

УДК 616.379-006.443:616.988.23 + 61.921.5-08-053.2

**О.І. Дорош^{1,2}, О.А. Петрончак³, Ю.С. Масинник⁴,
Р.В. Гулей³, А.П. Дудаш³, Н.О. Феш³,
С.М. Тимчишин¹, Г.О. Литвин²**

Лангергансоклітинний гістіоцитоз у дитини з мультисистемним ураженням, інфікованої поліомієлітом та SARS-CoV-2: особливості діагностики та перебігу хвороби. Клінічний випадок

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁴Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 72-86. doi 10.15574/SP.2023.129.72

For citation: Dorosh OI, Petronchak OA, Masynnyk YuS, Guley RV et al. (2023). Langerhans cell histiocytosis in a child with multisystemic lesions associated with infected poliomyelitis and SARS-CoV-2, features of diagnostics. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 72-86. doi 10.15574/SP.2023.129.72.

Лангергансоклітинний гістіоцитоз (ЛКГ) — рідкісне захворювання, морфологічною основою якого є клональна проліферація патологічних клітин Лангерганса. Клінічні прояви ЛКГ коливаються від локалізованих форм із доброякісним перебігом та спонтанним одужанням до мультисистемного ураження з тяжким перебігом і летальним кінцем. До патологічного процесу можуть залучатися будь-які органи та системи в різному поєднанні (моно- і мультисистемне ураження). Зазвичай погана відповідь на стандартну терапію та несприятливий прогноз характерні для пацієнтів із мультисистемною формою ЛКГ та залученням органів ризику (печінки, селезінки, кісткового мозку). Ураження шкіри є класичною ознакою ЛКГ.

Мета — описати складність і тривалість діагностики ЛКГ з мультисистемним ураженням у хлопчика віком 2 роки 2 місяці, інфікованого поліомієлітом та коронавірусом.

Клінічний випадок. Перші клінічні прояви ЛКГ у дитини дебютували із екзематозно-себорейного висипання на волосистій частині голови з поширенням на кінцівки, тулуб. Дитину лікували від токсикодермії, геморагічного васкуліту за місцем проживання впродовж 6 міс. Хлопчик втратив 1,5 кг у масі тіла за 1 міс. На момент госпіталізації виявлено себорейно-екзематозні висипання на шкірі з геморагічним компонентом, трофічно-запальні зміни нігтів рук, ознаки білково-енергетичної недостатності, стоматит, гінгівіт, гепатоспленомегалія, полісерозит, нецукровий діабет, остеолітичні вогнища лобних кісток. За результатами аналізів: анемія, тромбоцитопенія, гіпопротеїн- та гіпоальбумінемія, коагулологічні розлади. У пацієнта спостерігалася поява нижнього млявого парапарезу, м'язова гіпотонія, дитина перестала утримувати голову, не могла сидіти. У хлопчика діагностовано ряд інфекційних ускладнень, в т.ч. поліомієліт (дериват вакцинного поліовірусу типу 2 (VDPV2)), коронавірусну хворобу 19 (COVID-19). Дитина отримала цитостатичну терапію LCH III з позитивним клінічним ефектом.

Зважаючи на низьке охоплення дитячого населення в Україні щепленнями, за наявності паралічів або парезів у дітей слід обов'язково проводити лабораторне обстеження на наявність поліовірусів у фекаліях. Медичній спільноті слід пропагувати необхідність проведення обов'язкових профілактичних щеплень у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лангергансоклітинний гістіоцитоз, поліомієліт, коронавірусна інфекція (SARS-CoV-2/COVID-19), цитостатична терапія, діти.

Langerhans cell histiocytosis in a child with multisystemic lesions associated with infected poliomyelitis and SARS-CoV-2, features of diagnostics. Clinical case

O.I. Dorosh^{1,2}, O.A. Petronchak³, Yu.S. Masynnyk⁴, R.V. Guley³, A.P. Dudash³, N.O. Fesh³, S.M. Tymchyshyn¹, H.O. Lytvyn²

¹CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre»

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁴Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an abnormal clonal proliferation of Langerhans cells. The prognosis varies depending on the form of the disease and organ damage. Any organs and systems can be involved in the pathological process in various combinations. A poor response to standard therapy and an unfavorable prognosis are characteristic of patients with a multisystem form of LCH and involvement of organs at risk. Skin lesions are a classic sign of LCH.

Purpose — to describe the complexity and duration of diagnosis of LCH with multisystem damage in a boy aged 2 years and 2 months, infected with poliomyelitis and coronavirus.

Clinical case. The first clinical manifestations of LCH in the child debuted with an eczematous-seborrheic rash on the scalp with spread to the limbs and trunk. The child was treated for toxicoderma, hemorrhagic vasculitis at the place of residence for 6 months. The boy lost 1.5 kg

of body weight in 1 month. At the time of hospitalization, seborrheic-eczematous rashes on the skin with a hemorrhagic component, trophic-inflammatory changes in the nails of the hands, signs of protein-energy deficiency, stomatitis, gingivitis, hepatosplenomegaly, polyserositis, diabetes insipidus, osteolytic foci of the frontal bones were found. Results of the tests: anemia, thrombocytopenia, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, coagulation disorders. The patient had the onset of lower flaccid paraparesis, muscle hypotonia. The boy was diagnosed with a number of infectious complications, including poliomyelitis (a derivative of vaccine poliovirus type 2), COVID-19. The child received LCH-III cytostatic therapy with a positive effect.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, poliomyelitis, COVID-19, cytostatic therapy, children.

Вступ

Лангергансоклітинний гістіоцитоз (ЛКГ) — це рідкісне захворювання дитячого віку з почасті тривалою і складною діагностикою з широким спектром клінічних проявів [2,13,16,19,24–26,30,31,35,43]. Місця ураження при ЛКГ дуже різноманітні, починаючи від одностовного захворювання шкіри [46,57] або кісток до мультисистемного захворювання, потенційно з ураженням органів ризику (печінка, селезінка та кістковий мозок), що підвищує ризик смертності [2,3,16,19,25,28]. Пацієнти з ЛКГ часто мають шкірні її ознаки, які іноді можуть нагадувати екзему або себорейний дерматит, причому найпоширенішим місцем ураження є шкірні зміни на волосистій частині голови [29,46,55]. ЛКГ може обмежуватися лише шкірою і зникнути спонтанно або за допомогою хіміотерапії. Саме дерматологічні ознаки в 53% хворих є проявом мультисистемного захворювання з потенційною загрозою життю [61]. Нерідко ЛКГ з обмеженим ураженням шкіри може бути недіагностованим і тривало лікуватися сімейним лікарем або дерматологом [57]. При ЛКГ можливе ураження нервової системи [5,16,28,39,41,48,53,56,63,71]. Діти зі злоякісними новоутвореннями, у тому числі з ЛКГ, дуже сприйнятливі до інфекцій бактеріальних, грибкових і вірусних внаслідок порушення імунної системи, змін у природних бар'єрах організму, інтенсивної хіміотерапії та наявності центральних венозних катетерів [10,12,15,40,47,60,62,65]. Онкологічні пацієнти також можуть інфікуватися коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Це захворювання наразі залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, починаючи з 2019 р. [10,62,65]. Кілька років тому Україну охопила епідемія кору. Інфекція забрала життя в декількох дітей із лейкемією [40]. Крім того, у нашій країні з'явилися випадки давно забутої хвороби — поліомієліту. Через низьку імунізацію діти в Україні, на жаль, чутливі до вірусу поліомієліту.

У жовтні 2021 року на Рівненщині зафіксували перший випадок поліомієліту. За результатами досліджень у Регіональній референс-лабораторії м. Гельсінкі, півторарічна дівчинка інфікувалася дериватом вакцинного поліовірусу типу 2 (VDPV2) [9]. Ще один випадок захворювання на поліомієліт на початку цього року зафіксовано в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР «ЗУСДМЦ»). Хворою виявилася дитина з ендемічного регіону — Закарпатської області.

Мета дослідження — описати складність і тривалість діагностики ЛКГ з мультисистемним ураженням у хлопчика віком 2 роки 2 місяці, інфікованого поліомієлітом та коронавірусом.

Клінічний випадок

Хлопчик, віком 2 роки 2 місяці, госпіталізований до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» у грудні 2021 року зі скаргами матері на висипання та інтенсивний свербіж шкіри голови, тулуба та кінцівок. З анамнезу відомо, що в березні 2021 року в загальному аналізі крові дитини виявлено зниження гемоглобіну до 65 г/л. Пацієнтові призначено феротерапію з позитивним ефектом. У квітні 2021 року хворів на ангіну та стоматит. Із початку травня 2021 року вперше з'явилися себорейні висипання волосистої частини голови (рис. 1 а, б), згодом у серпні 2021 року — на верхніх третинах верхніх кінцівок (рис. 2 а) і гіперемія долонь (рис. 2 б). У жовтні 2021 року дерматит поширився на тулуб. Збільшився в об'ємі живіт (рис. 3 а, б, в, г).

