

Болезнь Эрдегейма–Честера

Обзор литературы и клинический случай

А.С. Крылов, М.Б. Долгушин, А.Д. Рыжков, А.А. Оджарова, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, О.П. Близиных, С.М. Каспшик, А.А. Мартинович, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, П.А. Зейналова, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Болезнь Эрдегейма–Честера (БЭЧ) — редкое и часто игнорируемое врачами заболевание, как правило, с неблагоприятным прогнозом. Первые 2 случая БЭЧ были описаны австрийским патологом Якобом Эрдегеймом (Jakob Erdheim) и его учеником Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. Этиология и частота заболевания неизвестны. Хроническое неконтролируемое воспаление является основным компонентом заболевания. Болезнь чаще проявляется в среднем возрасте и встречается преимущественно у мужчин. Эффективной схемы терапии не разработано. Экспериментальные схемы лечения позволяют в некоторых случаях контролировать заболевание. 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 мутации гена BRAF. На сегодняшний день организован 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. Окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и гигантских клеток Тутона. При иммуногистохимическом анализе клетки положительно окрашиваются на CD68 и XIIIa. Существуют радиологические признаки, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Это специфическая, почти патогномоничная сцинтиграфическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным компьютерной томографии.

В статье продемонстрирован клинический случай пациентки с впервые выявленной БЭЧ с поражением костей и соединительной ткани, с дебютом заболевания более 10 лет назад. Для постановки окончательного диагноза потребовалось 4 мес. Выполнен широкий перечень диагностических процедур, проведены 3 биопсии.

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

Для цитирования: Крылов А.С., Долгушин М.Б., Рыжков А.Д. и др. Болезнь Эрдегейма–Честера. Обзор литературы и клинический случай. Онкогематология 2020;15(2):61–75.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75



Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case

A.S. Krylov, M.B. Dolgushin, A.D. Ryzhkov, A.A. Odzharova, Ya.A. Shchipakhina, E.A. Sushentsov, O.P. Bliznyukov, S.M. Kaspshik, A.A. Martinovich, A.M. Stroganova, S.L. Dranko, P.A. Zeynalova, T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare and frequently neglected disease, usually with a poor prognosis. The first two cases of ECD were reported by Austrian pathologist: Jakob Erdheim and his apprentice student William Chester in 1930. The etiology and disease incidence are unknown. One of the main components of this disorder is a chronic uncontrollable inflammation. Clinical manifestations of the disease can be very different. ECD affects predominantly adults, usually male population. There is no effective treatment developed yet. 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. 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. The final diagnosis is made on the basis of histological finding such as infiltration with foamy histiocytes, signs of inflammation and Touton giant cells. Immunohistological analysis is usually CD68 and XIIIa positive. There are radiological finding indicating a possible association with the disease. There is this specific, almost pathognomonic scintigraphic picture of the skeleton, “coated” aorta, “hairy kidney” patterns on computer tomography.

We demonstrate a clinical case of a patient with a newly diagnosed ECD with bone and connective tissue involvement, with manifestation of this disease more than 10 years ago. It took four months to make the final diagnosis. There were three biopsies and a wide range of other diagnostic procedures.

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

For citation: Krylov A.S., Dolgushin M.B., Ryzhkov A.D. et al. Erdheim–Chester disease. Literature review and clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):61–75. (In Russ.).

Введение

Гистиоциты представляют собой мононуклеарные фагоциты, включая макрофаги и дендритные клетки, которые находятся в тканях. Гистиоцитозы — разнообразная группа заболеваний, вызванных чрезмерной пролиферацией гистиоцитов, которые могут привести к поражению органов и даже к образованию опухолей [1]. Современная классификация гистиоцитозов включает 5 групп (L, С, R, М, Н), сформированных на основе клинических, рентгенографических, патологических, фенотипических и молекулярно-генетических особенностей [2]. В настоящее время болезнь Эрджейма—Честера (БЭЧ), лангергансоклеточные гистиоцитозы (ЛКГ) и ювенильная ксантогранулема отнесены к одной группе L (Langerhans group). При БЭЧ патологические гистиоциты начинают накапливаться в разных органах и тканях, что со временем приводит к появлению различных симптомов, включая полиорганную недостаточность. Хроническое неконтролируемое воспаление — основной компонент заболевания. Считается, что воспаление — результат иммунного ответа организма на неизученный процесс заболевания и оно не является его основной причиной. В более ранних исследованиях были обнаружены различные цитокины в очагах БЭЧ, предположительно оказывающие регуляторное влияние на пролиферацию гистиоцитов. L. Arnaud и соавт. у 37 пациентов с БЭЧ проанализировали количество различных цитокинов в сыворотке крови и изучили влияние интерферона α (ИФН- α) на него. Была предпринята попытка с помощью анализа многопараметрических данных разработать новые гипотезы и определить новые пути лечения. Интересно, что изученные профили 23 цитокинов оказались особенно стабильны на индивидуальном уровне, что позволяет их использовать для контроля лечения конкретного пациента. Данные подчеркивают существование системного иммунного нарушения при БЭЧ, что может послужить основой для дальнейшего изучения причины развития и лечения этого заболевания [3].

Болезнь Эрджейма—Честера чаще всего проявляется в среднем возрасте (медиана — 53 года), у детей заболевание развивается крайне редко [4, 5]. Частота встречаемости заболевания неизвестна. 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 дифференцирована от других заболеваний, входящих в семейство ювенильной ксантогранулемы [6]. Более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* в пора-

женных тканях и циркулирующих моноцитах, которая вызывает замену глутаминовой кислоты на валин в позиции 600 белка *BRAF* V600E [7]. *BRAF* представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, включенную в сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK), посредством которой осуществляется регуляция пролиферации клеток [8]. Реже встречаются другие мутации, такие как *PIK3CA* и *NRAS*, при которых центральную роль играет активация пути RAS-RAF-MEK-ERK посредством передачи сигналов RAS-PI3K-AKT [9, 10].

Первые 2 случая БЭЧ были описаны австрийским патологом Якобом Эрджеймом (Jakob Erdheim) и его американским учеником Вильямом Честером (William Chester) в 1930 г. [11]. В 1972 г. Р. Яффе (Ronald Jaffe) сообщил о 3-м случае заболевания и дал ему название «болезнь Эрджейма—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 [12]. В настоящее время в мире зарегистрирован 571 пациент с БЭЧ, находящийся 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.

Клиническая картина и диагностика

Поскольку БЭЧ встречается крайне редко, а клинические проявления могут иметь широкий спектр, на практике ее трудно диагностировать. Могут пройти месяцы и даже годы после появления первых симптомов заболевания до его верификации. Диагноз БЭЧ ставится по результатам гистологического исследования, основной характеристикой которого является наличие пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и так называемых гигантских клеток типа Тугона. В отличие от ЛКГ, клетки при БЭЧ не имеют гранул Бирбека и не окрашиваются положительно на CD1a. Клетки опухолевого субстрата положительны в реакции с CD68, CD163 и фактором XIIIa. Некоторые гистиоциты при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании экспрессируют S-100 [3, 13]. Окончательный диагноз обычно основывается на 3 составляющих: клинические симптомы, результаты биопсии и радионуклидного сканирования скелета. Данные остеосцинтиграфии (ОСГ) являются почти патогномоничными, поскольку болезнь преимущественно поражает длинные трубчатые кости нижних и верхних конечностей

(около 90 % всех описанных наблюдений). Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза БЭЧ на основании данных ОСГ при невозможности получить гистологическое подтверждение [14]. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате процесса выраженного симметричного билатерального остеосклероза надкостницы [15].

