

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы

В.Г. Потапенко¹, В.В. Байков², А.В. Зинченко², Н.А. Потихонова³

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к клональным заболеваниям системы крови. Течение и симптомы варьируют. Прогноз у пациентов с локализованными формами лучше, так как эффективна местная терапия. Пациенты с многоочаговыми формами гистиоцитоза получают системную терапию, которая позволяет вылечить часть больных. В обзоре приведены современные данные о характере поражения различных органов, диагностике, течении и терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, пневмоторакс, несахарный диабет, кладрибин, вемурафениб, кобиметиниб, BRAF, MEK, MAPK

Для цитирования: Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. Онкогематология 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32

Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review

V.G. Potapenko¹, V.V. Baykov², A.V. Zinchenko², N.A. Potikhonova³

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadyevich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Langerhans cells histiocytosis is a variant of malignant histiocytosis. The course and symptoms vary. Patients with localized forms have a better prognosis, because local therapy is effective. Patients with multifocal forms of histiocytosis receive systemic drug therapy, which cures some of the patients. This review provides up-to-date data about typical presentation of the organ involvement, diagnosis, course and therapy of various forms of Langerhans cells histiocytosis.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, pneumothorax, diabetes insipidus, cladribine, vemurafenib, cobimetinib, BRAF, MEK, MAPK

For citation: Potapenko V.G., Baykov V.V., Zinchenko A.V., Potikhonova N.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):16–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32

Введение

Гистиоцитарные новообразования относятся к редким гемобластозам, которые составляют менее 1 % злокачественных заболеваний системы крови [1]. Частота встречаемости гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у взрослых примерно 1:1 000 000, средний возраст больных — 46 лет [2, 3].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. ГКЛ описываются в главе «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток», которая включает 8 основных нозологических форм [4]. Эти формы гистогенетически неоднородны, часть имеет гемопоэтическое происхождение (гистиоциты/макрофаги и дендритные клетки миелоидной линии), часть —

негемопоэтическое (мезенхимальное) происхождение (фолликулярные дендритные клетки и фибробластические ретикулярные клетки).

Клетки Лангерганса – дендритные клетки миелоидной линии. Их происхождение сходно с происхождением так называемых тканевых (резидентных) макрофагов, или гистиоцитов (синонимы), которые присутствуют во всех тканях организма. Основная их функция – антигенпрезентирующая [5].

Полагают, что в онтогенезе человека имеется по крайней мере 3 волны, во время каждой из которых из предшественников гемопоэтических клеток формируются предшественники макрофагов/гистиоцитов определенного типа и локализации [6–8]. Примитивные эритромиелоидные предшественники возникают в желточном мешке, затем перемещаются в печень. Они не являются источником гемопоэтических стволовых клеток взрослых, но способны дифференцироваться в макрофагальные элементы, которые мигрируют, в частности, в головной мозг и кожу, где дают начало микроглии и клеткам Лангерганса соответственно. Большинство гистиоцитов в других тканях – потомки моноцитов, возникающих в костном мозге на этапе дефинитивного кроветворения. Гистиоциты-макрофаги и дендритные клетки, происходящие из примитивных предшественников в желточном мешке и фетальной печени, обладают способностью к самоподдержанию и в обычных условиях независимы от гемопоэтических стволовых клеток. Однако в условиях стресса популяции этих клеток, вероятно, могут пополняться за счет клеток моноцитарного происхождения.

Пауль Лангерганс, будучи студентом, впервые в 1868 г. описал отростчатые клетки в коже [9]. Автор полагал, что они представляют собой нейрогенные элементы. Клетки Лангерганса имеют характерные морфологические признаки. При цитологическом исследовании видны дольчатое ядро с тяжистой структурой хроматина и «гелеобразная» светло-голубая цитоплазма. Форма клеток дендритическая (древовидная) за счет 5–9 пальцевидных выпячиваний цитоплазмы. В гистологических срезах клетки имеют округлую или неправильную округлую форму, ядра выглядят зубчатыми, почковидными или дольчатыми, с тонкой ядерной мембраной, часто имеющей тонкую складку. В ядрах выявляются 1–2 мелких ядрышка (рис. 1).

Впервые ГКЛ был описан в 1865 г. у ребенка 4,5 года с высыпаниями на коже и очагами остеолитизиса в костях черепа. Позже были опубликованы похожие наблюдения пациентов с поражением костей, кожи, головного мозга и несахарным диабетом. В разные годы описывались локализованные и системные заболевания с различными органными поражениями, известные под названиями болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, болезнь Абта–Леттерера–Сиве, болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема). В дальнейшем они были объединены и в течение долгого времени

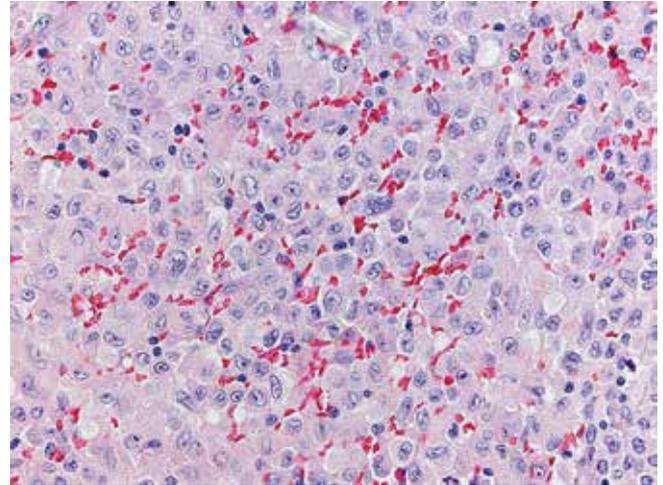


Рис. 1. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Описание в тексте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; из архива В.В. Байкова)

Fig. 1. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. Description in the text (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; from the archive of V.V. Baykov)

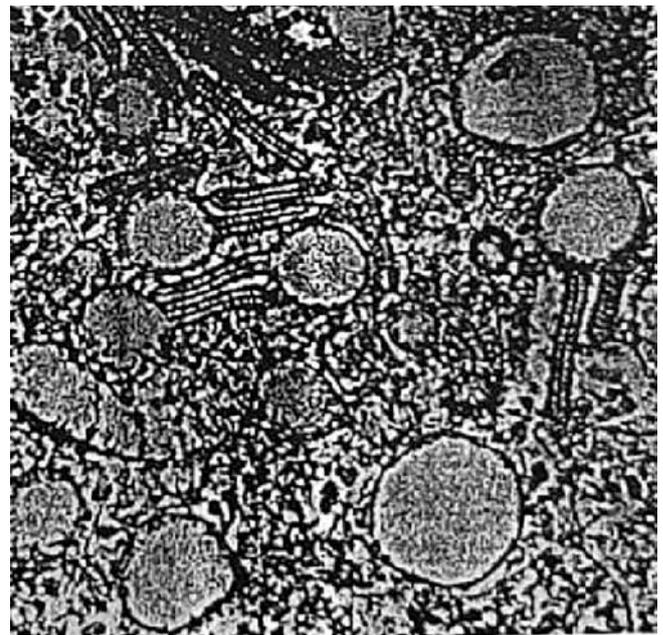


Рис. 2. Цитоплазматические округлые, вытянутые включения в форме теннисной ракетки (электронная микроскопия; из архива Н.А. Потихоновой)

Fig. 2. Cytoplasmic rounded, elongated inclusions in the form of a tennis racket (electron microscopy; from the archive of N.A. Potikhonova)

обозначались как гистиоцитоз Х [4, 10]. Для обозначения ГКЛ с изолированным поражением легких (ЛГКЛ) использовался термин «лангергансоклеточный гранулематоз».

В 1961 г. Майкл Бирбек с помощью электронной микроскопии обнаружил характерные включения – гранулы в цитоплазме клетки Лангерганса (рис. 2). Эти гранулы имеют форму стержня или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью. Они содержат лангерин и позднее были названы гранулами Бирбека. Именно обнаружение типичных гранул в клетках

при гистиоцитозе Х позволило установить гистогенетическую идентичность заболеваний этой группы и объединить их термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» [11].

Клетки Лангерганса при ГКЛ лежат в скоплениях. Степень инфильтрации и митотическая активность могут быть различными, но обычно менее 10 митозов в полях зрения. При иммуногистохимическом исследовании клетки Лангерганса характеризуются экспрессией CD1a, S100 (рис. 3, 4) и CD207 (лангерин). Экспрессия CD45 непостоянна, часто имеется локальная цитоплазматическая экспрессия CD68 [4].

Считается, что в патогенезе гистиоцитозов ведущая роль принадлежит мутациям генов, кодирующих ки-

назы сигнального пути MAPK гистиоцитов (MAPK – митогенактивируемые протеинкиназы). Чаще всего обнаруживают мутации в генах *BRAF* и *MAP* [12–14]. По разным данным, от 28 до 87,8 % пациентов с ГКЛ имеют мутацию *BRAF V600E* [15–17], что ассоциируется с более агрессивным течением [17].

Распространенность опухолевого процесса различна. ГКЛ может протекать как с одноочаговым, так и с многоочаговым поражением одной или нескольких систем.

Дифференциальный диагноз проводится с другими клональными гистиоцитозами, опухолями лимфоидной ткани, доброкачественными лимфаденопатиями (дерматопатической лимфаденопатией, болезнью Кимуры) и другими, обычно нозологически не очерченными, когда выявляются реактивные пролифераты из клеток Лангерганса в различных органах [18]. Дифференциальная диагностика с пролиферацией клеток Лангерганса реактивного характера осложняется морфологической и иммунофенотипической схожестью клональной и реактивной гистиоцитарной инфильтрации. Обращают внимание на локализацию и объем инфильтратов, используют иммуногистохимические маркеры (p53, циклин D1) и молекулярно-генетические тесты (поиск типичных мутаций) [19, 20]. Тем не менее во многих случаях вопрос о клональном или реактивном характере пролиферации клеток Лангерганса не может быть решен окончательно.

В соответствии с актуальной классификацией международного гистиоцитарного общества ГКЛ отнесен к L-группе (табл. 1) [21].

В научной литературе публикаций, посвященных ГКЛ, немного. В связи с тем, что гистиоцитозами дети болеют чаще, в литературе в основном представлены описания детских или смешанных групп больных. Рандомизированные исследования у взрослых с ГКЛ редки, поэтому в лечении пациентов старше 18 лет используют ретроспективные данные, результаты исследований малых групп, а также экстраполируют выводы, полученные при изучении детских групп.

В настоящей статье представлены органные проявления и лечение больных с различными формами ГКЛ.