У листопаді 2021 року за місцем проживання діагностовано алерготоксикодермію. Другим конкурентним діагнозом був геморагічний васкуліт. Під час стаціонарного лікування отримувал реосорбілакт, рибоксин, трентал, дипіридабол, метипред, L-цет, гепарин, гепаринову мазь. Без поліпшення стану виписаний



Рис. 1. Дебют лангергансклітинного гістіоцитозу. Перші себорейні висипи (а, б) на волосистій частині голови (травень 2021 року)



Рис. 2. Поступовий прогрес лангергансклітинного гістіоцитозу на верхню третину верхніх кінцівок (а); гіперемія долонь (б) (серпень 2021 року)

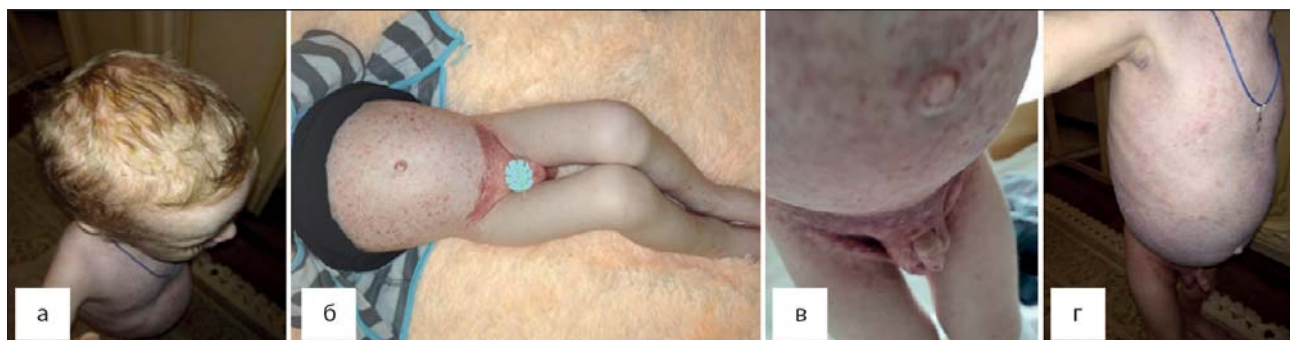


Рис. 3. Поширення дерматиту (а, б, в, г) на тулуб; збільшення об'єму живота (жовтень 2021 року)

зі стаціонару. Впродовж місяця дитина втратила у масі тіла 1,5 кг. Самостійно звернулася до КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» для обстеження та лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Анамнез життя: дитина від першої нормальної вагітності, маса тіла при народженні — 3720 г. Розвивався добре, часто не хворів. Профілактичні щеплення — у пологовому будинку вакцинований проти туберкульозу (БЦЖ) і проти гепатиту В, інших щеплень не

отримав. Спадковий анамнез: не обтяжений. Стан на момент госпіталізації тяжкий за рахунок проявів інтоксикаційного синдрому, інтенсивного свербіжжю та неспокою, без підвищення температури тіла. На шкірі волосистої частини голови — ділянки себорейного дерматиту на гіперемованому тлі, на вушних раковинах — екскоріації, ознаки себорейно-екзематозного дерматиту з геморагічним компонентом (рис. 4 а, б, в, г).

Пальпаторно — дефект лобної кістки над верхнім краєм орбіти зліва до 3,0 см у діаметрі. На шкірі тулуба й кінцівок — виражена сухість із ділянками лущення, гіперпігментації та



Рис. 4. Шкіра волосистої частини голови з ділянками себорейного дерматиту на гіперемованому тілі, на вушних раковинах екскоріації, ознаки себорейно-екзематозного дерматиту з геморагічним компонентом (а, б, в, г, д) на момент госпіталізації (грудень 2021 року)

екскоріації на тілі гіперемії. На пальцях рук — ознаки грибкового ураження, на долонях і стопах — лінійні тріщини з ділянками мокнуття, на кінцевих фалангах — потовщення жовтого кольору. Трофічно-запальні зміни нігтів обох рук (рис. 5 а, б, в, г, д). У зоні підгузка виражена гіперемія шкіри, яка поширюється на стегна і нижню частину живота (рис. 4 д).

Також на шкірі візуалізувалися поодинокі висипання геморагічного характеру. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Слизова оболонка ротової порожнини тотально гіперемована, з проявами афтозного стоматиту, гінгівіту. Периферичні лімфовузли не пальпувалися. Дихання носом вільне. Над легенями — жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах легень. Тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія. Живіт збільшений в об'ємі, здутий. Печінка — +3 см із-під краю реберної дуги, селезінка — +4 см із-під краю реберної дуги. Сечовипускання вільне. Випорожнення — у нормі. Діурез: поліурія (до 2–3 л за добу). Також відзначено полідипсію — випивав за добу

до 2,5–3 л рідини. Менінгеальні симптоми та вогнищева неврологічна симптоматика відсутні. Через дві доби доєдналася діарея. Аналіз калу на виявлення антигенів рота- та аденовірусів показав негативний результат, посів калу на патогенну кишкову флору не дав росту. Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 103 г/л, лейкоцити — $6,81 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: базофільні — 1%, еозинофільні — 0%, паличкоядерні — 5%, сегментоядерні — 32%, лімфоцити — 47%, моноцити — 15%, тромбоцити — $112 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів — 34 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага — 1002, колір солом'яно-жовтий, прозора, слабо кисла, білка не виявлений, епітелій поодинокий, лейкоцити 4–6–8 у полі зору (п/з), слиз зрідка, кристали оксалатів зрідка. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 13,6 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 7,0 МО/л, аспартатамінотрансфераза — 9,0 МО/л, гаммаглутамінтранспептидаза — 240,0 МО/л, С-реактивний білок — <6,0 мг/л, гіпопротеїн- і гіпоальбумінемія: загальний



Рис. 5 (а, б, в, г, д). Зміни на кистях і стопах: на пальцях рук ознаки грибкового ураження, на долонях і стопах — лінійні тріщини з ділянками мокнуття, на кінцевих фалангах — потовщення жовтого кольору, трофічно-запальні зміни нігтів обох рук

білок — 41,1 г/л, альбумін — 28,5 г/л, знижене значення сироваткового заліза — 4,3 мкмоль/л, лактатдегідрогеназа — 144,0 МО/л, ціанокобаламін (вітамін В₁₂) — 224,0 нг/мл, 25(ОН)D — 11,52 нг/мл, пряма проба Кумбса негативна. У коагулограмі — активований частковий тромбопластиновий час — 28,4 с, протромбіновий час — 19,8 с, протромбіновий індекс — 64%, фібриноген — 7,38 г/л, етаноловий тест негативний. Рентгенографія черепа у двох проєкціях: у нижніх відділах лобної кістки зліва, безпосередньо над верхнім краєм орбіти, візуалізується округлої форми остеолітична ділянка з чіткими дещо нерівними контурами, розміром 32×27 мм (рис. 6 а, б). Перифокально кісткова тканина не змінена. Ультразвукове дослідження виявило гепатоспленомегалію, асцит, випіт у плевральних синусах білатерально, сепарацію листків перикарда по задньому контуру.

Комп'ютерна томографія голови, грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза виявила ознаки деструкції луски лобної кістки справа з кістковим дефектом (рис. 7 а, б, в), дрібно-остеолітичне вогнище лобної кістки справа, двобічний гідроторакс із реактивними змінами прилеглої паренхіми правої легені, спленоме-

галію, вогнище паренхіми селезінки, пахову лімфаденопатію, уретероектазію справа, асцит. Вірусологічне дослідження крові: герпесвірус (½ тип) IgG — 290,56 МО/мл, герпесвірус (1 і 2 типу) IgM — не виявлені, герпесвірус 3-й тип (Varicella Zoster) IgG — 1,282, герпесвірус 3-й тип (Varicella Zoster) IgM — 0,129, герпес вірус 6-й тип IgG — 1,493, кір IgG — 1,1 сумнівний, кір IgM — 0,2 негативний, парвовірус В19 — IgG, білок VP1+ позитивний, білок VLP сумнівний, білок VP2 сумнівний, білок NS1 — негативний, парвовірус В19 — IgM, білок VP1 — негативний, білок VLP+ — позитивний, білок VP2 — негативний, білок NS1 — негативний; Treponema Pallidum Ig A, M, G — не виявлено, цитомегаловірус IgG — 111,86, цитомегаловірус IgM — не виявлено; HBV DNA (якісне визначення) — не виявлено, HCV DNA (якісне визначення) — не виявлено; герпесвірус (1, 2, 3, 6-й типи) полімеразноланцюгова реакція (ПЛР) кров — не виявлено; вірус Епштейн–Барр, цитомегаловірус ПЛР кров — не виявлено; Епштейн–Барр IgG — EBNA — 58,189, COVID-19 IgG — 8,9, COVID-19 IgM — 0,59; ВІЛ (СНІД) імуноферментний аналіз — негативний.

