

# Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдагейма–Честера. Серия клинических наблюдений

А.С. Крылов<sup>1</sup>, А.Д. Рыжков<sup>1</sup>, А.А. Оджарова<sup>1</sup>, Я.А. Шипахина<sup>1</sup>, Е.Е. Станякина<sup>1</sup>, А.А. Мартинович<sup>1</sup>, К.Д. Илькаев<sup>1</sup>, А.М. Строганова<sup>1</sup>, С.Л. Дранко<sup>1</sup>, О.П. Близунов<sup>1</sup>, А.В. Кузин<sup>2</sup>, П.А. Зейналова<sup>1</sup>, А.А. Семенова<sup>1</sup>, М.Б. Долгушин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Александр Сергеевич Крылов [krilovas@rambler.ru](mailto:krilovas@rambler.ru)

Болезнь Эрдагейма–Честера (БЭЧ) — чрезвычайно редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Первые 2 случая были описаны Якобом Эрдагеймом (Jakob Erdheim) и Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. В настоящее время этиология и частота заболевания остаются неизвестными. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. В 2016 г. БЭЧ была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как гистиоцитарное клональное заболевание и отнесена в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток». Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию в гене BRAF. Окончательный диагноз ставится на основе результатов гистологического исследования. Существуют радиологические критерии, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Это специфическая, почти патогномоничная скintiграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным компьютерной томографии. На сегодняшний день существует Глобальный альянс по изучению БЭЧ (Erdheim–Chester Disease Global Alliance, ECDGA), призванный объединить для решения проблемы диагностики и лечения заболевания как медицинских специалистов, так и пациентов, страдающих от этой патологии. В альянсе зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, 1 из которых из России.

В статье продемонстрированы случаи впервые выявленной БЭЧ у 3 пациенток и описана роль методов ядерной медицины в оценке распространенности данного заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Эрдагейма–Честера, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, редкий клинический случай

**Для цитирования:** Крылов А.С., Рыжков А.Д., Оджарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдагейма–Честера. Серия клинических наблюдений. Онкогематология 2020; 15(1):28–39.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39



## The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester disease. A series of clinical observations

A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.D. Ryzhkov<sup>1</sup>, A.A. Odzhарova<sup>1</sup>, Ya.A. Shchipakhina<sup>1</sup>, E.E. Stanyakina<sup>1</sup>, A.A. Martinovich<sup>1</sup>, K.D. Ilkaev<sup>1</sup>, A.M. Stroganova<sup>1</sup>, S.L. Dranko<sup>1</sup>, O.P. Bliznyukov<sup>1</sup>, A.V. Kuzin<sup>2</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1</sup>, A.A. Semenova<sup>1</sup>, M.B. Dolgushin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare disease with a poor prognosis. The first two cases were reported by Jakob Erdheim and William Chester in 1930. The etiology and disease incidence are unknown. One of the main components of this disorder is a chronic uncontrollable inflammation. In 2016 ECD was classified as histiocytic neoplasm by the World Health Organization and was categorized as “tumors of histiocytes and dendritic cells”. More than half of patients testing positive for the BRAF mutation. The final diagnosis is made on the basis of histological finding. There are radiological markers indicating a possible association with the disease. This is a specific, almost pathognomonic scintigraphic picture of the skeleton, “coated” aorta, “hairy” kidney patterns on computer tomography. There is a Erdheim–Chester Disease Global Alliance (ECDGA), which try to unite and provide with information about diagnostics and treatment of this rare disease both patients and doctors. Today, there are 571 registered patients and only one from Russia. We demonstrate three clinical cases of patients with newly diagnosed ECD and the role of nuclear medicine methods in assessing the prevalence of this disease.

**Key words:** Erdheim–Chester disease, single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, positron emission tomography combined with computed tomography, rare clinical case

**For citation:** Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Odzhарova A.A. et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim–Chester disease. A series of clinical observations. Onkogematologiya = Oncohematology 2020; 15(1):28–39. (In Russ.).

## Введение

Болезнь Эрдагейма–Честера (БЭЧ) — чрезвычайно редкий вид гистиоцитоза, при котором патологические гистиоциты пролиферируют в различных органах

и тканях, что со временем приводит к появлению различных симптомов, включая полиорганную недостаточность. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. БЭЧ

чаще всего проявляется в среднем возрасте (медиана — 53 года), у детей развивается крайне редко [1, 2]. Поскольку БЭЧ встречается очень редко, а ее клинические проявления могут иметь широкий спектр, на практике ее трудно диагностировать. Могут пройти месяцы и даже годы после появления первых симптомов заболевания до ее верификации. В 2016 г. БЭЧ была классифицирована Всемирной организацией здравоохранения как гистиоцитарное клональное заболевание и отнесена в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток» и должна быть отифференцирована от других заболеваний, входящих в семейство ювенильной ксантогранулемы [3]. Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* в пораженных тканях и циркулирующих моноцитах, которая вызывает подмену глутаминовой кислоты на валин в позиции 600 белка *BRAF* V600E [4]. Реже встречаются другие мутации, такие как *PIK3CA* и *NRAS* [5, 6].

Первые 2 случая БЭЧ были описаны патологами Якобом Эрдгеймом (Jakob Erdheim, Австрия) и Вильямом Честером (William Chester, США) в 1930 г. [7]. В 1972 г. патолог Р. Яффе (Ronald Jaffe, США) сообщил о 3-м случае заболевания и дал ему название «болезнь Эрдгейма—Честера». На сегодняшний день организован Глобальный альянс БЭЧ (Erdheim—Chester Disease Global Alliance, ECDGA), призванный объединить медицинских специалистов и пациентов для решения проблемы диагностики и лечения данного заболевания [8]. В альянсе зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, находящиеся под наблюдением, из них 1 больной из России. По данным разных источников литературы, всего описано от 500 до 600 случаев этого заболевания в мире за всю историю наблюдений.

Диагноз ставится по результатам гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и так называемых гигантских клеток типа Тугона. Клетки окрашиваются положительно на маркер CD68 и фактор XIIIa [9]. Окончательный диагноз обычно основывается на 3 составляющих: клинические симптомы, результаты биопсии и радионуклидного сканирования костей скелета [10]. Данные остеосцинтиграфии (ОСГ) являются почти патогномичными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей (около 80 % всех описанных наблюдений). Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального обмена и не наблюдается при других видах патологий. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза БЭЧ по данным ОСГ при невозможности получить гистологическое подтверждение [10]. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате процесса выраженного симметричного, билатерального остеосклероза

надкостницы [11]. Могут наблюдаться поражения орбит, почек, кожи, мозга, легких, сердца, забрюшинного пространства, аорты. При поражении почек часто отмечается накопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, диагностируемую при компьютерной томографии (КТ), — так называемая «волосатая» почка (“hairy” kidney) [12–14]. При вовлечении аорты комплексы гистиоцитов накапливаются в ее стенках, при этом она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для БЭЧ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. был введен рентгенологический термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [15].

В диагностике БЭЧ немаловажная роль отводится методам ядерной медицины — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и ОСГ, однако работ, раскрывающих возможности радионуклидной диагностики, мало [16–18].

