, полученные данные не позволяли исключить поражения, характерные для гистиоцитоза (рисунок 4).

На основании полученных данных проведено повторное морфологическое исследование ткани тонкой кишки с использованием иммуногистохимиче-

ских реакций с антителами к CD1α и S100, выявлена позитивная реакция в гистиоцитах, которые расположены в собственной пластинке оболочки и эпителии кишечника (рисунок 5).

Таким образом, при поступлении у ребенка имели место клинические проявления тяжелой ЭЭ в виде частого водянистого стула с примесью слизи, зелени, с неприятным запахом, гипоальбуминемии, электролитных нарушений, дефицита массы тела, микроэлементов, нарушения коагуляционного гемостаза, анемии, осложненными эпизодами вторичного гемафагоцитарного синдрома с цитопенией, нарастанием коагуляционных нарушений, воспалительных маркеров (ферритин, триглицериды, D-димер). Проводилась комплексная посиндромная терапия в виде назначения парентерального питания с коррекцией электролитных нарушений, дефицита витаминов и ограничением энтеральной нагрузки, пробного назначения маннозы по 1–2 г 5 раз в день, гемостатической, противовоспалительной (препараты 5-АСК), антибактериальной терапии с учетом микробиологических посевов, нестероидных противовоспалительных средств при гипертермии, гастро- и гепатопротективной терапии, коррекции белковой недостаточности (инфузия альбумина), тяжелой цитопении (гемотрансфузия эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата), иммунных нарушений (введение человеческого иммуноглобулина), коагуляционных нарушений: переливание свежезамороженной плазмы, введение антитромбина III, гепаринотерапия, терапия варфарином и синтетическим селективным ингибитором активированного фактора X.

Рисунок 3

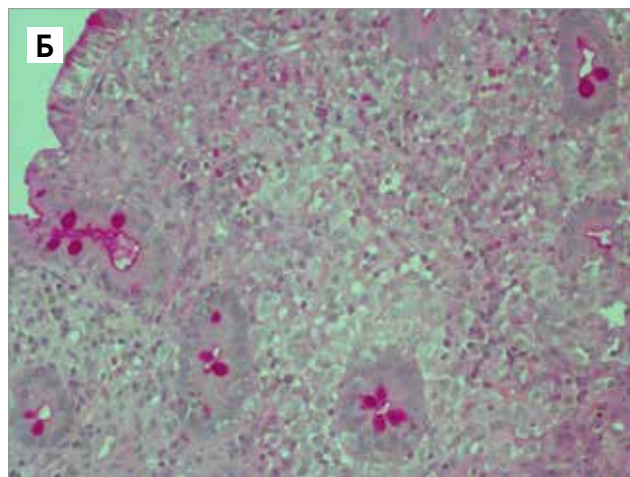
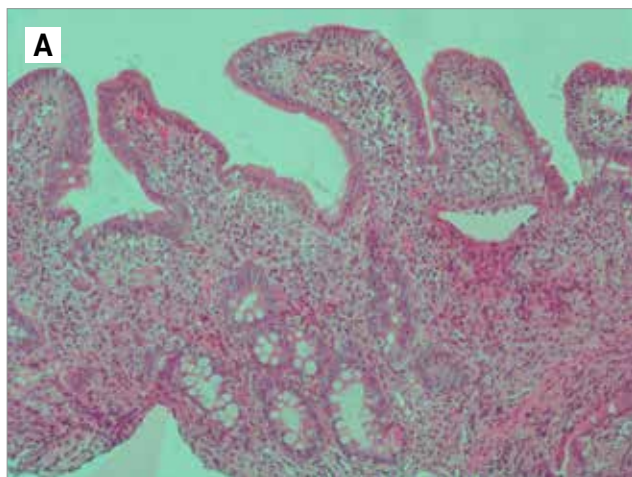
Микропрепарат слизистой оболочки тонкой кишки

А – фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки: в собственной пластинке слизистой оболочки многочисленные макрофаги с эозинофилами, что предполагало наличие либо инфекции, в том числе болезни Уиппла, либо гистиоцитоза; Б – ШИК-реакция в бокаловидных клетках и щеточной кайме, цитоплазма макрофагов с отрицательной реакцией, болезнь Уиппла исключена: ШИК-позитивные гранулы в сегментоядерных клетках, наличие позитивной ШИК-реакции в щеточной кайме на поверхности энтероцитов исключает болезнь включенных ворсин

Figure 3

A slide of the small intestine mucosa

А – a fragment of the small intestine mucosa: there are numerous macrophages and eosinophils in the lamina propria, which suggests either an infection, including Whipple's disease, or histiocytosis; Б – a PAS reaction in the goblet cells and brush border, a negative reaction in the cytoplasm of the macrophages, Whipple's disease is excluded: PAS-positive granules in the segmented cells; a positive PAS reaction in the brush border on the surface of the enterocytes excludes microvillus inclusion disease



За период пребывания в отделении ребенку исключены причины тяжелой энтеропатии: целиакия, аутоиммунная энтеропатия, первичная лимфангиэктазия, первичная панкреатическая недостаточность, абеталипопротеинемия, нарушение гликозилирования, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Уиппла, болезнь включенных ворсин, миелопролиферативная патология, эндокринная патология.

Принимая во внимание возраст начала заболевания, периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр, гепатоспленомегалию, цитопению с развитием гемофагоцитарного синдрома, проявления ЭЭ в отсутствии классических симптомов

в виде поражения костей и легких у ребенка, результаты морфологического исследования биоптатов кожи и тонкого кишечника после иммуногистохимической реакции и пересмотра биопсийного материала в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева установлен окончательный диагноз: ГКЛ.

Для оказания специализированной помощи пациентка переведена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Состояние при переводе тяжелое в связи с течением основного заболевания, с положительной динамикой в виде регресса отеков, повышения физической активности, урежения частоты и улучшения консистенции стула, улучшения настроения на фоне посиндромной терапии. Масса тела 10 280 г. Кожные

Рисунок 4

Кожные изменения при ГКЛ

А – геморрагические элементы в заушной области; Б – микропрепарат кожи: иммуногистохимическая реакция с антителами к CD1α, позитивная реакция в эпидермисе и единичных клетках в дерме

Figure 4

The skin changes in Langerhans cell histiocytosis (LCH)

А – hemorrhagic areas in the postauricular area; Б – a slide of the skin: immunohistochemical reaction with antibodies to CD1α, a positive reaction in the epidermis and in single cells in the dermis

