

ГЛАВА 8. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ГИСТИОЦИТОЗЕ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

И.Э. Степанян, А.В. Зинченко

CHAPTER 8. LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH LANGERHANS CELL GRANULOMATOSIS

Igor' E. Stepanyan, Arina V. Zinchenko

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) определяют, как редкое заболевание, обусловленное пролиферацией клеток Лангерганса — антигенпрезентирующих дендритических клеток системы мононуклеаров — и проявляющееся образованием характерных гранул в одном или нескольких органах. Гистиоцитозы объединяют разнообразные патологические процессы от единичных доброкачественных гранул до генерализованных фатальных.

В актуальной классификации международного гистиоцитарного общества по гистологическим, молекулярным, фенотипическим и клиническим признакам все гистиоцитозы разделены на 5 групп [1]. ГКЛ относится к L-группе, это единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких.

Заболевание, характеризующееся локальным образованием гранул из клеток Лангерганса в костях, было описано в 1913 г. *Н.И. Таратыновым* и *S. Farber* в 1941 г. В 1921 г. *A. Hand*, объединив наблюдения *A. Schuller*, *H.A. Christian* и свои собственные, описал заболевание, которое проявлялось гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, очаговыми поражениями костей, а также полиурией и экзофтальмом. В 1924 г. *E. Letterer* привел наблюдение фатального заболевания у ребенка, которое проявлялось лихорадкой, двусторонним средним отитом, гепатоспленомегалией и генерализованной лимфаденопатией. В 1933 г. *A. Sive* описал заболевание, которое у 16-месячной девочки характеризовалось лихорадкой, гепатоспленомегалией, нейтрофилезом периферической крови и деструктивным поражением малой берцовой кости.

Термин «гистиоцитоз» впервые применили *M. Lichtenstein* и *H.L. Jaffe* в 1944 г. Они же в 1953 г. предложили объединить различные по проявлениям и течению болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, Леттерера-Сиве и эозинофильную гранулему под общим названием «гистиоцитоз X» [2]. Основой для объединения названных заболеваний явилась общность клеточного состава гранул, в которых выявляли клетки Лангерганса.

C. Nezelof описал гранулы Бирбека (тельца X), встречающиеся как в клетках из гранул у паци-

ентов с ГКЛ, так и в эпидермальных гистиоцитах, и выразил мнение, что в основе развития ГКЛ лежит пролиферация дендроцитов эпидермиса [3]. В 2010 г. результатами генетических исследований было доказано, что при ГКЛ имеет место пролиферация не эпидермальных гистиоцитов, а дендритических клеток CD1a+ / CD207+ миелоидного происхождения [4]. Выявление у многих пациентов с ГКЛ соматических мутаций в генах *BRAF* (V600E) или *MAP2K1*, свойственных новообразованиям, дало основание расценивать данное заболевание как миелопролиферативное [5]. В 2008 г. ГКЛ был включен в классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [6].

Эпидемиология

ГКЛ — редкая патология, показатель заболеваемости которой составляет 4–8 : 1 000 000 детей и 1–2 : 1 1 000 000 среди взрослых [7, 8]. Встречаемость этой формы гистиоцитоза доходит до 51,1% в структуре больных с одноочаговой формой [9]. Реальные показатели заболеваемости ГКЛ определить затруднительно, поскольку правильный диагноз ставится далеко не во всех случаях.

Среди пациентов с ГКЛ легких преобладают взрослые в возрасте 20–40 лет. У детей с мультиорганным ГКЛ поражение легких встречается примерно в 25% случаев [10]. До недавнего времени считалось, что ГКЛ болеют преимущественно молодые мужчины, однако в публикациях последних лет было показано, что частота встречаемости заболевания не зависит от гендерной принадлежности [11, 12].

