

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25



Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, А.И. Павловская

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

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Гистиоцитарные опухоли представляют собой сложную в дифференциально-диагностическом плане группу заболеваний, что обусловлено редкой встречаемостью, пестротой клинических проявлений, неоднозначным клиническим течением. С учетом определения роли мутаций сигнального пути MAPK (в том числе *BRAFV600E*) в патогенезе гистиоцитарных опухолей возрастает роль генетических исследований в диагностике и выборе тактики терапии при данных заболеваниях.

В настоящей статье представлены современные классификации гистиоцитарных опухолей, обозначены морфоиммунологические особенности гистиоцитарных и дендритных клеток, роль рекуррентных соматических мутаций сигнального пути MAPK в патологической гистиоцитарной пролиферации. Особое внимание уделено гистиоцитозу из клеток Лангерганса, болезни Эрджейма–Честера и ювенильной ксантогрануле. Приведены клинико-диагностические особенности данных заболеваний, освещены терапевтические подходы.

Ключевые слова: гистиоцитарная опухоль, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Эрджейма–Честера, ювенильная ксантогранулема, сигнальный путь MAPK, мутация *BRAFV600E*, диагностика, лечение

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25.

Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, A.I. Pavlovskaya

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

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Histiocytic cell tumors present as a difficult group of diseases in terms of differential diagnosis due to their rare frequency, heterogeneous clinical manifestations and ambiguous clinical course. Considering MAPK-signaling pathway mutations role (including *BRAFV600E*) in the pathogenesis of histiocytic cell tumors the importance of genetic studies in the diagnosis and choice of therapeutic strategy in these diseases increases.

In the current issue modern classifications of histiocytic cell tumors, morphological and immunophenotypic features of histiocytic and dendritic cells, and the role of recurrent somatic mutations of the MAPK signaling pathway in the pathological histiocytic proliferation are presented. Particular attention is given to Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease and juvenile xanthogranuloma. Clinical and diagnostic characteristics of these diseases and therapeutic approaches are presented.

Key words: histiocytic neoplasm, Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, juvenile xanthogranuloma, MAPK signaling pathway, *BRAFV600E* mutation, diagnosis, treatment

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;17(1):10–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25.

Введение

Гистиоцитарные опухоли — гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся пролифера-

цией клеток гистиоцитарно-макрофагальной системы в различных органах с последующим их повреждением и дисфункцией.

Ежегодно регистрируют от 2,6 до 8,9 случая развития гистиоцитарных опухолей на 1 млн населения в возрасте младше 15 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 3 года [1]. Данных о заболеваемости взрослых немного, по разным источникам, частота гистиоцитарных опухолей составляет от 0,5 до 5,4 случая на 1 млн взрослого населения. В реестре Международного общества по изучению гистиоцитозов с 2000 по 2001 г. данная патология была зарегистрирована у 274 пациентов из 13 стран старше 18 лет, почти 2/3 из которых имели мультисистемную форму заболевания [2].

Классификации гистиоцитарных опухолей

В 1987 г. была создана одна из первых классификаций гистиоцитарных опухолей, которая включала 3 группы заболеваний в зависимости от патологического клеточного субстрата:

1-я группа — заболевания, связанные с патологией дендритных клеток (ДК). Наиболее распространенным в этой группе являлся гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), более редкие заболевания — ювенильная ксантогранулема (ЮКГ), нелангергансоподобный гистиоцитоз — болезнь Эрдгейма—Честера (ЭЧБ);

2-я группа — патологические состояния, в основе которых лежит морфофункциональная дисфункция макрофагальных клеток — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и болезнь Розаи—Дорфмана;

3-я группа называлась злокачественным гистиоцитозом и включала некоторые варианты лейкоза (хронический миеломоноцитарный, острый миеломонобластный) и злокачественные опухоли (гистиоцитарную саркому с фенотипом ДК/макрофагов) [3].

Следует отметить, что первые 2 группы считались заболеваниями с варибельным течением, тогда как 3-я группа с учетом названия — со злокачественным. По мере накопления данных о клинической картине, морфоиммунологических и молекулярно-биологических особенностях гистиоцитарных опухолей в 2016 г. в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения к группе гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий отнесены следующие нозологии:

- гистиоцитарная саркома;
- ГКЛ;
- саркома из клеток Лангерганса (ЛК);
- опухоль из дендритических клеток неутонченная;
- саркома из интердигитирующих ДК;
- фолликулярная дендритноклеточная саркома;
- фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток;
- диссеминированная ЮКГ;
- ЭЧБ.

Подчеркивается, что широко используемые ранее термины (гранулематоз из клеток Лангерганса, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, болезнь Абта—Леттерера—Сиве) в настоящее время признаны устаревшими,

так как это разные клинические проявления одного патологического процесса [4, 5].

На основании клинических, рентгенологических, гистологических, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей появилась необходимость модифицировать классификацию столь гетерогенной группы гистиоцитарных заболеваний. Новая классификация была впервые представлена J.F. Emile и соавт. в 2016 г.:

L-группа (Langerhans) — заболевания, родственные ГКЛ: лангергансоподобный гистиоцитоз, опухоль из дендритических клеток неутонченная, ЭЧБ, смешанный вариант ГКЛ/ЭЧБ;

C-группа (Cutaneous) — кожные нелангергансоподобные гистиоцитозы, семейная ксантогранулема, в том числе ювенильная;

R-группа (Rosai—Dorfman) — заболевания, родственные болезни Розаи—Дорфмана (спорадические, экстранодальные, классические);

M-группа (Malignant) — первичный/вторичный злокачественный гистиоцитоз;

H-группа (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) — заболевания, родственные гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, синдром активации макрофагов. Однако по своим биологическим особенностям данная группа является формой первичного иммунодефицита и также относится к группе иммунных дисрегуляций [6].

Морфоиммунологические особенности гистиоцитарных и дендритных клеток

Дендритные клетки, моноциты и макрофаги относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, тогда как гистиоциты — морфологический термин, относящийся к тканевым макрофагам. При гистологическом исследовании макрофаги представляют собой крупные яйцевидные клетки, участвующие в элиминации апоптотических клеток, дебриса (остатки клеток после аутофагоцитоза, окруженные плазматической мембраной), микроорганизмов. ДК — звездчатые клетки, которые являются антигенпрезентирующими для молекул главного комплекса гистосовместимости и активируют наивные Т-лимфоциты. ДК человека подразделяют на 2 основные группы: плазматоидные и миелоидные. Последние включают 2 субпопуляции клеток, различающиеся иммунологически: CD141⁺ и CD1c⁺.

Клетки Лангерганса — ДК, локализованные в эпидермисе, слизистых оболочках, бронхиальном эпителии, экспрессирующие CD1a и содержащие гранулы Бирбека (определяющиеся с помощью электронной микроскопии органеллы в виде «теннисной ракетки» — результат инвагинации поверхностной мембраны).

Моноциты крови подразделяют на 3 группы в зависимости от экспрессируемого фенотипа и функций: «классические» моноциты с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺ (80–95 %), обладающие высокой фагоцитарной активностью; промежуточные CD14⁺/CD16⁺ (2–8 %); «неклассические» (провоспалительные) с фенотипом

CD14⁺/CD16⁺⁺ (2–11 %), отвечающие за тканевый гомеостаз, секретирующие цитокины. *In vitro* моноциты могут дифференцироваться в любой тип клеток системы мононуклеарных фагоцитов, вероятно также и *in vivo*, во время воспаления. Однако в нормальных условиях несколько субпопуляций макрофагов и ДК, включая ЛК, являются самообновляющимися [6].

Онтогенез и функция эпидермальных клеток Лангерганса

Во время развития плода ЛК возникают из клеток-предшественников желточного мешка, фетальных печеночных моноцитов и заселяют эпидермис. В обычном состоянии эта популяция поддерживается локально резидентными клетками-предшественниками в тканях. Однако, когда кожа повреждена или воспалена, некоторые моноциты имеют способность мигрировать в эпидермис и дифференцироваться в ЛК-подобные клетки [6]. Миграция активированных ЛК из эпидермиса в дренирующий лимфатический узел зависит от взаимодействия CCR7 (рецептор хемотаксических цитокинов 7, который определяется на зрелых ДК) с его лигандами CCL19 и CCL21, которые экспрессируются в просвете венул с высоким эндотелием. В лимфатическом узле ЛК представляют антиген и активируют Т-клетки [7, 8].

Гистологические сходства между клетками ГКЛ и эпидермальными ЛК подготовили почву для давних споров о природе ГКЛ как о патологической активации эпидермальных ЛК или как о неопластической трансформации. Физиологическая функция ДК заключается в том, чтобы взаимодействовать с Т-клетками и активировать их, а поражения при ГКЛ характеризуются иммуновоспалительным барьером, механизмы формирования которого изучены недостаточно. Патологические ДК CD207⁺ составляют в среднем 8 % в очагах поражения ГКЛ и экспрессируют высокие уровни PD–L1. Остальная часть патологического субстрата при ГКЛ состоит из воспалительного инфильтрата, включающего множество провоспалительных цитокинов и значительную популяцию Т-клеток (среди которых преобладают активированные CD4⁺-регуляторные Т-клетки-супрессоры), экспрессирующих белок PD [9, 10].