Может встречаться поражение орбит (чаще двустороннее с развитием экзофтальма и ксантелазм), почек, кожи, головного мозга (в том числе гипофиза, что часто ассоциировано с развитием несахарного диабета примерно у 30 % пациентов), легких, сердца. Вовлечение в опухолевый процесс центральной нервной системы (ЦНС) проявляется широким спектром симптомов: от психических, когнитивных до пирамидных и мозжечковых. БЭЧ иногда ошибочно принимают за ЛКГ. При поражении почек часто отмечается скопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, наблюдаемую при компьютерной томографии (КТ), — так называемая «волосатая» почка (“hairy” kidney) [16–18]. Изменения в общем анализе мочи могут не выявляться.

Еще один патогномичный рентгенологический признак БЭЧ — поражение аорты. Когда в ее стенках начинают накапливаться комплексы гистиоцитов, она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для БЭЧ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. введен термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [19]. Сообщения в литературе о данном феномене не являются редкостью [17, 20, 21].

Поражения ЦНС ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и встречаются у трети пациентов с БЭЧ. Чаще у этих пациентов наблюдаются когнитивные нарушения без поражения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). E. L. Diamond и соавт. описывают изменения толщины коры у 11 пациентов без структурных изменений по результатам МРТ. По сравнению с контрольной группой соответствующего возраста у пациентов с БЭЧ наблюдается диффузное, бигемисферное уменьшение толщины коры и подкоркового серого вещества. Эти данные являются первыми, подтверждающими наличие неврологических расстройств у пациентов с БЭЧ без непосредственной инфильтрации ЦНС гистиоцитами [21, 22]. Неврологические расстройства, встречаемые при БЭЧ, не обладают специфическими чертами и могут наблюдаться при других заболеваниях [23]. При поражении перiorбитальной клетчатки у пациентов часто отмечают экзофтальм и иногда нарушение зрения (снижение остроты и диплопия) [24]. Наряду с поражением ЦНС

неблагоприятный прогноз имеют пациенты с вовлечением сердца [24].

В некоторых случаях проявления БЭЧ могут принимать причудливые формы и имитировать опухолевый процесс и другие заболевания. K. Lee и соавт. описывают изолированное поражение переднего средостения в виде солидной опухоли без признаков поражения других органов и систем [25]. Описан редкий случай хилезного асцита (скопление лимфы в брюшной полости) у пациентки с БЭЧ [26]. Поражение печени при БЭЧ наблюдается редко. Сообщается о случае с диагностированным изолированным поражением печени у пациентки 56 лет с неблагоприятным исходом заболевания [27]. Есть сообщение об изолированном поражении мышц [28].

Симптомы и течение заболевания в основном зависят от вовлечения в процесс органов риска: головного мозга, сердца, почек, печени, аорты. Поражение костей часто протекает длительно бессимптомно. Однако есть статьи, описывающие бессимптомных пациентов не только с поражением костей, но и аорты, почек [17]. Большинство симптомов, встречающихся у этих пациентов, не являются патогномичными признаками БЭЧ и часто наблюдаются у пациентов терапевтического профиля. Некоторые наиболее распространенные симптомы:

- боль в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей;
- потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость, боли в мышцах и суставах, недомогание, гриппоподобные симптомы;
- жажда и полиурия, ассоциированные с несахарным диабетом;
- атаксия, дизартрия, нистагм;
- боли в пояснице или животе, связанные с поражением почек и/или забрюшинным фиброзом;
- экзофтальм;
- подкожные образования (ксантомы), сыпь;
- одышка;
- повышенная восприимчивость к инфекциям.

Пациент может иметь различное сочетание выше указанных симптомов, что часто делает БЭЧ трудно диагностируемой.

В диагностике БЭЧ немаловажная роль отводится ядерной медицине — позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ОСГ [28, 29]. Работ, раскрывающих роль и возможности радионуклидной диагностики БЭЧ, мало. Сцинтиграфическая картина специфична для данного заболевания, так как не наблюдается при других патологиях. Представляет интерес работа D. Sabino и соавт. по сравнению возможностей ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -NaF у пациента с БЭЧ. Авторы полагают, что исследование с глюкозой лучше использовать для оценки эффективности терапии и навигации для биопсии, а с фторидом — для оценки поражения костей [30].

Более чем у половины пациентов с БЭЧ в биоптатах пораженных тканей находят мутацию гена *BRAF* V600E. Оказалось, что у носителей этой мутации повышен риск поражения критических органов. Большое проспективное исследование, проведенное М. Nikranch и соавт. в 2018 г., включившее 61 пациента с БЭЧ, в котором сопоставлялись диагностические находки по данным КТ и МРТ, подтвердило, что наличие мутации было ассоциировано с повышением риска поражения почек, мочеточников, артериальных сосудов брюшной полости [31] и коронарных артерий [32].

Поскольку БЭЧ является редким заболеванием, крупных рандомизированных исследований до настоящего времени не проводилось. Также не существует определенной схемы терапии, которая получила бы широкое признание. В настоящее время активно изучаются и применяются таргетные препараты для лечения БЭЧ (вемурафениб, дабрафениб).

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. У пациентов с поражением только костей болезнь может быть не диагностирована в течение нескольких лет, в то время как при поражении ЦНС, сердца, почек и других внутренних органов может закончиться трагически в течение короткого времени. После постановки диагноза БЭЧ важно установить истинную распространенность заболевания. Поскольку болезнь может поражать любой орган или систему, диагностика будет зависеть от конкретного клинического случая. Алгоритм обследования должен быть индивидуальным.

Лечение

На сегодняшний день не существует универсального эффективного лекарства от БЭЧ. Лучшие методы терапии, доступные сегодня, позволяют контролировать и иногда снижать риск прогрессирования заболевания. Ранние попытки лечения БЭЧ включали применение стероидов, цитотоксических препаратов, лучевую терапию и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, однако клиническая эффективность этих методов зачастую была несостоятельной [33, 34]. Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о том, что при прекращении лечения заболевание может быстро прогрессировать [1].

Иммунотерапия

Интерферон — белок, который организм вырабатывает, помогая бороться с чужеродным агентом, таким как вирус. Применение ИФН- α , как правило, относится к 1-й линии терапии БЭЧ. Первая работа, в которой сообщается об эффективности этого вида лечения, датируется 2005 г. [35]. Лечение обычно осуществляется в течение длительного времени и может проводиться амбулаторно. Представляют научный интерес 2 большие работы по изучению эффективности монотерапии ИФН- α . В 1-й работе описан опыт лечения 8 пациентов с мультисистемной формой БЭЧ. Эффек-

тивность терапии ИФН- α у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы была неоднозначной. Лечение привело к частичному регрессированию симптомов «обложенной» аорты у одних пациентов и к прогрессированию в виде нарастания сердечно-сосудистой недостаточности у других. Два пациента умерли в процессе лечения [36]. Во 2-й работе проанализированы 53 случая в период с 1981 по 2010 г., из них 46 пациентов получали ИФН- α . Было показано что терапия существенно снижает риск смерти у этой группы пациентов с неблагоприятным прогнозом [37].

После открытия сети хемокинов/цитокинов, участвующих в развитии БЭЧ, многообещающие результаты были продемонстрированы при применении биологически активных веществ — ингибиторов интерлейкинов [38, 39]. Анакинра — рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина 1, используется для уменьшения симптомов и замедления прогрессирования структурных повреждений при ревматоидном артрите от умеренной до тяжелой степени. Терапия анакинрой может снизить способность иммунной системы бороться с инфекциями. Интересен опыт клиники Майо (Рочестер, США), представившей нерандомизированное ретроспективное исследование лечения анакинрой, инфликсимабом и этанерцептом 63 пациентов с БЭЧ с 1998 г. На данный момент это исследование — одно из крупнейших в мире. Авторы подчеркивают, что из-за редкости заболевания современные проспективные исследования провести затруднительно. Из 3 изучаемых терапевтических препаратов только анакинра продемонстрировала клиническую эффективность. Анакинра может рассматриваться как вариант лечения у пациентов, которые не являются кандидатами на иную таргетную или химиотерапию, а также терапию ИФН- α и в случаях без поражения ЦНС [40]. В другой работе отмечается выраженный положительный эффект лечения анакинрой пациента с БЭЧ с крайне тяжелым перикардитом, тампонадой сердца и сердечной недостаточностью. Через 2 дня после начала терапии наблюдалось клиническое улучшение: резкое уменьшение маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уменьшение выпота в перикард [41]. Также сообщается о 2 случаях успешной терапии анакинрой пациентов с поражением головного мозга [42].