Этиология

Этиология ГКЛ не установлена. У взрослых ГКЛ принято относить к интерстициальным болезням легких, ассоциированным с курением (англ. *smoking-related diseases*). Известно, что > 90% пациентов с подтвержденным диагнозом ГКЛ являются активными или пассивными курильщиками [13]. Тем не менее развитие ГКЛ у лиц, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, и редкость заболевания в противовес широкому распространению курения позволяют считать курение не причиной, но одним из факторов,

способствующих прогрессирующему течению ГКЛ у лиц с определенной генетической предрасположенностью.

Патогенез

Согласно современным взглядам, ГКЛ развивается в результате нарушения дифференцировки стволовых CD34+ клеток костного мозга – предшественников дендритических клеток. В CD1a+ / CD207+ клетках Лангерганса, присутствующих в гранулемах при ГКЛ, выявляются мутации, свойственные опухолевым клеткам. Мутация V600E в гене *BRAF* протеинкиназы, регулирующей дифференцировку и миграцию клеток, встречается в 48,5% биоптатов тканей, полученных от пациентов с ГКЛ [14, 15]. В отсутствие мутации V600E в *BRAF* у 50% больных ГКЛ выявлена другая соматическая мутация в гене *MAPK* (кодирует митоген-активируемую протеинкиназу) [16]. Активация внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в критических стадиях дифференцировки клеток костного мозга признана ведущим механизмом развития ГКЛ, что дает основание рассматривать это заболевание как миелоидную неоплазию [17, 18]. Описаны рецидивы ГКЛ у пациентов после трансплантации легких [19, 20].

Противники теории опухолевой природы ГКЛ выдвигают предположение об иммунореактивной природе пролиферации клеток костного мозга [21]. Аргументом в пользу данной гипотезы считают экспрессию клетками гранул при ГКЛ интерлейкина-17, являющегося ключевым при ряде аутоиммунных заболеваний [22].

В конце XX в. были изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов компонентами табачного дыма. Воспаление усугубляется Т-клеточной дисрегуляцией и выработкой воспалительных цитокинов, что в итоге приводит к развитию кистозной трансформации и фиброзу легких [23, 24]. О связи ГКЛ с курением убедительно свидетельствуют статистические данные, согласно которым среди больных с ГКЛ > 90% курильщиков [14]. Было замечено, что ГКЛ легких развивался у подростков вскоре после того, как они начинали курить [25]. У детей с ГКЛ легкие поражаются значительно реже, чем у взрослых [24]. Многократно показано, что отказ от курения способствует благоприятному течению ГКЛ, а у части пациентов приводит к обратному развитию патологических изменений не только в легких, но и в костях [26, 27].

Тем не менее, после того как стала известной роль онкогенных мутаций в генезе ГКЛ, курение вряд ли можно рассматривать как непосредственную причину ГКЛ, хотя оно, безусловно, способствует значительному усугублению повреждения легких. Наиболее вероятным можно считать предположение, что вредоносное воздействие курения реализуется пролиферацией клеток Лангерганса у лиц с редкой генетически обусловленной предрасположенностью к подобной пролиферации.

В то же время известным многочисленным случаям регресса ГКЛ – спонтанного или после отказа от курения – не удается найти объяснение с точки зрения опухолевой концепции ГКЛ.

Морфология

В пораженных органах при ГКЛ обнаруживают гранулемы, содержащие клетки Лангерганса размерами 12–15 мкм с эозинофильной цитоплазмой, ядрами неправильной формы и нечеткими ядрышками, а также эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, гистиоциты в различных соотношениях (рис. 1, 2) [28].

Иммунофенотип ГКЛ определяется экспрессией CD1a, CD207 (лангерина) и протеина S100. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток Лангерганса обнаруживают гранулы Бирбека (тельца Х) – продолговатые структуры, по форме напоминающие фрагмент застежки-молнии, размерами 200–нм (рис. 3).