Рекуррентные активирующие соматические мутации сигнального пути MAPK при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

С помощью технологий полногеномного секвенирования в 2015 г. В.В. Rollins проанализировал CD1a⁺-клетки из очагов поражения ГКЛ и выявил повторяющиеся мутации *BRAFV600E* более чем в 50 % случаев [11]. Впоследствии и в других исследованиях было показано, что *BRAFV600E* (самая распространенная мутация — нуклеотидная замена валина в позиции 600 на глутамин (мутация *V600E*), лизин (мутация *V600K*) или другую аминокислоту) или альтернативные гены,

активирующие мутации сигнального пути MAPK, почти универсальны для ГКЛ, включая альтернативные мутации генов *BRAF* и *MAP2K1* (кодирующем MEK1) [11].

Активирующие мутации сигнального пути MAPK при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, отличные от *BRAF*

Сигнальный путь MAPK трансдуцирует внеклеточные сигналы, которые регулируют транскрипционные программы роста, дифференцировки и выживания клеток. Дисфункции пути MAPK являются наиболее распространенными в развитии онкологических патологий, а *BRAFV600E* (относящаяся к семейству RAF-киназ) выявляется в 8 % всех случаев рака. Так, при волосатоклеточном лейкозе данная мутация отмечена у 100 % больных, при меланоме — у 50–60 %, при папиллярном раке щитовидной железы — у 30–50 %, при колоректальном раке — у 10–20 %, при мелкоклеточном раке легкого — у 3–5 %. Клеточное микроокружение, вероятно, играет главную роль в активации сигнального пути MAPK. В CD11c⁺-клетках мышей с гиперэкспрессией *BRAFV600E* активация MAPK снижает экспрессию рецептора CCR7 на миелоидных ДК кожи, который необходим для их активации и миграции ДК в дренирующие лимфатические узлы. Точно так же экспрессия CCR7 отсутствует в CD207⁺-клетках. Кроме этого, ген *BCL2L1* (кодирующий белок Bcl-xL — ингибитор апоптоза) активируется в миелоидных ДК с повышенной активацией MAPK. Следовательно, в патогенез ГКЛ активация MAPK вносит свой вклад, останавливая миграцию и дифференцировку клеток в местах поражения, где они накапливаются и не подвергаются апоптозу [12–14].

При гистиоцитарных опухолях с обнаружением *BRAFV600E* были описаны случаи повышения устойчивости к химиотерапии 1-й линии, увеличения частоты рецидивов и нейродегенерации [15, 16].

Идентификация специфических патогенетических механизмов на молекулярно-биологическом уровне может определять возможности для выделения дополнительных риск-стратифицирующих критериев и разработки таргетных терапевтических подходов. Известно, что у больных ГКЛ происходит регресс клинических проявлений заболевания при использовании MAPK-супрессоров: препаратов TRK-ингибиторов (кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб), BRAF-ингибиторов (вемурафениб, дабрафениб), MEK-ингибиторов (кобиметиниб, траметиниб), mTOR-ингибитора (сиролимус).

Роль клеток Лангерганса в патогенезе гистиоцитоза

Уникальный фенотип гистиоцитов (CD1a⁺, CD207⁺) позволил предположить роль ЛК в развитии ГКЛ. Однако при исследовании профиля экспрессии генов эпидермальных ЛК и патологических клеток при ГКЛ выявлен признак, соответствующий незрелым миелоидным предшественникам в клетках ГКЛ. Кроме

этого, множество клонов ДК, помимо эпидермальных гистиоцитов, обладают способностью экспрессировать лангерин, что позволяет им диссеминировать в ткани организма. Все эти наблюдения подтверждают гемопоэтическое происхождение и распространение клеток-предшественников ЛК за пределы эпидермиса.

Обнаружение соматической мутации *BRAFV600E* стало молекулярной мишенью для отслеживания происхождения клеток, чтобы проверить гипотезу о том, что ГКЛ может возникать из гемопоэтических предшественников. Анализ мононуклеаров периферической крови выявил небольшую (<1 %) популяцию *BRAFV600E*⁺-клеток среди предшественников миелоидных ДК CD1c⁺- и CD14⁺-моноцитов у пациентов с ГКЛ группы высокого риска с *BRAFV600E* [12].

В аспиратах костного мозга мутация *BRAFV600E* может быть идентифицирована в гемопоэтических стволовых клетках (CD34⁺) многих больных ГКЛ группы высокого риска. Достаточно часто мутация *BRAFV600E* выявляется в мононуклеарах периферической крови у детей с мультисистемным ГКЛ и поражениями кожи. Напротив, *BRAFV600E* обычно отсутствует в мононуклеарах периферической крови пациентов с единичным поражением при ГКЛ и редко выявляется при ГКЛ группы низкого риска [17]. Эти наблюдения подтверждают «модель ошибочной миелоидной дифференцировки» ГКЛ, в которой клинические особенности и степень диссеминации заболевания определяются дифференцировкой клетки, в которой возникает активирующая мутация соматических генов сигнального пути MAPK.

В ряде исследований были описаны случаи мутации *BRAFV600E* в биоптатах головного мозга пациентов с ГКЛ с нейродегенеративной болезнью (ГКЛ-НБ). Примечательно, что при молекулярно-биологическом исследовании препаратов головного мозга при аутопсии пациентов с ГКЛ-НБ выявлены области ствола и мозжечка, в которых присутствовали *BRAFV600E*⁺-клетки в количестве до 10 %. Кроме этого, *BRAFV600E*⁺-клетки были обнаружены в мононуклеарах периферической крови у пациентов с ГКЛ-НБ, у которых не было других системных признаков активного ГКЛ. *BRAFV600E*⁺-клетки концентрировались вокруг кровеносных сосудов и не имели фенотипа P2RY121 микроглии, характерного для нормального эмбриогенеза. Эти наблюдения подтверждают модель, в которой гемопоэтический клон может вносить изменения в микроглию-подобные клетки, которые приводят к нейродегенерации. Возможность эмбрионального происхождения ГКЛ-НБ подтверждается моделью на мышах, в которой миелоидный предшественник желточного мешка способствовал развитию изолированного нейродегенеративного процесса [18].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса развивается из миелоидных предшественников, включает широкий

спектр клинических проявлений у детей и взрослых — от самоэлиминирующегося до опасного для жизни диссеминированного заболевания. Вопрос природы патологической клеточной пролиферации при ГКЛ весьма спорный. В связи с возможностью спонтанного регресса заболевания, наличием выраженного воспалительного клеточного компонента в очагах поражения и присутствием провоспалительных цитокинов обсуждается иммуновоспалительный генез ГКЛ. Однако доказанная клональность и генетические аберрации (в том числе *BRAFV600E*) патологических ЛК свидетельствуют в пользу опухолевой природы ГКЛ. В настоящее время патологический клеточный субстрат при ГКЛ характеризуется как опухолевый клон с воспалительным потенциалом. В зависимости от уровня дифференцировки миелоидного предшественника, на котором произошли патогенные события, имеются различия в клиническом течении ГКЛ. Так, при патологической трансформации на уровне ранних мультисистемных миелоидных клеток-предшественников для ГКЛ характерно агрессивное течение с вовлечением нескольких органов и систем организма, тогда как при поражении резидентных клеток миелоидной линии ГКЛ носит одноочаговый моносистемный характер. Диагноз ГКЛ основывается на гистологическом исследовании тканевой инфильтрации гистиоцитами с ультраструктурными, иммунофенотипическими и молекулярно-биологическими характеристиками ЛК в сочетании с клиническими и рентгенологическими данными.

До гистологической верификации ГКЛ у детей описывались необычные и разнообразные симптомы заболевания. В середине 1900-х годов патологи стали отмечать сходства морфологической картины этих проявлений и выдвинули гипотезу о том, что данные состояния представляют собой одно заболевание. L. Lichtenstein предложил термин «гистиоцитоз Х», отражающий неопределенный источник клеточного происхождения. В 1960-е годы С. Nezelof идентифицировал гранулы Бирбека в очагах повреждения, до этого считалось, что они связаны исключительно с эпидермальными ЛК, и гистиоцитоз Х был переименован в ГКЛ [19].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса может поражать любой орган, но чаще у детей отмечается вовлечение костей (в 80 % случаев), кожи (33 %), гипофиза (25 %), печени, селезенки, кроветворной системы и легких (по 15 %). Реже патологический процесс локализуется в лимфатических узлах (5–10 %) и центральной нервной системе (ЦНС) (2–4 %, исключая гипофиз) [20–22]. По данным клиники Мэйо, 58 % из 314 пациентов старше 20 лет имели изолированную легочную форму ГКЛ.

Врожденные кожные проявления ГКЛ представлены эрозивными или изъязвленными папулами, пустулами или пузырьками с геморрагическими корками, могут маскироваться под диффузную неонатальную

гемангиому, синдром «черничного пирога». Данные признаки у младенцев требуют тщательного динамического наблюдения и способны полностью регрессировать либо прогрессировать до мультисистемного заболевания, что наблюдается в 40 % случаев [21, 23].

У взрослых эпидермальные поражения обычно представлены папулами и опрелостями со значительным шелушением и коркой, чаще всего на коже черепа, хотя распространено и поражение слизистой оболочки гениталий или ротовой полости [5].