Еще один препарат — тоцилизумаб (актемра), рекомбинантное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6, — одобрен для лечения ревматоидного артрита средней и тяжелой степеней. Тоцилизумаб может быть эффективным только при некоторых локализациях пораженных органов и систем и, по-видимому, оказывает слабый терапевтический эффект у пациентов с поражением ЦНС. Несмотря на то что нет опубликованных работ по этому виду лечения, есть сообщения о том, что пациенты испытывали облегчение костного болевого синдрома при лечении тоцилизумабом [12].

Таргетная терапия. *BRAF*-ингибиторы (вемурафениб и дабрафениб)

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило вемурафениб для таргетной терапии пациентов с БЭЧ с подтвержденной мутацией гена *BRAF* V600E. Одобрение было получено на основе данных, собранных во время успешного клинического исследования в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна—Кеттеринга в Нью-Йорке. В настоящее время это единственный одобренный FDA препарат для лечения БЭЧ. Немногим более половины пациентов с БЭЧ имеют мутацию гена *BRAF* V600E, что позволяет использовать ингибиторы *BRAF* для лечения БЭЧ в случае обнаружения этой мутации [43]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с БЭЧ должны проходить тестирование на мутацию гена *BRAF* с использованием сверхчувствительных диагностических систем, поскольку имеет место высокий процент ложных результатов. Отмечается, что резистентность к вемурафенибу при БЭЧ не развивается, как это наблюдается при лечении некоторых других форм рака. Результаты исследований показывают, что пациентам, возможно, необходимо придерживаться этого вида лечения в течение неопределенного периода времени [44].

В настоящее время начали изучать влияние лечения дабрафенибом и траметинибом у пациентов с БЭЧ с мутацией гена *BRAF*. Недавнее исследование дало основу предполагать, что у пациентов с отсутствием мутации гена *BRAF* могут встречаться другие мутации, которые также позволяют проводить таргетное лечение [9].

По мере поступления данных при продолжительной терапии вемурафенибом обнаружен побочный эффект — системный васкулит, который может представлять опасность для жизни пациента [45]. Опыт использования дабрафениба при БЭЧ показал, что препарат обладает меньшей токсичностью по сравнению с вемурафенибом, хотя зарегистрированы случаи непереносимости и токсичности, вызванные его приемом. Сообщается о лечении 11 пациентов с БЭЧ в режиме монотерапии дабрафенибом. Двум пациентам пришлось прервать терапию по причине лихорадки и одному — снизить дозу препарата из-за повышенной утомляемости [46]. Самое крупное нерандомизированное исследование включает 165 пациентов с БЭЧ, зарегистрированных в период с 1995 по 2016 г. У 133 (81 %) больных была обнаружена мутация гена *BRAF*. Все пациенты получали терапию вемурафенибом, дабрафенибом и/или кобиметинибом. Оценка эффективности лечения осуществлялась по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ через 6 мес с применением критериев PERCIST 1.0: полный ответ (отсутствие всех метаболически активных образований), частичный ответ (снижение более чем на 30 % максимального значения стандартного накопления (standardized uptake value, SUV) РФП между наиболее активными образования-

ми до и после лечения), стабилизация (без изменений), прогрессирование заболевания (увеличение более чем на 30 % максимального SUV или появление новых очагов). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что применение ингибиторов гена *BRAF* при лечении БЭЧ имеет клинически значимое преимущество перед другими видами терапии, несмотря на то что заболевание является редким [47].

Некоторые из новейших исследований в области лечения БЭЧ предполагают использование ингибиторов киназы 1 и 2 (MEK1, MEK2). Белки MEK являются важными компонентами сигнального пути внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK). При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена *BRAF*, что, в свою очередь, активирует MEK и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует активацию MEK, вызванную геном *BRAF*, и ингибирует активность MEK-киназ [47]. В некоторых случаях лечение применяют отдельно, а иногда совместно с ингибиторами *BRAF*.

Другой таргетный препарат иматиниб мезилат (гливек) является первым одобренным лекарственным препаратом, который напрямую оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий. Используется при лечении хронического миелолейкоза и неоперабельных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST). В литературе есть лишь несколько упоминаний о применении иматиниба мезилата у небольшого числа больных БЭЧ с неоднозначными результатами [48, 49].

Описан успешный опыт применения инфликсимаба (моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к фактору некроза опухоли α) при лечении 2 пациентов с БЭЧ с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью [50].

Химиотерапия (метотрексат, кладрибин)

Метотрексат — цитостатик из группы антиметаболитов — обычно используется для лечения злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Есть сообщения об успешном лечении пациентов с БЭЧ метотрексатом как в высоких дозах при быстром прогрессировании заболевания, так и в поддерживающих низких дозах [51]. В некоторых случаях этот препарат применяют в виде монотерапии. G. Goyal и соавт. сообщили о 13 пациентах, получавших метотрексат, который имел низкую клиническую эффективность. Тем не менее у 2 пациентов с поражением орбит была достигнута стабилизация заболевания и они продолжили находиться в фазе ремиссии в течение 2 и 13 лет соответственно [52].

Специфическим химиотерапевтическим препаратом, который показал хорошие результаты лечения некоторых пациентов с БЭЧ, является кладрибин. Цитокиновый профиль при БЭЧ предполагает патогенетическую

эффективность применения кладрибина (аналога пурина), но и одновременную токсичность, в связи с чем большинство специалистов воздерживаются от проведения более 2–4 курсов лечения [1, 53].

Хирургическое лечение

Если в результате прогрессирования БЭЧ образуются крупные опухолевые массы или существует угроза жизни пациенту, лечащий врач может прибегнуть к циторедуктивной операции. Это делается, как правило, для улучшения качества жизни пациента [54].

Лучевая терапия

Сообщается об ограниченном применении дистанционной лучевой терапии у пациентов с БЭЧ, как правило, для облегчения костного болевого синдрома. Часто эффективность такого лечения трудно оценить и болезнь может неуклонно прогрессировать [51]. Нам не удалось найти ни одной статьи о применении системной радионуклидной терапии костного болевого синдрома при БЭЧ.

Терапия бисфосфонатами

В единственной работе (1 клинический случай) описана успешная терапия бисфосфонатами у пациента с БЭЧ с поражением костей и выраженным болевым синдромом [55].

Важно отметить, что у части пациентов с БЭЧ качество жизни сохраняется на высоком уровне в течение десятилетий, а в связи с тем, что заболевание встречается крайне редко и публикаций мало, эта информация может быть недоступной для медицинского сообщества и пациентов. В российском научном сегменте нам удалось найти лишь 4 статьи, описывающие клинические случаи пациентов с БЭЧ [54, 56–58].

Настоящая работа направлена в первую очередь на популяризацию проблемы диагностики и лечения БЭЧ, которая из-за чрезвычайной редкости остается неизвестной для представителей медицинского сообщества. Для некоторых пациентов проходят годы от момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза.

Ниже мы приводим данные пациентки с БЭЧ, проходившей обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с подозрением на рецидив рака молочной железы. Правильно установить диагноз удалось лишь спустя 4 мес, прибегнув к полному арсеналу лабораторно-инструментальных диагностических манипуляций. Как удалось выяснить в ходе сбора анамнеза, дебют заболевания был зафиксирован более 10 лет назад. При тщательном всестороннем обследовании не удалось обнаружить поражения внутренних органов, что было гарантией относительно благоприятного течения заболевания длительное время. Интересно, что пациентка неоднократно обращалась к разным специалистам со схожими жалобами, но ни разу не было заподозрено развитие серьезной патологии.

