

<https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2520>

Е.А. Бурцев, Г.О. Бронин

Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей: обзор литературы

Контактная информация:

Бурцев Евгений Андреевич, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (495) 959-88-00, доб. 5188, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru

Статья поступила: 23.07.2022, принята к печати: 15.02.2023

Представлена актуальная информация о развитии и течении гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Описаны современные концепции патогенеза заболевания, принципы оценки тяжести и стратификации пациентов в группы риска, а также особенности клинического течения. Обобщены и проанализированы современные подходы к лечению заболевания с использованием таргетной терапии.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, органы риска, таргетная терапия

Для цитирования: Бурцев Е.А., Бронин Г.О. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей: обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(1):13–22. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2520>

ВВЕДЕНИЕ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — наиболее распространенное в детской популяции гистиоцитарное заболевание, характеризующееся аккумуляцией CD1a⁺/CD207⁺/S-100⁺-клеток в органах и тканях с образованием гранулематозных или литических очагов. Клиническая картина заболевания разнообразна и варьирует от монофокального поражения до тяжелого жизнеугрожающего мультисистемного процесса [1]. Ранее разные формы ГКЛ рассматривали как отдельные нозологии: гистиоцитоз Х, эозинофильная гранулема, болезнь Леттерера – Сиве, болезнь Хэнда – Шуллера – Кристиана. В 1985 г. было создано Международное общество по изучению гистиоцитарных заболеваний — Histiocyte Society. Одним из первых результатов работы общества было объединение всех вышеуказанных заболеваний под единым названием «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса» на основании исследований французского патолога С. Nezelof, обнаружившего сходство выявляемых при ГКЛ патологических клеток с внутриэпидермальными макрофагами — клетками Лангерганса эпидермиса [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГКЛ может возникать в любом возрасте, однако наиболее часто заболевание выявляется в возрасте от 0 до 4 лет, в последующем заболеваемость снижается [3]. Ранний дебют ГКЛ (в возрасте до 2 лет) ассоциирован с высоким риском развития мультисистемных форм ГКЛ, тогда как моносистемные и монофокальные формы ГКЛ чаще выявляются у детей в возрасте старше 5 лет [4]. Мультисистемная форма заболевания протекает с поражением «органов риска» (печени, селезенки) и недостаточностью гемопоэза и без лечения быстро прогрессирует с развитием полиорганной недостаточности и гибелью ребенка [5]. Популяционная частота ГКЛ, по разным данным, составляет от 2 до 9 случаев на 1 млн детей в год [6, 7]. Наиболее часто ГКЛ встречается среди латиноамериканцев, реже — среди афроамериканцев [8]. Факторы риска развития ГКЛ в настоящее время не определены. Исключение — высокий риск изолированного поражения легких у курильщиков [9].

У больных, перенесших ГКЛ, в дальнейшем отмечается более высокая, чем в среднем по популяции, частота

Evgeniy A. Burtsev, Gleb O. Bronin

Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Literature Review

Relevant information on Langerhans cell histiocytosis development and course in children is presented. The current concepts of disease pathogenesis, principles of its severity evaluation, patients stratification into risk groups, as well as of clinical course features are described. Modern approaches to the disease treatment via targeted therapy are summarized and analyzed.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, organs at risk, target therapy

For citation: Burtsev Evgeniy A., Bronin Gleb O. Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Literature Review. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(1):13–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i1.2520>

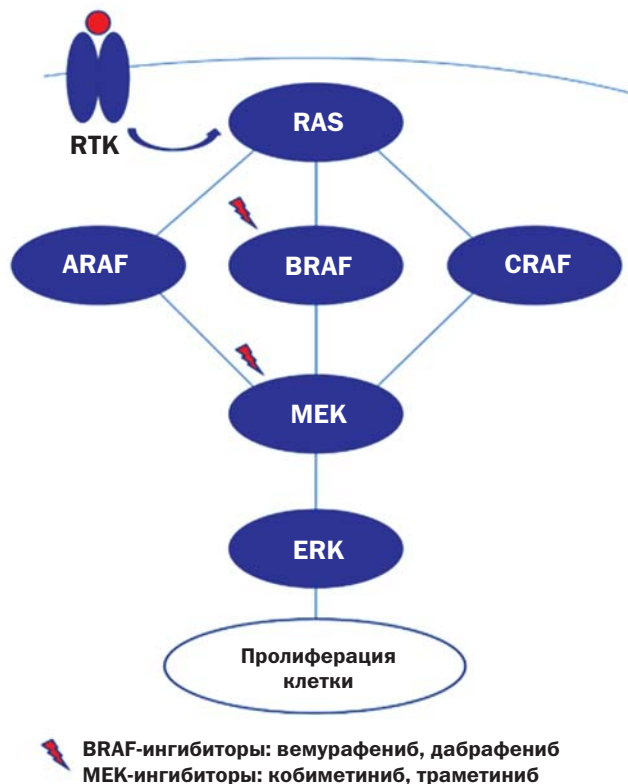
развития злокачественных заболеваний, которая достигает среди взрослых уровня 32% [10]. При этом наиболее часто диагностируются различные формы лейкозов [11].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ГКЛ длительное время являлся предметом острых дискуссий. Анализ клеточного состава гистиоцитарных очагов выявил присутствие в них большого числа Т-лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов [12]. Лимфоциты, находящиеся внутри патологического очага, экспрессируют большое количество костимулирующих молекул и цитокинов, вызывая локальный «цитокиновый шторм», способствующий повреждению окружающих тканей [13]. Была показана способность клеток ГКЛ выделять плейотропный белок остеопонтин, стимулирующий созревание Т-хелперов [14]. Кроме того, остеопонтин обладает свойством активировать остеокласты, которые, в свою очередь, выделяют большое количество цитокинов, что также приводит к повреждению тканей,

Рис. 1. MAPK-сигнальный клеточный путь и его ингибиторы (адаптировано с изменениями из [23])

Fig. 1. MAPK pathways and its inhibitors (adapted with changes from [23])



Примечание. RTK — рецептор тирозинкиназы; RAS — семейство киназ RAS (rat sarcoma); ARAF, BRAF, CRAF — киназы семейства RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK — киназы семейства MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase); ERK — киназы семейства ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase).

Источник: Gulati N. et al., 2021; Бурцев Е.А. и соавт., 2022.
Note. RTK — receptor tyrosine kinase; RAS — RAS (rat sarcoma) family kinases; ARAF, BRAF, CRAF — RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) family kinases; MEK — MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase) family kinases; ERK — ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase) family kinases.