Органые поражения при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Гистиоцитоз с изолированным поражением легких

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких представляют собой отдельную группу ГКЛ. Встречаемость этих гистиоцитозов достигает 51,1 % в структуре больных с одноочаговой формой [22, 23]. Обычно страдают молодые люди в возрасте от 20 до 40 лет [24].

Основные патогенетические звенья включают накопление клеток Лангерганса с перестройкой бронхиального дерева и нарушением газообмена [25]. Вначале при рентгенографии легких выявляются мелкие и средние очаги, тонкостенные единичные кисты,

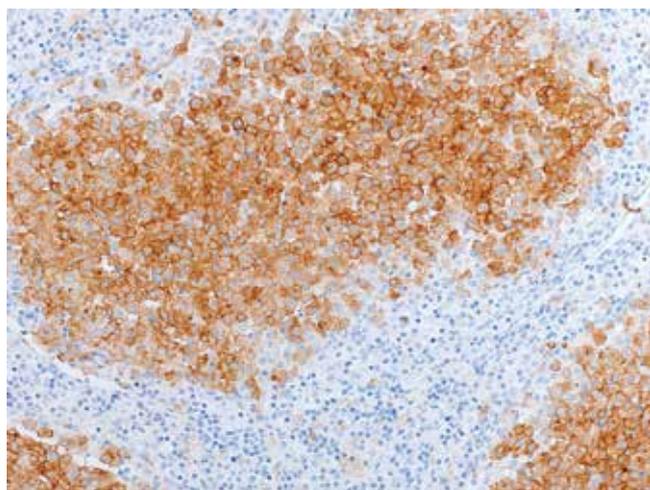


Рис. 3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Экспрессия CD1a в опухолевых клетках (иммунопероксидазный метод, $\times 200$; из архива В. В. Байкова)

Fig. 3. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. CD1a expression in tumor cells (immunoperoxidase method, $\times 200$; from the archive of V. V. Baykov)

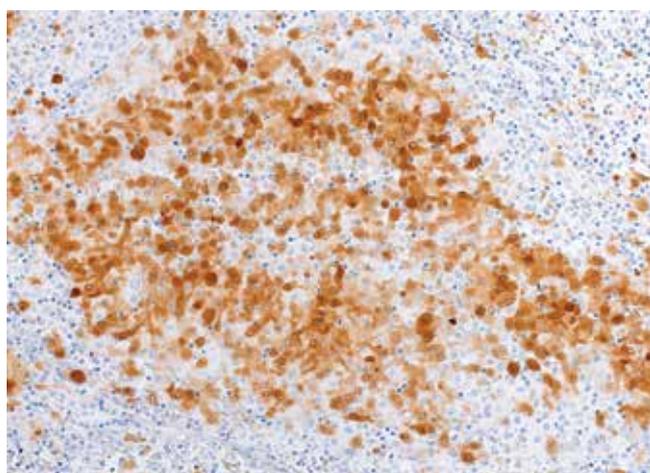


Рис. 4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением лимфатического узла. Экспрессия S100 в опухолевых клетках (иммунопероксидазный метод, $\times 200$; из архива В. В. Байкова)

Fig. 4. Langerhans cell histiocytosis with lymph node involvement. Expression of S100 in tumor cells (immunoperoxidase method, $\times 200$; from the archive of V. V. Baykov)

Таблица 1. Классификация гистиоцитозов и новообразований макрофагально-дендритической линейности

Table 1. Classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Группа Group	Нозология Nosology
L-группа L-group	<ul style="list-style-type: none"> • Гистиоцитоз из клеток Лангерганса • Недетерминированный гистиоцитоз • Болезнь Эрлгейма–Честера • Смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса/болезнь Эрлгейма–Честера • Langerhans cell histiocytosis • Indeterminate histiocytosis • Erdheim–Chester disease • Mixed Langerhans cell histiocytosis/Erdheim–Chester disease
C-группа C-group	<ul style="list-style-type: none"> • Кожный нелангергансоцитозный гистиоцитоз: <ul style="list-style-type: none"> – ксантогранулема: ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема взрослых, солитарная ретикулогистиоцитомы, доброкачественный цефалический гистиоцитоз, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз – нексантогранулемные: кожная форма болезни Розаи–Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, другие кожные нелангергансоцитозные гистиоцитозы неуточненные • Кожный нелангергансоцитозный гистиоцитоз со значительным системным компонентом • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis: <ul style="list-style-type: none"> – xanthogranuloma: juvenile xanthogranuloma, adult xanthogranuloma, solitary reticulohistiocytoma, benign cephalic histiocytosis, generalized eruptive histiocytosis, progressive nodular histiocytosis – non-xanthogranuloma: cutaneous Rosai–Dorfman disease, necrobiotic xanthogranuloma, other cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis, unspecified • Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis with a major systemic component
R-группа R-group	<ul style="list-style-type: none"> • Семейная болезнь Розаи–Дорфмана • Спорадическая болезнь Розаи–Дорфмана: классическая, экстранодулярная, болезнь Розаи–Дорфмана с новообразованием или иммунным заболеванием, неклассифицируемая • Familial Rosai–Dorfman disease • Sporadic Rosai–Dorfman disease: classic, extra-nodal, Rosai–Dorfman disease with neoplasia or immune disease, unclassified
M-группа M-group	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный злокачественный гистиоцитоз • Вторичный злокачественный гистиоцитоз (следующий за или ассоциированный с другим гемобластомом): гистиоцитарный, интердигитирующий, лангергансоцитозный, недетерминированный • Primary malignant histiocytosis • Secondary malignant histiocytosis (following or associated with another hematologic neoplasia): histiocytic, interdigitating, Langerhans cell, indeterminate
H-группа H-group	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный гемофагоцитарный синдром: моногенно наследуемые состояния, ведущие к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу • Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (наследуемый не по закону Менделя) • Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неуточненного/неизвестного генеза • Primary hemophagocytic syndrome: monogenically inherited conditions leading to hemophagocytic lymphohistiocytosis • Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (non-Mendelian inherited) • Hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown/uncertain origin

расположенные в верхних и средних отделах, а базальные отделы легких интактны. По мере прогрессирования нарастают пневмофиброз, кистозная перестройка с распространением на все сегменты легких (рис. 5) [26].

Табачный дым относится к главным провоцирующим факторам развития ЛГКЛ, что было продемонстрировано во многих работах [27–31]. Курят, по разным данным, от 90 до 100 % пациентов с ЛГКЛ [32–34]. Описаны ЛГКЛ после курения марихуаны [35], длительной работы с ароматическими травами [36] и постоянного бытового контакта с дымом [37]. Опасно как активное, так и пассивное курение, которое может привести также к усугублению течения ЛГКЛ [31]. По результатам экспериментальных и клинических работ выявлено повышение экспрессии антиапоптотических белков в дендритных клетках Лангерганса

под действием табачного дыма [38, 39], что, возможно, является одним из основных триггеров ЛГКЛ.

Ранее ЛГКЛ рассматривался как реактивный процесс, однако по результатам работ последних лет, по крайней мере для некоторых пациентов, может быть доказана клональная природа заболевания. Так, в исследовании Н. Liu и соавт. обнаружена экспрессия *BRAF V600E* в клетках ЛГКЛ [33]. А. Roden и соавт. мутацию *BRAF V600E* выявили у 7 (28 %) из 25 обследованных пациентов с ЛГКЛ [15]. Кроме этого, описаны рецидивы ЛГКЛ у больных после трансплантации легких [40, 41]. Поэтому в настоящее время ЛГКЛ все чаще рассматривают как миелоидное новообразование с воспалительным компонентом. С другой стороны, во многих случаях эволюция ЛГКЛ отличается от развития, свойственного опухолям: количество клеток

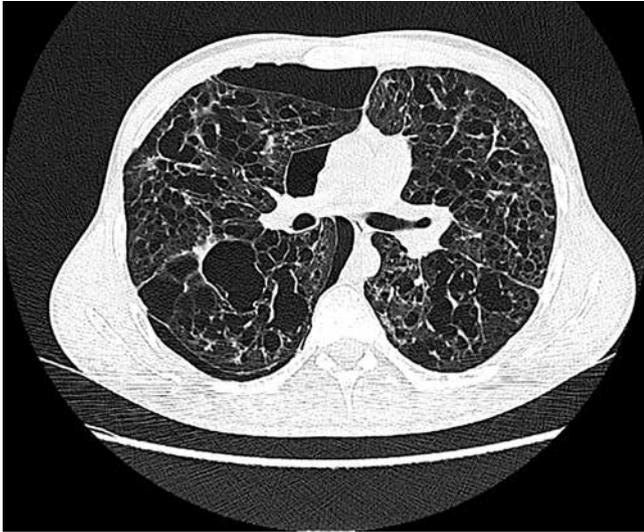


Рис. 5. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, легких и гипофиза у пациента Г., 24 лет. Курильщик, после множественных пневмотораксов и плевродеза (из архива В.Г. Потепенко)
 Fig. 5. Patient G., 24 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, lungs and pituitary gland involvement. Smoker, after multiple pneumothoraxes and pleurodesis (from the archive of V.G. Potapenko)

Лангерганса в пролифератах со временем уменьшается, возрастает количество фибробластов, и в легком возникают очаги склероза, деформирующие структуру органа.

Основной метод диагностики ЛГКЛ, как и других гистиоцитозов, — гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [4]. Для получения материала применяют различные способы. Взять ткань легкого для диагностики ЛГКЛ можно трансбронхиально, однако метод имеет низкую чувствительность. В работе I. Housini и соавт. среди 12 больных после трансбронхиальной биопсии диагноз был поставлен только у 2 (16,6 %) [42]. Кроме этого, есть опасность пневмоторакса, который сам по себе часто осложняет течение ЛГКЛ [42]. Может быть полезным исследование бронхоальвеолярного лаважа, поскольку в жидкости часто обнаруживается избыток (более 5 %) CD1a-положительных клеток, хотя курение также приводит к увеличению количества этих клеток. Из-за низкой чувствительности исследование бронхоальвеолярного лаважа применяют только в качестве вспомогательного метода [43–45]. «Золотой стандарт» диагностики ЛГКЛ — видеоторакоскопическая биопсия легкого, которая позволяет получить достаточно материала для анализа и минимизировать риск осложнений [42].