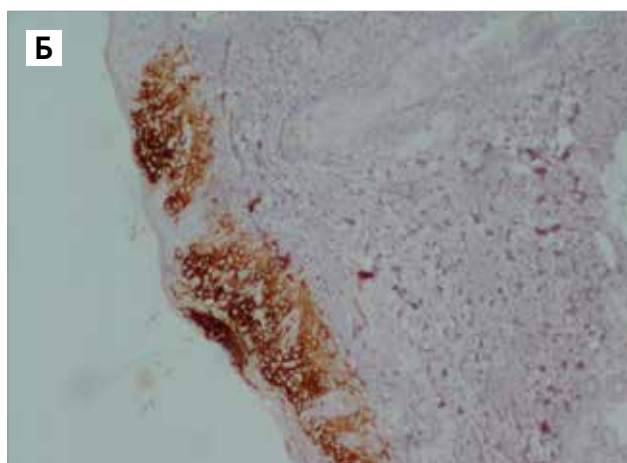


Рисунок 5

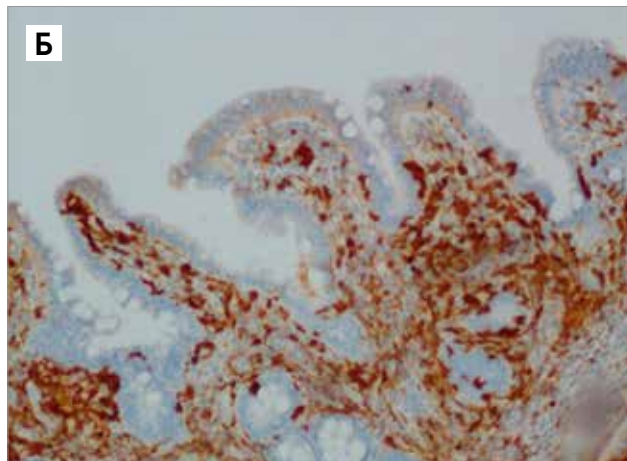
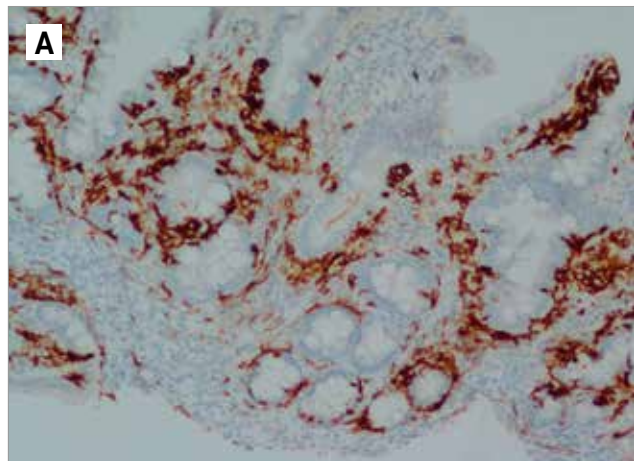
Микропрепарат стенки тонкой кишки

А – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD1α, позитивная реакция в гистиоцитах, которые расположены в собственной пластинке оболочки и эпителии кишечника; Б – иммуногистохимическая реакция с антителами к S100, позитивная реакция в гистиоцитах, которые расположены в собственной пластинке оболочки и эпителии кишечника

Figure 5

A slide of the small intestine wall

А – immunohistochemical reaction with antibodies to CD1α, a positive reaction in the histiocytes, which are located in the lamina propria and intestinal epithelium; Б – immunohistochemical reaction with antibodies to S100, a positive reaction in the histiocytes, which are located in the lamina propria and intestinal epithelium



покровы бледные, умеренно влажные, чистые. Температура в пределах нормальных значений. Очаговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Самостоятельное дыхание адекватное, выслушивается по всем легочным полям, дыхание атмосферным воздухом, SpO_2 98–99%, частота дыхательных движений 22–26/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений 147–142 уд/мин, артериальное давление 81–95/54–61 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, недоступен глубокой пальпации, печень + 5 см, селезенка + 3–4 см. Диурез адекватный, моча светлая. Кожа в области установки центрального венозного катетера без особенностей, признаков воспаления нет. По данным кислотно-щелочного состояния: pH 7,428, калий 3,4 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, BE –2,7 ммоль/л. По данным общего анализа крови: гемоглобин 82 г/л, эритроциты $3,14 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,85 \times 10^9$ /л нейтрофилы $0,79 \times 10^9$ /л, тромбоциты 101×10^9 /л.

На основании проведенного дообследования выставлен диагноз: ГКЛ с мультисистемным поражением кожи, кишечника, нижних костей конечностей, органов риска (печень, селезенка, костный мозг), BRAF-позитивный.

В соответствии с протоколом LCH-BRAF инициированы курс вемурафениба и 3 блока химиотерапии цитозар + кладрибин, противовирусная, антибактериальная, противогрибковая, сопроводительная терапия, профилактика пневмоцистной пневмонии, гемотрансфузии.

На фоне терапии отмечалась значительная положительная динамика, клинические признаки энтеропатии нивелировались, аппетит нормализовался, ребенок стал более активным, возобновились попытки обучения навыку ходьбы, сократились размеры печени и селезенки. По данным клинического анализа крови купированы анемия и тромбоцитопения, по данным биохимического анализа крови восстановились показатели концентрации общего белка и альбумина до нормальных значений, в связи с чем отеки полностью регрессировали.