Наличие гемопоэтической дисфункции в виде цитопении является плохим прогностическим признаком и сочетается с мультисистемным поражением, чаще у детей раннего возраста. Патофизиология данного проявления многофакторна, включает как прямое участие костного мозга, так и периферическое разрушение клеток крови за счет гиперспленизма (часто обнаруживаются инфильтраты ЛК в селезенке). Пациенты с поражением печени в сочетании с гепатомегалией, гипоальбуминемией или конъюгированной гипербилирубинемией также имеют очень плохой прогноз. Подробно описаны в литературе редко встречающиеся осложнения у детей и взрослых — склерозирующий холангит и фиброз печени, которые обычно переходят в терминальную стадию печеночной недостаточности [24].

Клиническая картина и соматический статус определяют объем диагностических и лабораторных обследований. Рентгенологические исследования костей выявляют литические поражения без краевых участков, склероз с периостальной реакцией или без нее. Для оценки количества очагов поражения костной ткани, определения степени распространения заболевания и оценки ответа на терапию рекомендуется проведение сцинтиграфии с использованием радиоизотопов ^{99}Tc , позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [25]. Выявляются костные поражения черепа, включая орбиту, височную кость (сосцевидный отросток), основание черепа, тела позвонков (в том числе «плоский» позвонок). Боль в месте патологического процесса и формирование внекостного мягкотканного компонента — частые проявления ГКЛ [26].

Ведущая роль в верификации диагноза остается за гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованиями. Клетки при ГКЛ обычно имеют большой размер, округлую или овальную форму, ядра по типу «кофейных зерен» или в форме почки, которые характерны для воспалительных ДК CD1c^+ . Поскольку клетки ГКЛ активируют и привлекают в очаг поражения другие иммунокомпетентные клетки, при микроскопии обращает на себя внимание воспалительный компонент, состоящий из эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов в дополнение к ЛК, этот вид поражения часто описывается как эозинофильная гранулема (рис. 1, 2).

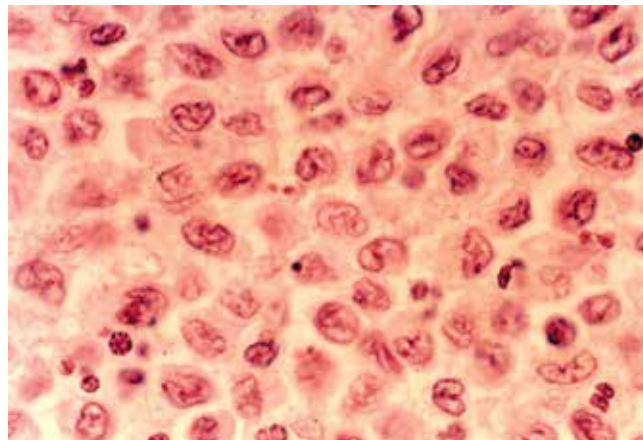


Рис. 1. Гистологическая картина гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обращает внимание причудливая форма ядер опухолевых клеток за счет инвагинации ядерной мембраны (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 1. Histological picture of Langerhans cell histiocytosis. Noteworthy is the bizarre shape of the tumor cells nuclei due to the invagination of nuclear membrane (hematoxylin and eosin staining, $\times 1000$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

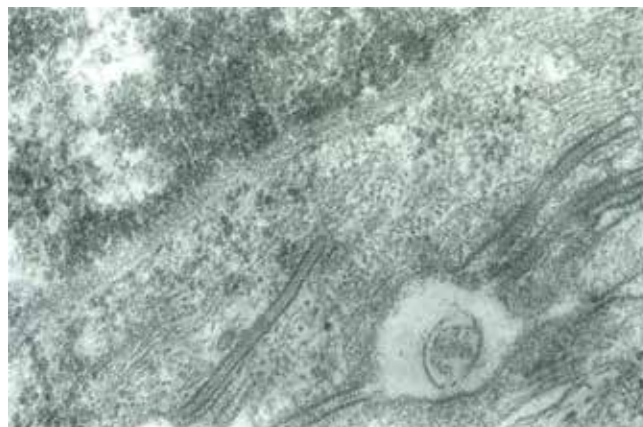


Рис. 2. Электронная микроскопия. В околоядерной зоне опухолевой клетки определяются гранулы Бирбека ($\times 13\,500$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 2. Electron microscopy. In the perinuclear zone of the tumor cell, Birbeck granules are determined ($\times 13\,500$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

Для ИГХ-диагностики ГКЛ необходимо исследование CD1a , CD207 (лангерин) и S100 (рис. 3–6) [12].

Дифференциальная диагностика ГКЛ проводится с неуточненным гистиоцитозом (indeterminate cell histiocytosis) и основана на отсутствии гранул Бирбека в ЛК и экспрессии CD207 . Неуточненный гистиоцитоз — очень редкое заболевание с аналогичными ГКЛ клиническими проявлениями, при котором также встречается мутация *BRAF*. Описание транслокации $t(1;8)$ при неуточненном гистиоцитозе предполагает, что образуемый химерный транскрипт *ETV3-NCOA2* может быть высокоспецифичным для неуточненного гистиоцитоза, в результате чего его следует рассматривать как самостоятельное клональное новообразование [27].

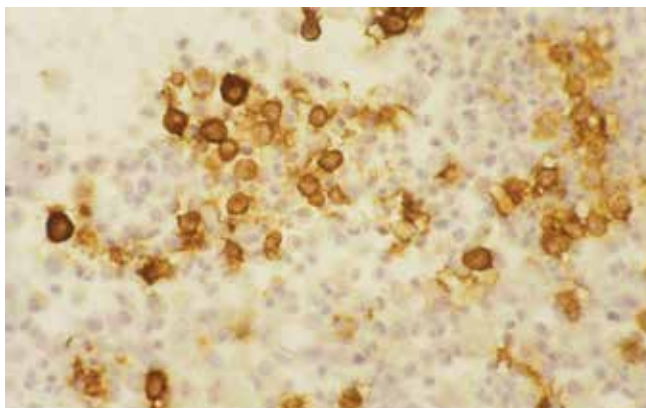


Рис. 3. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками протеина S100 ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 3. Immunohistochemistry. Protein S100 expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

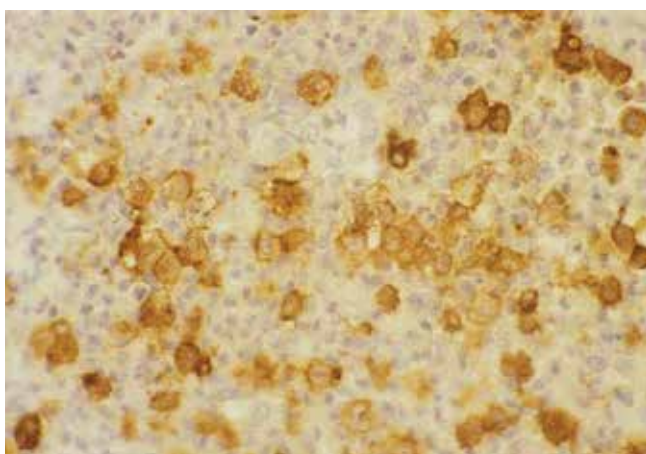


Рис. 4. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками CD1a ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 4. Immunohistochemistry. CD1a expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

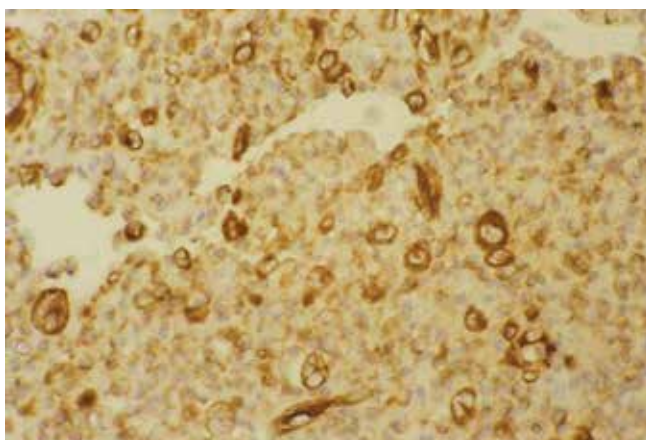


Рис. 5. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками виментина ($\times 250$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 5. Immunohistochemistry. Vimentin expression by tumor cells ($\times 250$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

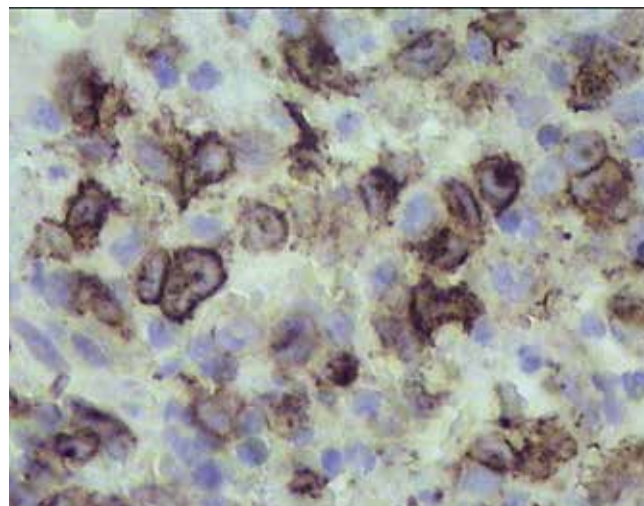


Рис. 6. Иммуногистохимический препарат. Экспрессия опухолевыми клетками лангерина ($\times 400$; микрофотография предоставлена А.И. Павловской)

Fig. 6. Immunohistochemistry. Langerin expression by tumor cells ($\times 400$; microphotograph provided by A.I. Pavlovskaya)

При болезни Розаи–Дорфмана гистиоциты S100⁺ часто многоядерные, с явным эмпериполозом (эритроциты, плазматические клетки и лимфоциты, поглощенные гистиоцитами) и не экспрессируют CD207, тогда как экспрессия CD1a вариабельна.