В лечении ЛГКЛ используют разные методы. Однако первая рекомендация — отказ от курения. Например, в исследовании A. Delobbe и соавт. доказано, что риск развития тяжелой дыхательной недостаточности у курящих увеличивался более чем в 10 раз [29]. Одно лишь прекращение вдыхания табачного дыма, без лекарственных воздействий, может привести к улучшению картины легких по данным компьютерной томографии (КТ) и вентиляционных показателей

[27]. Отказ от контакта с дымом, курения, в том числе курительных смесей и ингаляционных наркотиков, относится к обязательному условию эффективного лечения ЛГКЛ.

Пневмоторакс — одно из жизнеугрожающих осложнений ЛГКЛ. При внезапном появлении одышки, боли в грудной клетке в качестве приоритетной диагностической версии необходимо считать пневмоторакс. Его частота, по разным данным, может составлять от 16 до 32 % [34, 46, 47].

При повторных пневмотораксах эффективен плевродез [34, 47]. Так, в работе J. Mendez и соавт. проанализированы результаты течения пневмотораксов у 12 пациентов. Частота повторного пневмоторакса после плевродеза была нулевой по сравнению с 58 % ($n = 14$) у пациентов контрольной группы [34].

При резистентном течении ЛГКЛ, нарастающей легочной гипертензии метод терапии — трансплантация легких. Без трансплантации, по данным исследования N. Chaowalit и соавт., 5 (38,4 %) из 13 пациентов с тяжелой легочной гипертензией (медиана 67 (41,2–90,6) мм рт. ст.) погибли, при этом медиана выживаемости составила всего 7,6 мес после выявления повышения давления в легочной артерии [48]. Органная трансплантация способна улучшить прогноз при резистентном течении ГКЛ. Например, в многоцентровом ретроспективном анализе G. Dauriat и соавт. приведены данные 39 пациентов с медианой возраста 38,5 (15–55) года. Экстрапульмональные проявления ГКЛ были у 31 % пациентов, легочная гипертензия более 25 мм рт. ст. — у 92 %. У 15 пациентов выполнена односторонняя, у 15 — билатеральная и у 9 — сочетанная кардиопульмональная трансплантация. Общая 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 76,9; 57,2 и 53,7 % соответственно [41]. Аналогичные результаты получены в работе N. Wajda и соавт. в которой дан анализ трансплантации легких у 87 пациентов с ЛГКЛ [49]. Трансплантация в этой прогностически неблагоприятной группе позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных.

Предпринимались повторные попытки прогнозирования течения ЛГКЛ. Так, A. Delobbe и соавт. исследовали состояние 45 пациентов с ЛГКЛ, 18 (39 %) из них прекратили курение после верификации диагноза. При медиане наблюдения 6 лет выживаемость составила 73 % ($n = 33$). У 20 % ($n = 9$) пациентов развилась терминальная дыхательная недостаточность, у 8,8 % ($n = 4$) — экстрапульмональные проявления ГКЛ, у 4,4 % ($n = 2$) — карцинома легких, 1 (2,2 %) пациент погиб от сердечно-сосудистых осложнений [29]. Возраст более 26 лет, соотношение ООЛ/ОЕЛ (остаточный объем легких/общая емкость легких) $>0,33$ и $ОФV_1/ФЖЕЛ$ (объем форсированного выдоха за 1 с/форсированная жизненная емкость легких) $<0,66$ были факторами отрицательного прогноза [29]. A. Tazi и соавт. проанализировали результаты лечения 49 пациентов с ЛГКЛ, 24,4 % ($n = 12$) из них получали химио- или гормонотерапию. При

медиане наблюдения 36 мес у 57 % ($n = 28$) пациентов отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, у 22,5 % ($n = 11$) – стабилизация, у 20,5 % ($n = 10$) – улучшение. При анализе прогностических факторов только ОФВ₁ показал значимость в ухудшении вентиляционных показателей [24]. Возможно, со временем появятся более точные факторы прогноза течения болезни.

Поражение кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Кожные изменения отмечают более трети взрослых пациентов с ГКЛ. Так, по результатам анализа одной из крупных групп ($n = 274$) частота кожного поражения составила 36,9 % ($n = 101$), из них 34,7 % ($n = 95$) – пациенты с многоочаговой формой ГКЛ [22]. Сыпь, как правило, предшествует диагнозу в течение нескольких месяцев или лет [23].

Кожа при ГКЛ поражается по-разному. Могут быть одиночные пятна, папулы, узелки или язвы [50, 51], но описана и генерализованная ксантомоподобная [52] и язвенная [40] сыпь. У взрослых кожа обычно поражается диссеминированно; изолированный кожный ГКЛ, по данным A. Singh и соавт., встречается существенно реже [50]. Сыпь обычно локализуется на волосистой части головы, в кожных складках, на сгибательных поверхностях, половых органах и слизистых оболочках [53, 54]. Пример поражения паховых складок при ГКЛ представлен на рис. 6.

Поскольку типичных морфологических признаков поражения кожи нет, дифференциальный диагноз затруднен. Пациентам могут быть ошибочно диагностированы себорейный дерматит, дерматофитоз, язвенно-некротический васкулит [40], эруптивная ксантома

[52], кольцевидная гранулема [55] и другие заболевания. Результаты гистологического и иммуногистохимического анализа кожи позволяют поставить диагноз, если в биоптате выявляются инфильтрации мононуклеаров с гранулами Бирбека, экспрессией CD1a и S100 [40, 56, 57].

Поражение костей при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение костной ткани – одно из самых частых проявлений ГКЛ. До 57,3 % пациентов могут иметь очаги остеолизиса, у 66 % из них присутствуют и другие органные поражения [22, 23]. Изменения костей похожи клинически и рентгенологически на метастазы или проявления множественной миеломы (рис. 7). Чаще затронуты позвонки, на 2-м месте – поражение челюстей [58].

Вовлечение челюстей – одно из типичных проявлений ГКЛ. Часть больных обращаются к врачу из-за расшатывания и дислокации зубов, боли, отека и воспаления мягких тканей ротовой полости [54, 58–62]. В процесс могут быть вовлечены как ветви, так и альвеолярные отростки челюстей [58, 60, 61, 63]. Рентгенологически определяются очаги деструкции, а при выраженной альвеолярной резорбции возникает эффект «парящих зубов» [60, 63]. Многим пациентам ошибочно диагностируют болезнь Педжета, гигантоклеточную гранулему, остеомиелит, периодонтит, однако гистологический анализ с выявлением инфильтрации типичными дендритическими клетками Лангерганса позволяет поставить правильный диагноз [61, 62, 64, 65].

В диагностике остеолитического процесса используют разные методы. Наиболее эффективна магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность остеосцинтиграфии и проекционной рентгенографии сравнительно невелика [66–68]. Так, в ретроспективном исследовании J.R. Kim и соавт. 46 пациентам в рамках первичного стадирования были проведены МРТ всего тела, проекционная рентгенография и остеосцинтиграфия. Наиболее чувствительной в выявлении остеолизиса оказалась МРТ (99,0; 55,6 и 38,4 % соответственно) при одинаковой специфичности [68]. Сопоставимой с МРТ результативностью обладает КТ, в том числе совмещенная с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), хотя и у пациентов с ГКЛ актуальна проблема неспецифичности данных ПЭТ [69, 70]. В диагностике костных поражений оптимальным методом можно считать МРТ или КТ скелета.

Поражение височной кости помимо остеолитического процесса может проявляться болью, снижением слуха и отореей. У части пациентов бывает интракраниальный опухолевый рост со сдавлением вещества мозга [71–73]. М. Modest и соавт. изучены данные 20 пациентов с поражением височной кости, из них 55 % ($n = 11$) жаловались на отореею, половина больных отмечали снижение слуха, у 35 % ($n = 7$) пациентов



Рис. 6. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением кожи, костей, легких, мягких тканей грудной клетки у пациента У., 32 лет. Слева паховая складка до начала лечения: на фоне эритемы наблюдаются единичные эрозии и язвы; справа – через 2 мес после начала лечения малыми дозами метотрексата, дефекты зарубцевались (из архива В.Г. Потапенко)

Fig. 6. Patient U., 32 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, bones, lungs, soft tissues of the chest involvement. Left inguinal fold before treatment: erythema, isolated erosions and ulcers are observed. On the right, 2 months after the start of treatment with small doses of methotrexate, the defects were scarred (from the archive of V.G. Potapenko)

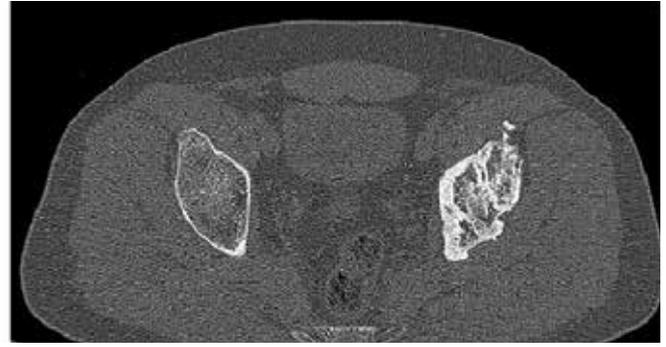
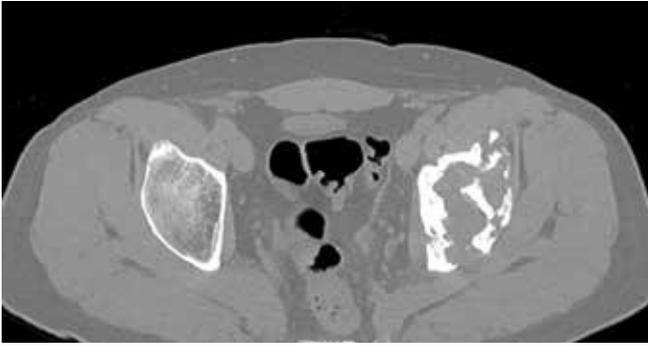


Рис. 7. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением гипофиза, селезенки, печени, костей, абдоминальных лимфатических узлов у пациента X., 35 лет. Компьютерная томограмма. Видна обширная деструкция левой тазовой кости в зоне вертлужной впадины в дебюте и замещение дефекта костно-хрящевой тканью через 12 мес после завершения терапии кладрибином (из архива В.Г. Потапенко)

Fig. 7. Patient Kh., 35 years old. Langerhans cell histiocytosis with pituitary gland, spleen, liver, bones, abdominal lymph nodes involvement. CT scan. Extensive left pelvic bone destruction in the acetabulum area at the disease onset and replacement of the defect with bone and cartilage tissue 12 months after completion of cladribine therapy are seen (from the archive of V.G. Potapenko)

была оталгия, 25 % ($n = 5$) беспокоил отек заушной области, у 15 % ($n = 3$) было воспаление мягких тканей. При рентгенологическом обследовании у 65 % ($n = 13$) пациентов выявлены очаги деструкции височных костей. При объективном осмотре наиболее часто (45 %; $n = 9$) находили грануляционную ткань в слуховом проходе. Отмечались также признаки наружного или среднего отита, кондуктивная тугоухость и стеноз слухового прохода с равной частотой встречаемости каждого признака (20 %; $n = 4$). У всех больных гистиоцитоз был подтвержден по результатам гистологического анализа мягких тканей или височной кости [73]. Поэтому у пациентов с ГКЛ при появлении симптомов со стороны ушей в спектр возможных причин необходимо включать поражение височной кости.