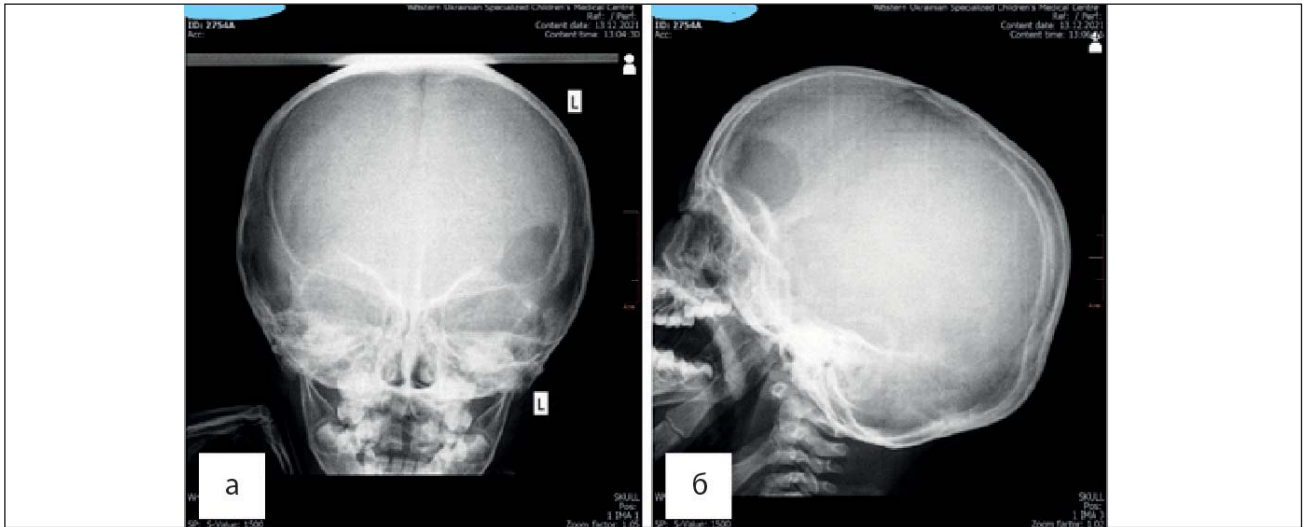


Рис. 6. Рентгенографія черепа у двох проєкціях: у нижніх відділах лобної кістки зліва (а), безпосередньо над верхнім краєм орбіти, візуалізується округлої форми остеолітична ділянка з чіткими дещо нерівними контурами (б)



Рис. 7. Комп'ютерна томографія голови: ознаки деструкції луски лобної кістки справа з кістковим дефектом (а, б, в); дрібне остеолітичне вогнище лобної кістки справа (в)

Ініціально дитина консультована низкою спеціалістів. *Невролог:* вогнищеві неврологічної симптоматики на час огляду не виявлено. *Офтальмолог:* рухи очних яблук у повному об'ємі. Кон'юнктива очей бліда. Очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, артеріоли звичайного калібру, венули дещо розширені, макулярні ділянки без особливостей. *Оториноларинголог:* двобічний гнійний середній і зовнішній отит. Атопічний дерматит шкіри слухових ходів. Рекомендовано: ціпрофарм у ніс та вуха 3–4 рази/добу, протягом 7–10 діб. *Ендокринолог:* нецукровий діабет на ґрунті ЛКГ. Рекомендовано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Назальний спрей Уропрес 1 раз на добу. Запідозрено мультисистемну форму ЛКГ. Проведено біопсію шкіри, нігтьової фаланги, аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. Мієлограма в нормі.

За тяжкістю стану хворому до одержання результатів патогістологічного (ПГД) та імуногістохімічного дослідження (ІГХД) призначено

корегувальне стабілізуюче лікування без цитостатиків: преднізолон, антибактеріальну, проти-грибкову терапію, людський внутрішньовенний імуноглобулін – біовен 10% (0,4 г/кг), інфузійну детоксикаційну терапію, корекцію анемії – введення еритромаси, тромбоцитопенії – тромбоконцентрату, гіпопротеїн- та гіпоальбумінемії – введення свіжозамороженої плазми, розчину альбуміну 10%, преднізолону за протоколом LCH-III, профілактика пневмоцистної пневмонії – бісептол, селективна деконтамінація кишечника – ніфуроксазид, місцеву терапію специфічного дерматиту, призначену дерматологом. Під час лікування знижувалася маса тіла, тому налагоджено парентеральне харчування, посилена ентеральна підтримка збалансованими сумішами.

Отримано медичний висновок *патогістолога*. Патогістологічна морфологія (епідерміс із гіперкератозом і папіломатозом; у дермі, переважно в сосочковому шарі, визначаються фокальні лімфогістіоцитарні інфільтрати та групи клітин із витягнутими («неправильними»)

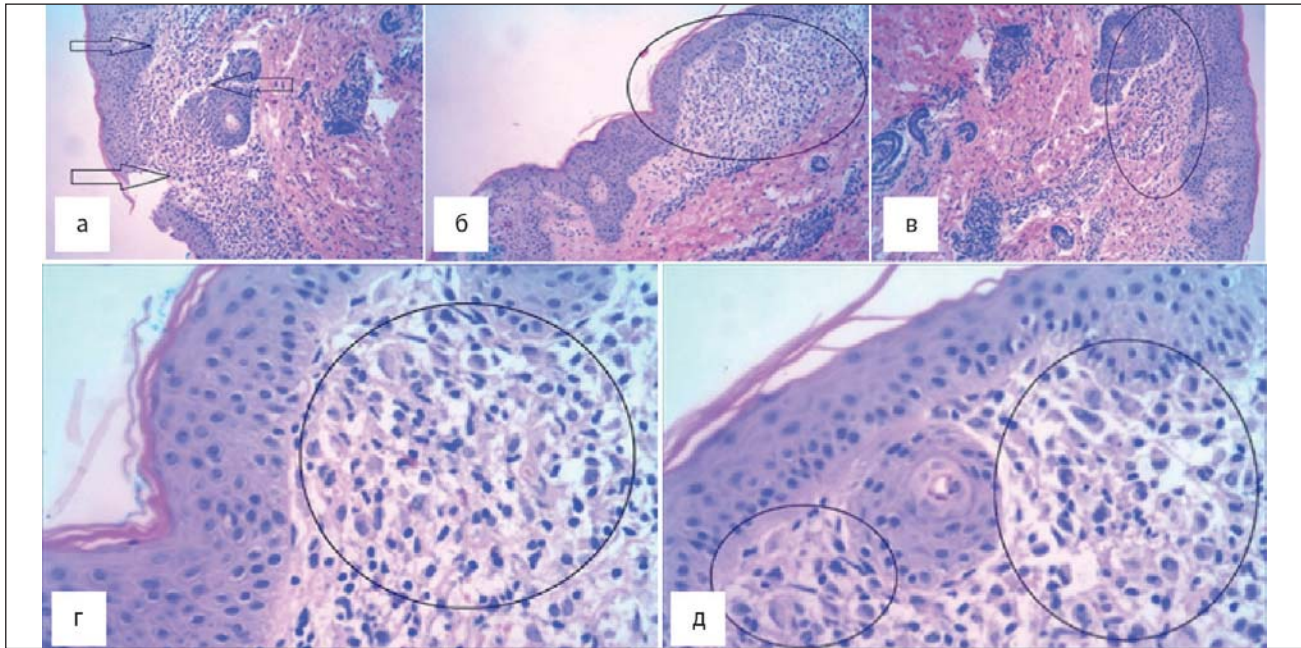


Рис. 8. Епідерміс із гіперкератозом і папіломатозом. У дермі, переважно в сосочковому шарі, визначаються лімфогістіоцитарні інфільтрати та групи клітин із витягнутими («неправильними») гіперхромними ядрами зі складками, значною еозинофільною цитоплазмою та нечіткими ядерцями. Гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 10$ (а, б, в); збільшення $\times 40$ (г, д)