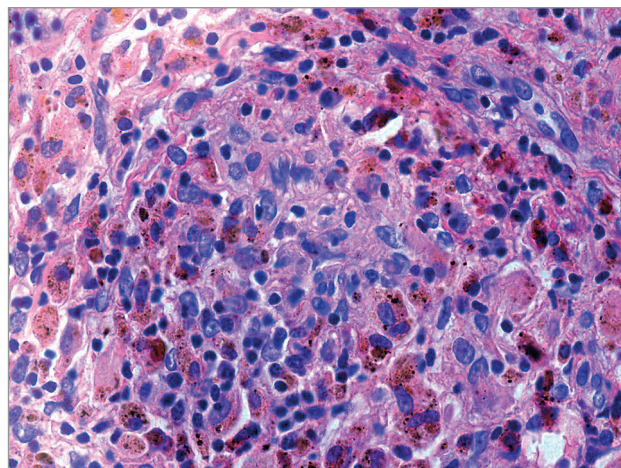


Рис. 1. Клетки Лангерганса в гранулеме, материал биопсии легкого пациента с лангергансоклеточным гистиоцитозом. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

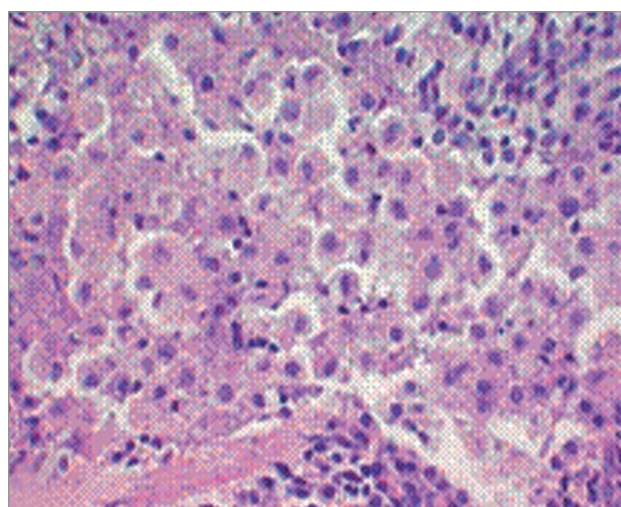


Рис. 2. Крупные «пенистые» клетки со светлой цитоплазмой, лимфоциты, эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$, $\times 240$ (из архива Двораковской И.В.)



Рис. 3. Гранулы Бирбека (тельца X) в клетке Лангерганса, электронная микроскопия

Гистиоцитарные гранулемы и кисты при ГКЛ у взрослых могут образовываться в легких, плоских костях, костном мозге, лимфатических узлах, коже, мягких тканях, печени, селезенке, задней доле гипофиза. Костный мозг, печень и селезенка при ГКЛ считаются органами риска, так как их поражение сопряжено с высоким риском фатального исхода заболевания. Легкие также относят к органам риска при мультисистемном варианте заболевания, но не в случаях их изолированного поражения [29, 30].

Морфологические изменения в легких при ГКЛ характеризуются определенной стадийностью. На ранней стадии гранулемоподобные скопления крупных гистиоцитов и эозинофилов обнаруживаются периваскулярно и перибронхиоларно. Просветы бронхиол резко сужены, в окружающей легочной ткани формируются кистозные полости. Гранулематозные изменения встречаются также в мелких ветвях легочной артерии. Поздняя стадия ГКЛ характеризуется формированием интерстициального фиброза и обструктивной эмфиземы, иногда с образованием гигантских кист.

Клиническая картина

ГКЛ легких может начинаться бессимптомно либо проявляться неспецифическими симптомами: общими, респираторными и внелегочными. Общие симптомы – недомогание, потливость, лихорадка или субфебрилитет, похудание – наблюдаются у ~20% пациентов. Респираторные симптомы – малопродуктивный кашель, одышка, боль в грудной клетке – могут быть выражены в разной степени. Внелегочные проявления ГКЛ встречаются у 10–15% больных с ГКЛ легких. Они обусловлены поражениями гипофиза, плоских костей, кожи, мягких тканей, периферических лимфатических узлов и других органов и проявляются симптомами несахарного диабета (полиурией и полидипсией), патологическими переломами, выпадением зубов, высыпаниями на коже, рефрактерными к стандартным методам лечения, периферической лимфаденопатией, болями



Рис. 4. Поражение левой позвонковой кости у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (из архива Потапенко В.Г.)