При лечении пациентов с односистемным, одноочаговым поражением костной ткани используют в основном местную терапию как наименее инвазивную, поскольку прогноз обычно благоприятен. К местным способам лечения относится кюретаж, т.е. выскабливание костного дефекта. Несмотря на то что крупных групп не изучали, все же отдельные клинические наблюдения показывают результативность и безопасность кюретажа [74–76].

Другой способ лечения одноочагового поражения костей ГКЛ — местное введение глюкокортикостероидов. Так, в работе E. Rimondi и соавт. приведены результаты лечения 19 пациентов с одноочаговым костным ГКЛ. Больным вводили метилпреднизолон в дозе 40 мг или 80 мг в зависимости от объема распространения. Стойкое разрешение боли и уменьшение местной реакции достигнуты у 89,5 % ($n = 17$) пациентов, средний период наблюдения составил 6 лет. У 10,5 % ($n = 2$) больных лечение не дало эффекта и в течение года отмечено появление новых очагов [77]. Анальгетический эффект наступал в течение нескольких дней после введения. Восстановление костной ткани наблюдалось в течение нескольких месяцев. Осложнений местного введения глюкокортикостероидов не зафиксировано [77–79].

В терапии одноочаговой формы ГКЛ используют также облучение. Обычно применяют дозы 10–11 Гр [80, 81]. В работе R. Kotecha и соавт. обобщены данные 69 пациентов. У 90,4 % отмечены уменьшение боли и положительная рентгенологическая динамика [80]. В исследовании J. Laird и соавт. представлены данные 31 больного с гистиоцитарным поражением костей. Улучшение зафиксировано у всех [82]. Авторы сообщают о лечении пациентов разного возраста, которые получали лучевую терапию в монорежиме и в составе адъювантной терапии, а также как паллиативную меру, что затрудняет интерпретацию результатов, однако позволяет сделать вывод об эффективности лучевой терапии в целом.

Поражение центральной нервной системы при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение центральной нервной системы переносят до трети пациентов с ГКЛ [22, 23]. Процесс может протекать в виде опухолей и в виде диффузного поражения вещества головного мозга, ассоциированного с нейродегенерацией. Основным методом диагностики — МРТ. Чаще всего страдает гипофиз: новообразование может выглядеть и как едва заметное утолщение ножки, и в виде крупных опухолевых образований. Поражение оболочек, вещества головного мозга и сосудистых сплетений встречается чрезвычайно редко [83].

Наиболее часто поражение гипоталамо-гипофизарной области проявляется несхарным диабетом [22]. Второе по частоте проявление — недостаточность гормона роста [84]. Помимо эндокринных нарушений опухолевая форма может проявляться головной болью, диплопией, головокружением, парестезией и интеллектуально-мнестическими нарушениями [85, 86].

Клинические проявления нейродегенеративного процесса варьируют. Могут быть минимальный тремор, дизартрия, дисфагия, нарушение походки, поведения и даже симптомы, имитирующие психиатрические заболевания. Без лечения жалобы нарастают [83, 87, 88]. В течение многих лет неврологическая

симптоматика может отсутствовать, поэтому при появлении минимальных неврологических жалоб у пациентов с ГКЛ нейродегенеративный процесс должен быть включен в дифференциальный диагноз.

При нейродегенеративном процессе вовлекаются преимущественно базальные ганглии и мозжечок. По результатам МРТ могут обнаруживаться симметричные гиперинтенсивные изменения сигнала на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивные или гиперинтенсивные сигналы на T1-взвешенных изображениях в сером веществе мозжечка. Возможно распространение на окружающее белое вещество. В базальных ганглиях выявляются гиперинтенсивные изменения на T1-взвешенных изображениях и переменной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях. Вероятны и атрофические изменения [87, 88].

Ввиду того что проявления болезни разнообразны, желательно включать исследование головного мозга в первичное стадирование, а также при появлении новых неврологических жалоб у всех пациентов с ГКЛ.

Эндокринные нарушения при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Эндокринные нарушения относятся к частым осложнениям ГКЛ. У многих пациентов присутствуют задержка роста и полового созревания, автономная дисфункция, снижение полового влечения и нарушения менструального цикла. У трети пациентов наблюдаются гипофизарная недостаточность с несхаранным диабетом. Такие нарушения в течение многих лет могут предшествовать диагнозу ГКЛ [22, 23, 89].

В работе Р. Makras и соавт. у 25 взрослых пациентов с ГКЛ выявлено снижение минеральной плотности костей. Более выраженное снижение наблюдалось в период активного течения заболевания [90]. Описана и повышенная инсулинорезистентность как фактор развития сахарного диабета 2-го типа в группе из 14 взрослых пациентов с ГКЛ без ожирения [91].

Более половины больных с несхаранным диабетом имеют смешанную гипофизарную недостаточность. G. Kaltsas и соавт. проанализировали течение болезни у 12 взрослых пациентов с ГКЛ и несхаранным диабетом. Медиана наблюдения составила 11,5 (3–28) года. У 8 пациентов помимо несхаранного диабета развилась нехватка одного или нескольких гормонов, вырабатываемых передним гипофизом, в том числе у 5 – пангипопитуитаризм. Медиана появления – 4,5 (2–22) года после диагноза несхаранного диабета. Кроме этого, у 7 больных присоединилась и неэндокринная гипоталамическая дисфункция с развитием изолированного или сочетанного ожирения с индексом массы тела более 35 кг/м² ($n = 5$), снижения краткосрочной памяти ($n = 5$), адипсии ($n = 1$), расстройства сна ($n = 4$) и терморегуляции ($n = 2$). Лучевая и химиотерапия привели к уменьшению опухоли, но эндокринный дефицит сохранился [92]. Широкий спектр возможных

эндокринных нарушений требует настороженности и помощи эндокринолога.

Поражение желудочно-кишечного тракта при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относится к редким проявлениям. Описано поражение кишечника, печени и селезенки у больных с мультисистемным ГКЛ [22, 23]. Вовлечение печени может проявляться в виде очагового процесса, цитолитического и холестатического синдромов [93–96]. Отмечено также диффузное поражение печени по типу склерозирующего холангита [95]. При гистологическом и иммуногистохимическом анализе биоптата печени выявляется инфильтрация клетками Лангерганса [94, 95]. Поражение селезенки проявляется очаговым процессом, который может сопровождаться гиперспленизмом [94, 97]. При ГКЛ появление стойких отклонений печеночных функциональных проб может быть признаком поражения печени.

Поражение кишечника у взрослых относится к чрезвычайно редким проявлениям ГКЛ. Описаны лишь единичные пациенты или малые группы. Так, в работе A. Singhi и соавт. приведены сведения о 10 больных. У 5 пациентов отмечались анемия, запоры, нарушение глотания, заворот слепой кишки, в то время как у остальных больных подобных симптомов не было. Преимущественно была вовлечена колоректальная область ($n = 9$), а у 1 пациента – желудок. Изменения были в виде множественных изъязвлений ($n = 2$) и одиночных полипов с отграниченным или инфильтративным типом роста ($n = 7$); сведений по 1 больному не представлено [98]. У детей поражение ЖКТ относится к фактору плохого прогноза [99], в то время как у взрослых, по единичным наблюдениям, отрицательного прогностического значения поражение ЖКТ не имеет [98, 100, 101]. При появлении диспепсических жалоб необходимо учитывать поражение ЖКТ в качестве одной из возможных причин.

Поражение лимфатических узлов при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

Поражение лимфатических узлов при ГКЛ встречается редко (рис. 8). На лимфаденопатию (чаще шейную) могут жаловаться до 6,3 % больных [22, 102]. Прогноз зависит от распространения процесса и эффективности лечения [102, 103].

Лечение и прогноз

Терапия и прогноз больных с ГКЛ зависят от распространенности процесса. При локализованных формах прогноз благоприятный: возможны хирургическое, лучевое лечение и выжидательная тактика [27, 52, 58, 103]. По данным групповых исследований, 5-летняя общая выживаемость достигает 100 % [22, 104]. При многоочаговом ГКЛ прогноз зависит от распространения процесса.



Рис. 8. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением поднижнечелюстных слюнных, околоушных желез, печени, кожи и абдоминальных лимфатических узлов у пациента С., 40 лет. Разрешение подчелюстной лимфаденопатии через 2 мес после начала лечения цитарабином (из архива В.Г. Потепенко)

Fig. 8. Patient S., 40 years old. Langerhans cell histiocytosis with skin, lymph nodes, mandibular and parotid salivary glands and liver involvement. Resolution of submandibular lymphadenopathy two months after the start of treatment with cytarabine (from the archive of V.G. Potapenko)

У детей ГКЛ протекает более злокачественно при вовлечении органов риска: печени, селезенки, центральной нервной системы и костного мозга [105]. У взрослых при поражении органов риска прогноз также ухудшается [104, 106]. J.J. Guo и соавт. проанализировали течение заболевания у 38 пациентов с ГКЛ. Десятилетняя общая выживаемость больных с диссеминированным ГКЛ, с поражением и без вовлечения органов риска составила 60,6 и 100 % соответственно [104].

В химиотерапии ГКЛ используют различные препараты. Применяется как курсовое лечение, так и непрерывный прием. Многие рекомендации основаны на результатах лечения небольших групп пациентов, что наряду с непредсказуемым течением, в том числе с вероятностью спонтанных ремиссий, затрудняет интерпретацию [107–109]. Стандартов лечения взрослых, в отличие от детей, пока нет, поэтому степень доказа-

тельности большинства рекомендаций – D (экспертное мнение).

Для оценки результатов лечения используют критерии Международного гистиоцитарного общества. Критерии ответа на терапию ГКЛ приведены в табл. 2 [110].

Специалисты Международного гистиоцитарного общества в настоящее время выделяют 4 группы риска больных: лГКЛ, односистемное поражение, мультисистемное поражение с вовлечением органов риска и мультисистемное поражение без вовлечения органов риска [21]. По мнению многих экспертов, оправдан риск-адаптированный подход к лечению ГКЛ у взрослых [44].