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. У пациентов с поражением только костей болезнь может быть не диагностирована длительное время. При поражении центральной нервной системы, сердца, почек и других внутренних органов течение заболевания может быть молниеносным и закончиться трагически за короткое время. После постановки диагноза БЭЧ важно установить истинную распространенность заболевания. Поскольку болезнь теоретически может поражать любой орган или систему, диагностический алгоритм должен быть индивидуальным.

Представляем 3 случая наблюдения первичных пациентов с БЭЧ в нашем центре.

#### Клинический случай 1

**Пациентка 1**, 63 лет, обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 09.01.2019 с диагнозом рака правой молочной железы. В 2009–2010 гг. пациентка получала комбинированную терапию по поводу рака правой молочной железы по месту жительства. Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования: ER0, PR0, HER2/neu ++, флуоресцентная гибридизация *in situ* не выполнена. Больная получила 2 курса неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид, адриамицин, 5-фторурацил). Хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа по Маддену с лимфодиссекцией выполнено 05.02.2010. В послеоперационном периоде больной было проведено 3 курса адьювантной полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил). Лечение сопровождалось субфебрилитетом. Пациентка получила курс иммунотерапии иммунофаном. Длительно наблюдалась у онколога без признаков прогрессирования. В декабре 2018 г. больная самостоятельно обнаружила образование в области послеоперационного рубца. Была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию.

На первичном приеме пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, узловое образование в области

послеоперационного рубца, которое стало быстро увеличиваться, боль и скованность в коленных суставах, частые судороги, редкие давящие боли за грудиной, редкие эпизоды повышения артериального давления и одышку при физической нагрузке. Со слов пациентки, в 2009 г. после прививки от гриппа развилось общее недомогание, сопровождающееся повышением температуры тела до 38,2°C, судорогами, болью в правом подреберье, тазобедренных и коленных суставах. К врачу не обращалась. Субфебрильная температура сохранялась в течение 5 лет. Позже пациентка получила консультацию терапевта, иммунолога и ревматолога; диагноз не установлен. Симптоматически принимает нестероидные противовоспалительные препараты.

При осмотре: рост 158 см, масса тела 86 кг. Общее состояние удовлетворительное. Отечность обоих голеностопных суставов. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Данные аускультации: дыхание везикулярное, хрипов нет, проводится во все отделы. Артериальное давление 145/95 мм рт. ст., пульс 78 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень незначительно увеличена. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, диурез в норме. Вредные привычки отрицает. Характер питания регулярный. На 1 см выше послеоперационного рубца удаленной правой молочной железы пальпируется объемное образование размером 2 × 3 см. Онкологом назначены стандартные диагностические процедуры при подозрении на рецидив рака молочной железы: маммография, ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов и внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, биопсия объемного образования, пересмотр блоков послеоперационного материала от 05.02.2010.

Результаты ОСГ (от 15.01.2019) (рис. 1а, б): на сцинтиграммах определяется симметричная диффузная гипераккумуляция остеотропного РФП в верхней и нижней челюстях, локтевых и лучевых костях, дистальных отделах бедренных и большеберцовых, проксимальных отделах большеберцовых костей. Меньшей интенсивности накопление радиоиндикатора наблюдается в малоберцовых костях. В других отделах скелета характер распределения РФП соответствует возрасту. Заключение: сцинтиграфическая картина может соответствовать остеометаболическим нарушениям неуточненного генеза. Метастатическое поражение при раке молочной железы представляется сомнительным.

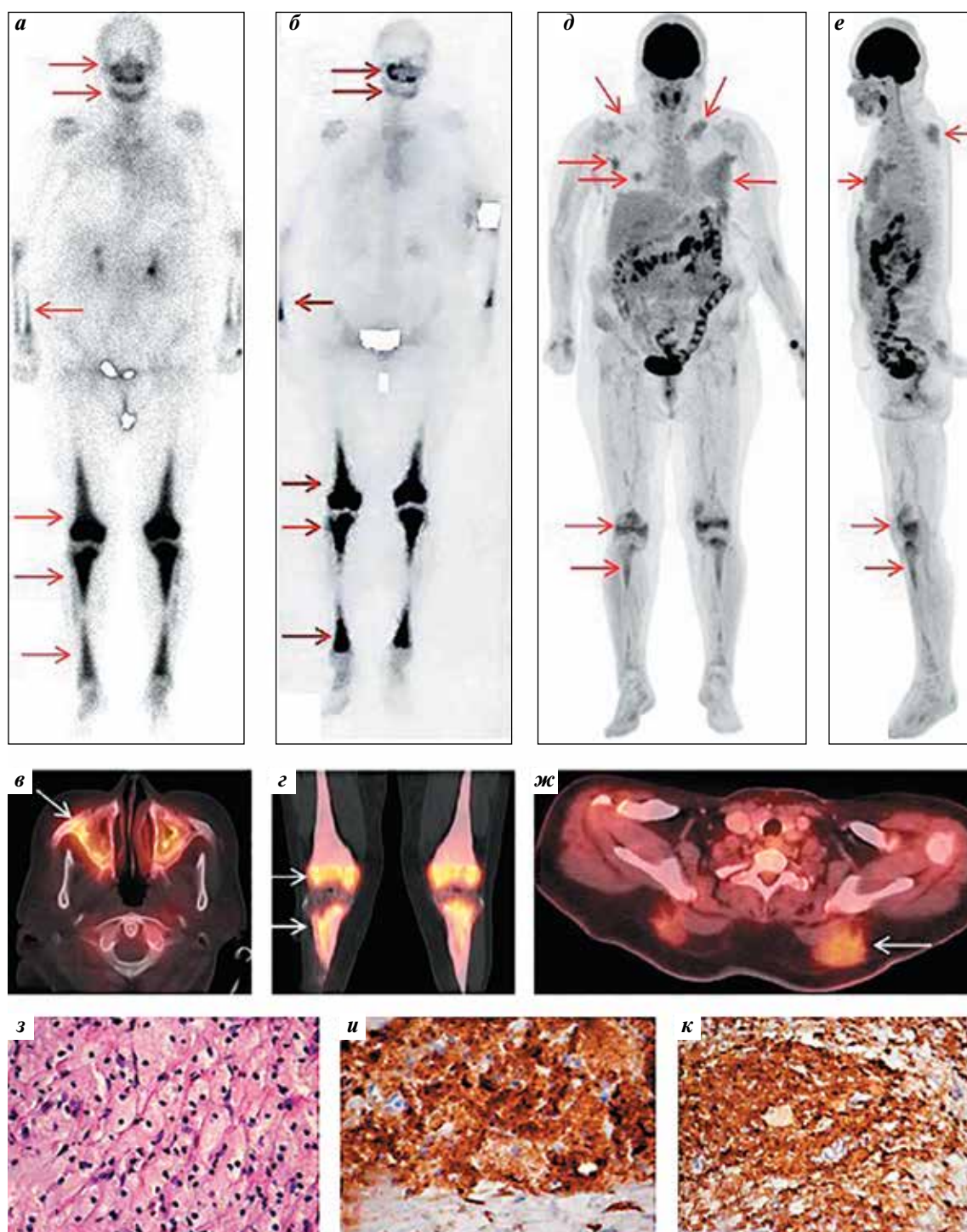
На 2-м этапе пациентке проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ), черепа, костей предплечий и нижних конечностей (рис. 1в, г). На реконструированных и совмещенных томограммах определяется неравномерная перестройка костной структуры верхней и нижней челюстей, стенок верхнечелюстных пазух, крыльев клиновидной кости с незначительным их вздутием и увеличением в объеме. Корковый слой передних отделов крыльев клиновидной кости «разволокнен», на остальном протя-