Оценка поражения органов и систем при ГКЛ проводится у всех пациентов согласно рекомендациям Международного общества по изучению гистиоцитозов (клиническая классификация ГКЛ). В соответствии с этим выделяют следующие формы ГКЛ:

- моносистемная — моно-/полифокальное поражение одной системы (костной системы, кожи, легких, лимфатических узлов, ЦНС);
- мультисистемная — поражение 2 и более систем с вовлечением органов риска и без него.

К органам риска относят печень, селезенку, костный мозг, поражение которых существенно снижает показатели выживаемости больных.

С 2004 г. проводится прогностическая оценка активности болезни после проведенной терапии с помощью одноименной шкалы (Disease Activity Score, DAS) (табл. 1, 2) [28].

Использующееся разнообразие критериев для оценки реакции на системную терапию в клинических исследованиях Международного общества по изучению гистиоцитозов имеет существенный недостаток, основанный на сравнении клинических проявлений ГКЛ до и после терапии (или 6-недельный интервал, который занимает 1 курс химиотерапии по протоколам LCH-III–IV), и частично является субъективным, что несет в себе риск систематической ошибки [3]. Данная система оценки полуквантитативная со следующими 4 категориями: неактивное заболевание, активное заболевание — регрессия, стабилизация, прогрессия. Это привело к необходимости разработки системы количественной оценки активности

Таблица 1. Оценка активности заболевания (протокол LCH-III Научного общества по изучению гистиоцитозов)

Table 1. Definition of disease state (LCH-III protocol of the Histiocyte Society)

Заболевание Disease	Критерий Criteria	Характеристика Characteristic
Неактивное Non-active	Нет признаков болезни No evidence of disease	Разрешение всех признаков Resolution of all signs
Активное Active	Регрессия Regression	Регрессия некоторых признаков Regression of some signs
	Стабилизация Stable disease	Отсутствие новых очагов, прежние признаки сохраняются Persistence of signs, no new lesions
	Прогрессия Progression	Появление новых очагов, прогрессия признаков Progression of signs, appearance of new lesions

Таблица 2. Критерии ответа на терапию (протокол LCH-III Научного общества по изучению гистиоцитозов)

Table 2. Response criteria (LCH-III protocol of the Histiocyte Society)

Ответ Response	Критерий Criteria	Характеристика Characteristic
Хороший Good	Полное разрешение Complete resolution	Неактивное заболевание Non-active disease
	Регрессия Regression	Активное заболевание Active disease
Промежуточный Intermediate	Смешанный ответ Mixed response	Появление новых очагов и регрессия инициальных очагов поражения Appearance of new lesions, regression in initial lesions
	Стабилизация Stable disease	Сохранение симптомов заболевания и отсутствие новых очагов поражения Persistence of disease symptoms and absence of new lesions
Плохой Poor	Прогрессия Progression	Прогрессия симптомов и/или появление новых очагов поражения Symptoms progression and/or appearance of new lesions

заболевания (Disease Activity Level, DAL) (табл. 3) как объективного инструмента для принятия терапевтических решений. Выявлена прямая корреляция большой суммы баллов (6–7) с высоким риском смерти [28].

Таблица 3. Шкала оценки активности заболевания при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Table 3. Disease activity scale in Langerhans cell histiocytosis

Характеристика/клиническое проявление Characteristic/clinical presentation	Балл активности заболевания Disease Activity Score
Костная система: Skeletal system: болевой синдром есть pain yes болевого синдрома нет pain no сдавление других органов (орбит, спинного мозга) compression of other organs (orbits, spinal cord) нет сдавления no compression	1 0 2 0
Лихорадка (>38,5 °C): Fever (>38.5 °C): есть yes нет no	1 0
Легкие (по данным инструментальных обследований): Lungs (by imaging): пневмоторакс pneumothorax интерстициальные поражения по данным рентгенографии, компьютерной томографии interstitial lesions by radiography, computed tomography рентгенограмма в норме normal X-ray	2 1 0
Дыхательная система (по данным функциональных исследований): Respiratory system (by functional tests): искусственная вентиляция легких или функция внешнего дыхания >50 % artificial lung ventilation or external respiration function >50 % дополнительная кислородотерапия или функция внешнего дыхания 50–80 % additional oxygen therapy or external respiration function 50–80 % нет дисфункции дыхания, цианоза, в дотации кислорода не нуждается no breathing dysfunction, cyanosis, does not need oxygen supplementation	5 2 0
Площадь поражения кожи, %: skin lesion area, %: 25 5–25 <5	2 1 0
Мягкотканый компонент (включая центральную нервную систему), максимальный диаметр, см: Soft tissue component (including central nervous system), maximum diameter, cm: 5 2–5 0–2	2 1 0

Окончание табл. 3
End of table 3

Характеристика/клиническое проявление Characteristic/clinical presentation	Балл активности заболевания Disease Activity Score
Лимфатические узлы размером >2 см: Lymph nodes >2 cm:	
есть yes	1
нет no	0
Печень: Liver:	
гепатомегалия (нижняя граница печени ниже пупка) hepatomegaly (the lower border of the liver below the navel)	2
гепатомегалия (нижняя граница печени выше пупка) hepatomegaly (the lower border of the liver above the navel)	1
не увеличена (нижняя граница печени под ребром) not enlarged (the lower border of the liver under the rib)	0
Селезенка: Spleen:	
спленомегалия (нижний край селезенки ниже пупка) splenomegaly (the lower edge of the spleen below the navel)	2
спленомегалия (нижний край селезенки выше пупка) splenomegaly (the lower edge of the spleen above the navel)	1
не увеличена (селезенка не пальпируется) not enlarged (spleen is not palpable)	0
Печень (уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), норма: Liver (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels), norms:	
>10	2
3–10	1
<3	0
Печень (уровень γ-глутамилтрансферазы), норма: Liver (γ-glutamyl transferase level), norms:	
>10	2
3–10	1
<3	0
Альбумин: Albumin:	
требовалась заместительная инфузия за последнюю неделю required replacement infusion in the last week	3
<30 г/л, без заместительной инфузии <30 g/L, without replacement infusion	1
>30 г/л >30 g/L	0

Тромбоциты: Platelets:	
более чем 2 трансфузии в неделю more than 2 transfusions per week	4
1 или 2 трансфузии 1 or 2 transfusions	3
низкое число тромбоцитов, без трансфузий low platelet count, no transfusion	2
нормальное число тромбоцитов normal platelet count	0

Гемоглобин: Hemoglobin:	
более 2 трансфузий в неделю more than 2 transfusions per week	4
1 или 2 трансфузии 1 or 2 transfusions	3
уровень гемоглобина <100 г/л, без трансфузий hemoglobin level <100 g/L, no transfusion	1
без трансфузий no transfusion	0

Примечание. Категория ответа:

0–1 балл — неактивное заболевание;

2–7 баллов и снижение на 4 балла и более по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, хороший ответ;

2–7 баллов и снижение менее чем на 4 балла или сумма баллов более 7 по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, промежуточный ответ;

увеличение суммы баллов по сравнению с суммой баллов до начала терапии — активное заболевание, плохой ответ.

Note. Response category:

0–1 point — non-active disease;

2–7 points and a decrease of 4 points and more in comparison with points sum before therapy — active disease, good response;

2–7 points and a decrease by less than 4 points or a more than 7 points in comparison with points sum before therapy — active disease, intermediate response;

an increase in the points sum compared with results before therapy — active disease, poor response.

Особенности гистиоцитоза из клеток**Лангерганса у взрослых**

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса чаще встречается у детей. Пациенты в возрасте старше 15 лет составляют 25 % всех больных ГКЛ. М. Agicb и соавт. сообщали о редких случаях семейного ГКЛ, но до настоящего времени не выявлено наследственной предрасположенности [29].

Очаги костной деструкции при ГКЛ у взрослых требуют проведения дифференциальной диагностики с метастатическими или костными поражениями при множественной миеломе.

Частота поражения легких при ГКЛ у взрослых выше, чем у детей, в связи с большим распространением курения во взрослой популяции [30]. В основном клинические проявления ГКЛ, ЭЧБ сходны с педиатрической группой [31].

Изолированный легочный ГКЛ — заболевание в первую очередь молодых взрослых курильщиков. Частые проявления — неспецифические респираторные симптомы (кашель, одышка при физической

нагрузке) [22]. Реже пациенты обращаются в связи со спонтанным пневмотораксом, изменениями, обнаруженными при рутинной рентгенографии. По данным компьютерной томографии выявляются узелки, фиброз («сотовое легкое»), кисты, буллы преимущественно в апикальных и средних отделах легких [32]. Поражение легких у детей обычно происходит в контексте мультисистемного заболевания, которое, по сообщениям, встречается у 35 % пациентов. Поражение печени клинически манифестирует с желтухи с последующим развитием склерозирующего холангита и цирроза.