При динамическом наблюдении в течение 3 лет на фоне проведенной терапии отмечается благоприятный исход мультисистемной формы ГКЛ в виде стойкой ремиссии заболевания, восстановления всех функций организма и качества жизни ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание поражения ЖКТ у детей с ГКЛ представлено в литературе, начиная с 1973 г., и к настоящему времени насчитывает более 40 случаев, среди которых по половому составу, как и в нашем случае, преобладают девочки [22].

По различным данным, частота вовлечения органов гастроинтестинальной системы является достаточно редкой и варьирует от 1 до 5% с наибольшей встречаемостью (до 75%) у пациентов в возрасте менее 1 года и, по данным ретроспективного исследования Yoon и соавт., ассоциирован с 4-кратным увеличением риска вовлечения органов-мишеней, что коррелирует с возрастающей смертностью [27]. По данным публикации 2010 г., до 53% пациентов с вовлечением ЖКТ при ГКЛ погибают в течение 18 мес от момента постановки диагноза, что характеризует неблагоприятный прогноз [21].

Симптомы поражения ЖКТ при ГКЛ неспецифичны, вариабельны и включают в себя рвоту, абдоминальную боль, диарею, мальабсорбцию, гемоколит, протеинтерияющую энтеропатию, запоры и даже кишечную перфорацию [18–22].

ЭЭ характеризуется гипопротеинемией, связанной с повышенной потерей белка через ЖКТ, она может быть вызвана широким спектром заболеваний, среди которых выделяют 2 основные группы причин, связанные с лимфатической обструкцией и воспалением слизистой оболочки гастроинтестинальной системы. Дифференциальная диагностика причин потери белка представляет определенные сложности для клинициста. У детей раннего возраста среди этиологических факторов ЭЭ наиболее часто исключаются пищевая аллергия, в первую очередь к белкам коровьего молока, острые гастроэнтериты, целиакия, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунная энтеропатия, иммунодефицитные синдромы и наследственная патология. Диагностика пищевой аллергии не сопряжена с проведением биопсии и при назначении диеты происходит полное купирование симптомов. Наличие рефрактерной кишечной симптоматики, к сожалению, не предусматривает в большинстве случаев включение в диагностический алгоритм ГКЛ как причины ЭЭ, что может быть связано с недостаточной осведомленностью специалистов и редкостью вовлечения ЖКТ. Однако протеинтерияющая энтеропатия при поражении гастроинтестинальной системы у пациентов с ГКЛ встречается с частотой до 77% и предопределяет неблагоприятный исход [1, 4–6].

Эндоскопическое исследование с проведением биопсии из различных отделов ЖКТ является крайне важным для диагностики и обеспечивает высокую частоту обнаружения гистиоцитов. По данным литературы, эндоскопические изменения при ГКЛ варьируют от нормальной слизистой, неспецифической эритемы до узелковых поражений, поверхностных эрозий и геморрагических язвенных дефектов. Наиболее часто вовлекаемые отделы ЖКТ включают 12-перстную и толстую кишку [20–22].

Нами представлен редкий клинический случай дебюта ГКЛ с протеинтерьюющей энтеропатией с описанием современных стандартов диагностики и оказания медицинской помощи детям с такой симптоматикой.

Наша пациентка исходно велась с такими диагнозами, как аллергический колит, целиакия, воспалительное заболевание кишечника. Ребенку были инициированы диетотерапия, назначение преднизолона – без эффекта. Следует отметить, что до назначения иммуносупрессивной терапии при неэффективности диетотерапии крайне важно проведение эндоскопического исследования для исключения, в частности, вовлечения ЖКТ при ГКЛ.

Клинические проявления ГКЛ многообразны, что с учетом распространенности заболевания вызывает трудности диагностики состояния и в нашем случае требовало комплексного лабораторного (которое выявило признаки цитопении, гипопроteinемии, электролитных нарушений, гемофагоцитоза) и инструментального (УЗИ, КТ ОБП и органов грудной клетки, эндоскопические методы, пункция костного мозга, рентгенография костей) обследования. Неспецифичность симптомов предопределила проведение дополнительных обследований для исключения редких, в том числе наследственных, причин энтеропатии в виде исключения абетаполипротеинемии, нарушения гликозилирования, тип 1b.