Клинический случай

Пациентка обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом рака правой молочной железы. В 2009–2010 гг. больная получила комбинированную терапию по поводу рака правой молочной железы по месту жительства. Результаты ИГХ-исследования: ER0, PR0, HER2/neu++, флуоресцентная гибридизация *in situ* не выполнена. Больная получила 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид 100 мг/м²/сут внутрь с 1-х по 14-е сутки; доксорубицин (адриамицин) 30 мг/м²/сут внутривенно в 1-е и 8-е сутки; фторурацил 400–500 мг/м²/сут внутривенно в 1-е и 8-е сутки). Хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа по Маддену с лимфодиссекцией выполнено 05.02.2010. В послеоперационном периоде проведено 3 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в 1-е сутки; митоксантрон 10 мг/м² внутривенно в 1-е сутки; фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1-е сутки). Лечение сопровождалось субфебрилитетом. Пациентка получила курс иммунотерапии иммунофаном. Длительно наблюдалась у онколога без признаков прогрессирования заболевания. 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 предъявляла жалобы на общую слабость, узловое образование в области послеоперационного рубца, которое стало быстро увеличиваться в последнее время, 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 °С, 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, безболезненное, подвижное. Кожа над опухолевым образованием не изменена.

Онкологом амбулаторно назначены стандартные диагностические процедуры при подозрении на рецидив рака молочной железы: маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфатических узлов и внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета, биопсия объемного образования, пересмотр блоков послеоперационного материала от 05.02.2010.

Маммография и УЗИ молочных желез, послеоперационного рубца и регионарных зон от 11.01.2019. Правая молочная железа оперативно удалена. При УЗИ в средней трети послеоперационного рубца и выше определяется гипэхогенное аваскулярное образование с нечеткими контурами размером $1,3 \times 1,2$ см. Левая молочная железа не деформирована. Образований и кальцинатов в ткани молочной железы не выявлено. Патологически измененные лимфатические узлы не визуализируются. Левая молочная железа: категория BI-RADS 2. Образование в области послеоперационного рубца справа крайне подозрительно на рецидив заболевания.

Результаты УЗИ внутренних органов от 14.01.2019. Печень увеличена, контур ровный, структура с признаками диффузных дистрофических изменений, без метастазов. Внутривенные желчные протоки не расширены. Вены портальной системы не расширены. В области ворот печени без дополнительных образований. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Мочевой пузырь без экзофитных образований, стенки не утолщены, содержимое однородное. Матка не увеличена, контур ровный, одиночный миоматозный узел в структуре до 0,9 см. Эндометрий толщиной +0,4 см, вне фазы цикла. Шейка матки не гипертрофирована, без особенностей. Яичники не визуализируются. Дополнительные объемные образования и свободная жидкость в малом тазу не определяются. Заключение: метастатического процесса не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки от 15.01.2019 (рис. 1). В легких без очаговых и инфильтративных изменений. Корни и средостение не расширены. Синусы свободной жидкости не содержат. Заключение: патологических изменений не выявлено.

Результаты ОСТ от 15.01.2019 (рис. 2). 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. Сцинтиграфическая картина может соответствовать остеометаболическим нарушениям неуточненного генеза. Метастатическое поражение при раке молочной железы представляется сомнительным.

На 2-м этапе пациентке проведена **однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ) черепа, костей предплечий и нижних конечностей** (рис. 3).

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 протяжении 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 наблюдается 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 спиклообразной 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

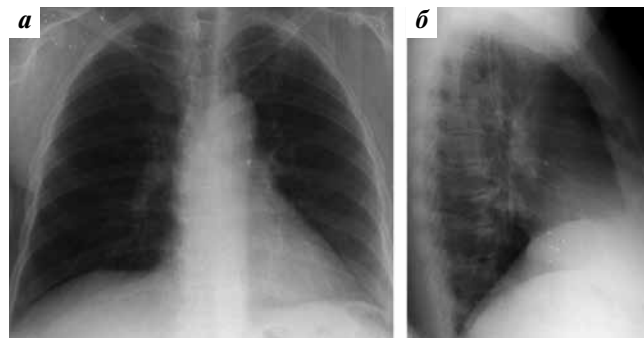


Рис. 1. Прямая (а) и боковая (б) рентгенограммы грудной клетки. Патологии не выявлено

Fig. 1. Frontal projection (a) and lateral projection (b) Chest X-ray. No pathology has been identified

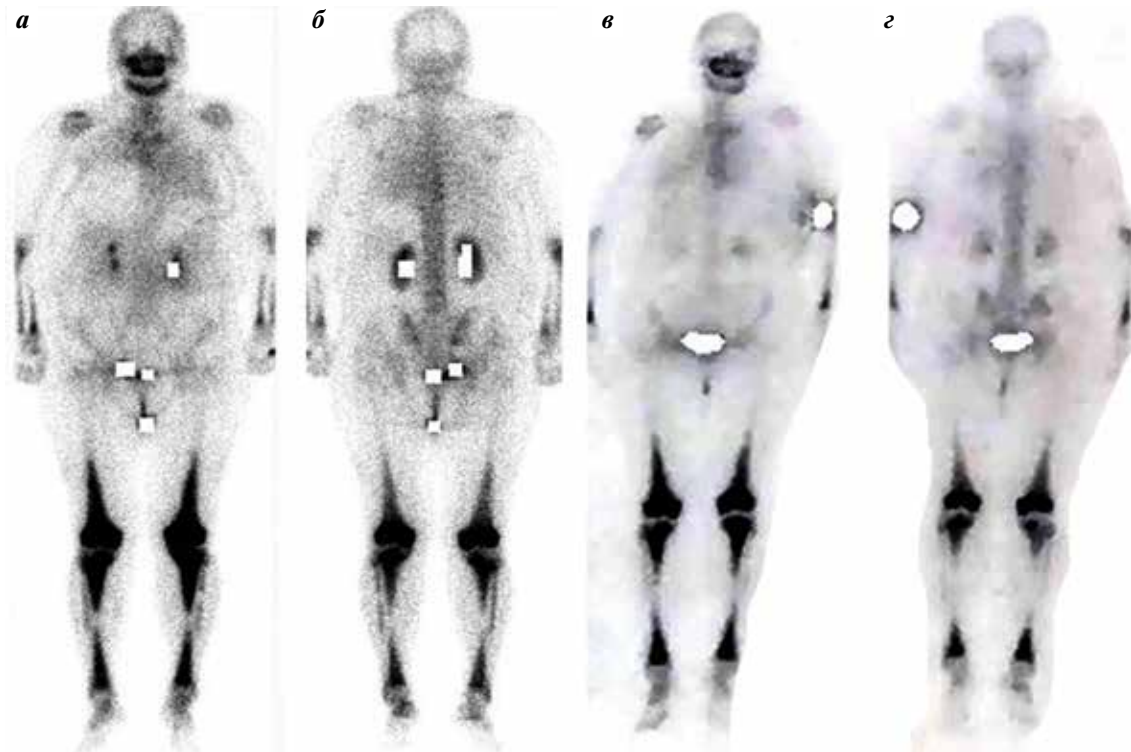


Рис. 2. Остеосцинтиграммы от 15.01.2019 в передней (а) и задней (б) проекциях и представленные остеосцинтиграммы от 26.04.2010 в передней (в) и задней (г) проекциях соответственно. Описание в тексте. Несмотря на продолжительный период между сканированиями, костные изменения остаются без существенной динамики. Предыдущие сканирования были неверно интерпретированы врачом-радиологом, не вызвав у него подозрения о наличии серьезной патологии

Fig. 2. Bone scan (15.01.2019) anterior (a) and posterior (б) projections. Submitted bone scan from different clinic (26.04.2010) anterior (в) and posterior (г) projections. Description in the text. Even with long time period between scans they show no significant differences. The previous bone scans were interpreted incorrectly by the nuclear medicine doctor without causing him suspicions of a serious pathology