Source: Gulati N. et al., 2021; Burtsev E.A. et al., 2022.

окружающих очаг специфического воспаления, и дальнейшему повреждению органов и систем органов, отчасти объясняя клиническую картину, наблюдаемую при ГКЛ [12, 13].

В 2010 г. G. Badalian-Verу и соавт. подтвердили клональный характер ГКЛ [15]. Исследование материала парафиновых блоков, полученных от больных с ГКЛ, показало наличие патогенных вариантов в гене *BRAF* (rapidly accelerated fibrosarcoma, type B), кодирующем одноименную киназу MAPK-сигнального клеточного пути (MAPK — mitogen-activated protein kinase), в 35 образцах из 61. Выявленные варианты в гене *BRAF* были локализованы в экзоне 15 гена и характеризовались заменой тимина на аденин в 1799-м нуклеотиде, что приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в 600-м кодоне (т.н. *V600E*). Патогенные варианты в гене *BRAF*, по разным данным, имеются в 7–10% случаев всех злокачественных заболеваний [16].

MAPK-сигнальный путь вовлечен в регуляцию большинства процессов клеточной жизнедеятельности (рис. 1). Его патологическая активация приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, нарушает процессы клеточной дифференцировки [17]. Передача сигнала по клеточному пути осуществляется путем последовательного активирования киназ различных семейств. Семейство киназ RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) кроме *BRAF*-киназы включает в себя также киназы *ARAF* и *CRAF*. Будучи активированными, *RAF*-киназы фосфорилируют и активируют *MEK*-киназы (*MEK* — MAPK-kinase/ERK-kinase). Существуют 2 вида *MEK*-киназ — *MEK1* и *MEK2*, кодируемых генами *MAP2K1* и *MAP2K2* соответственно. *MEK*-киназы, в свою очередь, фосфорилируют и активируют *ERK*-киназы (*ERK* — extracellular signal-regulated MAP-kinase) — *ERK1* и *ERK2*. Активированные *ERK*-киназы фосфорилируют огромное количество субстратов, регулирующих внутриклеточные взаимодействия [18].

Дальнейшее изучение генетической природы ГКЛ привело к выявлению новых патогенных вариантов в генах, кодирующих ключевые киназы MAPK-сигнального пути. Так, в результате анализа 40 *BRAF*-негативных образцов, полученных от больных с ГКЛ, в 28% случаев были обнаружены патогенные варианты в гене *MAP2K1* [19]. Позднее при ГКЛ были описаны патогенные варианты в гене *ARAF* [20], а также в генах *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, кодирующих одноименные киназы семейства RAS (rat sarcoma) [20–22].

Модель нарушенной миелоидной дифференцировки

Для изучения происхождения ГКЛ из ранних миелоидных предшественников как молекулярные метки были использованы патогенные варианты гена *BRAF*. Анализ образцов крови и биоптатов костного мозга больных с мультисистемными формами ГКЛ с вовлечением «органов риска» показал наличие клеток с *BRAF V600E* патогенным вариантом как среди клеток миелоидной популяции периферической крови, так и в популяции *CD34+*-стволовых клеток костного мозга [24]. Также было показано, что у больных с моносистемными формами заболевания в периферической крови мутантная популяция *BRAF*-позитивных клеток отсутствует, а у больных с мультисистемными формами с поражением «органов

риска» выявляется чаще, чем без их поражения [24]. В этой связи был сделан вывод, что тяжесть заболевания напрямую связана с онтогенетическим уровнем клетки-предшественницы, в которой происходит мутация. Патогенные варианты, возникшие в ранних костномозговых миелоидных предшественниках с высокой пролиферативной способностью и мультипотентным потенциалом, приводят к крайне агрессивным мультисистемным формам ГКЛ с поражением «органов риска» [25]. Патогенные варианты, возникшие на уровне тканевого предшественника или резидентной дендритной клетки, приводят к мультисистемным формам ГКЛ без поражения «органов риска» или моносистемным формам заболевания [25].

Представления о механизмах нейродегенеративного поражения ЦНС при ГКЛ также изменились после открытия патогномоничных для заболевания патогенных вариантов в генах MAPK-сигнального пути. Исследования E. Mass и соавт. на мышинных моделях показали, что эритромиелоидные предшественники с патогенными вариантами в гене *BRAF V600E*, берущие начало в желточном мешке, могут заселять головной мозг *BRAF V600E*-позитивными клетками микроглии, что приводит к развитию прогрессирующей нейродегенерации у взрослых особей [26]. Таким образом, соматические мутации, возникшие на уровне желточного мешка, потенциально могут приводить к развитию специфической нейродегенерации у больных с ГКЛ. Исследования биоптатов головного мозга больных со специфической нейродегенерацией при ГКЛ показали обширную инфильтрацию *BRAF V600E*-позитивными клетками с монокитарным фенотипом, что потенциально подтверждает вышеописанную модель [27].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основываясь на количестве вовлеченных в патологический процесс систем органов, выделяют моносистемную и мультисистемную формы ГКЛ. Среди моносистемных форм с поражением скелета выделяют монофокальные (1 очаг) и мультифокальные (2 и более очага) варианты заболевания [28]. Наиболее тяжелое течение ГКЛ отмечается у больных с нарушением гемопоэза, поражением печени и селезенки (критерии оценки представлены в таблице) [1].

Поражение костей скелета

Поражение костей скелета при ГКЛ возникает у 70–80% больных и протекает с выраженным болевым синдромом и патологическими переломами, приводя-

щими к инвалидизации больного [29]. При этом монофокальные формы заболевания встречаются чаще, чем мультифокальные [30].

Патологические очаги при ГКЛ могут локализоваться в любых костях, однако более чем в 50% случаев происходит поражение плоских костей (череп, ребра, таз) [29]. Рентгенологическим признаком поражения костей при ГКЛ является литический очаг. Он представляет собой фокус снижения рентгеновской плотности кости, обычно округлой формы, с размытыми контурами [31]. Литические очаги при ГКЛ чаще всего локализованы в костях черепа (рис. 2). При этом поражение свода черепа встречается чаще, чем поражение его основания, с преимущественной локализацией литических очагов в париетальной и фронтальных областях [32]. Среди костей основания черепа чаще встречается поражение височных и клиновидной костей [33]. Поражение верхней и нижней челюсти характеризуется преимущественным разрушением альвеолярных отростков [34], поражение орбиты — наличием большого мягкотканного компонента, приводящего к появлению экзофтальма и выраженного периорбитального отека [35]. Поражение ребер и ключиц часто ассоциировано с патологическими переломами [30]. Так же как и при поражении лопатки, литические очаги в ребрах и ключице могут приводить к формированию большого мягкотканного компонента, характеризующегося экстенсивным ростом [30].