Лечение гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Зачастую трудности в разработке эффективных методов лечения ГКЛ связаны с недостаточным пониманием патогенеза заболевания. Пациенты стратифицируются на разные группы риска в зависимости от диссеминации патологического процесса и степени вовлечения органов риска. Например, пациентам с моносистемным ГКЛ (поражения кожи или костей, а также бессимптомное поражение легких у молодых взрослых) требуются местная терапия (в ряде случаев фототерапия, глюкокортикостероиды, топические алкилирующие агенты — производные азотистого иприта, бисфосфонаты), консультации по вопросам образа жизни (отказ от курения), наблюдение, тогда как пациентам с диссеминированным заболеванием необходима системная терапия [33, 34].

Первые и наиболее крупные кооперированные проспективные клинические исследования начались в 1980-х годах — исследования итальянской группы AIEOP (AIEOP-CNR-HX 83) и немецко-австрийской группы DAL-HX (DAL-HX 83). В основе обоих протоколов была системная полихимиотерапия, включавшая вепезид, винбластин, преднизолон, метотрексат, 6-меркаптопурин. Средний уровень летальности был низким в обоих исследованиях (7 и 9 % соответственно). Низкая частота реактивации заболевания в исследовании DAL-HX 83 (всего 23 %) показала, что ранняя интенсификация терапии и продолжительность лечения (12 мес в исследовании группы DAL-HX) могут положительно влиять на течение заболевания. Связанные с заболеванием осложнения отмечались у 48 % больных, получавших химиотерапию по протоколу AIEOP, и у 33 % больных в группе DAL-HX. Несахарный диабет диагностировали только в 20 и 10 % случаев в соответствующих группах [35].

Известно, что 5-летняя общая выживаемость у детей с ГКЛ составляет 90 %, тогда как у взрослых — 70 % (по данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 1973–2009 гг.), что предположительно связано с отягощенным соматическим статусом [36]. Достижения риск-адаптированной терапии привели к улучшению результатов выживаемости, что подтвердили результаты популяционных исследований (LCH-I–II). Однако реактивация заболевания происходит приблизительно у 1/3 пациентов, и снижение

частоты рецидивов — основная задача современных клинических исследований [37, 38].

В протоколе LCH-III (2001–2008 гг.) у детей с ГКЛ группы низкого риска терапия винбластином и преднизолоном 1-й линии в течение 12 мес показала более высокие показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с таковыми у пациентов, получавших лечение в течение 6 мес: частота развития рецидивов в течение 5 лет составила 37 и 54 % соответственно ($p = 0,03$). Новизна протокола LCH-III состояла также в интенсификации инициальной терапии для больных, не достигших статуса неактивного заболевания (отсутствия признаков активности заболевания) после 6 нед лечения [39]. Таким больным проводили 2-й курс инициальной терапии с еженедельным введением винбластина и 5-дневными еженедельными курсами преднизолона в дозе 40 мг/м²/сут в течение еще 6 нед. Больные с мультисистемным ГКЛ с поражением органов риска получали более интенсивную терапию с добавлением метотрексата в дозе 500 мг/м² в фазу индукции и в дозе 20 мг/м² еженедельно в фазу поддерживающей терапии, но это не привело к увеличению выживаемости в данной группе, лишь повысило токсичность. Больных, у которых состояние лишь ухудшалось после 6 или 12 нед лечения, немедленно переводили на интенсивную терапию спасения — протокол LCH-S-98, который предполагал использование кладрибина 5-дневным курсом в дозе 5 мг/м²/сут. Курсы повторялись каждые 3–4 нед. Общее число курсов в зависимости от ответа и переносимости составило от 2 до 6. Было показано, что применения кладрибина в монорежиме недостаточно при прогрессировании ГКЛ с поражением органов риска, тогда как при отсутствии поражения органов риска частота ответов составила 62–70,5 % [33]. Показатель 2-летней общей выживаемости у больных с поражением органов риска составил 48 %, без поражения органов риска — 97 %. В соответствии с протоколом LCH-S-2005 (2005–2010 гг.) больным с мультисистемным ГКЛ, поражением органов риска и отсутствием ответа на терапию 1-й линии проводили минимум два 5-дневных курса цитарабина в дозе 1000 мг/м²/сут и кладрибина в дозе 9 мг/м²/сут и затем — поддерживающую терапию. Частота ответов на 2 индукционных курса составила 92 % (в том числе 7 % полных ответов), 5-летняя общая выживаемость — 85 % [3, 39].

К сожалению, крупных исследований, убедительно показавших возможности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при рецидиве/рефрактерном течении ГКЛ не проводилось. Единичные описания клинических случаев свидетельствуют о положительных эффектах данного вида лечения [40].

Важно, что за время проведения всех 3 исследований (LCH-I–III) отмечалось снижение летальности у больных с мультисистемным ГКЛ и поражением органов риска (с 40 % в исследовании LCH-I до 30 % в LCH-II и до 20 % в LCH-III) [3, 35].

Возможность дальнейшего увеличения сроков лечения (до 24 мес) и интенсификация (\pm 6-меркаптопурин) поддерживающей терапии для повышения выживаемости без прогрессирования (реактивации) у пациентов с ГКЛ в настоящее время изучаются в рамках 1-й линии терапии в международном проспективном исследовании LCH-IV (ClinicalTrials.gov: NCT02205762; с 2014 по 2023 г.). Протокол LCH-IV представляет собой комплексный подход по устранению наиболее актуальных клинических и терапевтических проблем, включая ведение первичного и рецидивирующего ГКЛ, мультисистемного ГКЛ с поражением органов риска, отсутствием ответа на инициальную терапию, с помощью более интенсивной терапии спасения. Еще одной задачей, которую планирует решить исследовательский протокол LCH-IV, является определение возможности лечения поражений ЦНС у больных с клинически выраженным ГКЛ-НБ внутривенным иммуноглобулином или низкими дозами цитарабина.

Стандарт терапии 1-й линии для пациентов 1-й группы (мультисистемный ГКЛ с поражением органов риска и без него) и 2-й группы (моносистемный ГКЛ с изолированными очаговыми поражениями, риском поражения ЦНС, мультифокальным поражением костей) одинаков и включает винбластин в дозе 6 мг/м² еженедельно и преднизолон в дозе 40 мг/м²/сут (1–4 нед с постепенной отменой), 1 курс — 6 нед с последующей оценкой ответа. Больных обеих групп без признаков активности заболевания после инициальных курсов 1 и 2 переводят на поддерживающую терапию (винбластин 6 мг/м², преднизолон 40 мг/м²/сут, \pm 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, сроки введения варьируют по усмотрению исследователя) на 6-й или 13-й неделе соответственно.

Для 1-й группы с поражением органов риска при любом ответе, кроме неактивного заболевания после инициального курса 1, и для 2-й группы после 1–2 курсов при промежуточном или плохом ответе проводится переход на терапию 2-й линии, включающую также инициальный курс (преднизолон 40 мг/м²/сут, цитарабин 100 мг/м²/сут, винкристин 1,5 мг/м²/сут) и поддерживающую терапию. Оценка ответа на терапию 2-й линии проводится на 13-й и 24-й неделях, при выраженных признаках прогрессии — перевод на терапию спасения, при остальных типах ответа — перевод на поддерживающую терапию, которая включает индометацин 2 мг/кг/сут ежедневно в течение 24 мес либо 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, метотрексат 20 мг/м²/сут ежедневно в течение 24 мес, также по усмотрению исследователя [3, 41].

Известно, что при лечении ГКЛ эффективны высокие дозы аналогов нуклеозидов (цитарабин 1000 мг/м²/сут, кладрибин 9 мг/м²/сут и клофарабин), как и при терапии миелоидных злокачественных новообразований. Данный факт впервые использовался при выборе терапии спасения в протоколе LCH-S-2005. Общая частота ответа после 2 инициальных курсов составила

92 % (7 % — неактивное заболевание и 85 % — активное заболевание, хороший ответ). В исследовании была достигнута превосходная 5-летняя выживаемость — 85 %, но токсичность схемы была очень высокой (по крайней мере 50 % смертей были вызваны токсичностью лечения) и требовала сопроводительной терапии [3, 39]. В протоколе LCH-IV в качестве 3-й линии терапии спасения предлагаются проведение 2–4 инициальных курсов лечения цитарабином/кладрибином и переход на поддерживающую терапию, включающую кладрибин 5 мг/м²/сут, винбластин 6 мг/м², преднизолон 40 мг/м²/сут в течение первых 6 мес, 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут, метотрексат 20 мг/м²/нед в течение последующих 6 мес.

В ретроспективном исследовании Североамериканского консорциума по изучению гистиоцитозов (NACHO), результаты которого были опубликованы в 2019 г., сообщается о высоких показателях ответа на лечение ингибиторами BRAF-киназ в когорте, включающей детей с BRAF⁺ ГКЛ группы высокого риска, пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением и пациентов с ГКЛ-НБ. Ингибирование сигнального пути MAPK препаратом вемурафениб определило общую частоту полного ответа 86 % и отсутствие связанной с лечением смертности, что отличается от альтернативных стратегий терапии спасения [41].