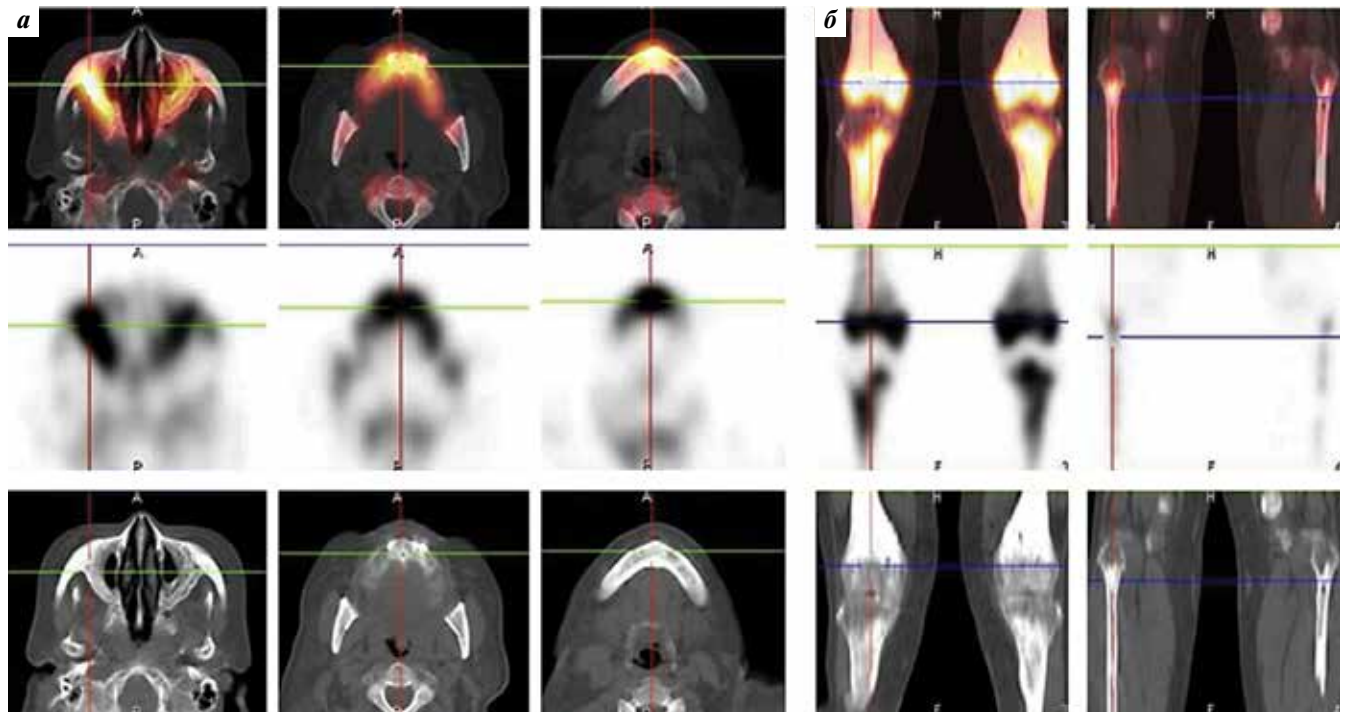


Рис. 3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (а), фронтальные срезы коленных суставов (б). Объяснение в тексте

Fig. 3. Combined single-photon emission computed tomography/computed tomography: axial cuts of the head at the level of the maxillary sinuses (a), coronal computed tomography cuts of both knee joints (б). Explanation in the text

между БЭЧ и болезнью Педжета. КТ-картина хронического гайморита, не позволяющая исключить его аллергический или грибковый генез. С учетом наибольшей активности минерального обмена в костях, формирующих коленные суставы, для уточнения структуры выявленных изменений рекомендовано проведение рентгенографии и МРТ коленных суставов.

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.

Рентгенография коленных суставов от 23.01.2019 (рис. 4). Симметрично структура дистальных метадиафизов бедренных костей, проксимальных метадиафизов большеберцовых костей, проксимальных метафизов малоберцовых костей неравномерно уплотнена с наличием немногочисленных округлых участков разрежения костной структуры размерами до 0,8 см в диаметре. Кортикальный слой указанных отделов костей незначительно неравномерно утолщен за счет частично ассимилированной периостальной реакции. В мягких тканях без дополнительных включений. Заключение: изменения в костях зоны исследования носят хронический продуктивный характер, дифференциальный диагноз: БЭЧ (более вероятно), болезнь Педжета.

Магнитно-резонансная томография коленных суставов от 23.01.2019 (рис. 5). Симметрично структура

дистальных эпиметадиафизов бедренных костей, проксимальных эпиметадиафизов и дистальных метадиафизов большеберцовых костей, проксимальных и дистальных метадиафизов малоберцовых костей изменена, представлена тканью с неравномерно низким сигналом во всех режимах исследования с четкими неровными контурами, в структуре которой определяются немногочисленные округлые участки кистозной структуры и включения, подобные жировому костному мозгу. Кортикальный слой указанных отделов костей незначительно неравномерно утолщен за счет частично ассимилированной периостальной реакции. По поверхности большеберцовых костей определяются отдельные единичные участки спиккулообразной периостальной реакции. В мягких тканях без дополнительных узловых образований. Заключение: изменения в костях зоны исследования носят хронический продуктивный характер. Дифференциальный диагноз: БЭЧ, болезнь Педжета.

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. Элементов опухоли не обнаружено.

Послеоперационная рентгенография коленных суставов от 06.02.2019 (см. рис. 4д). По внутренней поверхности



Рис. 4. Рентгенограммы коленных суставов. Передняя (а) и боковая (б) проекции левого сустава и правого сустава (в, г) соответственно. Объяснение в тексте. В левой бедренной кости на прямой рентгенограмме (д) виден послеоперационный дефект (стрелка)
Fig. 4. X-Ray of the knee joints. Anterior (а) and lateral (б) projections of the left joint and right (в, г). Explanation in the text. In the left femur bone on anterior projection (д) a defect is seen in the form of a "window" after an open biopsy (arrow)