В указанных случаях клиническая и радиологическая картина схожа с таковой при саркоме Юинга [36]. Для дифференциальной диагностики необходима биопсия патологического очага с последующим иммуногистохимическим исследованием. Диагноз ГКЛ устанавливается при обнаружении CD1a-, CD207-, S100-позитивного клеточного материала. Для поражения костей таза характерна локализация очага в области крыльев подвздошных костей [37]. При поражении позвоночника литические очаги обнаруживают в теле или боковых структурах позвонков. Такая локализация приводит к их разрушению, а в последующем, возможно, и к компрессионным переломам [31]. Поражения костей конечностей характеризуются разрушением трабекулярного и/или кортикального слоя кости с преимущественной локализацией в диафизах [31].

Поражение кожи

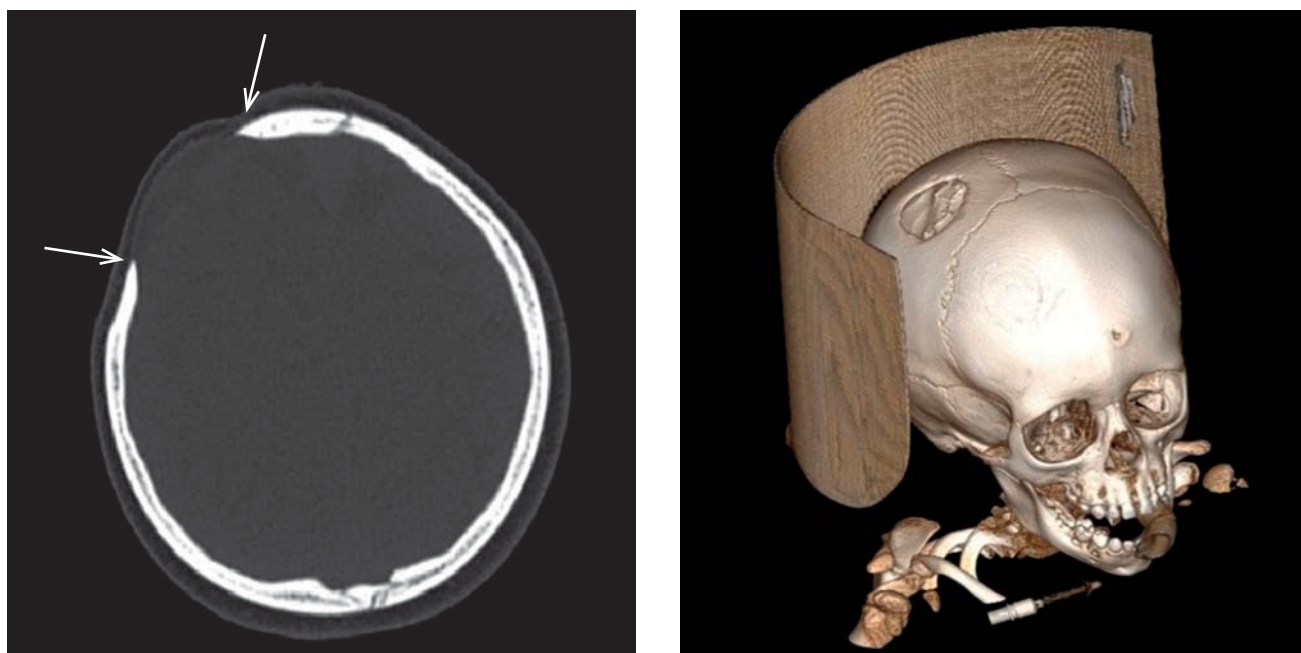
Поражение кожи при ГКЛ происходит у 30–60% больных [38]. Морфологическая картина кожного поражения разнообразна — это и покрытые коркой (рис. 3А, Б) или чешуйчатые узелки, ограниченные участки некроза

Таблица. Критерии оценки поражения «органов риска» при ГКЛ (адаптировано из [1])

Table. Criteria for evaluating «organs at risk» involvement in LCH (adapted from [1])

Поражение	Критерии
Недостаточность гемопоэза (наличие не менее 2 критериев из 3)	<ul style="list-style-type: none"> • анемия (гемоглобин < 100 г/л; у младенцев < 90 г/л, если исключены другие причины анемии) • лейкопения (лейкоциты в крови < 4 тыс./мкл) • тромбоцитопения (тромбоциты в крови < 100 тыс./мкл)
Поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> • гепатомегалия (нижний край печени выступает > 3 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии) • лабораторные признаки поражения (гипопротеинемия < 55 г/л, гипоальбуминемия < 25 г/л)
Поражение селезенки	<ul style="list-style-type: none"> • спленомегалия (нижний край селезенки выступает > 2 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии)

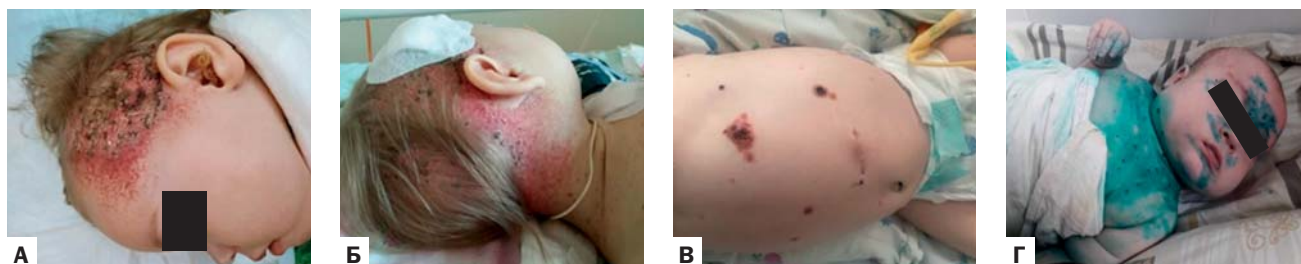
Рис. 2. Поражение костей черепа при ГКЛ. Пациент, возраст 3 года, с мультифокальным поражением скелета
Fig. 2. Skull bone involvement in LCH. Patient, 3 years old, with multifocal skeletal involvement



Примечание. Визуализируется (отмечено стрелками) литический очаг в теменной кости с пролабированием мозгового вещества наружу.
 Источник: Бурцев Е.А. и соавт., 2022.