С 1977 г. определение концентрации альфа-1-антитрипсина в кале является надежным и простым способом идентификации потери белка через ЖКТ. У нашей пациентки повышение маркера в кале позволило подтвердить, что поражение гастроинтестинальной системы является причиной гипопроteinемии [1–3].

По данным литературы, за период с 1973 по 2019 г. описаны 22 пациента (из них 13 девочек) с дебютом ГКЛ в виде протеинтерьюющей энтеропатии. Диагностика была проведена, начиная с периода новорожденности до возраста 24 месяцев. Клиническая симптоматика в большинстве случаев, как и у нашей пациентки, сопровождалась себорееподобной и геморрагической сыпью, диареей с гемоколитом, отеками, задержкой развития, эпизодами лихорадки. При динамическом наблюдении в течение 2 лет с момента постановки диагноза летальный исход был у 50% пациентов. У 12 больных, как и в случае нашей пациентки, с учетом мультисистемного поражения удалось добиться длительной ремиссии на фоне терапии, преимущественно представленной сочетанием винбластин и стероидов [22].

Вовлечение ЖКТ у детей раннего возраста в 86% случаев сочетается с поражением кожи. По данным ретроспективного когортного исследования F.L. Ren и соавт., при оценке течения ГКЛ у 43 детей отме-

чались различные кожные проявления, включающие папулы и узелки, гипопигментные пятна, петехии, эритемы и папуловезикулы. Заушная геморрагическая сыпь, как в случае с нашей пациенткой, была выявлена только в 1 случае [28].

Диагноз ГКЛ устанавливается на основании клинической картины, лабораторных изменений и гистологического исследования биопсии пораженной ткани. Наиболее точным исследованием считается позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами CD1α, S100 и/или CD207 в пораженных клетках [10, 16]. Основную роль в диагностике заболевания и постановке окончательного диагноза у ребенка в нашем случае сыграло проведение гистологического исследования биоптата кожи и тонкой кишки, в результате которого были исключены такие патологии, как целиакия, первичная лимфангиэктазия, воспалительные и инфекционные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла), аутоиммунная энтеропатия и болезнь включенных ворсин.

Пациенты с мультисистемной формой заболевания требуют особого внимания при выборе тактики ведения, так как данная группа больных менее чувствительна к терапии и требует более агрессивного лечения [10, 16, 24].

В Российской Федерации, по данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГКЛ у детей от 2014 г., основными препаратами являются винбластин, преднизолон, 6-меркаптопурин. При отсутствии эффекта через 6 нед от начала терапии 1-й линии назначается комбинированная химиотерапия препаратами 2-й линии, к которым относятся 2-хлордезоксиденозин и цитарабин, с последующей возможной аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [29].

До недавнего времени вышеуказанные схемы были единственным вариантом лечения детей с гистиоцитозом, однако сейчас разработана таргетная терапия вемурафенибом, который представляет собой ингибитор BRAF (гомолог вирусного онкогена мышины саркомы v-RAF B). Первоначально препарат был лицензирован для лечения метастатической меланомы, однако к настоящему времени проведены исследования по использованию вемурафениба у детей с тяжелыми мультисистемными, BRAF-положительными формами ГКЛ, препарат применяется у детей согласно протоколу LCH-BRAF [30–32].

В клиническом случае H. Wang и соавт. представлено успешное применение у 5-месячной девочки с мультисистемным течением ГКЛ и вовлечением ЖКТ другого ингибитора BRAF-киназы – препарата дабрафениб, который также рекомендован для лечения тяжелых и рефрактерных форм заболевания [23].

В современные медицинские стандарты диагностики и определения тактики лечения ГКЛ входит проведение генетического исследования на выявление мутации V600E в гене *BRAF*, которая обнаруживается у 60% пациентов [31, 32].