В лечении многоочагового ГКЛ используют несколько препаратов. С различной эффективностью применяют малые дозы метотрексата, этопозид, гидроксимочевину, циклофосфан, интерферон альфа-2а, азатиоприн, но пока убедительных исследований достаточно крупных групп пациентов мало [44, 81, 111–116]. Для 1-й линии лечения ГКЛ эксперты рекомендуют цитарабин, а если вовлечены органы риска, то кладрибин [44, 117, 118]. Специалисты Национальной сети по борьбе с раком США в качестве первичной терапии рекомендуют таргетные препараты: ингибиторы протеинкиназ МАРК-пути [119].

Далее представлена характеристика некоторых препаратов в лечении пациентов с ГКЛ.

Кладрибин

Кладрибин относится к классу антиметаболитов. Препарат показал высокую антипролиферативную активность при злокачественных заболеваниях клеток моноцитарного-макрофагального звена [120], поэтому он с успехом применяется для лечения гистиоцитозов. В работе G. Goyal и соавт. ретроспективно проанализированы результаты лечения одной из самых крупных ($n = 38$) групп взрослых пациентов с диссеминированными формами ГКЛ. Частота общего ответа составила 79 % ($n = 30$), полный ответ

Таблица 2. Критерии ответа на терапию гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Table 2. Therapy response criteria for Langerhans cell histiocytosis

Ответ Response	Критерий Criterion	Характеристика Characteristic
Хороший Good	Полное разрешение Complete resolution	Неактивное заболевание Inactive disease
	Улучшение Improvement	Частичное улучшение Partial improvement
Промежуточный Intermediate	Смешанный Mixed	Появление новых и уменьшение первичных очагов поражения Appearance of new and reduction of primary lesions
	Стабилизация Stabilization	Отсутствие улучшения и новых проявлений No improvement and no new manifestations
Плохой Poor	Прогрессирование Progression	Появление новых признаков заболевания Emergence of new disease manifestations

получен у 26 % ($n = 10$) пациентов, частичный – у 53 % ($n = 20$). У 60 % пациентов с гистиоцитарным поражением легких отмечено улучшение функциональных дыхательных проб. Медиана наблюдения составила 6,3 года. Среди пациентов с достигнутым противоопухолевым ответом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость до прогрессирования составила 80, 80 и 70 % соответственно. Общая 5-летняя выживаемость достигла 75 % [121]. При анализе других результатов лечения кладрибином небольших групп взрослых пациентов частота общего ответа оказалась сопоставимой [122–124]. Кладрибин обладает высокой эффективностью в лечении больных с ГКЛ.

Авторы сообщают о нежелательных явлениях, связанных с применением кладрибина. Лимфопения относится к частым побочным действиям кладрибина, поскольку лимфоидные клетки обладают повышенной чувствительностью к препарату [125]. В работе G. Goyal и соавт. нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 4 (10,5 %) пациентов: у 2 – лимфопения, у 1 – фебрильная нейтропения, у 1 – усугубление застойной сердечной недостаточности [121]. В работе тех же авторов были рассмотрены результаты лечения кладрибином 21 больного с похожим клональным гистиоцитозом – болезнью Эрдгейма–Честера, частота тяжелых осложнений составила 19 % [3]. По другим наблюдениям, нежелательные явления случаются чаще. Так, в работе A. Néel и соавт. ретроспективно проанализированы результаты лечения кладрибином 23 пациентов с ГКЛ. При частоте общего ответа 91 % у 39 % ($n = 9$) больных отмечена нейтропения III–IV степеней и/или инфекционные осложнения [124]. В проспективной работе M. Ogura и соавт. приведены результаты лечения крупной группы больных ($n = 43$) с индолентными лимфомами. Частота нейтропении и тромбоцитопении III–IV степеней составила 53,3 % ($n = 24$) и 37,8 % ($n = 17$) соответственно. Частота негематологической токсичности III–IV степеней – 27,9 % ($n = 12$): диарея ($n = 1$), астения ($n = 1$), нарушение ритма сердца ($n = 1$), желудочно-кишечное кровотечение ($n = 1$), увеличение активности аланинаминотрансферазы ($n = 2$) и инфекционные осложнения ($n = 6$). После завершения терапии в течение 13–24 мес у 4 (9 %) пациентов зарегистрирован миелодиспластический синдром. Риск осложнений повышался пропорционально объему химиотерапии [126]. Разница в оценке токсичности, наиболее вероятно, обусловлена методическим различием исследований. Тем не менее по результатам опубликованных работ можно сделать вывод о том, что терапия кладрибином эффективна, хотя и сопряжена с риском осложнений.

Цитарабин

Цитарабин относится к классу антиметаболитов-аналогов цитидина [125]. В ретроспективном исследовании M.A. Santu и соавт. рассмотрены результаты лечения цитарабином 24 пациентов с поражением

костей. Препарат вводился в дозе 100 мг/м² в течение 5 дней 28-дневного цикла. Стойкий ответ на срок более 12 мес получен у 79 % ($n = 19$) пациентов, при этом частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести составила 20 % ($n = 5$) [127]. Костная ткань относится к органам низкого риска, что, возможно, и стало причиной высокой эффективности цитарабина.

В проспективном исследовании X.X. Сао и соавт. представлены результаты лечения 83 пациентов с диссеминированной формой ГКЛ метотрексатом (1 г/м² в 1-й день) и цитарабином (100 мг/м² в первые 5 дней 35-дневного курса). Поражение органов риска гипофиза, печени и селезенки было у 62,7; 27,7 и 13,3 % пациентов соответственно. Частота общего ответа составила 87,9 % ($n = 73$), у 6 % ($n = 5$) пациентов зарегистрирована стабилизация, у 6 % ($n = 5$) констатировано прогрессирование. Трехлетняя общая и бессобытийная выживаемость составила 97,7 и 68 % соответственно. Частота фебрильной нейтропении достигла 48,2 % ($n = 40$), но гибели пациентов, связанной с химиотерапией, не отмечено [106]. Исследование проспективное, и его результаты продемонстрировали высокую эффективность терапии. Можно предположить, что сочетание цитарабина с метотрексатом станет новым стандартом лечения пациентов с ГКЛ.

Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость позволили экспертам рекомендовать цитарабин в качестве 1-й линии терапии больных без поражения органов риска [44, 117, 118, 128].

Винбластин

Винбластин – алкалоид, полученный из розового барвинка. В лечении детского ГКЛ этот препарат относится к основным [129]. Применение винбластина для взрослых по детским протоколам показало меньшую эффективность, при этом он переносится хуже, чем цитарабин и кладрибин [127, 130, 131].

Опубликовано несколько ретроспективных исследований винбластина. В уже упоминавшейся работе M.A. Santu и соавт. приведены результаты лечения 19 пациентов с поражением костной ткани. Только у 16 % ($n = 3$) пациентов получен стойкий ответ более 1 года после терапии винбластином и преднизолоном, при этом у 75 % ($n = 14$) развилась полинейропатия III–IV степеней [127]. В ретроспективном многоцентровом исследовании A. Tazi и соавт., напротив, у 35 взрослых пациентов с диссеминированными формами ГКЛ 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 60 % при частоте ответа 71 % ($n = 25$). Периферической нейропатии III–IV степеней не зафиксировано [131]. В проспективном исследовании LCH ADULT-1 изучалась эффективность сочетания винбластина, меркаптопурина и преднизолона. Стабилизация отмечена лишь у 9 из 11 пациентов, у 1 из них через год после завершения лечения зарегистрировано прогрессирование. Медиана наблюдения составила 32 мес, при этом токсичности III–IV степеней не зафиксировано [130].

Эффективность полусинтетического производного винбластина — виндезина — также оказалась достаточно низкой. Авторы проспективного исследования М.Н. Duan и соавт. сравнивали режим, содержащий комбинацию циклофосфида, этопозиды, виндезина и преднизолона ($n = 31$), с монотерапией этопозидом ($n = 14$). После виндезинсодержащих курсов хороший ответ получен у 70 % пациентов, однако при медиане наблюдения 74,9 (2,8–183,6) мес рецидив развился у 71 % больных. Различия в частоте и длительности ответа в обеих группах были статистически незначимы [132].

С учетом неоднозначности ретроспективных данных и результатов проспективного исследования можно сделать вывод о низкой эффективности терапии винбластином ГКЛ у взрослых больных.

Таргетная терапия

Выявление мутаций в генах, кодирующих белки протеинкиназ MAPK-пути, открывает новые возможности таргетной терапии. В лечении гистиоцитозов с успехом используют *BRAF*-, *MEK*- и *ALK*-ингибиторы [12, 133–135].

Из всех ингибиторов MAPK дольше других применяется вемурафениб, ингибитор *BRAF*-киназы с активирующей мутацией в кодоне 600 (V600E). Препарат зарегистрирован в России для взрослых пациентов с болезнью Эрдгейма–Честера и меланомой. В открытом исследовании II фазы VE-BASKET были включены 26 пациентов с ГКЛ ($n = 4$) и болезнью Эрдгейма–Честера ($n = 2$) с мутацией *BRAF V600E*. У всех пациентов достигнуто клиническое улучшение и как минимум стабилизация по данным КТ. Частота общего ответа составила 61,5 %, из них полный ответ получен у 2 (8 %) больных, частичный — у 14 (54 %). У 15 пациентов оценивали ответ с помощью ПЭТ, совмещенной с КТ (критерии PERCIST): полный метаболический ответ получен у 12 (80 %), частичный — у 3 (20 %). При медиане наблюдения 28,8 мес медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты. Двухлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 96 и 86 % соответственно. Переносимость была хуже, чем у больных с меланомой: не смогли принимать вемурафениб 8 больных, остальные нуждались в снижении дозы или в прерывании приема препарата [134].

В ретроспективном одноцентровом исследовании A.Z. Nazim и соавт. анализировали действие *BRAF*-ингибиторов у 6 пациентов с ГКЛ и доказанной перестройкой *BRAF V600E*: 3 больных получали дабрафениб, 3 — вемурафениб. У 4 пациентов препарат применялся в 1-й линии терапии. У 5 из 6 больных достигнут противоопухолевый эффект. Нежелательные явления наблюдались у 2 пациентов, принимавших вемурафениб, из-за чего у 1 пациента терапию пришлось остановить [136].

Траметиниб относится к ингибиторам киназ MEK1 и MEK2. По результатам лечения 2 больных с много-

очаговым ГКЛ у всех достигнуто улучшение, которое сохраняется в течение 8 и 4 мес наблюдения [135].