Note. The lytic lesion in the parietal bone is visualized (marked with arrows) with medulla prolapsing outside.
 Source: Burtsev E.A. et al., 2022.

Рис. 3. Поражение кожи у больных с ГКЛ
Fig. 3. Skin involvement in patients with LCH



Примечание. А, Б — поражение обширных участков кожи волосистой части головы у пациентки (возраст 1 год) с мультисистемной формой ГКЛ; В — участки некротического поражения кожи туловища у пациента (возраст 1 мес) с мультисистемной формой ГКЛ; Г — папулезные элементы у пациента (возраст 5 мес) с мультисистемной формой ГКЛ.

Источник: Бурцев Е.А. и соавт., 2022.

Note. А, Б — extensive lesions of scalp skin in the patient (1 year old) with multisystem form of LCH; В — necrotic lesion of body skin in the patient (1 month old) with multisystem form of LCH; Г — papular elements in the patient (5 months old) with multisystem form of LCH.

Source: Burtsev E.A. et al., 2022.

(рис. 3В), папулы (рис. 3Г), а также сосудистые опухолеподобные образования [39]. Распространенность кожных элементов также варьирует. Поражения могут затрагивать отдельный участок или вовлекать обширные области: кожу волосистой части головы, лица, области естественных складок на туловище, область ягодиц. Наиболее часто кожные элементы локализуются на коже туловища [40]. Изолированные кожные поражения при ГКЛ встречаются крайне редко, они характерны для младенцев мужского пола и ассоциированы с относительно благоприятным прогнозом [41]. Особая форма врожденного кожного ГКЛ носит название болезни Хашимото – Притцкера и характеризуется наличием на коже саморазрешающихся красно-коричневых узел-

ков [42]. Поражение кожи у детей в возрасте 18 мес и старше, как правило, свидетельствует о мультисистемной форме заболевания [39, 40]. При ГКЛ описано также и поражение ногтей. Связь данного клинического феномена с прогнозом болезни не установлена. Однако у 50% процентов больных поражение ногтей ассоциировано с патологическим процессом в легких [43].

Поражение кишечника

Поражение различных отделов или всего кишечника при ГКЛ происходит редко. Клиническая картина поражения кишечника включает в себя абдоминальный болевой синдром, тошноту, рвоту, диарею, в том числе с геморрагическим компонентом [44]. Длительно текущее пора-

жение кишечника может приводить к формированию синдрома мальабсорбции и/или белоктеряющей энтеропатии и осложняться в некоторых случаях перфорацией кишечника [44]. При эндоскопическом исследовании могут быть обнаружены поверхностные эрозии и геморрагические изъязвления [45].

Поражение легких

Изолированное поражение легких у детей с ГКЛ встречается крайне редко (частота < 1%) [46]. Клиническая картина характеризуется непродуктивным кашлем, возникновением одышки, в некоторых случаях присоединением неспецифического болевого синдрома, появлением цианоза, общей слабости, потерей массы тела [47].

Приблизительно в 10% случаев у таких больных развивается пневмоторакс. Среди взрослых больных с ГКЛ изолированное поражение легких встречается в 24% случаев [48]. Методом выбора при диагностике является компьютерная томография [49].

Рентгенологические признаки поражения легких при ГКЛ схожи у взрослых и детей и характеризуются формированием нодулярных или ретикулонодулярных инфильтратов (рис. 4А) с последующей трансформацией в буллезно-кистозные изменения (рис. 4Б). Как правило, поражения симметричны, с локализацией преимущественно в верхних и средних долях легкого [50]. При длительном течении заболевания наблюдается развитие фиброза, что в некоторых случаях требует трансплантации легких [51].

Недостаточность гемопоэза

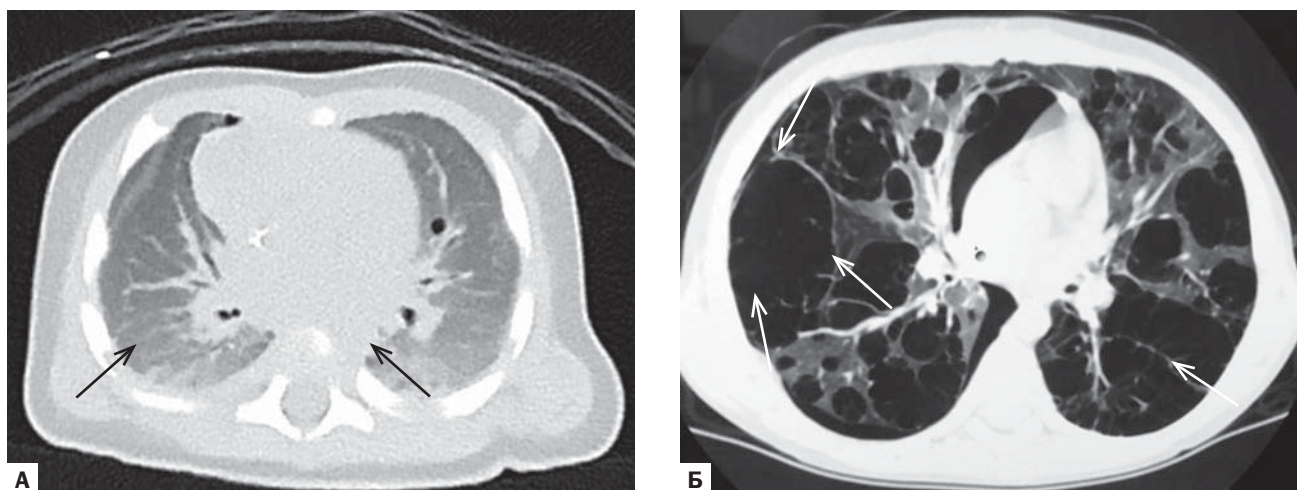
В соответствии с критериями Histiocyte Society, наличие цитопении по двум и более росткам кроветворения расценивается как недостаточность гемопоэза и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (см. таблицу) [28]. Однако природа нарушения гемопоэза до конца не определена. Немногочисленные публикации, посвященные

морфологии костного мозга при ГКЛ, основаны на рутинной микроскопии и не позволяют выявить корреляцию между гистологической картиной костного мозга и цитопенией [52, 53]. Исследование M. Minkov и соавт. показало, что присутствие в образцах костного мозга CD1a⁺-клеток, имеющих дендритную морфологию, является патогномоничным признаком нарушения гемопоэза при ГКЛ [54]. При этом во всех исследованных образцах было обнаружено лишь небольшое количество CD1a⁺-клеток (единичные клетки либо скопление небольших клеточных кластеров). Таким образом, было показано, что цитопения при ГКЛ возникает не в результате замещения нормального гемопоэза патологическими клетками (механизм, характерный для лейкозов), а в результате иных, пока не установленных, причин [54]. Тем не менее, согласно современным рекомендациям [54], поражение костного мозга при ГКЛ диагностируется только в случае выявления в биоптате CD1a⁺-клеток. В тех случаях, когда выявляются только лабораторные критерии цитопении, говорят о недостаточности гемопоэза без вовлечения костного мозга [54].