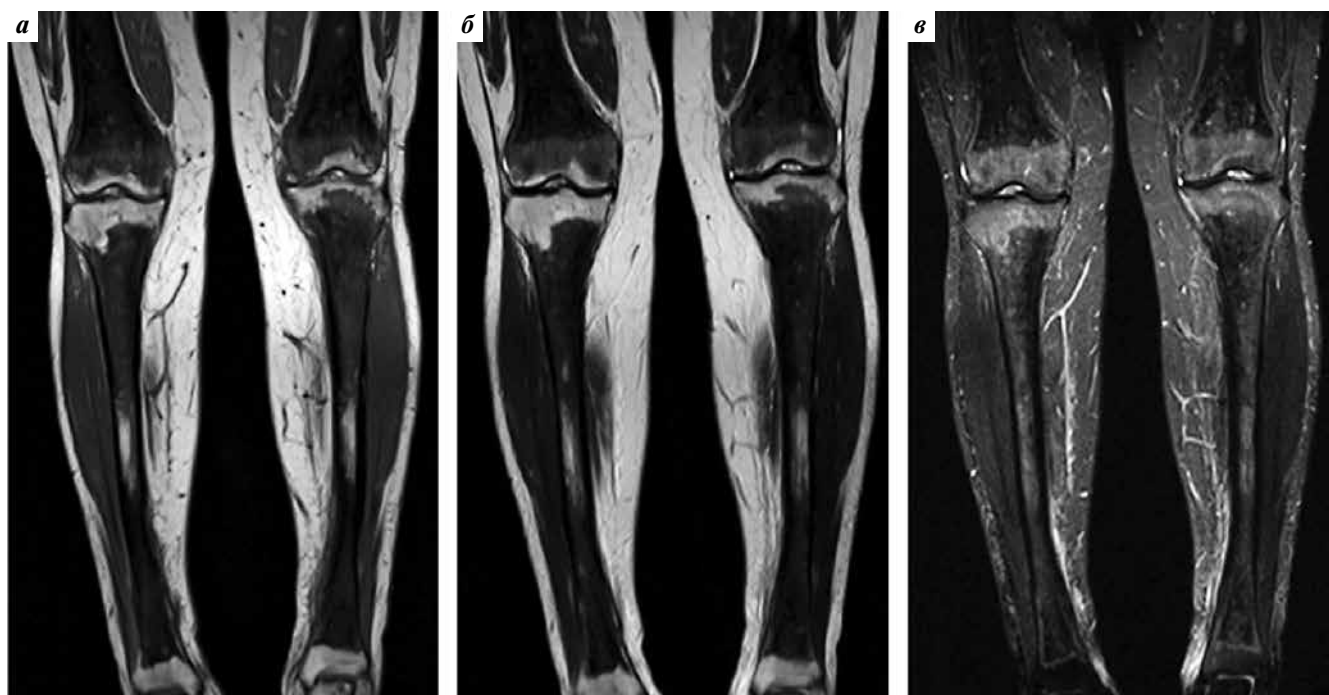


Рис. 5. Магнитно-резонансное исследование в режимах T1 (а), T2 (б), T2 FS (в); фронтальные срезы. Объяснение в тексте
Fig. 5. Magnetic resonance sequences in T1 (a), T2 (б), T2 FS (в) modes; coronal cuts. Explanation in the text

дистального метафиза левой бедренной кости определяется костный дефект с четким ровным контуром — «окно» после проведенной биопсии размером $1,1 \times 1,6 \times 1$ см.

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 внутримембранного рака *in situ*, срезы соска и клетчатки без элементов злокачественного роста. Карцинома без дополнительных характеристик.

Для дифференциального диагноза между ксантогранулемой и БЭЧ проведено **ИГХ-исследование биопсийного материала** от 16.01.2019 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}F -ФДГ** с внутривенным контрастированием 100 мл йогексола (рис. 6). На серии снимков КТ и реконструированных снимков ПЭТ от макушки до стоп определяются очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ:

- в разнокалиберных инфильтративных уплотнениях мягких тканей, расположенных по ходу мышц (стандартизированный уровень накопления (SUV) 2,83–3,68), гиподенсных по КТ;

- в надлопаточных областях, больше слева, размером $4,2 \times 3,2$ см (SUVmax 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 (SUVmax 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}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 ОСГ, ОФЭКТ/КТ и МРТ результаты не противоречат БЭЧ. Для морфологической верификации наиболее доступен участок в надлопаточной области слева.

Было принято решение о повторной госпитализации пациентки для проведения **открытой биопсии левой**

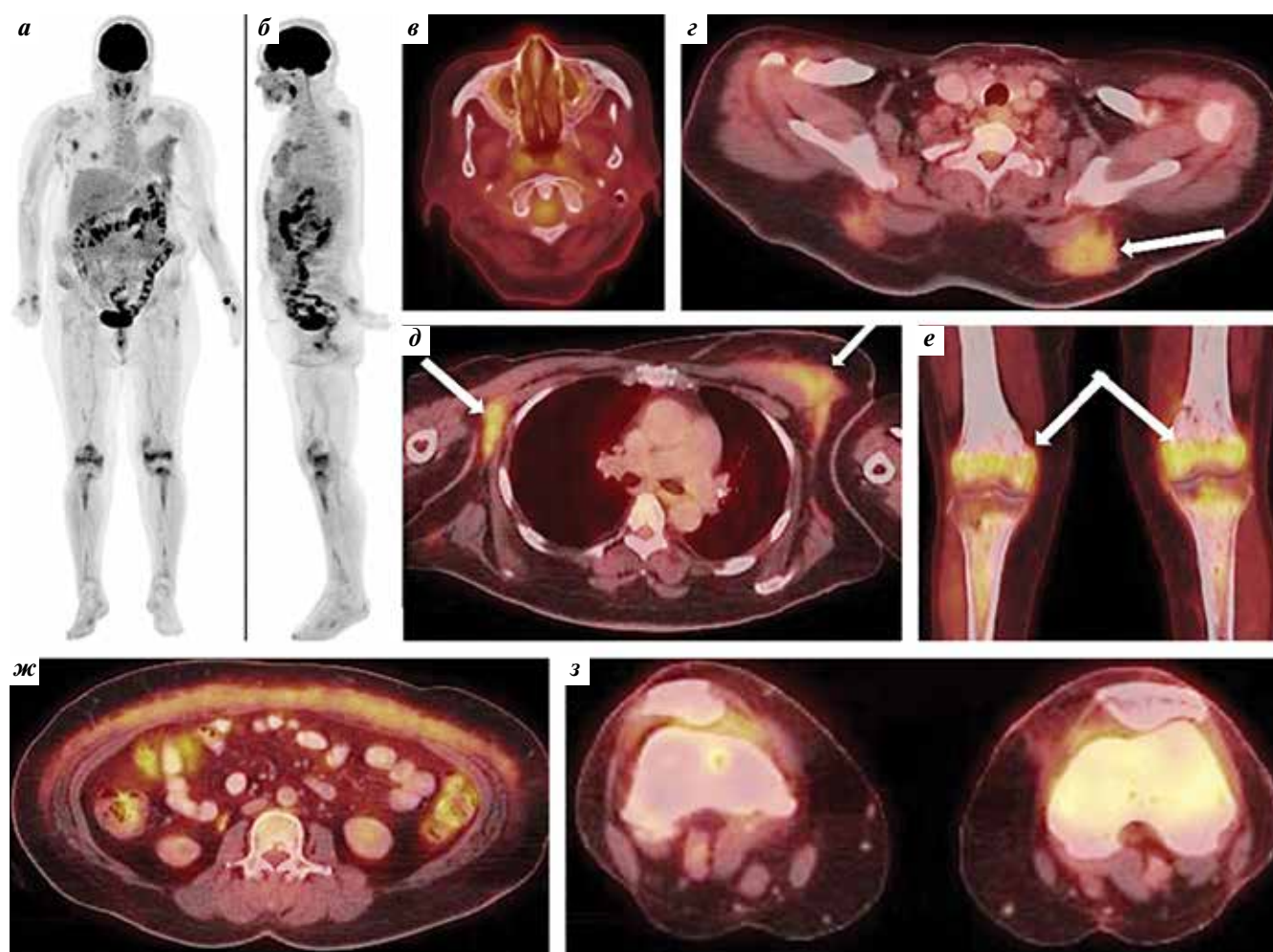


Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Проекция максимальной интенсивности (МІР) в передней (а) и боковой (б) проекциях. Совмещенные аксиальные срезы головы на уровне верхнечелюстных пазух (в), грудной клетки на разных уровнях (з, д) (стрелками указаны области с гипераккумуляцией фтордезоксиглюкозы), брюшной полости (ж), коленных суставов (з). Совмещенный фронтальный срез коленных суставов (е). Объяснение в тексте

Fig. 6. Combined positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose. Maximum intensity projection (MIP) front (a) and lateral (b) projections. Combined axial sections of the head at the level of the maxillary sinuses (v), chest at different levels (z, d) (arrows indicate areas with high accumulation of fluorodeoxyglucose), abdominal cavity (ж), knee joints (з). Combined coronal cut of knee joints (e). Explanation in the text

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. 7а, б): 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) (рис. 7в–д): в клетках инфильтрата обнаружена экспрессия виментина, CD68, CD163, фактора XIIIa, Ki-67 (в 2 % клеток). Не выявлена экспрессия S-100, CD1a, EMA, 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 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 накопления продукта амплификации.