различной локализации, гепатоспленомегалией [31]. У $\frac{1}{4}$ пациентов заболевание до момента выявления протекает бессимптомно [24, 32].

Изменения костей клинически или рентгенологически похожи на метастазы или проявления множественной миеломы (рис. 4).

Вовлечение челюстей может рассматриваться как одно из типичных проявлений системного поражения ГКЛ. В процесс могут быть вовлечены как ветви, так и альвеолярные отростки.

Типичных признаков поражения кожи при ГКЛ нет, могут выявляться и одиночные пятна, и папулы с узелками или язвенные поражения. Пациентам длительно время могут ставить такие диагнозы, как себорейный дерматит, дерматофитоз, васкулит, кольцевидная гранулема и др. Сыпь обычно локализуется на волосистой части головы, в кожных складках, на сгибательных поверхностях, половых органах и слизистых оболочках (рис. 5).

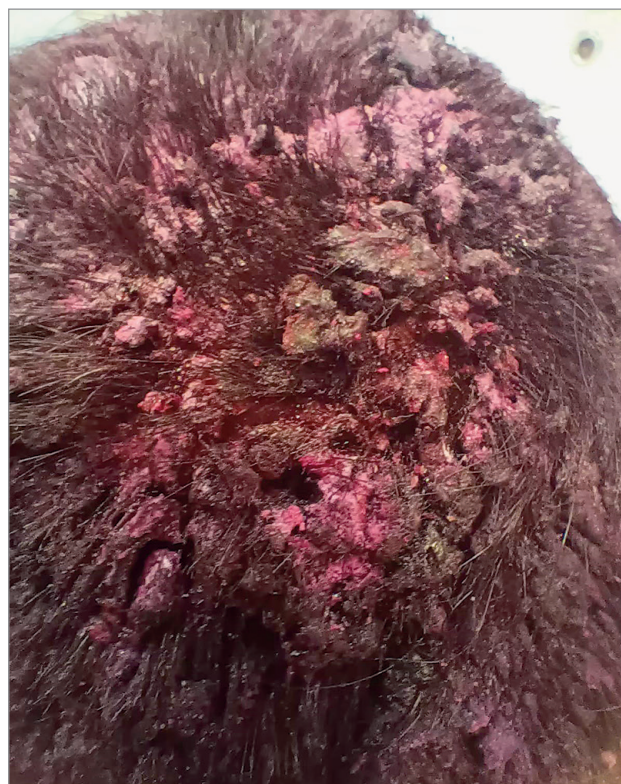


Рис. 5. Поражение кожи волосистой части головы у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (из архива Потапенко В.Г.)

Вовлечение органов риска определяют по модифицированным критериям *M.E. Lahey* [29]:

- костный мозг: анемия и/или лейкопения и/или тромбоцитопения;
- печень: выступает > 3 см из-под реберной дуги, имеются признаки дисфункции;
- селезенка: выступает > 2 см из-под реберной дуги;
- легкие: характерные изменения на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), гистопатологические признаки ГКЛ.

Наиболее характерны следующие осложнения ГКЛ легких: спонтанный пневмоторакс, развивающийся как в дебюте, так и на поздней стадии заболевания у 15–20% пациентов, и легочная гипертензия (ЛГ), которая является следствием поражения артериального русла [24, 33].