Поражение печени

Поражение печени наряду с поражением других «органов риска» ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [28]. Клинически поражение печени может проявляться гепатомегалией, желтухой и асцитом, лабораторно — повышением активности трансаминаз, гипоальбуминемией, дефицитом факторов свертывания крови (см. таблицу) [55]. Также при ГКЛ возможно поражение желчных протоков и, как следствие, развитие холестаза, склерозирующего холангита и билиарного цирроза [56]. До 75% больных с ГКЛ со склерозирующим холангитом не отвечают на проводимую химиотерапию. Единственным возможным методом лечения таких пациентов является проведение трансплантации печени [57].

Рис. 4. Поражение легких у больных с ГКЛ (данные компьютерной томографии)
Fig. 4. Lung involvement in patients with LCH (computed tomography data)



Примечание. А — поражение легких при ГКЛ у пациента (возраст 1 мес) с мультисистемной формой ГКЛ, отмечаются многочисленные нодулярные и ретикулонодулярные инфильтраты; Б — кистозная трансформация легочной паренхимы с формированием крупных буллезных образований у пациента (возраст 9 лет) с мультисистемной формой ГКЛ.

Источник: Бурцев Е.А. и соавт., 2022.

Note. А — lung involvement in the patient (1 month old) with multisystem form of LCH, there are numerous nodular and reticulonodular infiltrates; Б — cystic transformation of pulmonary parenchyma with development of large bullae in the patient (9 years old) with multisystem form of LCH.

Source: Burtsev E.A. et al., 2022.

Поражение селезенки

Поражение селезенки при ГКЛ может носить как первичный, так и вторичный характер и развиваться в результате портальной гипертензии [58]. Как правило, поражение селезенки является частью мультисистемного процесса. Изолированное поражение селезенки при ГКЛ встречается крайне редко и описано в единичных клинических случаях [59]. Селезенка является «органом риска», ее поражение связано с плохим прогнозом [28]. Оценка поражения селезенки проводится путем физикального обследования и с помощью ультразвука. Оценивается расположение ее нижнего края по среднеключичной линии.

Поражение лимфатических узлов

Поражение лимфатических узлов чаще обнаруживается при мультисистемных формах ГКЛ. Как правило, наблюдается вовлечение шейных и грудных групп [60]. Клинически поражение характеризуется увеличением размеров лимфатических узлов, локальным отеком, болевым синдромом [60].

Поражение ЦНС

Поражение ЦНС при ГКЛ, по разным данным, возникает в 3–57% случаев [61]. Основным методом диагностики поражения ЦНС при ГКЛ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Выделяют две основные клинические формы поражения ЦНС — опухолевую форму и специфическую нейродегенерацию. В некоторых случаях наблюдается одновременное присутствие изменений на МРТ, характерных как для первой, так и для второй формы заболевания [62].

Наиболее частой локализацией опухолевой формы являются мозговые оболочки, сосудистые сплетения и паренхима головного мозга [62]. В зависимости от локализации патологического процесса проявления заболевания могут включать признаки нейроэндокринных нарушений, фокальные судороги, повышенное внутричерепное давление [63]. Клиническая картина поражения передней доли гипофиза ассоциирована с явлениями центрального несахарного диабета, а также задержкой роста, задержкой / преждевременным половым созреванием, гипотиреозом, гипогонадизмом, гипокортицизмом или пангипопитуитаризмом [64]. При МРТ очаги гранулематозного поражения имеют гипо-/изоинтенсивный характер в T1- и T2-взвешенных режимах, усиливающийся после применения контраста [65]. Дифференциальную диагностику обычно проводят с другими гистиоцитарными заболеваниями: болезнью Розаи – Дорфмана, ювенильной ксантогранулемой, а также с краниофарингиомами, саркоидозом и метастазами других опухолей [66].

Частота случаев специфической нейродегенерации, по разным данным, составляет от 2 до 11% всех случаев ГКЛ [67]. В группу риска входят больные с мультисистемными формами заболевания, поражением костей основания черепа [68]. В соответствии с классификацией Е.А. Уей и соавт., предложенной в 2018 г., принято выделять две формы нейродегенерации при ГКЛ [61]. Первая форма — LACI (Langerhans cell histiocytosis (LCH) associated abnormal CNS imaging) — характеризуется наличием специфических изменений ЦНС по данным МРТ при отсутствии клинической симптоматики.

Вторая форма — LACS (LCH associated abnormal CNS symptoms) — наряду с типичной МРТ картиной характеризуется наличием клинически значимого когнитивного и неврологического дефицита. При обеих формах заболевания отмечается усиление сигнала в T2-режиме МРТ в зубчатых ядрах мозжечка, базальных ганглиях и мосту [1]. Клиническая картина формы LACS может включать тремор, нарушение рефлексов и походки, атаксию, дизартрию, дисфагию, поведенческие нарушения и психические проблемы. У некоторых пациентов описано развитие тетрапарезов и псевдобульбарного синдрома [69]. Признаки нейродегенерации могут быть обнаружены как в процессе первичной диагностики и активного лечения ГКЛ, так и спустя несколько лет от момента установления диагноза. Дифференциальную диагностику нейродегенерации проводят с другими воспалительными и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, такими как острый рассеянный энцефаломиелит, энцефалит, рассеянный склероз, метаболическими заболеваниями [27].