Считается, что ингибирование пути MAPK приводит к регрессу клинических проявлений заболевания за счет подавления пролиферации и дифференцировки миелоидных клеток-предшественников с помощью гиперактивной передачи сигналов MAPK [11]. Однако ингибирование MAPK может иметь ограниченный цитотоксический потенциал, что подтверждается сохранением моноклеаров BRAFV600E⁺ в периферической крови и костном мозге, даже у пациентов с впечатляющими клиническими ответами и рецидивами после прекращения терапии, но реиндукция ингибитором BRAF обычно снова эффективна. При терапии препаратами-ингибиторами BRAF отмечены побочные эффекты в виде кожной токсичности (фоточувствительность, полиморфные высыпания), артралгии и миалгии, астенического синдрома, лихорадки, развития вторичных опухолей.

Если ингибирование MAPK тормозит патогенные механизмы клональной пролиферации при ГКЛ, но не обладает цитотоксическим эффектом на клетки-предшественники ГКЛ, то для лечения могут потребоваться альтернативные подходы. Например, сочетание ингибиторов MAPK со стандартными химиотерапевтическими агентами в целях достижения устойчивого клинического улучшения и уничтожения лежащих в основе данной патологии клеток-предшественников ГКЛ [41].

В настоящее время проводятся мультицентровые проспективные клинические исследования для определения оптимальной продолжительности терапии и потенциальной комбинации с другими таргетными и цитотоксическими методами лечения. В России одно

из них (ClinicalTrials.gov: NCT03585686) проводилось с 2018 по 2021 г. в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева с включением пациентов с наличием *BRAFV600E*⁺, как первичных, так и имеющих рефрактерность к 1-й линии терапии. В исследовании изучали применение таргетной терапии (вемурафениб 20 мг/кг/сут) с химиотерапией низкими дозами аналогов нуклеозидов (цитарабин 100 мг/м²/12 ч и кладрибин 6 мг/м²/сут в 1–5-й дни) для достижения полного ответа с управляемой токсичностью [17].

Особенности лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса у взрослых

Лечение по протоколу LCH у взрослых соответствует рекомендациям для детей с некоторыми модификациями. При монофокальных моносистемных поражениях возможны наблюдение, проведение кюретажа, локальное введение глюкокортикостероидов, лучевая терапия. В случаях мультифокальных моно- и полисистемных поражений показаны лечение бисфосфонатами, интерфероном α , химио- и лучевая терапия, использование MAPK-ингибиторов. Кожные проявления также показали хороший ответ на фототерапию, низкодозный метотрексат, талидомид или леналидомид. Для пациентов, нуждающихся в системном лечении, схемы химиотерапии на основе винбластина остаются довольно эффективными и для взрослых пациентов с аналогичными результатами у детей. Однако с учетом сниженной толерантности взрослых к кортикостероидам и винбластину лечение цитарабином или кладрибином обычно является более предпочтительным. Описаны положительные эффекты на фоне терапии цитарабином и метотрексатом.

Для взрослых с легочным ГКЛ отказ от курения имеет решающее значение для стабилизации заболевания. Рекомендуется наблюдение после прекращения курения. Кортикостероиды, как ингаляционные, так и системные, не показали эффективности. Препаратом выбора является кладрибин, хотя использование ингибиторов BRAF (вемурафениб, дабрафениб) или MEK при обнаружении таргетных мишеней также патогенетически и клинически оправдано [32].

Результаты ранних фаз клинических исследований у взрослых с ГКЛ и ЭЧБ подтверждают почти универсальный ответ у пациентов, получавших ингибиторы сигнального пути MAPK: TRK-ингибиторы — кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб; MEK-ингибиторы — кобиметиниб, траметиниб [33]. Есть сообщения о 5-летней общей выживаемости 68 % у пациентов, получавших терапию интерфероном α или пегилированным интерфероном [42]. В более ранних исследованиях, проведенных в России, сообщалось, что 43 % пациентов, получавших терапию интерфероном α , живы при медиане наблюдения 32 мес [43].

В случаях рецидива ГКЛ имеются данные об эффективности кладрибина в дозе 0,1–0,14 мг/кг в 1–7-й дни

курса. После 4 курсов монотерапии кладрибином общее число ответов составило 75 %, из них полных ответов — 58 %.

Лечение гистиоцитоза из клеток Лангерганса центральной нервной системы

Стандартных рекомендаций по лечению ГКЛ ЦНС не существует. При опухолевых поражениях головного мозга и/или впервые возникшем несахарном диабете показала свою эффективность индукционная терапия, включающая винбластин и преднизолон или кладрибин в монорежиме. Лечение ГКЛ-НБ менее определено. Имеются данные об улучшении неврологического статуса при использовании цитарабина, внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба, инфликсимаба и цис-ретиноевой кислоты. Сообщалось о диффузной периваскулярной инфильтрации *BRAFV600E*⁺-клетками в биоптатах пациентов с ГКЛ-НБ, что послужило веским основанием для использования таргетной терапии; ответы на ингибиторы BRAF были зафиксированы у 12 из 13 пациентов [15].

Неблагоприятные отдаленные эффекты

Около 21,4–50 % излеченных от ГКЛ пациентов имеют как минимум одно хроническое заболевание после завершения программного лечения. Приводятся данные о более частых неблагоприятных отдаленных эффектах среди пациентов с мультисистемным заболеванием и пациентов с множественными очагами поражения. Наиболее частые поздние эффекты — несахарный диабет и осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата — могут возникать у 15,1–20 % пациентов и приводят к задержке роста, потере слуха и нейродегенерации [44]. Примерно у 2,7–10 % пациентов отмечаются холангиты или билиарный цирроз и менее чем у 5 % пациентов — дыхательная недостаточность. Особое значение имеет нейродегенеративный синдром, который встречается у 4,1 % больных и обычно манифестирует через несколько лет после постановки первоначального диагноза. Результаты 12-летнего наблюдения за развитием отдаленных эффектов у 70 пациентов, получивших терапию по протоколам LCH-II–III, были опубликованы T.W. Chow и соавт. в 2017 г. [45].

Болезнь Эрдгейма–Честера

Это клональная системная гистиоцитарная пролиферация, в основе которой лежит активация сигнального пути MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK). При гистологическом исследовании очагов поражения обращают внимание пенистый (ксантоматозный) компонент и гигантские клетки Тутона (многочисленные ядра, расположенные в виде кольца вокруг базофильного участка цитоплазмы). ЭЧБ впервые описана как липоидный гранулематоз в 1930 г.

Средний возраст при постановке диагноза ЭЧБ составляет 55–60 лет, но были зарегистрированы

случаи заболевания у детей. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [46]. Клиническая картина ЭЧБ может включать лихорадку, снижение массы тела, тошноту, боли в конечностях, полиурию и полидипсию.

В 41 % случаев ЭЧБ ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (тиреоидитом, синдромом Шегрена, пернициозной анемией и др.). Поражение скелета встречается более чем у 95 % пациентов с ЭЧБ. Двусторонний симметричный корковый остеосклероз в области диафизов и метафизов костей позволяет заподозрить ЭЧБ и стать показанием для проведения ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, которая имеет высокую специфичность при данной патологии [26]. У 50 % пациентов встречаются сердечно-сосудистые поражения, которые часто недооцениваются. Треть пациентов имеют забрюшинный фиброз, преимущественно вокруг почек и мочеточников. Поражение ЦНС, сахарный диабет и/или экзофтальм отмечены у 20–30 % больных, клинически проявляются широким спектром симптомов: от психических, когнитивных до пирамидных и мозжечковых. Ксантелазма, обычно вовлекающая веки или периорбитальные пространства, — наиболее частое кожное проявление [46].

Существуют радиологические признаки, указывающие на возможную ассоциацию с заболеванием. Выраженная симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата в пораженных костях является важным признаком нарушения минерального костного обмена. Американская ассоциация гистиоцитозов (Histiocytosis Association of America) допускает постановку диагноза ЭЧБ на основании данных остеосцинтиграфии при невозможности получить гистологическое подтверждение. При рентгенографии пораженные кости выглядят уплотненными в результате выраженного симметричного билатерального остеосклероза надкостницы. При поражении почек часто отмечается скопление гистиоцитарных масс в перинефральной клетчатке. Почки приобретают специфическую форму, наблюдаемую при компьютерной томографии, — так называемая «волосатая» почка (“hairly” kidney). Изменения в общем анализе мочи могут не выявляться. Еще один патогномоничный рентгенологический признак ЭЧБ — поражение аорты. Когда в ее стенках начинают накапливаться комплексы гистиоцитов, она утолщается и приобретает специфический вид. Специально для ЭЧБ с поражением аорты J. Serratrice и соавт. в 2000 г. введен термин «обложенная» аорта (“coated” aorta) [47, 48].

Гистологические признаки не являются специфичными для данного заболевания, очаги поражения характеризуются инфильтрацией тканей пенстыми мононуклеарными гистиоцитами с небольшим ядром, встречаются многоядерные гистиоциты или клетки Тютана, в большинстве случаев присутствует фиброз. Экспрессия CD1a при ЭЧБ неоднозначная. В ряде исследований приводятся данные об отсутствии CD1a

при ЭЧБ, тогда как в других CD1a является одним из основных дифференциально-диагностических признаков между ЭЧБ и ГКЛ. На клетках опухоли определяются CD68 либо CD163, в ряде случаев — белок S100. Примерно в 20 % случаев при ЭЧБ выявляются ЛК в патологических очагах [4, 33]. Возможно присутствие единичных S100⁺-клеток с эмпериполезом, что затрудняет дифференциальную диагностику с болезнью Розаи–Дорфмана.