жении корковый слой прослеживается, целостность его сохранена. Слизистая оболочка верхнечелюстных пазух неравномерно утолщена с наличием на своей поверхности участков линейной оссификации. В зонах костной перестройки, определяемой по данным КТ, отмечается интенсивное равномерное накопление РФП. Дополнительно в верхнелатеральном отделе левой орбиты отмечается очаговая гипераккумуляция РФП без признаков деструкции по данным КТ. В лучевых и локтевых костях определяются неправильной формы зоны неравномерной оссификации с четкими неровными контурами. Изменения носят симметричный характер и сопровождаются умеренной, неравномерной гипераккумуляцией РФП. Целостность коркового слоя указанных костей сохранена. В дистальных метадиафизах бедренных костей, проксимальных метадиафизах большеберцовых костей, проксимальных метафизах малоберцовых костей и в меньшей степени в надколенниках определяются неправильной формы зоны неравномерной оссификации с четкими неровными контурами, в структуре которых имеются участки кистозной перестройки. Изменения носят симметричный характер и сопровождаются выраженной равномерной гипераккумуляцией РФП. Целостность коркового слоя указанных костей сохранена, однако в бедренных и большеберцовых костях отмечается незначительное его утолщение. По поверхности большеберцовых костей определяются отдельные единичные участки спикuloобразной периостальной реакции. Максимальная аккумуляция радиоиндикатора отмечается в костях, формирующих коленные суставы. Заключение: изменения в указанных костях носят хронический продуктивный характер с высокой остеометаболической активностью, за исключением костей предплечий, где активность процесса умеренная. Дифференциальный диагноз стоит в первую очередь проводить между БЭЧ и болезнью Педжета. КТ-картина хронического гайморита, не позволяющая исключить его аллергический или грибковый генез.

Больной 16.01.2019 под ультразвуковым контролем выполнена кор-биопсия опухоли мягких тканей передней грудной стенки справа. Результаты гистологического исследования (от 18.01.2019): фрагменты плотной фиброзной ткани с многочисленными скоплениями клеток со светлой пенистой цитоплазмой и мелким ядром. Морфологическая картина соответствует ксантогрануле. Элементов опухоли не обнаружено.

Для гистологической верификации процесса пациентке 05.02.2019 выполнена открытая биопсия левой бедренной кости. Гистологическое заключение (от 15.02.2019): мелкие фрагменты склерозированной кости с резорбцией и разрастанием малоклеточной соединительной ткани в межбалочных пространствах, костная стружка, мелкие фрагменты фиброзно-жировой ткани и скелетной мышцы. Отдельно лежит фрагмент губчатой кости с выраженной резорбцией, в межбалочной полости которой определяется некротизированная ткань с тенями клеток. По данному материалу судить о характере





**Рис. 1.** Данные обследования пациентки 1. Остеосцинтиграммы в передних проекциях от 15.01.2019 (а) и от 26.04.2010 (б). Несмотря на продолжительный период между исследованиями, костные изменения остаются без существенной динамики. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: совмещенные аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (в) и фронтальные срезы коленных суставов (г). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (MIP) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы грудной клетки. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией радиофармацевтического препарата. Фотографии микропрепаратов: з — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Экспрессия в гистиоцитах CD68; и — окрашивание пероксидазой,  $\times 400$ . Экспрессия в гистиоцитах CD163; к — окрашивание пероксидазой,  $\times 200$ . Объяснение в тексте

**Fig. 1.** Examination data of the first patient. Bone scan in frontal projections dated January 15, 2019 (a) and presented on April 26, 2010 (b). As can be seen, even with long time period between scans they show no significant differences. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography axial sections of the head at the level of the maxillary sinuses (v) and frontal sections (g) of the knee joints. Combined positron emission tomography/computed tomography with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (d) and lateral (e) projections; ж — combined axial sections of the chest. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical. Photograph of microslides: з — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . CD68 expression in histiocytes; и — peroxidase staining,  $\times 400$ . CD163 expression in histiocytes; к — peroxidase staining,  $\times 200$ . Description in the text

поражения костей не представляется возможным. Элементов опухоли не обнаружено.

Пересмотр блоков послеоперационного материала (правая молочная железа) от 05.02.2010 был проведен 07.02.2019. Заключение: в готовых препаратах срезы молочной железы с картиной инвазивного рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза II–III степени со структурами внутритротокового рака *in situ*. Карцинома без дополнительных характеристик.

Для дифференциального диагноза между ксантогранулемой и БЭЧ 16.01.2019 пациентке проведено ИГХ-исследование биопсийного материала из послеоперационного рубца. Результат (от 04.03.2019): клетки с пенистой цитоплазмой экспрессируют CD68. В некоторых клетках определяется экспрессия фактора ХИПа. Экспрессии S-100 в диагностически значимых клетках не обнаружено. Заключение: отсутствие гигантских многоядерных клеток типа Тумона в пределах биопсийного материала и экспрессии S-100 не позволяют подтвердить диагноз БЭЧ.

Для оценки распространенности патологического процесса 18.03.2019 пациентке дополнительно проведена ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) с внутривенным контрастированием 100 мл йодгексола (рис. 1д–ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ от макушки до стоп определяются очаги патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ:

- в разнокалиберных инфильтративных уплотнениях мягких тканей, расположенных по ходу мышц (стандартизированный уровень накопления (SUV) 2,83–3,68), гиподенсных по данным КТ;
- в надлопаточных областях, больше слева, размером  $4,2 \times 3,2$  см (SUV<sub>макс</sub> 3,21);
- по ходу наружных мышц передней и боковых стенок груди и живота; наиболее крупные спереди от большой грудной мышцы слева с распространением в ткань молочной железы общей протяженностью до 9,0 см и в поперечнике 2,6 см; в правой подмышечной области до 1,6 см в поперечнике и до 4,7 см протяженностью и в подвздошных областях;
- в толще задней поверхности верхней трети правого бедра до 1,4 см;
- в области суставных поверхностей (эпиметафизах) бедренных и большеберцовых костей (SUV<sub>макс</sub> 4,67) — неравномерные.

По данным КТ наблюдаются участки неравномерно-го уплотнения костной ткани. В других костях очагов патологического накопления РФП не выявлено. Определяется неравномерное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с накоплением РФП по нижней стенке (SUV 3,36). По данным КТ отмечается неравномерная кальцинация. Других очагов патологического накопления РФП не выявлено.