ЛЕЧЕНИЕ

Попытки систематизировать подходы к терапии больных ГКЛ начались в начале 1980-х гг. В частности, в двух исследованиях, DAL HX-83 [70] и AIEOP-CNR-H.X '83 [71], изучали эффективность различных режимов химиотерапии у больных с мультисистемными формами ГКЛ. Начиная с 1991 г. под эгидой Histiocyte Society были проведены глобальные многоцентровые исследования протоколов LCH I–IV [67, 68, 72], результаты которых заложили современные основы терапии больных с различными формами ГКЛ. В исследования LCH-I и LCH-II были включены только пациенты с мультисистемными формами заболевания [67, 68]. В исследовании LCH-III кроме пациентов с мультисистемными формами с поражением «органов риска» вошли пациенты с моносистемными формами заболевания. Схема лечения, примененная в протоколе LCH-III, включающая винбластин в сочетании с преднизолоном длительностью 12 мес, стала стандартом первой линии терапии для больных с мультисистемными формами ГКЛ [73].

После обнаружения патогенных вариантов генов MAPK-сигнального пути, ассоциированных с развитием ГКЛ, в лечении гистиоцитозов стала активно использоваться таргетная терапия, применяемая у больных при других онкологических заболеваниях со сходными вариантами генов (BRAF- и MEK-ингибиторы). Первое описание использования BRAF-ингибиторов при мультисистемной форме ГКЛ у младенца свидетельствовало о быстром ответе на проводимую терапию в виде разрешения всех клинических проявлений заболевания в течение 2 нед от начала лечения [74]. В дальнейшем в международном многоцентровом исследовании вемурафениба у 54 детей с рефрактерными к стандартной терапии мультисистемными формами ГКЛ было показано, что ответа на терапию в виде снижения активности заболевания с дальнейшим его полным разрешением удалось добиться в 100% случаев; однако при отмене терапии наблюдалась высокая частота случаев реактивации заболевания [75]. В настоящее время активно ведутся исследования применения BRAF-ингибиторов в качестве монотерапии и в комбинации с химиопрепаратами у педиатрических больных с ГКЛ [76].

Опыт применения МЕК-ингибиторов при ГКЛ ограничен. Так, в исследовании E. Diamond и соавт., включавшем 18 взрослых больных с различными заболеваниями из группы гистиоцитозов, эффективность МЕК-ингибиторов (сокращение размеров ранее выявляемых литических очагов) была зафиксирована в 89% случаев [77]. Исследование эффективности МЕК-ингибиторов у детей показало сокращение размеров ранее выявляемых литических очагов в ответ на проводимую терапию в 62,5% случаев [78]. Описаны единичные клинические случаи успешного применения комбинации BRAF- и МЕК-ингибиторов у больных с гистиоцитарными заболеваниями [79].

Подходы к терапии поражения ЦНС

В настоящее время не существует единых подходов к терапии больных с ГКЛ и поражением ЦНС. У больных с опухолевой формой заболевания, как правило, применяют стандартные режимы программной терапии с использованием винбластина и преднизолона [73]. Также для данной формы поражения ЦНС была показана эффективность монотерапии 2-хлордезоксидезоксирибозидом [80]. У больных с опухолевой формой, не ответивших на терапию первой линии, эффективен клофарабин. Больные с центральным несахарным диабетом должны получать пожизненную заместительную терапию десмопрессинном [81]. Описаны единичные случаи излечения от несахарного диабета при ГКЛ на фоне проведения низкодозной химиотерапии [73, 80, 82].

Подходы к терапии больных со специфической нейродегенерацией стандартизированы в еще меньшей степени. В нескольких исследованиях была показана эффективность внутривенного иммуноглобулина в монорежиме и в сочетании с различными схемами поддерживающей химиотерапии [83, 84]. В исследовании эффективности терапии специфической нейродегенерации полностью транс-ретиноевой кислотой в группе из 10 больных была отмечена стабилизация течения заболевания, во всех случаях — без признаков ухудшения, как клинических, так и по данным МРТ [85]. В исследовании эффективности комбинированной химиотерапии преднизолоном и цитозина арабинозидом ответ (в виде положительной динамики по данным МРТ) был зафиксирован в 6 из 8 случаев.

Опыт применения ингибиторов МАРК-сигнального пути у больных с ГКЛ и поражением ЦНС ограничен отдельными клиническими случаями [86, 87], что не позволяет уверенно судить об эффективности терапии у таких пациентов.

ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследования, проведенные Histocyte Society в рамках протоколов LCN I-III, позволили значительно повысить выживаемость пациентов с мультисистемными формами ГКЛ [72]. Моносистемные формы заболевания характеризуются относительно «доброкачественным» течением и, как правило, отвечают на терапию в рамках стандартных протоколов лечения [88, 89]. Однако до 50% больных ГКЛ после окончания программной терапии развивают различные формы так называемых «перманентных осложнений», снижающих качество жизни и представляющих серьезную угрозу здоровью [90]. К наиболее частым «перманентным осложнениям» при ГКЛ относят ортопедические нарушения (> 40% всех

случаев осложнений [91, 92]), различные формы неврологических и эндокринных дефицитов [93]. Центральный несахарный диабет, по разным данным, развивается с частотой 15–50% [94]. При этом центральный несахарный диабет может развиваться как в дебюте ГКЛ, так и спустя много лет после окончания лечения [95]. Поражение сосцевидных отростков при ГКЛ может привести к развитию необратимой глухоты [93]. В редких случаях, при вовлечении в патологический процесс глубоких отделов лабиринта внутреннего уха, возможно развитие необратимых вестибулярных нарушений [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении многих лет природа и патогенез ГКЛ оставались не изучены и были предметом научных дискуссий. Успехи последних лет в понимании молекулярных механизмов ГКЛ привели к изменению стандартных терапевтических подходов. Применение таргетной терапии позволяет достигать ответа на лечение у всех групп больных с ГКЛ, однако отмена терапии во многих случаях приводит к быстрой прогрессии заболевания. Таким образом, на сегодняшний день до конца не определены оптимальные режимы таргетной терапии, комбинации препаратов. Отсутствие длительных наблюдений за реконвалесцентами ГКЛ после окончания таргетной терапии также не позволяет с уверенностью говорить об эффективности таргетной терапии для профилактики развития «перманентных осложнений» ГКЛ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений детей в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 15 мая 2022 г. для фото А и Б, 15 июня 2022 г. для фото В, 16 марта 2022 г. для фото Г).