Таким образом, с момента обращения в клинику до постановки гистологического диагноза прошло 4 мес. Благодаря слаженной работе клинического института и диагностических подразделений у пациентки удалось исключить рецидив рака молочной железы и верифицировать редкое заболевание — БЭЧ. В дальнейшем больная

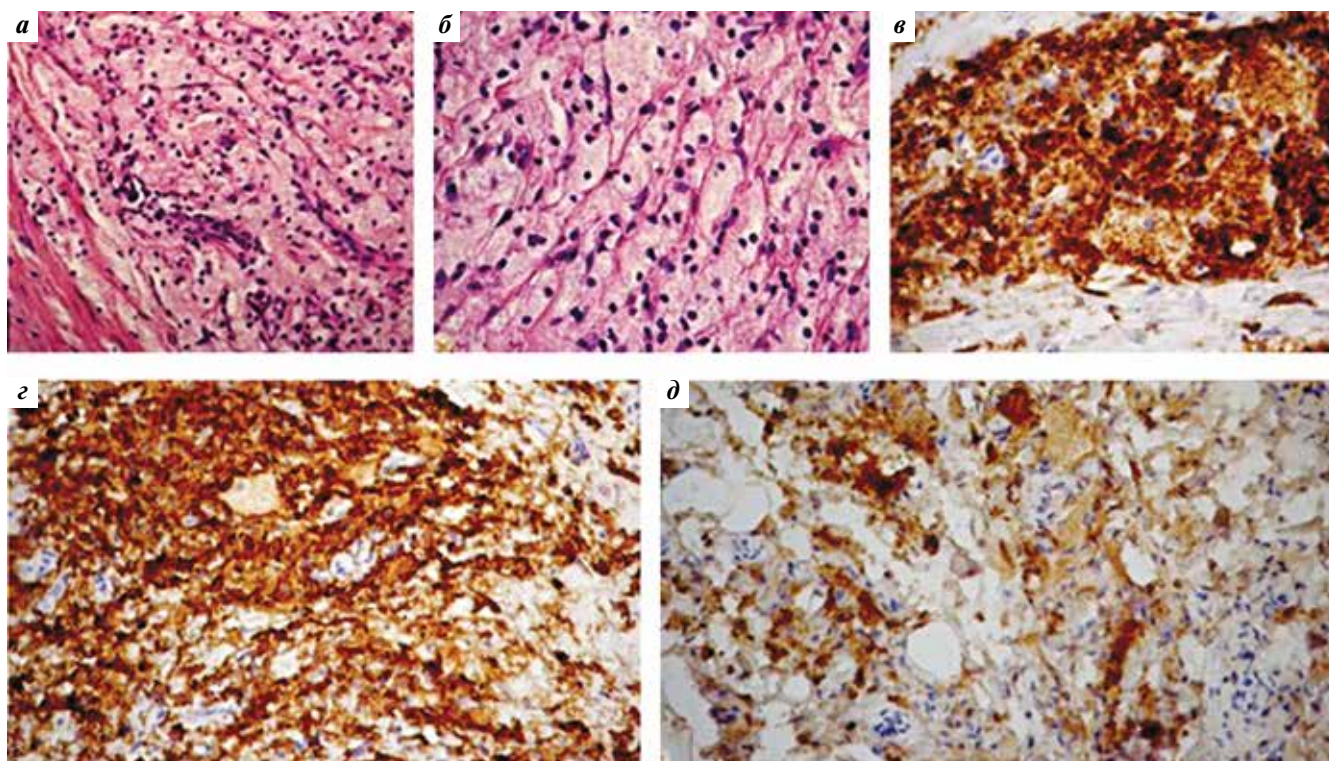


Рис. 7. Фотографии микропрепаратов. В молочной железе инфильтрат из гистиоцитов со светлой цитоплазмой и круглыми гиперхромными ядрами. Прослойка фиброзной ткани. Лимфоциты и плазматические клетки реактивного инфильтрата; окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$ (а), $\times 400$ (б). Экспрессия в гистиоцитах CD68; окрашивание пероксидазой, $\times 400$ (в). Экспрессия в гистиоцитах CD163; окрашивание пероксидазой, $\times 200$ (г). Экспрессия в гистиоцитах фактора XIIIa; окрашивание пероксидазой, $\times 200$ (д)

Fig. 7. Photograph of microslides. In the mammary gland there is infiltration of histiocytes with bright cytoplasm and round hyperchromic nuclei. Layer of fibrous tissue. Lymphocytes and plasma cells of reactive infiltrate; staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$ (a), $\times 400$ (b). Expression of CD68 in histiocytes; peroxidase staining, $\times 400$ (v). Expression of CD163 in histiocytes; peroxidase staining, $\times 200$ (z). Expression of XIIIa factor in histiocytes; peroxidase staining, $\times 200$ (d)

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.

Заключение

Болезнь Эрдгейма—Честера — редкое и часто игнорируемое врачами заболевание, как правило, с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия разработанных схем лечения. Существующие препараты позволяют контролировать заболевание с переменным успехом у разных пациентов. Несмотря на редкость заболевания и пестроту клинических проявлений, есть определенные радиологические признаки, на основании которых можно предварительно поставить диагноз без гистологического исследования. Это специфическая, почти патогномоничная скелетно-графическая картина скелета, «обложенная» аорта и «волосатые» почки по данным КТ. Задача авторского коллектива — популяризировать информацию о БЭЧ и донести до представителей медицинского сообщества актуальные данные, так как из-за незнания особенностей течения

заболевания многим пациентам диагноз часто ставится неправильно и с опозданием. Как демонстрирует наше наблюдение, даже при наличии широкого круга специалистов и методов обследования диагноз пациентке удалось поставить лишь через 4 мес после обращения в клинику. Болезнь была заподозрена на основании данных сцинтиграфии скелета, в то время как схожие данные, полученные при сцинтиграфии 9 лет назад по месту жительства, не вызвали у врача-радиолога подозрения.

Из-за возрастающей настороженности клиницистов и совершенствования методов диагностики число вновь выявленных случаев БЭЧ в последнее время продолжает увеличиваться. В разработке более эффективных терапевтических подходов достигнут определенный прогресс, однако полного понимания патогенеза заболевания на сегодняшний день нет. Открыты хемокины/цитокины, участвующие в развитии заболевания, определена роль мутации *BRAF V600E*. Доказана эффективность применения отдельных видов терапии, основной из которых является таргетная для пациентов с мутацией гена *BRAF*. Другие виды лечения имеют ограниченное применение, и решение о их назначении принимается клиницистом индивидуально в каждом конкретном случае. Очевидно, что требуется более детальное изучение патогенеза этого заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Estrada-Véras J.I., O'Brien K.J., Boyd L.C. et al. The clinical spectrum of Erdheim–Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv* 2017;1(6):357–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001784.
- Emile J.F., Abba O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Arnaud L., Gorochov G., Charlotte F. et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim–Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117(10):2783–90. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313510.
- 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/wjr.v8.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.
- Cangi M.G., Biavasco R., Cavalli G. et al. BRAFV600E-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim–Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74(8):1596–602. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204924.
- Emile J.F., Diamond E.L., Hélias-Rodzewicz 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. Über 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.0b013e318234d861d.
- <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.
- 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.
- Dave A.A., Gutschow S.E., Walker C.M. A case of incidentally-diagnosed Erdheim–Chester disease. *Cureus* 2016;8(9):e781. DOI: 10.7759/cureus.781.
- Suzuki H., Wanibuchi M., Komatsu K. et al. Erdheim–Chester disease involving the central nervous system with the unique appearance of a coated vertebral artery. *NMC Case Rep J* 2016;3(4):125–8. DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2015-0331.
- Diamond E.L., Hatzoglou V., Patel S. et al. Diffuse reduction of cerebral grey matter volumes in Erdheim–Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):109. DOI: 10.1186/s13023-016-0490-3.
- Lachenal F., Cotton F., Desmurs-Clavel H. et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim–Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006;253(10):1267–77. DOI: 10.1007/s00415-006-0160-9.
- 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.
- Lee K., Kim H.R., Roh J. et al. Erdheim–Chester disease presenting as an anterior mediastinal tumor without skeletal involvement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;51(3):223–6. DOI: 10.5090/kjtc.2018.51.3.223.
- Razanamahery J., Jacquier F., Humbert S. A rare case of chylous ascites. *Gastroenterology* 2017;153(4):903–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.008.
- Balasubramanian G., Modiri A., Affi M. et al. A fatal case of Erdheim–Chester disease with hepatic involvement. *ACG Case Rep J* 2017;4:e95. DOI: 10.14309/crj.2017.95.
- 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 ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹⁸F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim–Chester disease. *Radiol Bras* 2017;50(3):202–3. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
- Nikpanah M., Kim L., Mirmomen S.M. et al. Abdominal involvement in Erdheim–Chester disease (ECD): MRI and CT imaging findings and their association with BRAFV600E mutation. *Eur Radiol* 2018;28(9):3751–9. DOI: 10.1007/s00330-018-5326-1.
- Mirmomen S.M., Sirajuddin A., Nikpanah M. et al. Thoracic involvement in Erdheim–Chester disease: computed tomography imaging findings and their association with the BRAFV600E mutation. *Eur Radiol* 2018;28(11):4635–42. DOI: 10.1007/s00330-018-5421-3.
- Boissel N., Wechsler B., Leblond V. Treatment of refractory Erdheim–Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001;135(9):844–5.
- Gaspar N., Boudou P., Haroche J. et al. Highdose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica* 2006;91(8):1121–5.
- Braiteh F., Boxrud C., Esmaeli B., Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim–Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005;106(9):2992–4. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2238.
- Haroche J., Amoura Z., Trad S.G. et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim–Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3330–6. DOI: 10.1002/art.22165.
- Arnaud L., Hervier B., Néel A. et al. CNS involvement and treatment with interferon-α are independent prognostic factors in Erdheim–Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778–82. DOI: 10.1182/blood-2010-06-294108.
- Aouba A., Georgin-Lavialle S., Pagnoux C. et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim–Chester disease. *Blood* 2010;116(20):4070–6. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279240.