Важный вопрос дифференциальной диагностики касается внекожной/диссеминированной ЮКГ и ЭЧБ, особенно для пациентов без типичных двусторонних и симметричных поражений трубчатых костей. Действительно, иммуноморфология при ЮКГ не отличается от ЭЧБ. Рекомендуется выполнять молекулярный анализ и рассматривать как ЭЧБ все внекожные или диссеминированные ЮКГ с активирующими мутациями *BRAF*, *NRAS*, *KRAS* или *MAP2K1* [46].

В ряде случаев клинико-морфологические проявления ЭЧБ требуют проведения дифференциальной диагностики с анапластической крупноклеточной лимфомой. Выполнение ИГХ-исследования является обязательным и позволяет установить правильный диагноз: основным отличительным признаком считается экспрессия ALK в 80 % случаев анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и транслокации с участием гена *ALK*. Рекомендуется выполнять ИГХ-скрининг ALK на все клинически прогрессирующие гистиоцитозы без мутаций *BRAF* и *MAPK* [12].

Болезнь Эрджейма–Честера отличается гетерогенным клиническим течением от бессимптомного до высокоагрессивного с летальным исходом. Вовлечение ЦНС, легких, забрюшинных структур всегда связано с плохим прогнозом. Степень накопления радиофармацевтического препарата при проведении ПЭТ определяет активность патологического процесса при ЭЧБ [4, 26, 48, 49]. У пациентов с ЭЧБ повышен риск развития миелопролиферативных заболеваний и лейкозов.

Среди лекарственных препаратов, применяемых в лечении ЭЧБ, — интерферон α , сиролimus, инфликсимаб, тоцилизумаб, кладрибин, вемурафениб. Снижают эффективность терапии старший возраст больного, поражение ЦНС, легких, забрюшинный фиброз.

Диссеминированная ювенильная ксантогранулема

Диссеминированная/внекожная ЮКГ относится к нелангергансоподобным гистиоцитозам и характеризуется пролиферацией гистиоцитов, происходящих из дермальных/интерстициальных ДК, экспрессирующих фактор XIIIa, который является предиктором ряда дендритноклеточных патологий [25].

Ювенильная ксантогранулема встречается в любом возрасте, однако средний возраст на момент постановки диагноза составляет 1–3 года [50]. В настоящее время насчитывается около 350 описаний этого заболевания.

Американская ассоциация гистиоцитозов сообщает, что истинная частота возникновения ЮКГ неизвестна [51].

Существуют данные о связи ЮКГ с нейрофиброматозом 1-го типа; пациенты с обеими патологиями имеют высокий риск развития ювенильного миелоноцитарного лейкоза [52]. При ЮКГ в 73 % случаев отмечены мутации генов сигнального пути МАРК.

Диссеминированные формы ЮКГ обычно включают поражения кожи (единичные и множественные, небольшие до 1–2 мм эритематозно-желтоватые папулы, чаще в области головы, шеи), мягких тканей (объемные поражения, масс-эффект), слизистой оболочки, в частности верхнего отдела пищеварительного тракта. Могут встречаться поражения ЦНС, твердой мозговой оболочки, гипофиза (манифестируют несхарным диабетом, судорогами, гидроцефалией и изменениями психического статуса). Поражение глазных яблок наблюдается у 0,3–10 % детей с ЮКГ, чаще всего патологический процесс локализуется в радужной оболочке, могут возникать осложнения, которые приводят к спонтанным внутриглазным кровоизлияниям (гифеме), повышению внутриглазного давления (глаукоме) и даже к слепоте (при поражении зрительных нервов). Реже отмечено вовлечение в патологический процесс печени, легких, лимфатических узлов и костного мозга.

В случае кожных поражений используется дерматоскопия. При ЮКГ наблюдается дерматоскопическая картина «заходящего солнца», для которой характерна центральная желто-оранжевая область, в которой видны «облака» из бледно-желтых отложений и эритематозных ореолов. Также были описаны периферические линейные телеангиэктазии и другие неспецифические характеристики (дискретная пигментная сеть, белесоватые линии и тонкие ветвящиеся сосуды) при ЮКГ [53]. Объем прочих диагностических исследований неспецифичен и определяется клинической картиной.

Однако основная роль в верификации диагноза остается за ИГХ- и гистологическим исследованиями. Гистиоциты при ЮКГ небольшого размера, овальные, иногда слегка веретенообразные, с розовой цитоплазмой вокруг овоидного ядра. Клетки Тютон не распространены в экстрадермальных очагах, однако присутствуют при кожных поражениях, обильно окруженные лимфоцитарным инфильтратом. Гистиоциты при ЮКГ экспрессируют виментин, поверхностный CD14, CD68, CD163, fXIIIa, CD4. Экспрессия S100 является положительной в <20 % случаев, CD1a, CD207 — отрицательной [4].

Для поражений при ЮКГ характерна медленная регрессия (с формированием фиброза), но сопутствующий синдром активации макрофагов может привести к цитопении, циррозу печени, смерти по причине прогрессирующего поражения ЦНС или печеночной недостаточности (в 5–10 % случаев). У взрослых больных кожные проявления бывают наиболее частыми при-

знаками диссеминированной ЮКГ, но, в отличие от таковых, у детей эти образования не подвергаются спонтанной регрессии и проводимое лечение (курсы полихимиотерапии или облучение) дает незначительный эффект [25, 50, 54].

Общепринятые единые рекомендации по лечению ЮКГ отсутствуют. В настоящее время используются программы, разработанные Международным обществом по изучению гистиоцитозов для терапии ГКЛ (LCH-III–IV, базисные препараты — винбластин, этопозид, преднизолон). Эффективность этих протоколов терапии составляет около 80 %. Полная или значительная регрессия опухолевого процесса была достигнута у 50 % больных. У 31 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Для лечения рефрактерных форм используют кладрибин в монорежиме или в сочетании с цитарабином [25, 51]. При поражении глаз применяются местные, внутриочаговые и субконъюнктивальные кортикостероиды. Если возникают осложнения (например, глаукома или гифема), может потребоваться хирургическое вмешательство или системные стероиды [53].

Заключение

Таким образом, несмотря на глубокое понимание патогенеза гистиоцитарных опухолей на иммунологическом и молекулярно-генетическом уровнях, диагностика и выбор тактики лечения данных заболеваний остаются сложной задачей даже для опытных клиницистов. Если для таких вариантов гистиоцитарных опухолей, как ГКЛ, ЭЧБ и ЮКГ, определены лечебные подходы, то более редкие нозологические формы (гистиоцитарная саркома, саркома из ЛК, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих ДК, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток) нуждаются в уточнении диагностических критериев и терапевтических тактик.

Мировой клинический опыт по диагностике и лечению ГКЛ, диссеминированной ЮКГ и ЭЧБ несколько больше, чем при редких вариантах гистиоцитарных опухолей, особенно в детской популяции больных, что позволило разработать эффективные риск-адаптированные протоколы терапии. Так, при локализованной форме ГКЛ после установления морфоиммунологического диагноза показано динамическое наблюдение либо проведение местной терапии (в том числе хирургическое удаление мелкого очага поражения или локальное введение глюкокортикостероидов). Обширные хирургические резекции не показаны. В случаях диссеминированного ГКЛ индукционный этап лечения включает винбластин и преднизолон — стандарт, рекомендованный протоколами LCH-III–IV. Частота ответов на 6-недельную индукцию составляет 65 % у детей с поражением органов риска и 86 % при отсутствии вовлечения в патологический процесс органов риска. Последующая терапия определяется ответом

на индукцию и инициальным поражением органов риска и может быть продолжением протокола или включать переход на более интенсивные (в том числе таргетные) схемы лечения. Показатели многолетней общей выживаемости у детей при ГКЛ достигают 90–98,7 % [33]. Во взрослой когорте больных данный показатель ниже и составляет 70 %, что делает актуальным проведение дополнительных исследований, направленных на определение более эффективных терапевтических подходов. Отсутствие ответа на 6-недельную терапию индукции, особенно у больных с поражением органов риска, является плохим прогностическим признаком и позволяет рестратифицировать больного в группу высокого риска, а также рассматривать переход на альтернативные схемы терапии.

Универсальная активация пути MAPK в 65 % случаев гистиоцитарных заболеваний обеспечивает необходимость изучения показаний для использования MAPK-ингибиторов (TRK-ингибиторов (кризотиниб, алектиниб, селперкатиниб), BRAF-ингибиторов (вемурафениб, дабрафениб), MEK-ингибиторов (кобиметиниб, траметиниб), mTOR-ингибитора (сиролимус)), их роль, оптимальную продолжительность лечения и комбинацию со стандартной химиотерапией.

Несмотря на хороший ответ при лечении BRAF-ингибиторами, у большинства пациентов развивается рецидив заболевания после отмены ингибитора. Поэтому определение длительности терапии — нерешенный вопрос [33, 55].

При рецидивах ГКЛ описаны примеры эффективности схемы 1-й линии, включающей метотрексат, кладрибин в сочетании с цитарабином, ингибиторы BRAF.

Не менее важна проблема отдаленных последствий ГКЛ и его терапии — несахарное мочеизнурение, нейродегенеративная болезнь, склерозирующий холангит, цирроз печени, «сотовое легкое».