Заключение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ: на момент исследования получены данные о наличии умеренной метаболической активности РФП в указанных инфильтратах мягких тканей и в области указанных костей.

С учетом данных ОСТ, ОФЭКТ/КТ и магнитно-резонансной томографии результаты не противоречат диагнозу БЭЧ. Для морфологической верификации наиболее доступен участок в надлопаточной области слева.

Было принято решение о повторной госпитализации пациентки для проведения открытой биопсии левой надлопаточной области в целях гистологической верификации патологического процесса с учетом данных ПЭТ/КТ. Операция проведена 26.03.2019. Результаты гистологического исследования (от 02.04.2019) (рис. 1з–к): фрагменты фиброзной ткани с многочисленными скоплениями клеток со светлой пенистой цитоплазмой и мелким ядром. Заключение: морфологическая картина не противоречит БЭЧ. Результаты ИГХ-исследования (от 15.04.2019): в клетках инфильтрата обнаружена экспрессия виментина, CD68, CD163, фактора ХИПа и Ki-67 (в 2 % клеток). Не выявлена экспрессия S-100, CD1a, ЕМА, цитокератинов. Аналогичные изменения при повторном пересмотре обнаружены в материале из послеоперационного рубца молочной железы. Заключение: БЭЧ; инфильтрация опухолевыми гистиоцитами молочной железы.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей для определения мутации BRAF V600E. Для определения статуса экзона 15 гена BRAF был использован метод асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с анализом плавления ДНК с зондами TaqMan, который обеспечивает более чем 10-кратное повышение чувствительности мутационного сканирования «горячих» точек. В результате исследования определить статус экзона 15 гена BRAF не удалось. Одновременно этим методом был проведен анализ экзонов 2 и 3 гена NRAS и определен «дикий» тип. Можно предположить, что существуют изменения в нуклеотидной последовательности экзона 15 гена BRAF в местах отжига праймеров, из-за чего не происходило накопление продукта амплификации. Исследование будет продолжено с привлечением других методов.

Таким образом, у пациентки удалось исключить рецидив рака молочной железы и верифицировать редкое заболевание — БЭЧ. В дальнейшем больная была направлена на консультацию в НМИЦ гематологии, где при пересмотре готовых гистологических препаратов был подтвержден диагноз БЭЧ. Молекулярно-генетический анализ не проводился. С учетом отсутствия разработанных методов лечения данной формы гистиоцитоза пациентке были рекомендованы симптоматическая терапия и динамическое наблюдение у терапевта и онколога по месту жительства.

## Клинический случай 2

**Пациентка 2**, 25 лет, 19.02.2019 обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на зудящее язвенно-некротическое образование на коже латеральной поверхности средней трети правого плеча, уплотнение мягких



тканей (подкожный узел) на границе верхней и средней трети левого плеча, локальное повышение температуры над образованиями. Вредные привычки отрицает. Характер питания регулярный. Профилактический осмотр пациентка проходит регулярно. Опухолевые заболевания в семье отрицает.

Из анамнеза: считает себя больной с лета 2015 г., когда самостоятельно обнаружила уплотнение мягких тканей на латеральной поверхности в средней трети правого плеча. Постепенно образование стало увеличиваться в размере, появилось крупночешуйчатое шелушение, образование постепенно изъязвлялось. Пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства, был установлен диагноз: экзема. В связи с отсутствием эффекта от лечения и увеличением размера образования летом 2016 г. больная обратилась к онкологу. Произведен соскоб с образования. При цитологическом исследовании данных о наличии опухолевого поражения кожи не получено. Пациентка продолжила наблюдение у онколога и дерматолога по месту жительства. Получала местную терапию глюкокортикостероидными мазями без существенного эффекта. На фоне беременности осенью 2017 г. самостоятельно обнаружила аналогичное уплотнение в мягких тканях наружной поверхности левого плеча. Физиологические роды от 30.06.2018. Осенью 2018 г. пациентка обратилась к онкологу, была выполнена биопсия образования кожи правого плеча. Гистологическое заключение (от 17.12.2018): выставлен дифференциальный ряд — лимфома, псевдолимфома. При ИГХ-исследовании установлен диагноз Т-клеточной псевдолимфомы. Пациентка была направлена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При осмотре отмечается пастозность обоих голеностопных суставов. Периферические лимфатические узлы пальпаторно не определяются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот обычного размера, безболезненный. Печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, диурез в норме. На коже латеральной поверхности средней трети правого плеча язвенно-некротическое образование размером до 8,0 см в диаметре. В мягких тканях на границе верхней и средней трети левого плеча уплотнение размером до 3,0 см темно-фиолетового цвета. Аналогичное уплотнение в мягких тканях заднелатеральной поверхности левой поясничной области до 2,5 см в диаметре. Гематологом рекомендовано проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием.

Под ультразвуковым контролем 20.02.2019 пациентке выполнена кор-биопсия опухоли правого плеча. Результаты гистологического исследования (от 22.02.2019): в биоптате частица фиброзированной соединительной ткани и фрагменты фиброзно-жировой ткани с выраженным отеком и миксоматозом. Определяются воспалительные инфильтраты, состоящие из плазматических клеток и лимфоцитов. Васкулит мелких сосудов. В пределах исследованного материала элементов опухоли (в частно-

сти, лимфомы) не обнаружено. Заключение: воспалительный процесс.

В целях исключения опухолевой природы поражения кожи и мягких тканей 28.02.2019 больной была выполнена повторная кор-биопсия опухоли мягких тканей средней трети левого плеча. Результаты гистологического исследования (от 05.03.2019): кусочек фиброзной ткани с инфильтратом из мелких лимфоидных и плазматических клеток с наличием многоядерных клеток типа Тумона — ксантогранулематозный процесс (?). Заключение: воспалительный процесс.