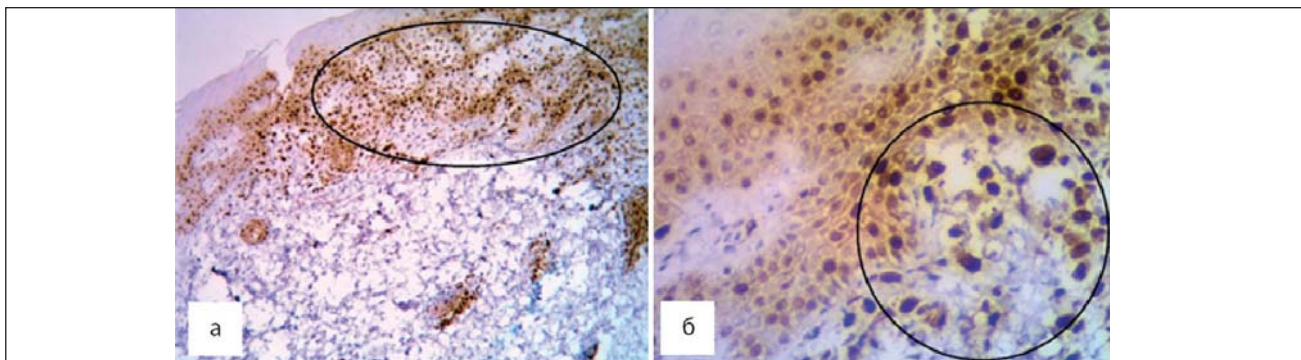


Рис. 9. Імуногістохімічне дослідження: Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення $\times 10$ (а); збільшення $\times 40$ (б)

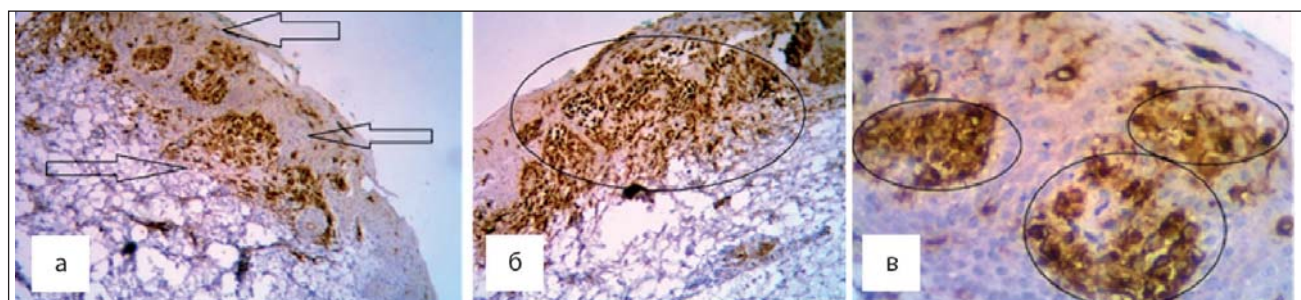


Рис. 10. Імуногістохімічне дослідження: CD1a Ab-5 (Clone O10, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення $\times 10$ (а, б); збільшення $\times 40$ (в)

гіперхромними ядрами зі складками, значною еозинофільною цитоплазмою та нечіткими ядерцями; краї резекції, марковані «Mark-It» blue (Thermo scientific) — без ознак патологічного процесу) (рис. 8 а, б, в, г, д) та імунофенотип шкіри (позитивна реакція в пухлинних клітинах: Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) (рис. 9 а, б), CD1a Ab-5 (Clone O10, Thermo scientific) (рис. 10 а, б, в), CD68 (Clone Ab-4. Thermo

scientific) (рис. 11 а, б), S100 (Ab-1, Thermo scientific) (рис. 12 а, б), CD4 (Clone 4B12, Thermo scientific), Fascin (Clone 55K-2, Diagnostic Biosystems) (рис. 13 а, б); вогнищево позитивна реакція в пухлинних клітинах: Monoclonal Antibody (cocktail of clones 2B11 & PD7/26, Master diagnostica); негативна реакція в пухлинних клітинах: CD 20 (Ab-1, Thermo scientific), CD21 (Clone 2G9, Master diagnostica),

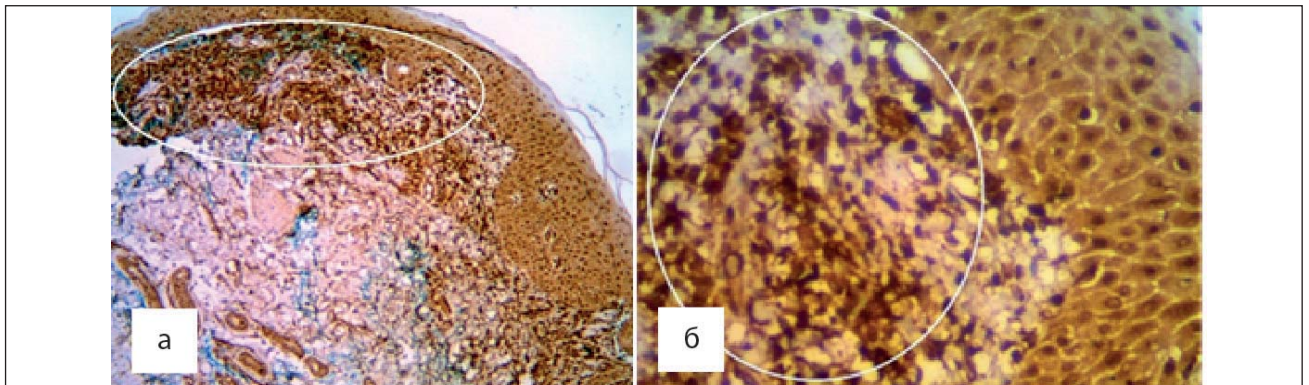


Рис. 11. Імуногістохімічне дослідження: CD68 (Clone Ab-4, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення $\times 10$ (а); збільшення $\times 40$ (б)

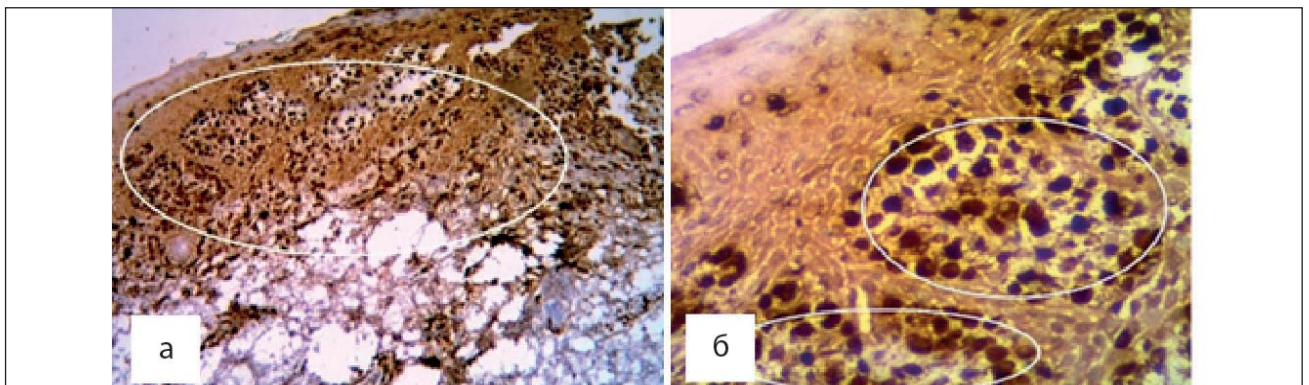


Рис. 12. Імуногістохімічне дослідження: S100 (Ab-1, Thermo scientific) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення $\times 10$ (а); збільшення $\times 40$ (б)

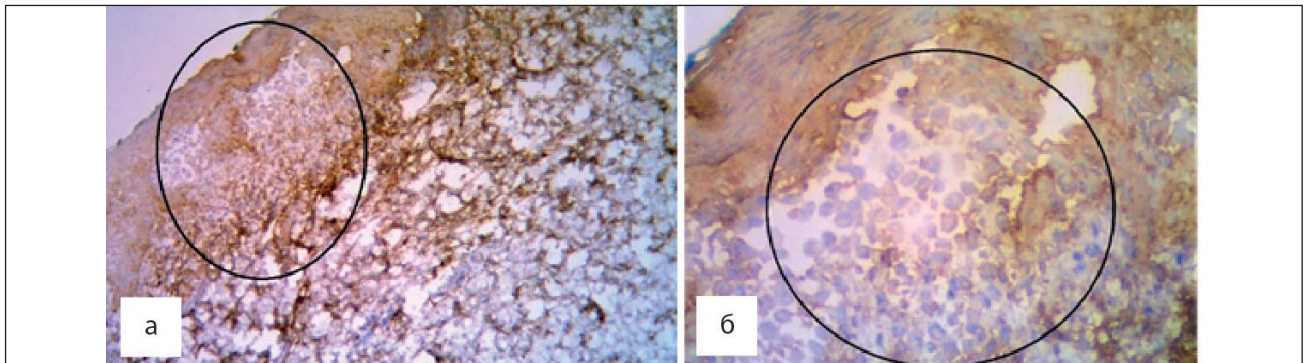


Рис. 13. Імуногістохімічне дослідження: Fascin (Clone 55K-2, Diagnostic Biosystems) позитивна реакція в пухлинних клітинах. Збільшення $\times 10$ (а); збільшення $\times 40$ (б)

CD3 (EP41, Master Diagnostica); CD 30 Ab-1 (Clone Ver-H2, Thermo scientific) відповідає ЛКГ. Імуногістохімічних ознак ураження кісткового мозку ЛКГ не виявлено. ПГД та ІГХД нігтьової пластинки не підтвердили ураження ЛКГ. Отже, у дитини діагностовано ЛКГ, дисеміновану форму з ураженням шкіри, кісток черепа, печінки, кісткового мозку з порушенням функції, селезінки, гіперпластичний гінгівіт, нецукровий діабет.