Другой ингибитор MEK-киназ — кобиметиниб — также используется в терапии ГКЛ. В исследовании II фазы были включены 11 больных. Из нежелательных явлений отмечен ретинальный венозный тромбоз у 1 больного, в связи с чем терапия была прекращена. У половины больных в связи с нежелательными явлениями доза препарата была редуцирована. Один пациент погиб от инфекционных осложнений до рентгенологической оценки эффекта. У остальных 10 пациентов по данным ПЭТ получен полный или частичный метаболический ответ, не зависящий от мутационного статуса гена *BRAF*. У всех пациентов уменьшились симптомы и улучшилось качество жизни [12].

Леналидомид также используется в терапии больных гистиоцитозами. Описан положительный результат при лечении ингибиторами неоангиогенеза как в наблюдениях за отдельными пациентами [137–139], так и за более крупными группами больных. В исследовании II фазы по применению леналидомида у 11 больных гистиоцитозами (ГКЛ ($n = 6$), болезнь Эрдгейма–Честера ($n = 3$), гистиоцитарная саркома ($n = 2$)) уменьшение жалоб отмечено только у пациентов с ГКЛ (по 2 пациента достигли полного, частичного ответа и стабилизации). У 1 пациента с ГКЛ позже развился рецидив [140].

Высокая эффективность и приемлемая токсичность таргетных препаратов позволили экспертам Национальной сети по борьбе с раком США рекомендовать применение ингибиторов MAPK-киназ в качестве терапии 1-й линии мультисистемных и легочных форм, а иммуномодулирующие препараты — для пациентов с односистемным многоочаговым ГКЛ [119].

Бисфосфонаты и блокаторы RANKL-рецепторов

В лечение пациентов с остеолитическими очагами необходимо включать ингибиторы костной резорбции. У остеокластов и макрофагов общий путь развития, поэтому использование ингибиторов костной резорбции, в том числе в качестве противоопухолевых препаратов, имеет патогенетическое обоснование [141]. В ретроспективном многоцентровом исследовании D. Chellapandian и соавт. проанализирована эффективность монотерапии бисфосфонатами в смешанной группе ($n = 18$) взрослых и детей с медианой возраста 23,7 (5,7–38,3) года. У всех был дебют или первый рецидив многоочагового и мультисистемного ГКЛ. Все пациенты отметили уменьшение боли. У 13 (72 %) зафиксировано полное исчезновение костных ($n = 13$), а также кожных ($n = 1$), гипофизарных ($n = 1$) и легочных ($n = 1$) очагов. У 2 больных отмечено частичное действие, у 3 эффекта не было. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 75 % [142]. Аналогичные результаты приведены в исследовании L. Montella и соавт., в котором сообщается о терапии диссеминированного ГКЛ у 6 пациентов, 2 из которых

помимо золендроновой кислоты получали и глюкокортикостероиды. Все пациенты жаловались на боль, и у всех в течение 3–6 мес боль слабеяла, что приводило к полной отмене анальгетиков. Нежелательных эффектов, связанных с применением бисфосфоната, не отмечено [143]. Опубликованы также клинические наблюдения положительного действия деносумаба [144]. Группы пациентов малочисленны, поэтому необходимо проведение крупных исследований для оценки эффективности бисфосфонатов и блокаторов RANKL-рецепторов в качестве монотерапии ГКЛ.

Индометацин

Индометацин относится к нестероидным противовоспалительным препаратам – ингибиторам циклооксигеназы 1-го и 2-го типов. Патогенетическим обоснованием применения при ГКЛ служит обнаруженная гиперсекреция простагландинов клетками микроокружения, что влияет на опухолевую пролиферацию [145].

Опубликованы результаты ретроспективного анализа 20-летнего опыта лечения группы взрослых больных ($n = 54$) с диссеминированным ГКЛ. Терапия назначалась в 1-й линии или при реактивации у больных с костным многоочаговым и одноочаговым ГКЛ. При лечении индометацином в 1-й линии у всех 23 пациентов получен положительный результат: полный ответ – у 12 (52,2 %), промежуточный – у 11 (47,8 %). У всех 12 пациентов с многоочаговым ГКЛ также зарегистрирован положительный ответ: полный – у 7, промежуточный – у 5, у 1 из них через 65,7 мес отмечено прогрессирование. До начала лечения индометацином разнообразную терапию получали 10 пациентов.

Из них у 2 больных с одноочаговым процессом достигнут промежуточный эффект, а среди 8 больных с многоочаговым процессом полный ответ получен у 3, промежуточный – у 4. У 1 пациента отсутствовал ответ на лечение. Из 7 предлеченных больных с многоочаговым ГКЛ и ответом на терапию индометацином у 3 пациентов констатирована реактивация через 17; 33,6 и 35,7 мес [146]. Проспективных работ с анализом результатов лечения индометацином авторы не нашли. Несмотря на то что опубликованные данные свидетельствуют об эффективности индометацина при ГКЛ, необходимо увеличение доказательной базы.

Заключение

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса относятся к редким заболеваниям. Определяющий патогенетический механизм – мутация генов *MAPK*-пути. Чаще всего поражаются легкие, кожа, кости и головной мозг. Реже вовлекаются ЖКТ и лимфатическая ткань. Пациенты с локализованными формами имеют лучший прогноз, так как местная терапия обычно эффективна. Пациенты с легочными формами рассматриваются отдельно из-за патогенетической роли дыма и возможности выздоровления после прекращения курения. Для лечения пациентов с диссеминированными формами гистиоцитозов используют цитостатические препараты. По результатам исследования данных небольших групп больных доказана в большей или меньшей степени эффективность бисфосфонатов, индометацина и иммуномодуляторов. В качестве 1-й линии терапии экспертными сообществами рекомендовано применение ингибиторов *MAPK*-киназ, цитабирина и кладрибина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pileri S.A., Grogan T.M., Harris N.L. et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002;41(1):1–29. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01418.x
- Howarth D.M., Gilchrist G.S., Mullan B.P. et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;(85):2278–90. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2278::aid-cnrcr25>3.0.co;2-u
- 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
- Campo E., Harris N.L., Pileri S.A. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Быков В.Л. Частная гистология человека (краткий обзорный курс). СПб., 2011. Выков V.L. Private human histology (short review course). Saint Petersburg, 2011. (In Russ.).
- Golub R., Cumano A. Embryonic hematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(4):226–31. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.08.004
- Van de Laar L., Saelens W., De Prieck S. et al. Yolk sac macrophages, fetal liver, and adult monocytes can colonize an empty niche and develop into functional tissue-resident macrophages. *Immunity* 2016;44(4):755–68. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.017
- Collin M., Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol* 2016;23(1):28–35. DOI: 10.1097/МОН.0000000000000202
- Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Arch Abl V Pathol* 1868;44:325–37.
- Чурилов Л.П. Смерть на взлете, или Кто вы, доктор Таратынов? Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения 2014;9(2):919–29. Churilov L.P. Death on the rise, or Who are you, Dr. Taratynov? *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve them* 2014;9(2):919–29. (In Russ.).
- Coppes-Zantinga A., Egeler R.M. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116(1):3–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03232.x
- Diamond E.L., Durham B.H., Haroche J. et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov* 2016;6(2):154–65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913

13. Haroche J., Charlotte F., Arnaud L. et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120(13):2700–3. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430140
14. 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
15. Roden A.C., Hu X., Kip S. et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):548–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000129
16. Go H., Jeon Y.K., Huh J. et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology* 2014;65(2):261–72. DOI: 10.1111/his.12416
17. 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
18. Medeiros L.J., Miranda R.N. *Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas e-book*. Elsevier Health Sciences, 2017.
19. Grace S.A., Sutton A.M., Armbrrecht E.S. et al. p53 is a helpful marker in distinguishing Langerhans cell histiocytosis from Langerhans cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 2017;39(10):726–30. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000778
20. Chatterjee D., Vishwajeet V., Saikia U.N. et al. Is useful to differentiate Langerhans cell histiocytosis from reactive Langerhans cells. *Am J Dermatopathol* 2019;41(3):188–92. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001250
21. Emile J.F., Abl 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
22. Aricò M., Girschikofsky M., Génereau 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
23. Потапенко В.Г., Климович А.В., Евсеев Д.А. и др. Структура и клинические проявления злокачественных гистиоцитозов у взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(S1):186. Potapenko V.G., Klimovich A.V., Evseev D.A. et al. Structure and clinical manifestations of malignant histiocytosis in adults. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(S1):186. (In Russ.).
24. Tazi A., Marc K., Dominique S. et al. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40(4):905–12. DOI: 10.1183/09031936.00210711
25. Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983;14(10):847–56. DOI: 10.1016/s0046-8177(83)80160-9
26. Амосов В.В. Ранняя лучевая диагностика и мониторинг больных гистиоцитозом легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. Amosov V.V. Early radiation diagnosis and monitoring of patients with pulmonary histiocytosis. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2017. (In Russ.).
27. Wei P., Lu H.W., Jiang S. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(23):e141. DOI: 10.1097/MD.0000000000000141
28. Von Essen S., West W., Sitorius M. et al. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990;98(3):765–7. DOI: 10.1378/chest.98.3.765
29. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 1996;9(10):2002–6. DOI: 10.1183/09031936.96.09102002
30. Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999;115(5):1452–5. DOI: 10.1378/chest.115.5.1452
31. Sawalha L., Kumar A., Arshad A. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following cessation of second hand smoking. *Clin Respir J* 2017;11(6):1063–7. DOI: 10.1111/crj.12445
32. Vassallo R., Harari S., Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72(10):937–45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210125
33. Liu H., Osterburg A.R., Flury J. et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 2020;5(4):e13204. DOI: 10.1172/jci.insight.132048
34. Mendez J.L., Nadrous H.F., Vassallo R. et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125(3):1028–32. DOI: 10.1378/chest.125.3.1028
35. Mason R.H., Foley N.M., Branley H.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax* 2014;69(8):766–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204313
36. Tadokoro A., Ishii T., Bandoh S. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a non-smoking Japanese woman. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011;49(3):203–7.
37. Fernandes L., Váda R., Mesquita A.M. et al. Rare interstitial lung disease: pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young non smoking Indian female. *Indian J Tuberc* 2015;62(1):46–9. DOI: 10.1016/j.ijtb.2015.02.008
38. Marchal J., Kambouchner M., Tazi A. et al. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Histopathology* 2004;45(1):20–8. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01875.x
39. Hogstad B., Berres M.L., Chakraborty R. et al. RAF/MEK/extracellular signal-related kinase pathway suppresses dendritic cell migration and traps dendritic cells in Langerhans cell histiocytosis lesions. *J Exp Med* 2018;215(1):319–36. DOI: 10.1084/jem.20161881
40. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Авдеев С.Н. и др. Рецидив лангергансоклеточного гистиоцитоза после трансплантации легких. *Практическая пульмонология* 2018;(4):81–5. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Avdeev S.N. et al. Relapse of Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2018;(4):81–5. (In Russ.).
41. Dauriat G., Mal H., Thabut G. et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81(5):746–50. DOI: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af
42. Housini I., Tomashefski J.F.Jr, Cohen A. et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(5):523–30.
43. Auerswald U., Barth J., Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991;169(6):305–9. DOI: 10.1007/BF02714167
44. Girschikofsky M., Arico 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
45. Casolaro M.A., Bernaudin J.F., Saltini C. et al. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):406–11. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.406
46. Radzikowska E., Błasińska-Przerwa K., Wiatr E. et al. Pneumothorax in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Lung* 2018;196(6):715–20. DOI: 10.1007/s00408-018-0155-1
47. Singla A., Koprass E.J., Gupta N. Spontaneous pneumothorax and air travel in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a patient survey. *Respir Investig* 2019;57(6):582–9. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.07.004
48. Chaowalit N., Pellikka P.A., Decker P.A. et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79(10):1269–75. DOI: 10.4065/79.10.1269
49. Wajda N., Zhu Z., Jandarov R. et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with pulmonary