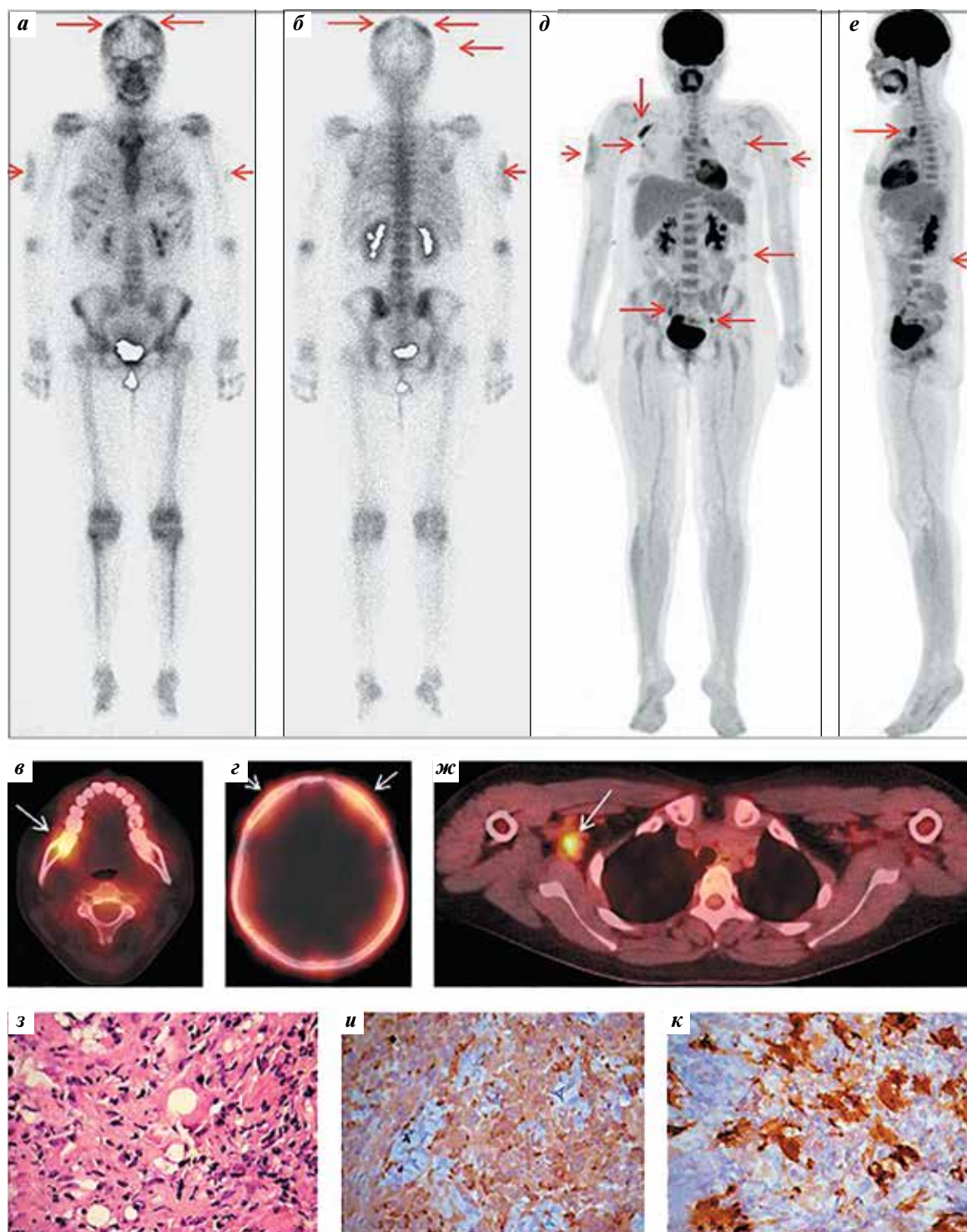
Пациентке 01.04.2019 было проведено ИГХ-исследование с использованием антител к CD3, CD20, CD4, CD8, CD68, lysozyme, CD163, Ki-67, GranzymeB, S-100, CD1a (рис. 2з—к). При реакции с CD68 положительны множественные гистиоциты с формированием гранулемоподобных скоплений, экспрессирующие lysozyme и CD163. Единичные клетки экспрессируют S-100. Полиморфноклеточный нодулоподобный инфильтрат содержит отдельные В-лимфоциты CD20<sup>+</sup> и преобладающие над В-клетками Т-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>, представленные различными субпопуляциями, при этом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты несколько преобладают над CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами; отдельные Т-лимфоциты экспрессируют GranzymeB. Проллиферативная активность при реакции с Ki-67 инфильтрата невысокая — около 3—5 %. Не выявлено экспрессии клетками инфильтрата CD1a. Заключение: морфоиммуногистохимическая картина соответствует заболеванию из группы гистиоцитарных и дендритоклеточных неоплазий — БЭЧ. В пределах исследованного материала данных о наличии лимфомы не обнаружено.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей. Для определения мутации в генах BRAF, NRAS, PIK3CA использовали метод асимметричной ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления (Rotor Gene 60000). Анализировали кодоны 597—601 экзона 15 гена BRAF; кодоны 12 и 13 экзона 2, кодон 61 экзона 3 гена NRAS; экзоны 9 и 20 гена PIK3CA. В результате проведенного исследования мутаций у пациентки не выявлено.

После установления диагноза БЭЧ пациентке дополнительно врачом-гематологом были назначены сканирование скелета и проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ всего тела для оценки распространенности процесса.

Результаты ОСГ (от 03.04.2019) (рис. 2а, б): на сканограммах явных очагов повышенного накопления РФП не выявлено. Определяется неравномерное повышенное распределение радиоиндикатора в костях свода черепа. В других отделах скелета характер распределения РФП соответствует возрасту. Заключение: однозначно интерпретировать результаты ОСГ затруднительно.

С учетом верифицированного диагноза БЭЧ и ассоциированной с ней повышенной частоты поражения длинных трубчатых костей принято решение о проведении дополнительного исследования в объеме ОФЭКТ/КТ головы (рис. 2в, г) и коленных суставов. Патологической



**Рис. 2.** Данные обследования пациентки 2. Остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: совмещенные аксиальные срезы головы на уровне альвеолярного отростка верхней челюсти (в) и костей свода черепа (г). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (МІР) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы грудной клетки. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией радиофармацевтического препарата. Фотографии микропрепаратов: з — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Экспрессия в гистиоцитах CD68; и — окрашивание пероксидазой,  $\times 400$ . Экспрессия в гистиоцитах CD163; к — окрашивание пероксидазой,  $\times 200$ . Объяснение в тексте

**Fig. 2.** Examination data of the second patient. Bone scan anterior (a) and posterior (б) projections. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography axial sections of the head at the level of the maxilla alveolar process (в) and the cranial vault bones (г). Combined positron emission tomography/computed tomography with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (д) and lateral (е) projections; ж — combined axial sections of the chest. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical. Photograph of microslides: з — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . CD68 expression in histiocytes; и — peroxidase staining,  $\times 400$ . CD163 expression in histiocytes; к — peroxidase staining,  $\times 200$ . Description in the text



костной перестройки по данным КТ не выявлено. В костях свода черепа отмечается неравномерное, умеренно-повышенное распределение радиоиндикатора. В альвеолярном отростке верхней челюсти справа в проекции 7-го зуба наблюдается очаговая гипераккумуляция радиоиндикатора — реактивные изменения (?). В правом носовом ходе отмечается утолщение слизистой оболочки с повышенным уровнем аккумуляции РФП. В других отделах скелета без видимых очаговых изменений, характер распределения остеотропного РФП соответствует возрасту. Заключение: результаты ОФЭКТ/КТ могут свидетельствовать о развитии начальных признаков остеометаболических нарушений в костях свода черепа, не сопровождающихся деструктивной перестройкой по данным КТ. Изменения в верхней челюсти и правом носовом ходе могут носить реактивный характер.