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное нашей пациентке в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, позволило выявить характерную мутацию и назначить терапию согласно протоколу LCH-BRAF, на фоне проведения которой была достигнута стойкая ремиссия с купированием патологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на редкую встречаемость в педиатрической практике, ЭЭ является тяжелым жизнеугрожающим состоянием за счет развития отеков, гипоальбуминемии, стеатореи, лимфопении, гипогаммаглобулинемии, асцита, дефицита жирорастворимых витаминов и требует широкого диагностического обследования, необходимого для верификации состояний, послуживших причиной ее возникновения. Дифференциально-диагностический поиск необходимо осуществлять не только в рамках часто встречаемых патологий, но и среди редких заболеваний, при которых поражение ЖКТ не является преобладающим.

Вовлечение ЖКТ в виде протеинотеряющей энтеропатии является крайне редким проявлением ГКЛ и встречается преимущественно у девочек в возрасте до 1 года, предопределяя высокий риск вовлечения органов-мишеней и мультисистемных форм с повышением частоты смертности и неблагоприятного исхода.

Неспецифичность клинической симптоматики, рефрактерность и тяжесть течения экссудативной терапии требуют обязательного проведения эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ с взятием биопсии и последующим проведением

иммуногистохимических реакций с антителами CD1α и S100.

Выявление атопических и геморрагических изменений кожи в сочетании с тяжелой кишечной симптоматикой требует проведения диагностической биопсии кожи.

Молекулярно-генетическое исследование гена *BRAF* и выявление мутаций открывают новые возможности для успешного лечения рефрактерных и мультисистемных форм ГКЛ с применением ингибиторов BRAF-киназ.

Редкость представленного клинического случая доказывает необходимость дополнительной настороженности со стороны врачей – педиатров, гастроэнтерологов, гематологов и дерматологов у больного с признаками нарушения кишечного всасывания даже при отсутствии типичного клинического течения ГКЛ.

Проведение комплексного обследования с использованием специфических и высокотехнологических методов исследования позволяет своевременно установить диагноз, назначить адекватное лечение и тем самым повлиять на течение и исход заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Movsisyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Komarova A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-6443>

Kulikov K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Roslavtseva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Lokhmatoev M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Oldakovskiy V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-8164>

Tepaev R.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

Potapov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

Materikin A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Savostyanov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Литература

1. Камалова А.А., Низамова Р.А., Хадиева Г.М., Зайнетдинова М.Ш. Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62 (5): 203–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-203-209
2. Горленко Л.В., Янкина Г.Н., Давыдова Т.В., Вторушин С.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. и др. Экссудативная энтеропатия у ребенка первого года жизни. Педиатрия 2017; 96 (6): 176–82. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-176-182
3. Craven M.D., Washabau R.J. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. J Vet Intern Med 2019; 33 (2): 383–402. DOI: 10.1111/jvim.15406
4. Elli L., Topa M., Rimondi A. Protein-losing enteropathy. Curr Opin Gastroenterol 2020; 36 (3): 238–44. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000629
5. Santos-Machado T.M., Cristo'fani L.M., Almeida M.T., Maluf P.T., Costa P.A., Pereira M.A., et al. Disseminated Langerhans' cell histiocytosis and massive protein-losing enteropa-