39. Aubert O., Aouba A., Deshayes S. et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim–Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):206–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005.
40. Goyal G., Shah M.V., Call T.G. et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim–Chester disease. *Br J Haematol* 2018;183(3):520–4. DOI: 10.1111/bjh.14997.
41. Tomelleri A., Cavalli G., De Luca G. et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim–Chester disease. *Front Immunol* 2018;9:1233. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01233
42. Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Durham B.H. et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim–Chester disease. *Blood* 2016;128(14):1896–8. DOI: 10.1182/blood-2016-06-725143.
43. Nikonova A., Esfahani K., Chausse G. et al. Erdheim–Chester disease: the importance of information integration. *Case Rep Oncol* 2017;10(2):613–9. DOI: 10.1159/000477658.
44. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF V600* mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309.
45. Mirouse A., Savey L., Domont F. et al. Systemic vasculitis associated with vemurafenib treatment: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e4988. DOI: 10.1097/MD.0000000000004988.
46. Bhatia A., Ulaner G., Rampal R. et al. Single-agent dabrafenib for *BRAF^{V600E}*-mutated histiocytosis. *Haematologica* 2018;103(4):e177–80. DOI: 10.3324/haematol.2017.185298.
47. Cohen Aubart F., Emile J.F., Carrat F. et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim–Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017;130(11):1377–80. DOI: 10.1182/blood-2017-03-771873.
48. Haroche J., Amoura Z., Charlotte F. et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim–Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111(11):5413–5. DOI: 10.1182/blood-2008-03-148304.
49. Janku F., Amin H.M., Yang D. et al. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28(31):e633–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9073.
50. Dagna L., Corti A., Langheim S. et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim–Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30(28):e286–90. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9911.
51. 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.
52. Goyal G., Shah M.V., Call T.G. et al. Clinical and radiological responses to oral methotrexate alone or in combination with other agents in Erdheim–Chester disease. *Blood Cancer J* 2017;7(12):647. DOI: 10.1038/s41408-017-0034-7.
53. Azadeh N., Tazelaar H.D., Gotway M.B. et al. Erdheim–Chester disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep* 2016;18:37–40. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.03.008.
54. Бялик Т.Е., Якимович О.Ю., Махонova Л.А. и др. Диссеминированная ювенильная ксантогранулема у взрослых. Клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2011;4(4):329–33. [Byalik T.E., Yakimovich O.Yu., Makhonova L.A. et al. Disseminated juvenile xanthogranuloma in adults. Case report. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2011;4(4):329–33. (In Russ.)].
55. Poiroux L., Paycha F., Polivka M., Ea H.K. Efficacy of zoledronic acid in Erdheim–Chester disease: a case report. *Joint Bone Spine* 2016;83(5):573–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.10.010
56. Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В. и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрдегейма–Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив* 2016;88(5):70–6. [Vasilyev V.I., Sokol E.V., Kokosadze N.V. et al. The differential diagnosis of Erdheim–Chester disease and IgG4-related diseases. *Yerapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic Archive 2016;88(5):70–6. (In Russ.)].
57. Крылов А.С., Рыжков А.Д., Одзарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрдегейма–Честера. *Серия клинических наблюдений. Онкогематология* 2020;15(1):28–39. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39. [Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Odzharova 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.)].
58. Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Пасекова Д.С. и др. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдегейма–Честера. *Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия* 2019;3(28):9–17. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-9-17. [Orlova R.V., Antimonik N.Yu., Pasekov D.S. et al. Successful treatment for patient with Erdheim–Chester syndrome. *Meditsinskiy alfavit. Diagnostika i onkotepriya* = Medical Alphabet. *Diagnostics & Cancer Therapy* 2019;3(28):9–17. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, проведение ОСГ и ОФЭКТ/КТ, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 М.Б. Долгушин: научный руководитель, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.Д. Рыжков: консультации радионуклидных исследований, редактирование текста статьи;
 А.А. Одзарова: проведение и анализ данных ПЭТ/КТ, редактирование текста статьи, научный обзор;
 Я.А. Щипахина: проведение рентгенографии, МРТ, консультация ОФЭКТ/КТ;
 Е.А. Сушенцов: проведение неоднократных хирургических манипуляций;
 О.П. Близунов: проведение гистологического исследования, ИГХ-исследования, консультаций;
 С.М. Каспшик: первым предположил диагноз заболевания, обзор литературы, перевод на английский язык;
 А.А. Мартинович: проведение ПЭТ/КТ;
 А.М. Строганова, С.Л. Дранко: молекулярно-генетическая диагностика;
 П.А. Зейналова, Т.Т. Валиев: консультации онкогематолога.

Authors' contributions

A.S. Krylov: study design development, carried out bone scan and SPECT/CT, data analysis, literature review, article writing;
 M.B. Dolgushin: research advisor, article editing, literature review;
 A.D. Ryzhkov: consulting radionuclide studies, article editing;
 A.A. Odzharova: carried out PET/CT, article editing, scientific review;
 Y.A. Shchipakhina: carried out X-Ray, MRI, consulting SPECT/CT;
 E.A. Sushentsov: carried out surgical procedures;

O.P. Bliznyukov: histology, immunohistological analysis, consultations;
S.M. Kaspshik: was the first who suggested the diagnosis of Erdheim–Chester disease, literature review, text translation and adaptation into English;
A.A. Martinovich: carried out PET/CT;
A.M. Stroganova, S.L. Dranko: molecular genetic testing;
P.A. Zeynalova, T.T. Valiev: hematologist consultations.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Крылов / A.S. Krylov: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>
М.Б. Долгушин / M.B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
А.Д. Рыжков / A.D. Ryzhkov: <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>
А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Я.А. Щипахина / Y.A. Shchipakhina: <http://orcid.org/0000-0003-2571-3894>
С.М. Каспшик / S.M. Kaspshik: <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>
А.А. Мартинович / A.A. Martinovich: <http://orcid.org/0000-0002-6891-9836>
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>
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.