Пациентке 05.04.2019 проведена ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 2д—ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ (от макушки до стоп) определяется патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ:

- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и подкожной жировой клетчатке (ПЖК) задней поверхности плеча справа до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,70 и протяженностью до 9,7 см;
- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и ПЖК боковой поверхности средней трети плеча слева до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,52 и протяженностью до 2,6 см;
- диффузное в инфильтративном уплотнении кожи и ПЖК поясничной области слева на уровне  $\text{L}_{3-4}$  до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,36 и протяженностью до 3,4 см;
- в единичных подмышечных лимфатических узлах справа до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  5,54 размером до  $2,4 \times 1,2$  см;
- во множественных подключичных и субпекторальных лимфатических узлах справа с  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,15 размером до  $0,8 \times 0,5$  см;
- в единичных подмышечных лимфатических узлах слева до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  2,05 размером до  $1,5 \times 1,0$  см;
- в подключичных и субпекторальных лимфатических узлах слева с  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,41 размером до  $0,6 \times 0,5$  см;
- в общем подвздошном лимфатическом узле справа до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  2,13 размером  $1,1 \times 1,0$  см;
- в единичных наружных подвздошных лимфатических узлах слева, наиболее крупный кзади от сосудов до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  3,91 размером  $2,0 \times 1,1$  см. Справа наружные подвздошные лимфатические узлы не увеличены, без очагового накопления РФП (с  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,97);
- в верхних яремных лимфатических узлах с обеих сторон до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  2,18 размером  $1,2 \times 0,8$  см на фоне накопления РФП в ротоглотке до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  7,26 (вероятно, воспалительного генеза). Другие шейные лимфатические узлы не увеличены, без патологического накопления РФП.

Накопление РФП в нисходящем отделе аорты до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,26, в паренхиме правой доли печени  $\text{SUV}$  2,50. Других очагов патологического накопления РФП не выявлено. Заключение: на момент исследования получены

данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в указанных лимфатических узлах выше и ниже диафрагмы и с низкой метаболической активностью РФП в инфильтративных уплотнениях кожи и ПЖК.

### Клинический случай 3

**Пациентка 3**, 60 лет, 17.04.2019 обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на множественные новообразования кожи правого бедра.

Из анамнеза: в декабре 2018 г. заметила новообразования на коже правого бедра в виде отдельных узелков. В марте 2018 г. по месту жительства пациентке проведена биопсия узла кожи. Гистологическое заключение: дерматофиброма.

При осмотре: на коже правого бедра передней и задней поверхностей имеются множественные образования в виде узелков красно-синего цвета, выступающие над поверхностью кожи, размером от 0,3 до 1,0 см. Периферические лимфатические узлы, печень, селезенка пальпаторно не увеличены. Назначен пересмотр готовых гистологических препаратов.

Результат пересмотра (от 18.04.2019): в готовых микропрепаратах фрагменты кожи с инфильтративно растущим в пределах дермы скоплением крупных гистиоцитоидных клеток без атипии и митотической активности, с мелкими гнездовыми инфильтратами из лимфоцитов, без формирования зоны Гренца. Для уточнения диагноза необходимо проведение ИГХ-исследования.

Пациентке 08.05.2019 выполнено ИГХ-исследование с использованием антител S-100, CD68(PGM1), CD163, lysozyme, CD30, CD68(KP1), CD117, CD25, CD8, CD4, CD34, CD2, Ki-67 (рис. 3и). Крупные гистиоцитарные клетки экспрессируют S100, CD68(KP1), CD163, lysozyme, CD4 (слабая коэкспрессия+). При реакции с Ki-67 положительны менее 10 % опухолевых клеток. Не выявлено экспрессии клетками инфильтрата CD68 (PGM1), CD30, CD117, CD25, CD8 (Т-лимфоциты), CD34 (сосуды+), CD2 (реактивные мелкие Т-лимфоциты+). Заключение: морфоиммуногистохимическая картина более всего соответствует гистиоцитозу кожи — БЭЧ.

Дополнительно гистологический материал был передан в лабораторию молекулярно-генетической диагностики опухолей. Для определения мутации в генах BRAF, NRAS, PIK3CA использовали метод асимметричной ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления (Rotor Gene 60000). Анализировали кодоны 597—601 экзона 15 гена BRAF; кодоны 12 и 13 экзона 2, кодон 61 экзона 3 гена NRAS; экзоны 9 и 20 гена PIK3CA. В результате проведенного исследования мутаций у пациентки не выявлено.

Врачом-гематологом дополнительно были назначены сканирование скелета и проведение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ всего тела для оценки распространенности процесса.

Результаты ОСГ (от 25.05.2019) (рис. 3а, б): на сканogramмах очагов повышенного накопления РФП



не обнаружено. Характер распределения радиоиндикатора соответствует возрасту. Заключение: на момент исследования признаков очагового поражения скелета не выявлено.

Пациентке 31.05.2019 выполнена ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 3д–ж). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ (от макушки до стоп) определяются очаги патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ во множественных образованиях кожи правого бедра с  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  1,80–4,06 и размерами 0,2–1,0 см по длиннику. Щитовидная железа асимметрично увеличена за счет правой доли. С обеих сторон определяются узловые образования: слева гиподенсные до 0,5 см с кальцинатом 0,4 см, справа по заднему контуру узел размером 3,1 × 2,7 см, спускающийся загрудинно, с неравномерным интенсивным накоплением рентгенконтрастного препарата. Накопление РФП диффузное до  $\text{SUV}_{\text{макс}}$  2,31 в правой доле и 1,36 в левой. Очагового патологического накопления РФП в тиреоидной ткани не обнаружено. В других исследованных отделах патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП не выявлено. Заключение: получены данные о наличии активной патологической ткани в коже правого бедра. Узловой зоб без метаболической активности РФП, требуется консультация эндокринолога.

Дополнительно пациентке 07.06.2019 выполнена сцинтиграфия щитовидной железы с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в планарном (рис. 3в, г) и гибридном томографическом (рис. 3з) режимах. На сцинтиграммах получено изображение щитовидной железы, асимметричное, увеличенное за счет правой доли, с нечеткими контурами, расположенное в типичном месте. В правой доле в нижних отделах определяется очаг повышенного накопления РФП — «горячий» очаг. В левой доле в области нижнего полюса определяется дефект накопления РФП — «холодный» очаг. Заключение: сцинтиграфическая картина очагового изменения обеих долей щитовидной железы. В плане дообследования рекомендованы морфологическая верификация метаболически активного узла правой доли (аденома?), проведение анализа крови на гормоны щитовидной железы.

Врачом-гематологом 10.06.2019 больной было рекомендовано лечение по месту жительства по протоколу LCH-II (преднизолон, винбластин). Проведена консультация эндокринолога. При контрольном визите 12.08.2019 состояние пациентки в процессе противоопухолевой терапии по протоколу LCH-II. Курс проведен с 05.07.2019 по 09.08.2019 с положительным эффектом. Было рекомендовано продолжить лечение по той же схеме. Результаты анализа крови: уровни кальцитонина 8,54 нг/мл (норма 0–10 нг/мл), тиреотропного гормона 3,6 мМЕ/л (норма 0,17–4,05 мМЕ/л), тиреоглобулина 50,3 нг/мл (норма <70 нг/мл), антител к тиреоглобулину 18,0 МЕ/мл (норма <29,0 МЕ/мл), ракового эмбрионального антигена 1,51 нг/мл (норма <3 нг/мл), антител к тиреоидной пероксидазе 12,8 МЕ/мл (норма <12 МЕ/мл),

свободного T4 14,7 пкМоль/л (норма 11,5–23,0 пкМоль/л). Пациентке 07.08.2019 выполнена пункция щитовидной железы. Заключение: цитологическая картина пролиферирующего зоба.