INFORMED CONSENT

Legal representatives of all patients have signed written informed voluntary consent on publication of children's images in medical journal, electronic version included (signed on 15.05.2022 for Photo A and B, 15.06.2022 for Photo B, 16.03.2022 for Photo G).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.А. Бурцев

<https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Г.О. Бронин

<https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319–1331. doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000934>
2. Минков М. Эволюция лечения детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 3. — С. 107–120. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2021-100-3-107-120> [Minkov M. Evolution of treatment of children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(3):107–120. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2021-100-3-107-120>]
3. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJQ, et al. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(5):555–560. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.20884>
4. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in children: from the bench to bedside for an updated therapy. *Br J Haematol*. 2016;173(5):663–670. doi: <https://doi.org/10.1111/BJH.13955>
5. Han D, Li F, Yahya WH, et al. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Young Infants First Presenting in Skin: A Case Series. *J Pers Med*. 2022;12(7):1024. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071024>
6. Liu H, Stiller CA, Crooks CJ, et al. Incidence, prevalence and survival in patients with Langerhans cell histiocytosis: A national registry study from England, 2013–2019. *Br J Haematol*. 2022;199(5):728–738. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.18459>
7. Белова В.Ю., Спичак И.И. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей Челябинской области (1995–2018): заболеваемость, клинические формы, программы лечения, выживаемость // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2020. — № 1. — С. 59–65. — doi: <https://doi.org/10.34710/chel.2020.61.36.009> [Belova VYu, Spichak II. Langerhans cell histiocytosis in children of the chelyabinsk region (1995–2018): incidence, clinical forms, treatment programs, survival. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2020;(1):59–65. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34710/chel.2020.61.36.009>]
8. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CBG, et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):982–987. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.25404>
9. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170070. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2017>
10. Ma J, Laird JH, Chau KW, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. *Cancer Med*. 2019;8(1):58–66. doi: <https://doi.org/10.1002/CAM4.1844>
11. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer*. 2022;172:138–145. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2022.03.036>
12. Feng C, Li Y, Ke H, et al. Immune Microenvironment in Langerhans Cell Histiocytosis: Potential Prognostic Indicators. *Front Oncol*. 2021;11:631682. doi: <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.631682>
13. Senechal B, Elain G, Jezierski E, et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med*. 2007;4(8):1374–1384. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0040253>
14. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, et al. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56(4):451–461. doi: <https://doi.org/10.1111/PED.12380>
15. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, et al. MYELOID NEOPLASIA Brief report Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–1923. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279083>
16. Pakneshan S, Salajegheh A, Smith RA, Lam AKY. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology*. 2013;45(4):346–356. doi: <https://doi.org/10.1097/PAT.0B013doi:E328360B61D>
17. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–341. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1321>
18. Thevakumaran N, Lavoie H, Critton DA, et al. Crystal structure of a BRAF kinase domain monomer explains basis for allosteric regulation. *Nat Struct Mol Biol*. 2015;22(1):37–43. doi: <https://doi.org/10.1038/NSMB.2924>
19. Brown NA, Furtado LV, Betz BL, et al. Brief Report MYELOID NEOPLASIA High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655–1658. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05>
20. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;123(20):3152–3155. doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-06-511139>
21. Ali S, Bailey M, Stephens P, et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight*. 2017;2(3):e89473. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89473>
22. Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):839–851. doi: <https://doi.org/10.1016/J.HOC.2015.06.004>
23. Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl 1):15–23. doi: <https://doi.org/10.1002/HON.2857>
24. Berres M-L, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol*. 2014;169(1):3–13. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.13247>
25. Berres ML, Lim KPH, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–683. doi: <https://doi.org/10.1084/JEM.20130977>
26. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T, et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature*. 2017;549(7672):389–393. doi: <https://doi.org/10.1038/nature23672>
27. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018;124(12):2607–2620. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCR.31348>
28. 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):175–184. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24367>
29. Jezierska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, et al. Langerhans cell histiocytosis in children — A disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.67095>
30. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, et al. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5):569–579. doi: <https://doi.org/10.1007/S13244-013-0271-7>
31. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*. 2005;35(2):103–115. doi: <https://doi.org/10.1007/S00247-004-1262-0>
32. Abdelal AHK, Sedky M, Gohar S, et al. Skeletal involvement in children with Langerhans cell histiocytosis: healing, complications, and functional outcome. *SICOT-J*. 2020;6:28. doi: <https://doi.org/10.1051/SICOTJ/2020024>
33. Allen CE, Flores R, Rauch R, et al. Neurodegenerative Central Nervous System Langerhans Cell Histiocytosis and Coincident Hydrocephalus: Treated with Vincristine/Cytosine Arabinoside. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):416–423. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.22326>
34. Luz J, Zweifel D, Hüllner M, et al. Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a case report. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/S12903-018-0568-5>
35. Lakatos K, Sterlich K, Pötschger U, et al. Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit: Spectrum of Clinical and Imaging Findings. *J Pediatr*. 2021;230:174–181.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2020.10.056>
36. Parikh SN, Desai VR, Gupta A, Anton CG. Langerhans Cell Histiocytosis of the Clavicle in a 13-Year-Old Boy. *Case Rep Orthop*. 2014;2014:510287. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/510287>
37. Song YS, Lee IS, Yi JH, et al. Radiologic findings of adult pelvis and appendicular skeletal Langerhans cell histiocytosis in nine patients. *Skeletal Radiol*. 2011;40(11):1421–1426. doi: <https://doi.org/10.1007/S00256-010-1078-Y>

38. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S82–S89. doi: <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2009.11.014>
39. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):486–492. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.25834>
40. Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2014;165(5):990–996. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JPETS.2014.07.063>
41. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, et al. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol.* 2010;146(2):149–156. doi: <https://doi.org/10.1001/ARCHDERMATOL.2009.360>
42. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(1):66–71. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.20479>
43. Chandler R, Jaykar K, Varghese B, et al. Pulmonary disease with striking nail involvement in a child. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(6):633–634. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1525-1470.2008.00788.X>
44. Yadav SP, Kharya G, Mohan N, et al. Langerhans cell histiocytosis with digestive tract involvement. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(4):748–753. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.22663>
45. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):305–310. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E31820654E4>
46. Barclay M, Devaney R, Bhatt JM. Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200003. doi: <https://doi.org/10.1183/20734735.0003-2020>
47. Евсеев Д.А., Калинина И.И., Ускова Н.Г. и др. Применение превентивного плевродеза у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с поражением легких // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 74–80. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80> [Evseev DA, Kalinina II, Uskova NG, et al. The use of preventive pleurodesis in patient with Langerhans-cell histiocytosis with lung involvement: the case report and the review. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(3):74–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80>]
48. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161(1):129–133.e1–3. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JPETS.2011.12.035>
49. Elia D, Torre O, Cassandro R, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med.* 2015;26(5):351–356. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2015.04.001>
50. Bano S, Chaudhary V, Narula MK, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: a spectrum of radiologic findings. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):47–56. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2013.04.044>
51. Abba ME, Żegleń S, Łacka M, et al. Lung Transplant in a Patient With Multifocal Langerhans Cell Histiocytosis After Chemotherapy With Cladribine: A Case Report. *Transplant Proc.* 2022;54(4):1177–1179. doi: <https://doi.org/10.1016/J.TRANSPROCEED.2022.02.037>
52. Nezelof C, Frileux-Herbet F, Cronier-Sachot J. Disseminated histiocytosis X: analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer.* 1979;44(5):1824–1838. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197911\)44:5<1824::aid-cncr2820440542>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197911)44:5<1824::aid-cncr2820440542>3.0.co;2-j)
53. Braier J, Chantada G, Rosso D, et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients at a single institution. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16(5):377–385. doi: <https://doi.org/10.1080/088800199276921>
54. Minkov M, Pötschger U, Grois N, et al. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(5):694–698. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.21227>
55. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(9):1309–1322. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.688028>
56. Braier J, Ciocca M, Latella A, et al. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(3):178–182. doi: <https://doi.org/10.1002/MPO.1306>
57. Yi X, Han T, Zai H, et al. Liver involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7098.
58. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control.* 2014;21(4):328–334. doi: <https://doi.org/10.1177/107327481402100409>
59. Hong L, Sun G, Peng L, et al. Solated Langerhans cell histiocytosis of the spleen: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e12378. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012378>
60. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol.* 2007;38(10):1463–1469. doi: <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2007.03.015>
61. Yeh EA, Greenberg J, Abl 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: <https://doi.org/10.1002/PBC.26784>
62. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2010;156(6):873–881.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JPETS.2010.03.001>
63. Crois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):228–233. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.20425>
64. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(4):509–515. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2000.01125.X>
65. Chaudhary V, Bano S, Aggarwal R, et al. Neuroimaging of Langerhans cell histiocytosis: a radiological review. *Jpn J Radiol.* 2013;31(12):786–796. doi: <https://doi.org/10.1007/S11604-013-0254-0>
66. Gabbay LB, Leite C da C, Andriola RS, et al. Histiocytosis: a review focusing on neuroimaging findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(7):548–558. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140063>
67. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138(5):728–734. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111331>
68. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2008;111(5):2556–2562. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-106211>
69. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain.* 2005;128(Pt 4):829–838. doi: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWH403>
70. Gadner H, Heitger A, Ritter J, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood—results of the DAL-HX 83 study. *Klin Padiatr.* 1987;199(3):173–182. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026785>
71. Ceci A, De Terlizzi M, Colella R, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-HX '83 study. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(4):259–264. doi: <https://doi.org/10.1002/MPO.2950210405>
72. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121(25):5006–5014. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09>
73. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs.* 2011;13(2):75–86. doi: <https://doi.org/10.2165/11538540-000000000-00000>
74. Héritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis *JAMA Oncol.* 2015;1(6):836–838. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0736>
75. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2857–2865. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00456>

76. Evseev D, Kalinina I, Raykina E, et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the BRAF V600E mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol*. 2021;114(6):725–734. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03205-8>
77. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK Inhibition in Patients with Histiocytic Neoplasms HHS Public Access. *Nature*. 2019;567:521–4. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1012-y>
78. Бурцев Е.А. Бронин Г.О. MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2022. — Т. 9. — № 3. — С. 42–47. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47> [Burtsev EA, Bronin GO. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(3):42–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47>]
79. Awada G, Seremet T, Fostier K, et al. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition. *Blood Adv*. 2018;2(16):2156–2158. doi: <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2018021782>
80. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, 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):72–79. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.21225>
81. Abla O, Weitzman S, Minkov M, et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: When is treatment indicated? *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):555–556. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.21924>
82. Abla O, Palmert MR. Reversal of LCH-related diabetes insipidus and reappearance of posterior pituitary bright spot with low-dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):201–202. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.24061>
83. Imashuku S, Okazaki N, Nakayama M, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):308–311. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.21259>
84. Gavhed D, Laurencikas E, Åkefeldt SO, Henter JI. Fifteen years of treatment with intravenous immunoglobulin in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2011;100(7):e36–e39. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2010.02125.X>
85. Idbaih A, Donadieu J, Barthez MA, et al. Retinoic acid therapy in “degenerative-like” neuro-langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(1):55–58. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.20040>
86. Euskirchen P, Haroche J, Emile JF, et al. Complete remission of critical neurohistiocytosis by vemurafenib. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(2):e78. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000078>
87. Svejter M, Von Bahr Greenwood T, Jädersten M, et al. Screening for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis with neurofilament light in plasma. *Br J Haematol*. 2022;198(4):721–728. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.18247>
88. Minkov M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(3):233–42. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1429405>
89. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А. и др. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток лангерганса у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2009. — Т. 87. — № 4. — С. 33–40. [Volkova EN, Bronin GO, Vysotskaya TA, et al. Rezul'taty retrospektivnogo monotsentrovogo issledovaniya gistiotsitoza iz kletok langergansa u detei. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2009;87(4):33–40. (In Russ).]
90. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society — Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(5):438–444. doi: <https://doi.org/10.1002/PBC.20021>
91. Willis B, Ablin A, Weinberg V, et al. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2073–2082. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.7.2073>
92. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения // *Онкогематология*. — 2022. — Т. 17. — № 1. — С. 10–25. — doi: <https://doi.org/10.17650/1818> [Gurieva OD, Valiev TT, Pavlovskaya AI. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Oncohematology*. 2022;17(1):10–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/1818>]
93. Chow TW, Leung WK, Cheng FWT, et al. Late outcomes in children with Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):830–835. doi: <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2016-312185>
94. Rigaud C, Barkaoui MA, 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):887–898. doi: <https://doi.org/10.1111/BJH.14140>
95. Di Iorgi N, Allegrì AEM, Napoli F, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1264–1272. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3724>
96. Nanduri VR, Pritchard J, Chong WK, et al. Labyrinthine involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;46(1-2):109–115. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(98\)00116-5](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(98)00116-5)