Саме в добу отримання результатів ПГД і ІГХД (14-та доба перебування у стаціонарі КНП ЛОР «ЗУСДМЦ») з'явився нижній парапарез, м'язова гіпотонія, дитина перестала

тримати голову, не могла сидіти. Проведено диференційну діагностику між специфічним ураженням центральної та периферичної нервової системи внаслідок прогресування ЛКГ і можливим поліомієлітом, оскільки дитина була з ендемічного регіону та не отримувала щеплень від поліомієліту через переконання батьків. Консультація невролога: гострий млявий нижній парапарез. Рекомендовано провести аналіз калу на поліомієліт, електроміографію з верхніх і нижніх кінцівок, ехоенцефалографію, МРТ грудного і поперекового відділів хребта. Консультація інфекціоніста — дослідження ліквору на ентеровіруси. Взято зразки фекалій



Рис. 14. Магнітно-резонансна томографія голови: потовщення, гетерогенне накопичення контрасту лобної кістки зліва

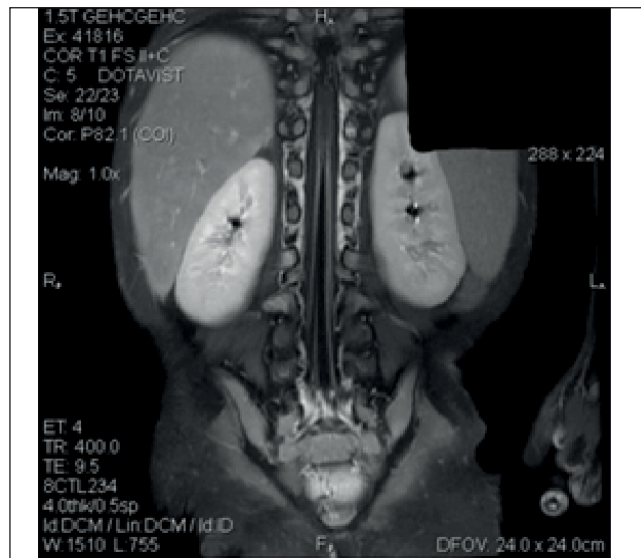


Рис. 15. Магнітно-резонансна томографія хребта: патологічне накопичення контрасту нервовими корінцями

на вірусологічне дослідження. МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастом: підвищення інтенсивності МР-сигналу у FLAIR/DWI, диплоє кісток мозкового черепа практично на всій протяжності. Мінімальні субдуральні гігроми на рівні лобних кісток (рис. 14). МРТ хребта з внутрішньовенним контрастом: накопичення контрасту корінцями кінського хвоста (рис.15), імовірно запального генезу. Електроміографія: ознаки вираженої аксонально-дем'єлінізуючої нейропатії, Ехоенцефалографія: М-ехо деструкторний, не зміщений III шлуночок 5–7 мм, ехопульсації сповільнені, S=D. Бокові шлуночки погано візуалізуються. Аналіз ліквору: ліквор прозорий, білок 0,099 г/л, цитоз 1×10^6 /л, цитоспін — лімфоцити, моноцити, патологічного субстрату не виявлено. Серологічне дослідження ліквору не виявило РНК ентеровірусів. Повторна консультація інфекціоніста: РНК ентеровірусів у лікворі не виявлено. Клінічних і лабораторних ознак поліомієліту не виявлено.

Хлопчик розпочав хіміотерапію LCH III для групи високого ризику, введення вінбластину (за тиждень із моменту виникнення парезу). Неврологом призначено агвантар, нейромідин, АТФ-лонг. За 11 діб отримано результат вірусологічного дослідження фекалій: 1-ша проба калу — фекалії: дві проби на культурах клітин, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) — позитивний результат R+L+R. Зразки відправлено на подальше дослідження до ВООЗ. При вірусологічному до-

слідженні 2-ї проби на культурі клітин отримано негативний результат.

Під час лікування у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «ЗУСДМЦ» дитина неодноразово мала підвищену температуру тіла до високофебрильних цифр. Виконувалися посіви крові на стерильність (виявлялася бактеріємія *St. haemolyticus*, *Acinetobacter kwoffii*), кандидоз (*Candida albicans*) ротоглотки, вторинне інфікування шкірних змін і нігтів, з ефектом призначалася антибактерійна та протигрибкова терапія відповідно до чутливості. Через епідеміологічну ситуацію в Україні, зумовлену пандемією COVID-19, при кожному епізоді гіпертермії проводилися неодноразово Сіто тести на антиген і ПЛР до SARS-CoV-2, які були негативними. Після 3-го введення вінбластину в протоколі індукції № 1 спостерігалася повторно гіпертермія. Клінічно спостерігалася позитивна динаміка перебігу основного ОГЗ: висипання на шкірі суттєво зменшилося, рани на долонях і стопах — у стадії загоювання, почав тримати голову, гепатолієнальний синдром і нижній м'явий парапарез утримувався. На підставі позитивного Сіто тесту на антиген і ПЛР до SARS-CoV-2 діагностовано COVID-19. Пацієнтові введено людський внутрішньовенно імуноглобулін — біовен 10% (0,4 г/кг) для корекції вторинного гіпоімунного стану. Саме в час діагностування COVID-19 отримано результати обстеження з Референс-лабораторії ВООЗ, які підтвердили позитивний результат на поліомієліт, виявлено дериват вакцинного

поліовірусу типу 2 (VDPV2). Слід зазначити, що перебіг коронавірусної інфекції в дитини з ЛКГ був нетяжким, ознак пневмонії не було, гіпертермія до фебрильних цифр протягом 2 діб. Однак позитивний результат ПЛР-тесту до SARS-CoV-2 утримувався тривало. За 1 місяць після отримання негативного результату ПЛР дослідження до SARS-CoV-2 дитина відновила подальшу цитостатичну терапію за програмою LCN III для групи високого ризику з позитивним клінічним ефектом, без ускладнень. На час написання публікації дитина продовжує підтримувальну хіміотерапію. Клінічно прояви специфічного дерматиту повністю регресували (рис. 16), нормалізувалися розміри печінки та селезінки, остеолітичні вогнища в кістках черепа в стадії осифікації. У неврологічному статусі: тримає голову, сидить, проте утримується нижній млявий парапарез, самостійно не ходить, не стоїть, інтелектуально розвивається добре.

Обговорення

Лангергансоклітинний гістіоцитоз — це рідкісне гетерогенне захворювання, морфологічним і патофізіологічним субстратом якого є проліферуючі клітини Лангерганса. Крім цих клітин, інфільтрат у вогнищах ураження містить лімфоцити, еозинофіли, моноцити, макрофаги [2,13,16,19,24–26,30,31,43]. Хвороба зустрічається переважно в дітей і немовлят чоловічої статі [16,24]. Щорічна захворюваність становить 5–9 випадків на 1 млн дитячого населення віком до 15 років [16,18,24]. При ЛКГ будь-який орган або система людського організму можуть бути задіяними в патологічному процесі [1,2,13,14,16,19,28,30,31]. Із найчастіших уражень при цій патології реєструються скелетні (80% випадків) [16,45,50,70], шкірні (33%) [29,46,55,57] і гіпофізу (25%) [36,56,63,71]. Іншими залученими органами є печінка, селезінка, кровотворна система та легені (по 15%), лімфатичні вузли (5–10%) та центральна нервова система, не враховуючи гіпофіз, (2–4%) [6,8,23,25,41]. Процес захворювання може локалізуватися в будь-якій кістці, але найчастіше це стосується кісток черепа, стегнових і плечової кісток, а також хребта [16,45,50,70]. Зміни в ділянці очниці можуть призвести до екзофтальму [5,68]. Розростання патологічного субстрату в кістках хребта може викликати компресію хребців, тим самим провокувати виражений



Рис. 16. Повна регресія дерматологічних проявів лангергансоклітинного гістіоцитозу в дитини на тлі підтримувальної хіміотерапії (жовтень 2022 року)