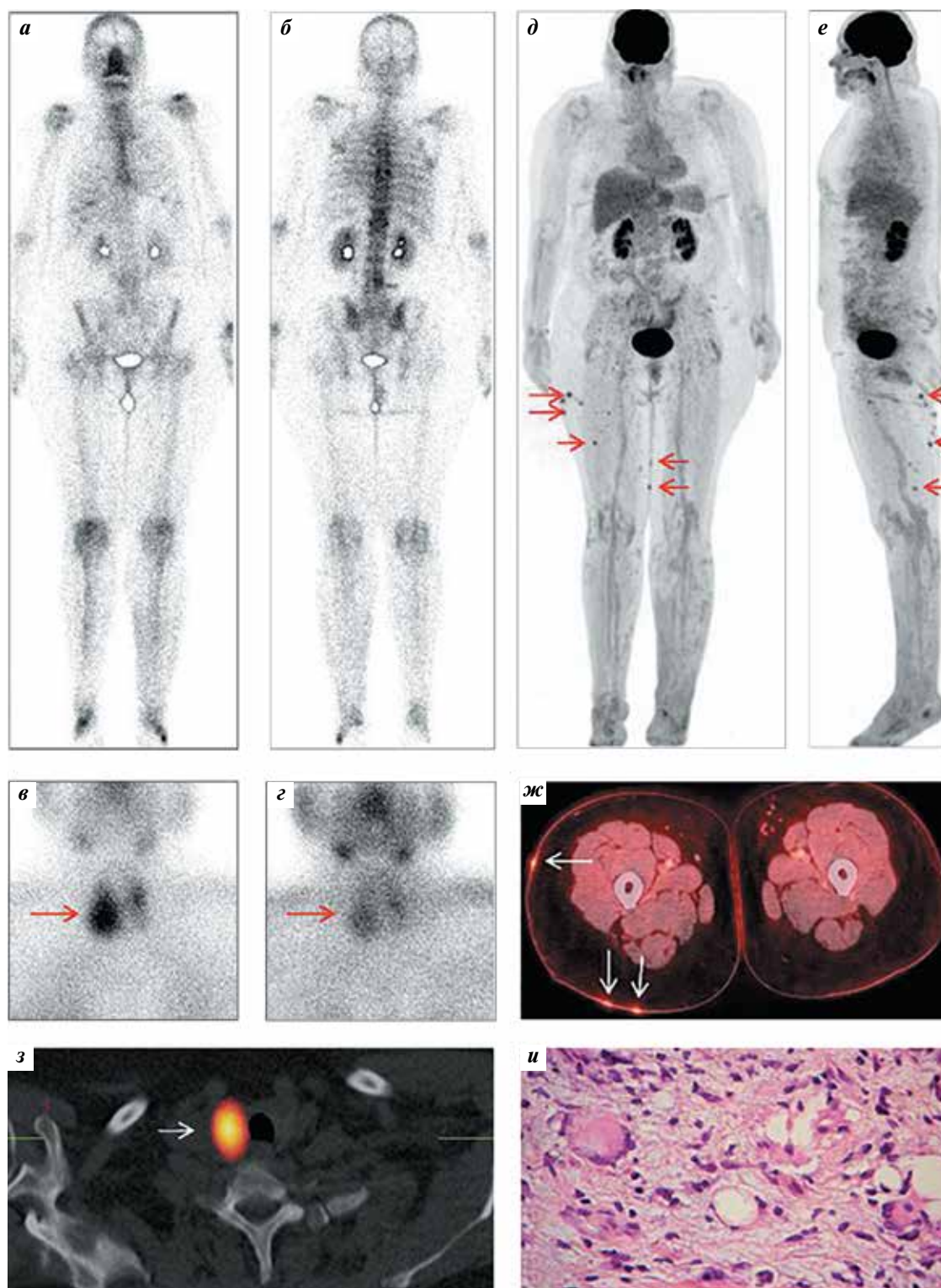
### Обсуждение

Болезнь Эрдгейма–Честера — чрезвычайно редкое заболевание неустановленной этиологии и, как правило, с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на редкость и пестроту клинических проявлений, есть определенные радиологические признаки, на основании которых можно заподозрить диагноз. Это специфическая сцинтиграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным КТ [11–13, 15, 19]. Из-за пестроты клинических проявлений заболевания радиологическая картина может сильно варьировать.

Мы продемонстрировали случаи 3 пациенток с БЭЧ, у которых и клиническая картина, и радиологические находки существенно отличались. У пациентки 1 преобладающими признаками заболевания было поражение костей. Поражение мягких тканей (инфильтраты по ходу мышц) было невыраженным, что обуславливало длительное, относительно благоприятное течение заболевания. У пациентки 2 обнаружены многочисленные поражения лимфатических узлов и ПЖК. Подозрение на поражение костей черепа по данным ОСГ не подтверждено результатами ПЭТ/КТ. Данные ОСГ могут свидетельствовать о начальных этапах нарушения минерального обмена в костях и требуют динамического наблюдения. У пациентки 3 болезнь оказалась локализованной формы с поражением кожи правого бедра.

Таким образом, из классических радиологических признаков БЭЧ у 3 пациенток мы наблюдали лишь специфическую картину поражения костей у пациентки 1. Поражения внутренних органов ни у кого не наблюдалось, что в совокупности с отрицательными результатами на мутации (за исключением пациентки 1, у которой не проведен анализ на мутации в генах *BRAF* и *PIK3CA*) позволяет предположить относительно благоприятное течение заболевания. Наблюдение за пациентками будет продолжено.

Следует подчеркнуть важную роль ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности патологического процесса, благодаря которой была дополнительно уточнена стадия заболевания у 2 пациенток. У пациентки 1 были обнаружены инфильтраты по ходу мышц, и у нее же ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ успешно использована для навигации при биопсии. У пациентки 2 были дополнительно обнаружены многочисленные пораженные лимфатические узлы. У пациентки 3 ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволила выявить инциденталому щитовидной железы. Во всех случаях ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выполнялась как дополнительная процедура после прохождения стандартных диагностических манипуляций (ультразвуковое исследование, рентгенография, ОСГ).