- Langerhans cell histiocytosis. *Respirology* 2020;25(6):644–50. DOI: 10.1111/resp.13671
50. Singh A., Prieto V.G., Czelusta A. et al. Adult Langerhans cell histiocytosis limited to the skin. *Dermatology* 2003;207(2):157–61. DOI: 10.1159/000071786
 51. Caputo R., Gianotti R., Monti M. Nodular “pure” mucocutaneous histiocytosis X in an adult. *Arch Dermatol* 1987;123(10):1274–5.
 52. Chi D.H., Sung K.J., Koh J.K. Eruptive xanthoma-like cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(4):688–9. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)80088-0
 53. Lieberman P.H., Jones C.R., Steinman R.M. et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20(5):519–52. DOI: 10.1097/00000478-199605000-00001
 54. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш. и др. Гистиоцитоз X. *Практическая медицина* 2014;8(84):7–10. Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.Sh. et al. Histiocytosis X. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2014;8(84):7–10. (In Russ.).
 55. Lichtenwald D.J., Jakubovic H.R., Rosenthal D. Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult. *Arch Dermatol* 1991;127(10):1545–8.
 56. Hashimoto K., Kagetsu N., Taniguchi Y. et al. Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans cell histiocytosis confined to the skin. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 Pt 1):1044–53. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70305-1
 57. Кунст М.А., Ахмеров С.Ф., Бадеева М.Ю. и др. Случай кожной формы лангерганскоклеточного гистиоцитоза (гистиоцитоза X). *Практическая медицина* 2011;(55):195–7. Kunst M.A., Akhmerov S.F., Badeeva M.Yu. et al. A case of cutaneous Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X). *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2011;(55):195–7. (In Russ.).
 58. Reisi N., Raeissi P., Harati Khalilabad T. et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):1. DOI: 10.1186/s13023-020-01625-z
 59. Salam H., Shahid R., Mirza T. Langerhans cell histiocytosis involving both jaws in an adult. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(9):S89–91.
 60. Saunders J.G., Eveson J.W., Addy M. et al. Langerhans cell histiocytosis presenting as bilateral eosinophilic granulomata in the molar region of the mandible. A case report. *J Clin Periodontol* 1998;25(4):340–2. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02451.x
 61. Peters S.M., Pastagia J., Yoon A.J. et al. Langerhans cell histiocytosis mimicking periapical pathology in a 39-year-old man. *J Endod* 2017;43(11):1909–14. DOI: 10.1016/j.joen.2017.05.020
 62. Nangalia R., Chatterjee R.P., Kundu S. et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult with oral cavity involvement: posing a diagnostic challenge. *Contemp Clin Dent* 2019;10(1):154–7. DOI: 10.4103/ccd.ccd_432_18
 63. Eckardt A., Schultze A. Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. *Oral Oncol* 2003;39(7):687–94. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00080-0
 64. Kim J.E., Yi W.J., Heo M.S. et al. Langerhans cell histiocytosis of the jaw, a mimicker of osteomyelitis on CT and MR images: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16331. DOI: 10.1097/MD.00000000000016331
 65. Диаб А., Дайхес Н.А., Сайдулаев В.А. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса височных костей: клинический случай. *Врач* 2022;(1):78–80. DOI: 10.29296/25877305-2022-01-13 Diab A., Daihes N.A., Saidulaev V.A. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bones: a clinical case. *Vrach = The Doctor* 2022;(1):78–80. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-01-13
 66. Dogan A.S., Conway J.J., Miller J.H. et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(1):51–8. DOI: 10.1097/00043426-199602000-00010
 67. Goo H.W., Yang D.H., Ra Y.S. et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006;36(10):1019–31. DOI: 10.1007/s00247-006-0246-7
 68. Kim J.R., Yoon H.M., Jung A.Y. et al. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans cell histiocytosis. *Sci Rep* 2019;9(1):317. DOI: 10.1038/s41598-018-36501-1
 69. Jessop S., Crudgington D., London K. et al. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(1):e28034. DOI: 10.1002/psc.28034
 70. Ferrell J., Sharp S., Kumar A. et al. Discrepancies between F-18-FDG PET/CT findings and conventional imaging in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(4):e28891. DOI: 10.1002/psc.28891
 71. Mayer S., Raggio B.S., Master A. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone. *Ochsner J* 2020;20(3):315–8. DOI: 10.31486/toj.19.0032
 72. Coleman M.A., Matsumoto J., Carr C.M. et al. Bilateral temporal bone langerhans cell histiocytosis: radiologic pearls. *Open Neuroimag J* 2013;7:53–7. DOI: 10.2174/1874440001307010053
 73. Modest M.C., Garcia J.J., Arndt C.S. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: a review of 29 cases at a single center. *Laryngoscope* 2016;126(8):1899–904. DOI: 10.1002/lary.25773
 74. Key S.J., O’Brien C.J., Silvester K.C. et al. Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention. Report of three cases and a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(3):170–5. DOI: 10.1016/j.jcms.2004.01.004
 75. Vaish A., Vaishya R., Singh L.K. et al. Langerhans cell histiocytosis of a metatarsal bone in an adult female. *BMJ Case Rep* 2019;12(10):e231343. DOI: 10.1136/bcr-2019-231343
 76. Miller M.A., Williams W.W. Eosinophilic granuloma of the hand. *J Hand Surg Br* 1993;18(6):742–5. DOI: 10.1016/0266-7681(93)90234-7
 77. Rimondi E., Mavrogenis A.F., Rossi G. et al. CT-guided corticosteroid injection for solitary eosinophilic granuloma of the spine. *Skeletal Radiol* 2011;40(6):757–64. DOI: 10.1007/s00256-010-1045-7
 78. Mavrogenis A.F., Rimondi E., Ussia G. et al. Successful treatment of a bifocal eosinophilic granuloma of the spine with CT-guided corticosteroid injection. *Orthopedics* 2011;34(3):230. DOI: 10.3928/01477447-20110124-29
 79. Esen A., Dolanmaz D., Kalayci A. et al. Treatment of localized Langerhans’ cell histiocytosis of the mandible with intralesional steroid injection: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(2):e53–8. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.10.015
 80. Kotecha R., Venkatramani R., Jubran R.F. et al. Clinical outcomes of radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis. *Am J Clin Oncol* 2014;37(6):592–6. DOI: 10.1097/COC.0b013e318281d6ce
 81. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):444–54. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45 Latyshev V.D., Lukina E.A. Langerhans cell histiocytosis in adults: modern possibilities of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):444–54. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45
 82. Laird J., Ma J., Chau K. et al. Outcome after radiation therapy for langerhans cell histiocytosis is dependent on site of involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):670–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.053
 83. Grois N., Fahrner B., Arceci R.J. et al. Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010;156(6):873–81.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.001
 84. A multicentre retrospective survey of Langerhans’ cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans’ Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75(1):17–24. DOI: 10.1136/adc.75.1.17