біль, порушення ходи, патологічний перелом хребта [3,53]. Виявити вогнища остеолізу при ЛКГ дає змогу рентгенологічне дослідження кісткової системи, тому воно є обов'язковим за наявності всіх симптомів, що вказують на це. Найпоширенішими ураженнями є екзематозно-еритематозне висипання з геморагічним компонентом, мацірація та мокнуття в складках шкіри. Односистемне ураження шкіри зустрічається в близько 5% осіб [16,29,46,55,57]. У лікуванні дітей зі шкірним висипанням екзематозного характеру дерматологи часто пропонують місцеві стероїди, але їхня ефективність не доведена при ЛКГ. У більшості пацієнтів ізольована шкірна форма ЛКГ верифікується часто із запізненням після невдалого лікування екземи місцевими стероїдами [29]. Схожа ситуація була в описаному нами випадку, оскільки впродовж 6 місяців пацієнта безуспішно лікували від токсикоалергічного дерматиту, геморагічного васкуліту. У багатьох дітей із ЛКГ першим симптомом є ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть проявлятися дисфагією, нудотою та блюванням, ентероколітом [43]. При ураженні кісткового мозку та його дисфункції виявляють нейтропенію, анемію, тромбоцитопенію [2,14,16,19]. У частини осіб можуть розвинути симптоми дихальної недостатності

внаслідок інтрамедулярної інфільтрації легень, збільшення печінки з асцитом і збільшенням селезінки [6,8,19]. Не винятком при ЛКГ може бути й ураження нервової системи [5,23,41]. Можливим є розвиток нецукрового діабету при ЛКГ через ураження задньої частини гіпофіза. Частота нецукрового діабету коливається в широких межах від 5,0% до 50,0% [36,63,71]. Клінічний перебіг може видозмінюватися від самообмежувального захворювання до швидко прогресуючого, що може спричинити смерть. У 30–40% пацієнтів розвиваються стійкі несприятливі наслідки. В осіб віком до 1 року перебіг ЛКГ агресивний, зі швидкою дисемінацією, з ураженням багатьох органів та їхньою дисфункцією з украй несприятливим прогнозом [25]. На додаток до клінічних і рентгенологічних ознак, діагностика ЛКГ завжди повинна базуватися на гістологічному та імуногістохімічному дослідженні тканини ураження, яку слід забрати з найбільш легкодоступного, але репрезентативного ураження. Для клітин Лангерганса характерні імуногістохімічні характеристики, які включають визначення поверхневих CD1a, S100, Cyclin D1, CD68 [1,18,26,31].

Варіанти лікування відрізняються залежно від ступеня захворювання та тяжкості на момент діагностики. Відсутність повних знань про патогенез захворювання унеможлиблює проведення ефективного та раціонального терапевтичного методу. Проте деякі загальні принципи можна встановити з клінічних спостережень. Відомо, що пацієнти з ураженням одного органа (частіше це кістка, шкіра) мають сприятливий прогноз із хорошими шансами на тривалу ремісію. За наявності одного кісткового вогнища в частини осіб ефективним може бути лише хірургічне лікування [20]. Для лікування мультисистемного ЛКГ використовується системна хіміотерапія, а в окремих випадках — низькі дози променевої терапії для окремих вогнищ захворювання. У лікуванні дітей з нецукровим діабетом необхідна замісна терапія вазопресинном [36,56].

Адекватне підтримувальне та супровідне лікування хворих на онкогематологічні захворювання (ОГЗ), у тому числі на ЛКГ, є дуже важливим терапевтичним елементом, оскільки в пацієнтів часто розвиваються вторинні інфекції. Схильність осіб з ОГЗ до різноманітних інфекційних ускладнень є добре відомим фактом. Причиною є як зниження імунітету вна-

слідок основного захворювання, зміни у природних бар'єрах організму, так і застосування імуносупресивної цитостатичної та радіотерапії, наявність центральних венозних катетерів, наявність «вхідних воріт» через вторинне інфікування шкіри і слизових оболонок. Бактеріальні, грибові й вірусні інфекції в пацієнтів зі злоякісними гематологічними та онкологічними розладами, реципієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є серйозними, можуть співіснувати та бути небезпечними ускладненнями для життя [12,60]. Починаючи з 1988 р. вдалося на 99% приборкати поширення небезпечного захворювання — поліомієліту. Вірус є ендемічним для Пакистану та Афганістану. Для України тема профілактики поліомієліту є актуальною, оскільки наша країна досі залишається в переліку 17 країн світу, де існує ризик спалаху поліомієліту через низький рівень охоплення щепленнями. Поліомієліт зазвичай уражує дітей віком до 5 років. Однак він може паралізувати або навіть забрати життя дитини будь-якого віку, якщо вона не пройшла повний курс вакцинації. Ліків від поліомієліту не існує, однак його можна попередити за допомогою імунізації. Також є описані випадки ураження периферичної нервової системи у хворих на ЛКГ [17,39,48,54]. При клінічному розборі ми взяли до уваги відсутність щеплень проти поліомієліту та місце проживання пацієнта. Прийнято рішення виключити поліомієліт. Поліомієліт — це високо контагіозне інфекційне захворювання, інкубаційний період якого може тривати аж до 35 днів.

Прояви хвороби можуть бути різними. Безсимптомний перебіг (у понад 70% хворих) робить її особливо небезпечною. Упродовж кількох днів можливі грипоподібні симптоми (один або кілька з них) — лихоманка, головний біль, біль у животі й горлі, нудота і блювання. За такої форми хвороби, яка виникає у 25% випадків, вірус поширюється найактивніше, залишаючись непомітним через схожість із симптомами грипу. У пацієнтів також можливі сильний біль в уражених м'язах і рухові розлади аж до повного паралічу, який може розвинутися за кілька годин. Параліч може вразити ноги, руки, плечі, груди, живіт, обличчя. Ураження дихальних м'язів часто призводить до смерті. У разі одужання після поліомієліту функція вражених хворобою нервів і м'язів не відновлюється. Нечасто при ураженні поліовірусом централь-

ної нервової системи симптомом буває менінгіт. Близько 5% хворих помирають, переважно через порушення дихання при паралічі дихальної мускулатури. В 1 з 200 хворих розвиваються деформації хребта і кінцівок, що стає причиною інвалідності. Інші небезпечні ускладнення поліомієліту — це пневмонія, міокардит, тяжкі шлунково-кишкові розлади з кровотечею, перфорацією, виразками, кишковою непрохідністю [27,49].

Враховуючи останню пандемію COVID-19, пацієнти з ОГЗ можуть інфікуватися коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Це захворювання наразі залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, починаючи з 2019 р. У грудні 2019 р. у місті Ухань провінції Хубей Центрального Китаю в місцевих жителів почали реєструвати перші випадки пневмонії невідомого походження. Спалах хвороби був викликаний новим коронавірусом 2019 nCoV [51,66]. 11 березня 2020 року ВООЗ оголосила SARS-CoV-2/COVID-19 пандемією [66]. Відтоді SARS-CoV-2/COVID-19 поширився по всьому світу, спричинивши мільйони смертей [11]. Клініка звичайної коронавірусної інфекції неспецифічна. Вона подібна до такої при захворюваннях, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами парагрипу, риновірусами тощо. Можливі біль у горлі під час ковтання, чхання, загальне нездужання, головний біль, тобто симптоми, характерні й для інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. Вірус також є причиною риніту, синуситів, фарингіту, спричиняє ураження не тільки верхніх, але й нижніх відділів дихальних шляхів, що проявляється кашлем, болем у грудній клітці при диханні, свистячими хрипами, задишкою. Окрім того, майже у 25% випадків кашель свідчить про поширення запального процесу в нижні відділи дихальних шляхів. Описано випадки спалаху коронавірусної інфекції з проявами ураження лише травного тракту за типом гострого гастроентериту. Пацієнти, у яких діагностовано ОГЗ і/або які перенесли ТГСК також значно постраждали під час пандемії від COVID-19 із початковим різким рівнем смертності [37,38,52]. Хоча порівняно з дорослими, у дітей симптоми хвороби проявляються легше, а у частини з них хвороба перебігає безсимптомно. Для більшості дітей, хворих на ОГЗ, інфекція SARS-CoV-2 не призводить до тяжкого, небезпечного для життя перебігу, але може бути причиною вимушеної тривалої