Диагностика

ГКЛ легких может быть выявлен при проведении плановой или целевой рентгенографии органов грудной клетки, в случаях развития спонтанного пневмоторакса или при обследовании по поводу стойко сохраняющихся респираторных симптомов. Рентгенография органов грудной клетки обычно выявляет мелкоочаговую диссеминацию и/или усиление легочного рисунка, преимущественно в верхних и средних отделах легких. В легких также могут быть видны разнокалиберные полости.

Диагноз ГКЛ устанавливают на основании характерных изменений в легких при КТВР органов грудной клетки и наличия внелегочных проявлений заболевания: дефектов плоских костей, несахарного диабета, высыпаний на коже. Диагноз требует подтверждения путем хирургической биопсии легкого с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата. Результаты иммуногистохимической диагностики важны для выбора таргетной терапии.

Важнейшая роль в установлении диагноза ГКЛ легких принадлежит КТВР органов грудной клетки. Главными КТ-признаками ГКЛ являются:

- множественные мелкие очаги (узелки) диаметром 1–5 мм;
- разнокалиберные тонко- и толстостенные кисты;
- преимущественное распределение патологических изменений в верхних и средних отделах легких;
- отсутствие изменений в области кардиодиафрагмальных углов.

Умеренные ретикулярные изменения вокруг очагов и кист в виде утолщения внутриведольковых перегородок, линейных участков фиброза наблюдаются у половины пациентов в развернутой стадии ГКЛ, но не являются специфическими критериями рентгенологического диагноза [34–36].

Картина изменений в легких на КТВР органов грудной клетки характеризуется определенной стадийностью. На ранних стадиях ГКЛ в легких выявляются мелкоочаговая диссеминация и множественные мелкие кисты (рис. 6).

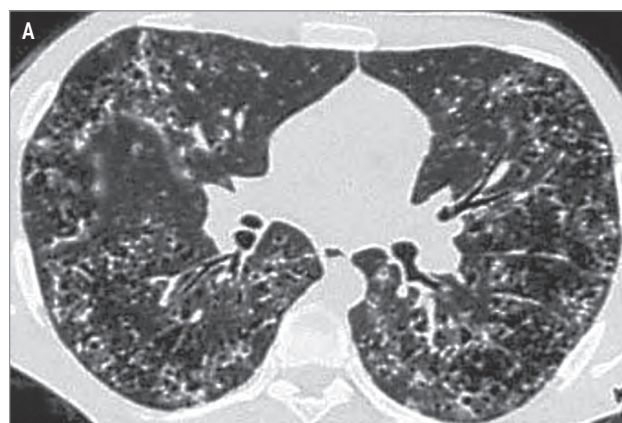


Рис. 6. Динамика формирования изменений в легких у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса при компьютерной томографии: А – очаговая диссеминация и начальный этап формирования кист на ранней стадии заболевания; Б – фронтальная реконструкция; В – фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки того же пациента спустя 12 лет после 10-летнего интенсивного курения

Интерстициальные очаги размерами до 5 мм, гомогенные, часто с неправильными, но четкими контурами, локализуются центрилобулярно или перибронхиоларно. Они встречаются у 80–90% пациентов с ГКЛ и в течение полугода с начала заболевания могут быть единственным его признаком на КТ

органов грудной клетки [34]. В процессе развития болезни очаги могут увеличиваться, в центре их появляются фокусы просветления, которые являются зонами дилатированных бронхиол и отражают начало формирования кист. Диссеминация постепенно сменяется диффузной кистозной трансформацией легких. По мере прогрессирования заболевания количество очагов уменьшается, на их месте образуются сначала толстостенные мелкие (диаметром ~ 3 мм при толщине стенок > 2 мм), а затем и тонкостенные, более крупные кисты (диаметром до 10 мм при толщине стенок < 2 мм) (рис. 7). Кисты постепенно увеличиваются и могут достигать размеров 1–2 сегментов легкого (рис. 8). Эволюция очагов в толстостенные, а затем тонкостенные кисты с последующей распространенной кистозной дегенерацией ткани легких довольно закономерна и описана многими авторами [36, 37].