85. Dhall G., Finlay J.L., Dunkel I.J. et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):72–9. DOI: 10.1002/pbc.21225
86. Лукина Л.В., Михайлов В.А., Ананьева Н.И. и др. Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(6):117–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123
Lukina L.V., Mikhailov V.A., Anan'eva N.I. et al. A case of fixation amnesia in histiocytosis from Langerhans cells with damage to the central nervous system. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):117–23. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123
87. Rumboldt Z., Rossi A. Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis (ND-LCH). In: *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach*. Eds.: Z. Rumboldt, M. Castillo, B. Huang et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. Pp. 71–72. DOI: 10.1017/CBO9781139030854.036
88. Wnorowski M., Prosch H., Prayer D. et al. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2008;153(1):127–32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.042
89. Латышев В.Д., Чавынчак Р.Б., Ковригина А.М. и др. Гистиоцитозы – сроки диагностики и демографические характеристики пациентов, опыт НМИЦ гематологии. Материалы V конгресса гематологов России. *Гематология и трансфузиология* 2020;65:164. Latyshev V.D., Chavynchak R.B., Kovrigina A.M. et al. Histiocytosis – timing of diagnosis and demographic characteristics of patients, the experience of the Hematology Research Institute. Materials of the V Congress of Hematologists of Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65:164 (In Russ.).
90. Makras P., Terpos E., Kanakis G. et al. Reduced bone mineral density in adult patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):819–22. DOI: 10.1002/pbc.23166
91. Alexandraki K.I., Makras P., Protogerou A.D. et al. Cardiovascular risk factors in adult patients with multisystem Langerhans-cell histiocytosis: evidence of glucose metabolism abnormalities. *QJM* 2008;101(1):31–40. DOI: 10.1093/qjmed/hcm118
92. Kaltsas G.A., Powles T.B., Evanson J. et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1370–6. DOI: 10.1210/jcem.85.4.6501
93. Ma J., Jiang Y., Chen X. et al. Langerhans cell histiocytosis misdiagnosed as liver cancer and pituitary tumor in an adult: a case report and brief review of the literature. *Oncol Lett* 2014;7(5):1602–4. DOI: 10.3892/ol.2014.1928
94. Mampaey S., Warson F., Van Hedent E. et al. Imaging findings in Langerhans' cell histiocytosis of the liver and the spleen in an adult. *Eur Radiol* 1999;9(1):96–8. DOI: 10.1007/s003300050636
95. König C.W., Pfannenbergl C., Trübenbach J. et al. MR cholangiography in the diagnosis of sclerosing cholangitis in Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2001;11(12):2516–20. DOI: 10.1007/s003300100835
96. Arakawa A., Matsukawa T., Yamashita Y. et al. Periportal fibrosis in Langerhans' cell histiocytosis mimicking multiple liver tumors: US, CT, and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(1):157–9. DOI: 10.1097/00004728-199401000-00037
97. Hong L., Sun G., Peng L. et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the spleen: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(38):e12378. DOI: 10.1097/MD.00000000000012378
98. Singhi A.D., Montgomery E.A. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol* 2011;35(2):305–10. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31820654e4
99. Geissmann F., Thomas C., Emile J.F. et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr* 1996;129(6):836–45. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70027-6
100. Hamdan M., Qiao J.C., Fikfk V. Adult-onset perianal Langerhans cell histiocytosis presenting as pruritus ani: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021;15(1):357. DOI: 10.1186/s13256-021-02924-0
101. Shankar U., Prasad M., Chaurasia O.P. A rare case of langerhans cell histiocytosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2012;18(12):1410–3. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1410
102. Edelweiss M., Medeiros L.J., Suster S. et al. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007;38(10):1463–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.03.015
103. Lo W.C., Chen C.C., Tsai C.C. et al. Isolated adult Langerhans' cell histiocytosis in cervical lymph nodes: should it be treated? *J Laryngol Otol* 2009;123(9):1055–7. DOI: 10.1017/S0022215108004155
104. Guo J.J., Zhu H.Y., Wang L. et al. The clinical and laboratory characteristics of adult Langerhans cell histiocytosis patients and the influencing factors of prognosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;28(6):2079–83. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.06.046
105. Haupt R., Minkov M., Astigarraga I. et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175–84. DOI: 10.1002/pbc.24367
106. Cao X.X., Li J., Zhao A.L. et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: a single arm, single center, prospective phase 2 study. *Am J Hematol* 2020;95(9):E235–8. DOI: 10.1002/ajh.25864
107. Magaton I.M., Tzankov A., Krasniqi F. et al. Spontaneous remission of severe systemic Langerhans cell histiocytosis with bladder involvement: a case study. *Case Rep Oncol* 2017;10(3):876–84. DOI: 10.1159/000480696
108. Gnanasekhar J.D., Ahmad M.S., Reddy R.R. Multifocal Langerhans cell histiocytosis of the jaws: a case report. *Quintessence Int* 1991;22(7):559–64.
109. Shteinberg M., Yeremkno D., Adir Y. Spontaneous resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis despite smoking. *Lung* 2016;194(2):331–2. DOI: 10.1007/s00408-016-9845-8
110. Histiocytosis Association. Langerhans cell histiocytosis in children. Available at: <https://www.histio.org/page.aspx?pid=380>.
111. Steen A.E., Steen K.H., Bauer R. et al. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;145(1):137–40. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04298.x
112. Zinn D.J., Grimes A.B., Lin H. et al. Hydroxyurea: a new old therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2016;128(20):2462–5. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721993
113. Farrugia M.K., Morrison C., Hernandez-Illizaliturri F. et al. A dose-response relationship to radiotherapy for cutaneous lesions of Langerhans cell histiocytosis. *Case Rep Oncol Med* 2021;2021:6680635. DOI: 10.1155/2021/6680635
114. Nakajima K., Morisawa R., Kodama H. et al. Successful treatment with cyclophosphamide of Langerhans cell histiocytosis involving the skin and lymph nodes in an adult patient. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(7):791–2. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03802.x
115. Chang S.E., Koh G.J., Choi J.H. et al. Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2):135–7. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.00989.x
116. Rees J., Paterson A.W. Langerhans cell histiocytosis in an adult. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(1):52–3. DOI: 10.1016/j.bjoms.2008.04.010
117. Salama H.A., Jazieh A.R., Alhejazi A.Y. et al. Highlights of the management of adult histiocytic disorders: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, Rosai–Dorfman disease, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(1):e66–75. DOI: 10.1016/j.clml.2020.08.007
118. Allen C.E., Ladisch S., McClain K.L. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126(1):26–35. DOI: 10.1182/blood-2014-12-569301
119. Go R.S., Jacobsen E., Baiocchi R. et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

- J Natl Compr Canc Netw 2021;19(11):1277–303. DOI: 10.6004/jncn.2021.0053
120. Carrera C.J., Terai C., Lotz M. et al. Potent toxicity of 2–chlorodeoxyadenosine toward human monocytes *in vitro* and *in vivo*. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1990;86(5):1480–8. DOI: 10.1172/JCI114865
 121. Goyal G., Abeykoon J.P., Hu M. et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol* 2021;96(5):E146–50. DOI: 10.1002/ajh.26119
 122. Adam Z., Szturz P., Duraš J. et al. Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise [Treatment of Langerhans cells histiocytosis by cladribin reached long-term complete remission in 9 out of 10 adult patients (In Czech)]. *Klin Onkol* 2012;25(4):255–61.
 123. Saven A., Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93(12):4125–30.
 124. Néel A., Artifoni M., Fontenoy A.M. et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol* 2020;189(5):869–78. DOI: 10.1111/bjh.16449
 125. Цитарабин. Инструкция по применению. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/citarabin-798>. Cytarabine. Instructions for use. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/citarabin-798>. (In Russ.).
 126. Ogura M., Morishima Y., Kobayashi Y. et al. Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int J Hematol* 2004;80(3):267–77. DOI: 10.1532/ijh97.04077
 127. Cantu M.A., Lupo P.J., Bilgi M. et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One* 2012;7(8):e43257. DOI: 10.1371/journal.pone.0043257
 128. Martin M., Pennington K., Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: is marijuana smoking a risk factor? Teasers in diffuse lung disease, 2020. Abstract A3303. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3303
 129. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по лечению ГКЛ у детей. М., 2015. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A. et al. Federal clinical guidelines for the treatment of LCH in children. Moscow, 2015. (In Russ.).
 130. Radzikowska E., Wiatr E., Bestry I. et al. The results of treatment with vinblastine prednisone and mercaptopurine in adult patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2014;61(11):2138.
 131. Tazi A., Lorillon G., Haroche J. et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):95. DOI: 10.1186/s13023-017-0651-z
 132. Duan M.H., Han X., Li J. et al. Comparison of vindesine and prednisone and cyclophosphamide, etoposide, vindesine, and prednisone as first-line treatment for adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center retrospective study. *Leuk Res* 2016;42:43–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.01.012
 133. Kemps P.G., Picarsic J., Durham B.H. et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022;139(2):256–80. DOI: 10.1182/blood.2021013338
 134. Diamond E.L., Subbiah V., Lockhart A.C. et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim–Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018;4(3):384–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5029
 135. Латышев В.Д., Чавынчак Р.Д., Авербух О.М. и др. Терапия траметинибом при гистиоцитозе из клеток Лангерганса и болезни Эрджейма–Честера у взрослых. Материалы VI конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология 2022;67(S1):50. Latyshev V.D., Chavynchak R.D., Averbukh O.M. et al. Trametinib therapy for Langerhans cell histiocytosis and Erdheim–Chester disease in adults. Materials of the VI Congress of Hematologists of Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2022;67(S1):50. (In Russ.).
 136. Hazim A.Z., Ruan G.J., Ravindran A. et al. Efficacy of BRAF-Inhibitor therapy in BRAF^{V600E}-mutated adult Langerhans cell histiocytosis. *Oncologist* 2020;25(12):1001–4. DOI: 10.1002/onco.13541
 137. Morrison S., Gray A., Greiling T.M. Improvement of primary vulvar Langerhans cell histiocytosis with lenalidomide. *Int J Womens Dermatol* 2021;7(5Part B):838–40. DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.09.010
 138. Lair G., Marie I., Cailleux N. et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte: localisations cutanéomuqueuses régressives après traitement par thalidomide [Langerhans histiocytosis in adults: cutaneous and mucous lesion regression after treatment with thalidomide (In French)]. *Rev Med Interne* 1998;19(3):196–8. DOI: 10.1016/s0248-8663(97)80720-5
 139. Alioua Z., Hjira N., Oumakhir S. et al. Efficacité du thalidomide dans le traitement de l'histiocytose langerhansienne multisystémique de l'adulte: à propos d'une observation [Thalidomide in adult multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report (In French)]. *Rev Med Interne* 2006;27(8):633–6. DOI: 10.1016/j.revmed.2006.01.022
 140. Jacobsen E., Redd R., Nicotra A. et al. A phase II trial of lenalidomide in adults with histiocyte disorders. *Pediatric Blood Cancer* 2017;64:S14–5. DOI: 10.1002/pbc.26770
 141. Da Costa C.E., Annels N.E., Faaij C.M. et al. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2005;201(5):687–93. DOI: 10.1084/jem.20041785
 142. Chellapandian D., Makras P., Kaltsas G. et al. Bisphosphonates in Langerhans cell histiocytosis: an international retrospective case series. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016033. DOI: 10.4084/MJHID.2016.033
 143. Montella L., Merola C., Merola G. et al. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Metab* 2009;27(1):110–3. DOI: 10.1007/s00774-008-0001-2
 144. Makras P., Tsoi M., Anastasilakis A.D. et al. Denosumab for the treatment of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Metabolism* 2017;69:107–11. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.004
 145. Arenzana-Seisdedos F., Barbey S., Virelizier J.L. et al. Histiocytosis X. Purified (T6+) cells from bone granuloma produce interleukin 1 and prostaglandin E2 in culture. *J Clin Invest* 1986;77(1):326–9. DOI: 10.1172/JCI112296
 146. De Benedittis D., Mohamed S., Rizzo L. et al. Indomethacin is an effective treatment in adults and children with bone Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Br J Haematol* 2020;191(5):e109–13. DOI: 10.1111/bjh.17067

Благодарность

Авторы благодарят заведующего отделением компьютерной томографии АО «Кардиоклиника», врача лучевой диагностики Евгения Петровича Бурлаченко за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment

The authors would like to thank Evgeniy Petrovich Burlachenko, head of the Computed tomography department at JSC “Cardioclinic”, for his help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.В. Зинченко, Н.А. Потихонова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.V. Zinchenko, N.A. Potikhonova: concept and design development, data collection, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

А.В. Зинченко / A.V. Zinchenko: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.