перерви в протокольній хіміотерапії [62]. Описаний нами пацієнт перехворів на COVID-19 у легкій формі з гіпертермією протягом 2 діб і без ознак пневмонії, але з тривалою віремією впродовж одного місяця. Тривале вірусоносійство SARS-CoV-2 є частим проявом COVID-19 у пацієнтів з ОГЗ [4]. Цитостатична терапія через віремію SARS-CoV-2 нами була відтермінована. Ми очікували негативного результату ПЛР тесту на SARS-CoV-2. На сьогодні доступні чіткі рекомендації щодо ведення хворих з ОГЗ, розроблені European Conference on Infections in Leukaemia. Вчені вважають, що в лікуванні пацієнтів з активними ОГЗ і безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2 відкладати хіміотерапію не є доцільним, але рішення має зважити індивідуальні ризики та переваги, враховуючи тип основного захворювання, тип хіміотерапії або біологічних агентів, які необхідно ввести, інтенсивність лікування та очікуваний профіль токсичності лікування [33,34,59]. З іншого боку, лікування нехіміотерапевтичними цільовими таргетними препаратами не слід припиняти навіть у пацієнтів із COVID-19 [7,21]. Відкладати клітинну терапію, таку як ТГСК або Т-клітинна терапія рецептором химерного антигена (Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy (CAR-T)), рекомендують у разі інфекції SARS-CoV-2, а також за стійкого позитивного результату після епізоду COVID-19, оскільки всі ці стани показують високу схильність до прогресування інфекції дихальних шляхів і, своєю чергою, підвищують смертність [37,38,59,67]. Враховуючи, що тривале виділення вірусу спостерігалось в пацієнтів з ОГЗ після COVID-19 [4], рекомендують отримати негативний результат на SARS-CoV-2 у мазку з носоглотки перед продовженням лікування і/або під час звернення до денного стаціонару чи лікарні, щоб уникнути внутрішніх лікарняних інфекцій. Крім того, під час піку пандемії доцільно переглянути план терапії ОГЗ, щоб зменшити кількість візитів до лікарні [64], використовуючи такі підходи, як телемедицина або застосування еритропоетину, щоб зменшити випадки переливання крові в деяких пацієнтів [58]. За результатами A.W. Zhang (2022), інтенсивне використання гранулоцитарних факторів росту (G-CSF) для скорочення нейтропенії у хворих з ОГЗ не рекомендується через ризик найгіршого результату при COVID-19 [69].

Висновки

Ураження шкіри при ЛКГ можуть бути помилково діагностовані як інші поширені дитячі дерматози. У разі відсутності терапевтичного ефекту екзематозно-себорейних висипань на шкірі в дітей впродовж мінімум одного місяця слід проводити біопсію шкіри, аби не пропустити ЛКГ чи інше неопластичне захворювання. Комплексна оцінка стадії ЛКГ є важливим елементом діагностики. Ми сподіваємося, що описаний клінічний випадок допоможе практикуючим лікарям діагностувати ЛКГ на ранніх стадіях захворювання та ефективно надавати фахову медичну допомогу цим пацієнтами. В осіб із ЛКГ унаслідок виникнення вторинного імунodefіцитного стану зростає частота розвитку комбінованих бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій. Через схожість клінічного перебігу ОГЗ з ураженням нервової системи класичні симптоми поліомієліту можуть бути причиною діагностичних помилок. Зважаючи на низьке охоплення дитячого населення щепленнями в

Україні, слід обов'язково за наявності паралічів або парезів у дітей проводити лабораторне обстеження на наявність поліовірусів у фекаліях. Результати нашого дослідження свідчать про те, що пацієнти з дисемінованою формою ЛКГ можуть мати нетяжкий перебіг COVID-19.

Вакцинація є простим, безпечним і ефективним способом захисту дітей від інфекційних захворювань до того, як вони з ними контактують. Імунізація щороку рятує мільйони дитячих життів і знижує ризик захворювання, працюючи з природним захистом організму для створення захисту. Медичній спільноті України слід пропагувати, у тому числі через засоби масової інформації, необхідність проведення обов'язкових профілактичних щеплень відповідно до міжнародних рекомендацій, оскільки ігнорування таких заходів створює суттєву загрозу для здоров'я нещеплених осіб, у яких можуть розвинути неоправдані процеси аж до смерті пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdull Gaffar B, Awadhi F. (2020). Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis with unusual histomorphologic features. *Ann Diagn Pathol.* 47: 151536. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151536.
2. Ahuja A, Uppe A, Nair G. (2018). Multisystem Involvement of Langerhans Cell Histiocytosis. *J Assoc Physicians India.* 66 (4): 75–76.
3. Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Gadner H, Glogova E et al. (2015). Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis of childhood. *Br. J. Haematol.* 169: 241–248. doi: 10.1111/bjh.13271.
4. Aydilto T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A et al. (2020). Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med.* 383: 2586–2588.
5. Baillet A, Grange L, Lafaix PA, Gaudin P, Juvin R. (2007). Radiculopathy as a manifestation of Langerhans' cell histiocytosis. *Joint Bone Spine.* 74 (2): 190–193. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.05.013.
6. Bano S, Chaudhary V, Narula MK, Anand R, Venkatesan B, Mandal S, Majumdar K. (2014). Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: a spectrum of radiologic findings. *Eur J Radiol.* 83 (1): 47–56. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.044.
7. Barbui T, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, Ghirardi A, Rossi G et al. (2021). Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19. *Blood Cancer J.* 11: 115.
8. Barclay M, Devaney R, Bhatt JM. (2020). Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Breathe (Sheff).* 16 (2): 200003. doi: 10.1183/20734735.0003-2020.
9. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. (2022). In 2021 the level of vaccination coverage of children against poliomyelitis was 80%. URL: <https://phc.org.ua/news/u-2021-roci-riven-okhoplennya-scheplennyami-ditey-proti-poliomielitu-buv-80>.
10. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C et al. (2022). Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia.* 36: 1467–1480. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01578-1>.
11. Coronavirus Pandemic (COVID-19). (2022). Coronavirus country by country. URL: <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.
12. Czyzewski K, Galazka P, Zalas-Wiecek P, Gryniowicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Semczuk K et al. (2019). Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. *Infect Drug Resist.* 12: 1471–1480. doi: 10.2147/IDR.S199657.
13. Dhar S, Srinivas SM, Dhar S, Basu S, Banerjee R, Malakar R et al. (2020). Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol.* 37 (6): 1085–1089. doi: 10.1111/pde.14389.
14. Donadieu J, Héritier S. (2017). Child Langerhans cell histiocytosis. *Presse Med.* 46 (1): 85–95. doi: 10.1016/j.lpm.2016.09.013.
15. Dorosh O, Masynnyk J, Tsymbalyuk-Voloshyn I. (2021). Features of the Course of Herpes Encephalitis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. Abstract Number: 543. Conference: 53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2021). Honolulu, Hawaii, USA. *Pediatric Blood & Cancer Journal (PBC).* 68 (S5): 452–453.
16. Dorosh OI, Tsymbalyuk-Voloshyn IP, Polishchuk RS, Dubey LY, Vorobel OI, Kozlova OI et al. (2014). Langerhans