**Рис. 3.** Данные обследования пациентки 3. Остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях. Прицельные скиттиграммы шеи с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в передней проекции через 15 мин (в) и 3 ч (г) после введения радиофармацевтического препарата (РФП). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой: проекции максимальной интенсивности (MIP) в передней (д) и боковой (е) проекциях; ж — совмещенные аксиальные срезы бедер; з — совмещенные аксиальные срезы однофотонной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией шеи с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом через 20 мин после введения РФП. Стрелками указаны области с гипераккумуляцией РФП; и — фотография микропрепаратов, окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Описание в тексте

**Fig. 3.** Examination data of the third patient. Bone scan anterior (a) and posterior (б) projections. Front scintigrams of the neck with  $^{99m}\text{Tc}$ -technetrit 15 min (в) and 3 hours (г) after radiopharmaceutical injection. Combined positron emission tomography/computed tomography with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose: maximum intensity projection (MIP) front (д) and lateral (е) projections; ж — combined axial sections of the hips; з — combined axial sections of single-photon emission computed tomography/neck computed tomography with  $^{99m}\text{Tc}$ -technetrit 20 min after radiopharmaceutical injection. Arrows indicate areas with hyperaccumulation of the radiopharmaceutical; и — photograph of microslides, staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . Description in the text

**Заключение**

Из-за незнания патологии многим пациентам диагнозы БЭЧ часто ставятся неправильно и с опозданием [9, 20]. По данным литературы, возрастающая настороженность клиницистов и совершенствование методов диагностики в последнее время приводят к увеличению вновь выявленных случаев БЭЧ [8, 20]. Мы полагаем, что методы ядерной медицины, такие как ПЭТ/КТ

и ОФЭКТ/КТ, возможно широко применять в диагностике БЭЧ для оценки распространенности патологического процесса. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ также можно активно применять для оценки эффективности лечения, поскольку глюкоза активно накапливается гистиоцитами [17, 18]. Для оценки вовлечения костей ОФЭКТ с остеотропными РФП обладает преимуществом над глюкозой, поскольку отражает минеральный обмен [17].

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Tran T.A., Fabre M., Pariente D. et al. Erdheim–Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):782–6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b76827.
- Vallonthaiel A.G., Mridha A.R., Gamanagatti S. et al. Unusual presentation of Erdheim–Chester disease in a child with acute lymphoblastic leukemia. *World J Radiol* 2016;8(8):757–63. DOI: 10.4329/wjrv.8.i8.757.
- Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer 2017. P. 586.
- Emile J.F., Charlotte F., Amoura Z., Haroche J. BRAF mutations in Erdheim–Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31(3):398. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9676.
- Emile J.F., Diamond E.L., Hélias-Rodziewicz Z. et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2014;124(19):3016–9. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570937.
- Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Pentsova E. et al. Detection of an NRAS mutation in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2013;122(6):1089–91. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482984.
- Chester W. Uber Lipoid granulomatose. *Virchows Arch (Pathol Anat Phys)* 1930;279:561–602.
- <http://erdheim-chester.org>.
- Haroche J., Arnaud L., Amoura Z. Erdheim–Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(1):53–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834d861d.
- <http://www.histio.org>.
- Dion E., Graef C., Miquel A. et al. Bone involvement in Erdheim–Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006;238(2):632–9. DOI: 10.1148/radiol.2382041525.
- Scolaro J.C., Peiris A.N. The Hairy Kidney of Erdheim–Chester Disease. *Mayo Clin Proc* 2018;93(5):671. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.003.
- Kraniotis P., Daoussis D. Periaortitis, hairy kidneys and bone lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(12):2118. DOI: 10.1093/rheumatology/kew331.
- Lee H.J., Lee K.Y., Shin D.Y. et al. A Case of Erdheim–Chester disease with asymptomatic renal involvement. *Cancer Res Treat* 2012;44(2):146–50. DOI: 10.4143/crt.2012.44.2.146.
- Serratrice J., Granel B., De Roux C. et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim–Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27(6):1550–3.
- Ambrosini V., Savelli F., Merli E. et al. F-18 FDG PET/CT detects muscle involvement in Erdheim–Chester disease. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):196–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31823e9d54.
- Martineau P., Pelletier-Galarneau M., Zeng W. The imaging findings of Erdheim–Chester disease: a multimodality approach to diagnosis and staging. *World J Nucl Med* 2017;16(1):71–4. DOI: 10.4103/1450-1147.181149.
- Sabino D., do Vale R.H.B., Duarte P.S. et al. Complementary findings on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT in a patient with Erdheim–Chester disease. *Radiol Bras* 2017;50(3):202–3. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
- Nicolazzi M.A., Carnicelli A., Fuorlo M. et al. Cardiovascular involvement in Erdheim–Chester disease: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1365. DOI: 10.1097/MD.0000000000001365.
- Cives M., Simone V., Rizzo F.M. et al. Erdheim–Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(1):1–11. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.004.

**Вклад авторов**

А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, проведение ОСГ и ОФЭКТ/КТ, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 А.Д. Рыжков: консультации радионуклидных исследований, редактирование текста статьи;  
 А.А. Оджарова: проведение и анализ данных ПЭТ/КТ;  
 Я.А. Щипахина: проведение рентгенографии, МРТ, консультация ОФЭКТ/КТ;  
 Е.Е. Станякина: исследование крови на гормоны;  
 А.А. Мартинович: проведение ПЭТ/КТ;  
 К.Д. Ильяев: пункционная биопсия;  
 А.М. Строганова, С.Л. Дранко: молекулярно-генетическая диагностика;  
 О.П. Близиных: проведение гистологического исследования, ИГХ-исследования, консультаций;  
 А.В. Кузин: консультации ревматолога;  
 П.А. Зейналова, А.А. Семенова: получение данных для анализа;  
 М.Б. Долгушин: научный руководитель, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

A.S. Krylov: study designed development, carried out bone scan and SPECT/CT, data analysis, literature review, article writing;  
 A.D. Ryzhkov: consulting radionuclide studies, article editing;  
 A.A. Odzharova: carried out PET/CT;  
 Ya.A. Shchipakhina: carried out X-Ray, MRI, consulting SPECT/CT;  
 E.E. Stanyakina: hormone blood test;



A.A. Martinovich: carried out PET/CT;  
K.D. Ilkaev: biopsy;  
A.M. Stroganova, S.L. Dranko: molecular genetic testing;  
O.P. Bliznyukov: histology, immunohistological analysis, consultations;  
A.V. Kuzin: rheumatologist consultations;  
P.A. Zeinalova, A.A. Semenova: data collection;  
M.B. Dolgushin: research advisor, article editing, literature review.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

A.C. Крылов/A.S. Krylov: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>  
A.D. Рыжков/A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>  
A.A. Оджарова/A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>  
Я.А. Щипахина/Ya.A. Shchipakhina: <http://orcid.org/0000-0003-2571-3894>  
Е.Е. Станякина/E.E. Stanyakina: <http://orcid.org/0000-0002-0949-0320>  
А.А. Мартинович/A.A. Martinovich: <http://orcid.org/0000-0002-6891-9836>  
К.Д. Ильяев/K.D. Ilkaev: <http://orcid.org/0000-0002-6225-663X>  
А.М. Строганова/A.M. Stroganova: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>  
С.Л. Дранко/S.L. Dranko: <http://orcid.org/0000-0003-3315-0817>  
А.В. Кузин/A.V. Kuzin: <http://orcid.org/0000-0002-1262-932X>  
П.А. Зейналова/P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
А.А. Семенова/A.A. Semenova: <http://orcid.org/0000-0001-5910-5892>  
М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.