Перспективы дальнейших исследований — накопление и обобщение опыта по терапии ГКЛ, ЭЧБ и ЮКГ у взрослых больных, разработка рекомендаций для лечения взрослых пациентов на основании существующих и инновационных (в том числе таргетных) терапевтических подходов. Для всех возрастных категорий больных цель исследований — повысить эффективность терапии ГКЛ за счет дифференцированного менее токсичного лечения с достижением высокого качества жизни больных, без отдаленных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stålemark H., Laurencikas E., Karis J. et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):76–81. DOI: 10.1002/pbc.21504.
2. Néel A., Artifoni M., Donadieu J. et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte [Langerhans cell histiocytosis in adults]. *Rev Med Interne* 2015;36(10):658–67. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.04.015.
3. Histiocytosis Association. Langerhans Cell Histiocytosis in Children. [Internet]. Available at: <https://www.histio.org/page.aspx?pid=380> (accessed 08.05.2021).
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2017. 470 p.
5. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. *Вестник дерматологии и венерологии* 2019;95(4):57–66. [Karamova A.A., Chikin V.V., Znamenskaya L.F. et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult patient. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2019;95(4):57–66. (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66.
6. Emile J.F., Ablan O., Fraïtag 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.
7. Ohl L., Mohaupt M., Czeloth N. et al. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity* 2004;21(2):279–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.014.
8. Milutinovic S., Abe J., Godkin A. et al. The dual role of high endothelial venules in cancer progression versus immunity. *Trends Cancer* 2021;7(3):214–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.001.
9. Senechal B., Elain G., Jeziorski E. et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med* 2007;4(8):e253. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040253.
10. Allen C.E., Li L., Peters T.L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010;184(8):4557–67. DOI: 10.4049/jimmunol.0902336.
11. Rollins B.J. Genomic alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(5):839–51. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.004.
12. Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020;135(16):1319–31. DOI: 10.1182/blood.2019000934.
13. Héritier S., Hélias-Rodzewicz Z., Lapillonnerie H. et al. Circulating cell-free BRAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2017;178(3):457–67. DOI: 10.1111/bjh.14695.
14. Kaiserian M., Altberg G., Greenstein J., Hahn B. Langerhans cell histiocytosis. *J Emerg Med* 2019;56(3):e31–2. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.12.006.
15. McClain K.L., Picarsic J., Chakraborty R. et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018;124(12):2607–20. DOI: 10.1002/cncr.31348.
16. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A. et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3023–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
17. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M. et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2857–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00456.
18. Mass E., Jacome-Galarza C.E., Blank T. et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature* 2017;549(7672):389–93. DOI: 10.1038/nature23672.
19. Nezelof C. Histiocytosis X. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1966 Jan;11(1):22–39.
20. Laurencikas E., Gavhed D., Stålemark H. et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer*

- 2011;56(2):250–7.
DOI: 10.1002/psc.22791.
21. Валиев Т.Т., Махонova Л.А., Ковригина А.М. и др. Случай врожденного лангергансоподобного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология 2011;6(2):19–22. [Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M. et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;6(2):19–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22.
22. Евсеев Д.А., Калинина И.И., Ускова Н.Г. и др. Применение превентивного плевуреза у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с поражением легких. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018;17(3):74–80. [Evseev D.A., Kalinina I.I., Uskova N.G. et al. The use of preventive pleurodesis in patient with Langerhans-cell histiocytosis with lung involvement: the case report and the review. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2018;17(3):74–80. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80.
23. Héritier S., Jehanne M., Leverger G. et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk langerhans cell histiocytosis. JAMA Oncol 2015;1(6):836–8.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0736.
24. Hatemi I., Baysal B., Senturk H. et al. Adult Langerhans cell histiocytosis and sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. Hepatol Int 2010;4(3):653–8.
DOI: 10.1007/s12072-010-9205-3.
25. Maeda M., Morimoto A., Shioda Y. et al. Long-term outcomes of children with extracutaneous juvenile xanthogranulomas in Japan. Pediatr Blood Cancer 2020;67(7):e28381. DOI: 10.1002/pbc.28381.
26. Крылов А.С., Каспшик С.М., Рыжков А.Д. и др. Актуальность остеосцинтиграфии в диагностическом алгоритме обследования первичных пациентов детского возраста с лангергансоподобным гистиоцитозом: ретроспективное когортное исследование. Онкопедиатрия 2019;6(2):94–105. [Krylov A.S., Kaspshik S.M., Ryzhkov A.D. et al. Relevance of bone scintigraphy in the diagnostic algorithm for examining treatment-naïve pediatric patients with langerhans cell histiocytosis: a retrospective cohort study. Onkopediatriya = Onco-pediatrics 2019;6(2):94–105. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v6i2.2021.
27. Brown R.A., Kwong B.Y., McCalmont T.H. et al. ETV3-NCOA2 in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports sui generis. Blood 2015;126(20):2344–5.
DOI: 10.1182/blood-2015-07-655530.
28. Donadieu J., Piguet C., Bernard F. et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2004;43(7):770–6.
DOI: 10.1002/pbc.20160.
29. Aricó M., Haupt R., Russotto V.S. et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. Med Pediatr Oncol 2001;36(2):314–6.
DOI: 10.1002/1096-911X(20010201)36:2<314::AID-MPO1072>3.0.CO;2-1.
30. Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. N Engl J Med 2002;346(7):484–90.
DOI: 10.1056/NEJMoa012087.
31. Aricó M., Girschikofsky M., Gagnéreau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003;39(16):2341–8.
DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00672-5.
32. Lorillon G., Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Eur Respir Rev 2017;26(145):170070.
DOI: 10.1183/16000617.0070-2017.
33. Emile J.F., Cohen-Aubart F., Collin M. et al. Histiocytosis. Seminar. The Lancet. [Internet] 2021, Apr 23.
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00311-1/fulltext?rss%3Dyes](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00311-1/fulltext?rss%3Dyes).
34. Girschikofsky M., Aricó M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis 2013;8:72.
DOI: 10.1186/1750-1172-8-72.
35. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. Klin Padiatr 2000;212(4):139–44.
DOI: 10.1055/s-2000-9667.
36. Goyal G., Shah M.V., Hook C.C. et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. Br J Haematol 2018;182(4):579–81.
DOI: 10.1111/bjh.14818.
37. Rigaud C., Barkaoui M.A., Thomas C. et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. Br J Haematol 2016;174(6):887–98.
DOI: 10.1111/bjh.14140.
38. Minkov M., Steiner M., Potschger U. et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. J Pediatr 2008;153(5):700–5.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.002.
39. Donadieu J., Bernard F., van Noesel M. et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. Blood 2015;126(12):1415–23.
DOI: 10.1182/blood-2015-03-635151.
40. Kudo K., Ohga S., Morimoto A. et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant 2010;45(5):901–6.
DOI: 10.1038/bmt.2009.245.
41. Eckstein O.S., Visser J., Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Clinical responses and persistent BRAFV600E+ blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. Blood 2019;133(15):1691–4.
DOI: 10.1182/blood-2018-10-878363.
42. 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.
43. Лукина Е.А., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. Лечение гистиоцитоза Х (гистиоцитоз из клеток Лангерганса) препаратами α-интерферона. Терапевтический архив 1993;65(11):67–70. [Lukina E.A., Kuznetsov V.P., Belyaev D.L. et al. Treatment of histiocytosis X (histiocytosis from Langerhans cells) with α-interferon preparations. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 1993;65(11):67–70. (In Russ.)].
44. Yeh E.A., Greenberg J., Abela O. et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: current views and new vistas. Pediatr Blood Cancer 2018;65(1).
DOI: 10.1002/pbc.26784.
45. Chow T.W., Leung W.K., Cheng F.W.T. et al. Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child 2017;102(9):830–5.
DOI: 10.1136/archdischild-2016-312185.
46. Diamond E.L., Dagna L., Hyman D.M. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim–Chester disease. Blood 2014;124(4):483–92.
DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381.
47. 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.
48. Крылов А.С., Долгушин М.Б., Рыжков А.Д. и др. Болезнь Эрджейма–Честера. Обзор литературы и клинический случай. Онкогематология 2020;15(2):61–75. [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.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75.
49. Крылов А.С., Рыжков А.Д., Оджарова А.А. и др. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрджейма–Честера. Серия клинических наблюдений. Онкогематология 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.)). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39.
50. Webster S., Reister H., Harman L. Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1966;93(1):71–6. DOI: 10.1001/arch-derm.1966.01600190077017.
 51. Janssen D., Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):21–8. DOI: 10.1097/01.pas.0000147395.01229.06.
 52. Бялик Т.Е., Якимович О.Ю., Махоннова Л.А. и др. Диссеминированная ювенильная ксантогранулема у взрослых. Клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2011;4(4):329–33. [Byalik T.E., Yakimovich O.Yu., Machonova L.A. et al. Disseminated juvenile xanthogranuloma in adults. Case report. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2011;4(4):329–33. (In Russ.)].
 53. Collie J.S., Harper C.D., Fillman E.P. Juvenile Xanthogranuloma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526103/> (accessed 07.05.2021).
 54. Pajaziti L., Harçiu S.R., Pajaziti A. Juvenile xanthogranuloma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014;7:174. DOI: 10.1186/1756-0500-7-174.
 55. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083.

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, А.И. Павловская: разработка концепции и дизайна, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, A.I. Pavlovskaya: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.И. Павловская / A.I. Pavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6300-0062>

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.