- Cells Histiocytosis: Features of Clinical and Laboratory Manifestations and the Course of the Disease. *Zdorov'e rebenka*. 5 (56): 40–49. URL: <https://doaj.org/article/000c9c2670064f36962ba9e0407b25d5>.
17. Efremova EV, Vasil'chev AV, Shutov AM, Podusov AS, Troshina Yu, Timofeev AA. (2019). Case of Gullian-Barre Syndrome in a Patient with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Arkhiv vnutrennei meditsyny*. 9 (5): 399–402. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402.
 18. Emile JF, Abila O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J et al. (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 127: 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
 19. Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M et al. (2013). Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 121: 5006–5014.
 20. Gargano F, Welch JJ, Klinge PM, Sullivan SR, Taylor HO. (2019). Langerhans Cell Histiocytosis in the Pediatric Population: Treatment of Isolated Craniofacial Lesions. *J Craniofac Surg*. 30 (4): 1191–1193. doi: 10.1097/SCS.00000000000005249.
 21. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, Ahmad SA, Qvist K, Rewes A et al. (2021). SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 106: 72–81.
 22. Gómez-De Lara JL, Rodríguez-Paz CA. (2021). Historical, clinical and epidemiological aspects of poliomyelitis in Mexico (1946–1960). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 59 (6): 585–590.
 23. Grois N, Prayer D, Prosch H et al. (2005). Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 128 (4): 829–838. doi: 10.1093/brain/awh403.
 24. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. (2008). Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr. Blood Cancer*. 51: 71–75. doi: 10.1002/pbc.21498.
 25. Han D, Li F, Yahya WH, Ge R, Zhao Y, Liu B, Zhou Y, Wen Z. (2022). Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Younger Infants First Presenting in Skin. *J Pers Med*. 12 (7): 1024. doi: 10.3390/jpm12071024.
 26. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R et al. (2013). Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Euro Histio Network. Pediatr Blood Cancer*. 60 (2): 175–184. doi: 10.1002/pbc.24367.
 27. Jones KM, Balalla S, Theadom A, Jackman G, Feigin VL. (2017). A systematic review of the worldwide prevalence of survivors of poliomyelitis reported in 31 studies. *BMJ Open*. 7 (7): e015470. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015470.
 28. Kalra A, Kalra K, Agarwal MC, Bhatia R. (1986). Hand Schuller Christian disease with multiple pareses. *Indian Pediatr*. 23 (7): 566–567.
 29. Krafchik B, Pope E, Walsh SRA. (2005). Histiocytosis of the skin in children and adults. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: UK: Cambridge University Press: 130–153.
 30. Krooks J, Minkov M, Weatherall A. (2018). Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol*. 78: 1047–1056. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
 31. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. (2018). Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 78 (6): 1035–1044. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.059.
 32. Krüger L, Schmitt E. (1995). Solitary involvement of the fourth thoracic vertebral body with eosinophilic granuloma and development of incomplete paraparesis. *Eur Spine J*. 4 (5): 313–316. doi: 10.1007/BF00301042.
 33. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR et al. (2020). Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC-19): a cohort study. *Lancet*. 395: 1907–1918.
 34. Lee LW, Cazier J-B, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V et al. (2020). COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 21: 1309–1316.
 35. Leonidas JC, Guelfguat M, Valderrama E. (2003). Langerhans' cell histiocytosis. *Lancet*. 361: 1293–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12990-X.
 36. Liu W, Wang L, Liu M, Li G. (2016). Pituitary Morphology and Function in 43 Children with Central Diabetes Insipidus. *Int J Endocrinol*. 2016: 6365830. doi: 10.1155/2016/6365830. Epub 2016 Mar 29.
 37. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA et al. (2021). COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia*. 35: 2885–2894.
 38. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S et al. (2020). The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transpl*. 55: 2071–2076.
 39. Lü GH, Li J, Wang XB, Wang B, Phan K. (2014). Surgical treatment based on pedicle screw instrumentation for thoracic or lumbar spinal Langerhans cell histiocytosis complicated with neurologic deficit in children. *Spine J*. 14 (5): 768–776. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.104.
 40. Lytvyn H, Basa N, Stasiv M, Troyanovska O, Dorosh O. (2020). Difficulties in diagnosing of measles inclusion body encephalitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *IDCases* 21: e00877. SOURCE-WORK-ID: doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00877
 41. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, Zinn D, Lin H, Abhyankar H et al. (2018). CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 124 (12): 2607–2620. doi: 10.1002/cncr.31348.
 42. McKenzie S, Vecerek N, Kang Y, Knowles B, Hogeling M. (2019). A neonatal pustule: Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J*. 25 (8): 13030/qt6hr0w31v.
 43. Minkov M, Pötschger U, Thacker N, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J et al. (2021). Additive Prognostic Impact of Gastrointestinal Involvement in Severe Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr*. 237: 65–70.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.016.
 44. Möhn N, Skripuletz T, Stangel M. (2018). Neurological complications of infections with (novel) enteroviruses. *Nervenarzt*. 89 (12): 1320–1331. doi: 10.1007/s00115-018-0619-9.
 45. Morimoto A, Shioda Y, Sakamoto K, Imamura T, Imashuku S. (2022). Bone lesions of Langerhans cell histiocytosis triggered by trauma in children. *Japan LCH Study Group. Pediatr Int*. 64 (1): e15199. doi: 10.1111/ped.15199.
 46. Munn S, Chu AC. (1998). Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 12: 269–286.
 47. Navaeian A, Mahmoudi S, Pourakbari B, Bakhtiari M, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, Sharari AS, Mamishi S. (2021). COVID-19 infection in children with underlying malignancies in Iran. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 33 (1): 79–84. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0057.

48. Nemet AY, Danks J, Grigg J. (2008). A 7th nerve palsy in a child with Langerhans histiocytosis. *Orbit*. 27 (2): 123–125. doi: 10.1080/01676830701375785.
49. Odoom JK, Obodai E, Boateng G, Diamenu S, Attiku K, Aveyor P et al. (2021). Detection of vaccine-derived poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases. *Hum Vaccin Immunother*. 17 (7): 2117–2124. doi: 10.1080/21645515.2020.1852009.
50. Padmanaban K, Kamalakaran A, Raghavan P, Palani T, Rajiah D. (2022). Langerhans Cell Histiocytosis of the Mandible. *Cureus*. 14 (8): e28222. doi: 10.7759/cureus.28222.
51. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 288: 192–206.
52. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F et al. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 7: e737–745.
53. Peng XS, Pan T, Chen LY, Huang G, Wang J. (2009). Langerhans' cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy. *Int Orthop*. 33 (3): 731–736. doi: 10.1007/s00264-008-0529-8.
54. Puri I, Garg D, Srivastava AK, Singh L, Shukla G, Goyal V. (2019). Langerhans Cell Histiocytosis Presenting With Late-Onset Sporadic Ataxia. *Mov Disord Clin Pract*. 6 (8): 716–718. doi: 10.1002/mdc3.12830.
55. Ren FL, Skipper DC, Elbendary A, Tan Q, Elston DM. (2020). Cutaneous manifestations of Langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study of 43 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34 (10): e640–e642. doi: 10.1111/jdv.16509.
56. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. (2019). Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: Results from the JLSG-96/02 studies. *Japan LCH Study Group (JLSG)*. *Pediatr Blood Cancer*. 66 (1): e27454. doi: 10.1002/psc.27454.
57. Simko SJ, Garmezny B, Abhyankar H, Lupo PJ, Chakraborty R, Lim KP et al. (2014). Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 165 (5): 990–996. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.063.
58. Spicer J, Chamberlain C, Papa S. (2020). Provision of cancer care during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 17: 329–331.
59. Styczynski J, Cesaro S, von Lilienfeld-Toal M, Marchesi F, Gil L, Mikulska M et al. (2022). Current attitude to deferral of cellular therapy or nontransplant chemotherapy due to SARS-CoV-2 asymptomatic infection: Survey of Infectious Diseases Working Party EBMT. *Transpl Infect Dis*. 24: e13773. <https://doi.org/10.1111/tid.13773>.
60. Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M et al. (2016). Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: a multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 22 (2): 179 e171–179 e110. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.017
61. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. (2001). Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 37: 108–114.
62. Troyanovska O, Dorosh O, Lytvyn H, Tsybalyuk I, Vorobel O, Stepanyuk O et al. (2022). Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies. *Acta Haematologica Polonica*. 53 (4): 273–276. doi: 10.5603/AHPa2022.0035.
63. Vaiani E, Felizzia G, Lubieniecki F, Braier J, Belgorosky A. (2021). Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr*. 94 (1–2): 9–17. doi: 10.1159/000517040.
64. Wang J-G, Zhong Z-J, Mo Y-F, Wang L-C, Chen R. (2021). Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 25: 1146–1157.
65. Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Pierlejewski F, Bień E, Zaucha-Prażmo A et al. (2021). COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol*. 14(1): 163. doi: 10.1186/s13045-021-01181-4.
66. WHO. (2022). WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
67. Wood WA, Neuberger DS, Thompson JC, Tallman MS, Sekeres MA, Sehn LH et al. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv*. 4: 5966–5975.
68. Wu C, Li K, Hei Y, Lan P, Mu X. (2019). MR imaging features of orbital Langerhans cell Histiocytosis. *BMC Ophthalmol*. 19 (1): 263. doi: 10.1186/s12886-019-1269-9.
69. Zhang AW, Morjaria S, Kaltsas A, Hohl TM, Parameswaran R, Patel D et al. (2022). The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) in cancer patients with COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 74: 567–574. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab534>.
70. Zhang XH, Zhang J, Chen ZH, Sai K, Chen YS, Wang J, Ke C, Guo CC, Chen ZP, Mou YG. (2017). Langerhans cell histiocytosis of skull: a retrospective study of 18 cases. *Ann Palliat Med*. 6 (2): 159–164. doi: 10.21037/apm.2016.11.04.
71. Zhou W, Rao J, Li C. (2019). Isolated Langerhans cell histiocytosis in the hypothalamic-pituitary region: a case report. *BMC Endocr Disord*. 19 (1): 143. doi: 10.1186/s12902-019-0474-0.

Відомості про авторів:

Дорощ Ольга Ігорівна — к. мед. н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом, ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Масинник Юстина Степанівна — лікар-радіолог Центру медичних інновацій "NOVO". Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

Гулей Роман Володимирович — лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Дудаш Андрій Петрович — лікар-патологоанатом, ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0002-7934-8995>.

Феш Наталія Олексіївна — лікар-патологоанатом, зав. імуногістохімічної лабораторії ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73. <https://orcid.org/0000-0003-1833-9881>.

Тимчишин Соломія Михайлівна — лікар імунолог-дерматолог дитячий відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-6737-1522>.

Литвин Галина Орестівна — д. мед. н., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 57217251483. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.