- thy. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32 (9): 1095–9. DOI: 10.1590/s0100-879x1999000900007
6. Shima H., Takahashi T., Shimada H. Protein-Losing Enteropathy Caused by Gastrointestinal Tract-Involved Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatrics* 2010; 125 (2): e426–32. DOI: 10.1542/peds.2009-1742
 7. Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (2): 175–84. DOI: 10.1002/pbc.24367
 8. Krooks J., Minkov M., Weatherall A. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (6): 1035–44. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.059
 9. Allen C.E., Merad M., McClain K.L. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 856–68. DOI: 10.1056/NEJMra1607548
 10. Jordan M.B., Allen C.E., Greenberg J., Henry M., Hermiston M.L., Kumar A., et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27929. DOI: 10.1002/pbc.27929
 11. Guyot-Goubin A., Donadieu J., Barkaoui M., Bellec S., Thomas C., Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (1): 71–5. DOI: 10.1002/pbc.21498
 12. Salotti J.A., Nanduri V., Pearce M.S., Parker L., Lynn R., Windebank K.P. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2009; 94 (5): 376–80. DOI: 10.1136/adc.2008.144527
 13. Dhar S., Srinivas S.M., Dhar S., Basu S., Banerjee R., Malakar R., et al. Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol* 2020; 37 (6): 1085–9. DOI: 10.1111/pde.14389
 14. Jezierska M., Stefanowicz J., Romanowicz G., Kosiak W., Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35 (1): 6–17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095
 15. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr* 2019; 15 (6): 536–45. DOI: 10.1007/s12519-019-00304-9
 16. Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis Carlos Rodriguez-Galin. *Blood* 2020; 135 (16): 1319–31. DOI: 10.1182/blood.2019000934
 17. Gargan M.-L., Wong J.L., Leidhin C.N. Langerhans cell histiocytosis in children under 12 months of age: The spectrum of imaging and clinical findings: Experience in an Irish tertiary referral centre. *Eur J Radiol* 2021; 134: 109375. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109375
 18. Egeler R.M., Schipper M.E.I., Heymans H.S.A. Gastrointestinal involvement in Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): a clinical report of three cases. *Eur J Pediatr* 1990; 149 (5): 325–9.
 19. Hait E., Liang M., Degar B., Glickman J., Fox V.L. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Pediatrics* 2006; 118 (5): e1593–9. DOI: 10.1542/peds.2006-0708
 20. Singhi A.D., Montgomery E.A. Gastrointestinal Tract Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Study of 12 Patients. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (2): 305–10. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31820654e4
 21. Yadav S.P., Kharya G., Mohan N., Sehgal A., Bhat S., Jain S., et al. Langerhans cell histiocytosis with digestive tract involvement. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (4): 748–53. DOI: 10.1002/pbc.22663
 22. Gotesman M., Getachew R., Morales S., Zangwill K.M., Gershman G., Lee S., et al. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis With Multifocal, Single-System GI Tract Involvement and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (6): e491–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001662
 23. Wang H., Wang Y., Wang R., Li X. Case Report: Two Infant Cases of Langerhans Cell Histiocytosis Involving the Digestive Tract. *Front Pediatr* 2021; 9: 545771. DOI: 10.3389/fped.2021.545771
 24. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs* 2011; 13: 75–86. DOI: 10.2165/11538540-000000000-00000
 25. Minkov M., Pötschger U., Thacker N., Astigarraga I., Braier J., Donadieu J., et al. Additive Prognostic Impact of Gastrointestinal Involvement in Severe Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr* 2021; 237: 65–70.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.016
 26. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in children: from the bench to bedside for an updated therapy. *Br J Haematol* 2016; 173 (5): 663–70. DOI: 10.1111/bjh.13955
 27. Yoon H.S., Lee J.H., Michlitsch J., Garcia-Carega M., Jeng M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Gastrointestinal Tract: Evidence for Risk Organ Status. *J Pediatr* 2019; 212: 66–72.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.05.003
 28. Ren F.L., Skipper D.C., Elbendary A., Tan Q., Elston D.M. Cutaneous manifestations of Langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study of 43 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (10): e640–2. DOI: 10.1111/jdv.16509
 29. Румянцев А.Г., Масчан М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. М.; 2014. 17 с.
 30. Mayumi A., Imamura T., Sakamoto K., Ota T., Osone S., Usami I., et al. Successful treatment with 2-chlorodeoxyadenosine of refractory pediatric Langerhans cell histiocytosis with initial involvement of the gastrointestinal tract. *Int J Hematol* 2019; 110 (6): 756–62. DOI: 10.1007/s12185-019-02711-0
 31. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (31): 2857–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00456
 32. Evseev D., Kalinina I., Raykina E., Osipova D., Abashidze Z., Ignatova A., et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF* V600E mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol* 2021; 114 (6): 725–34. DOI: 10.1007/s12185-021-03205-8