Для выявления внелегочных поражений при ГКЛ проводят рентгенографию плоских костей – черепа (рис. 9), нижней челюсти, таза, ребер, а также скинтиграфию костей скелета (определение очагов патологической фиксации радиофармпрепарата), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ пораженных участков скелета. В исследовании *J.R. Kim et al.* именно МРТ оказалась наиболее чувствительным методом исследования при определении очагов остеолизиса [38]). Кроме того, при наличии признаков несахарного диабета необходимы рентгенография области турецкого седла или МРТ головного мозга, проба Зимницкого.

Диагноз ГКЛ можно с высокой вероятностью предположить при распространенных кистозных изменений в легких, выявленных у молодых курящих людей при КТ органов грудной клетки. Вероятность диагноза ГКЛ возрастает при наличии у пациентов внелегочных проявлений: кист и гранулем в плоских костях, несахарного диабета, эритематозных высыпаний на коже.

Основной метод диагностики ГКЛ – гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [39]. Трансбронхиальная биопсия имеет низкую диагностическую эффективность и может осложниться пневмотораксом. «Золотой стандарт» диагностики ГКЛ – видеоторакоскопическая биопсия легкого, которая позволяет получить достаточно материала для анализа и минимизировать риск осложнений [40]. В биоптатах пораженных органов выявляют гранулемы из клеток Лангерганса, макрофагов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (рис. 10). Характерными для ГКЛ являются положительные иммуногистохимические реакции на протеин S100 (рис. 11), CD1a (рис. 12), CD207 (лангерин) и выявление телец Бирбека в клетках Лангерганса при электронной микроскопии. В случае мультисистемного процесса целесообразно определение BRAF-мутации в биоптате.

Противоречивы мнения относительно классической картины нарушений функции внешнего ды-

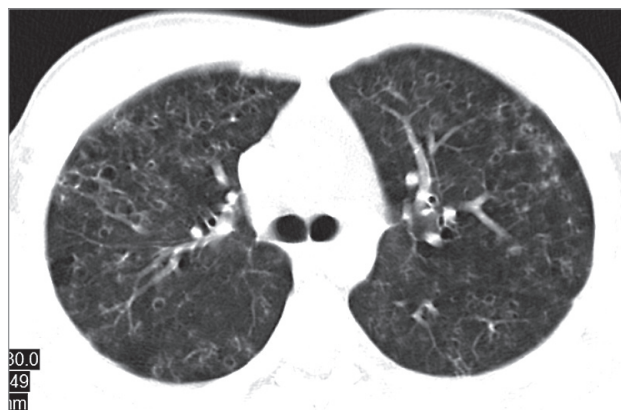


Рис. 7. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса на стадии сформированных кист

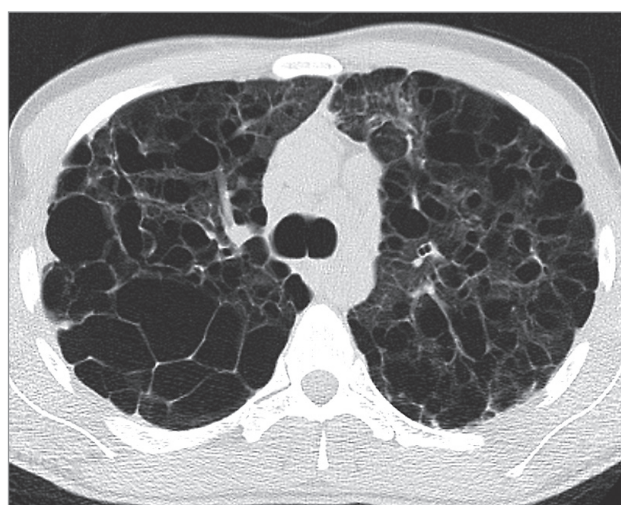


Рис. 8. Диффузная кистозная дегенерация легких поздней стадии гистиоцитоза из клеток Лангерганса

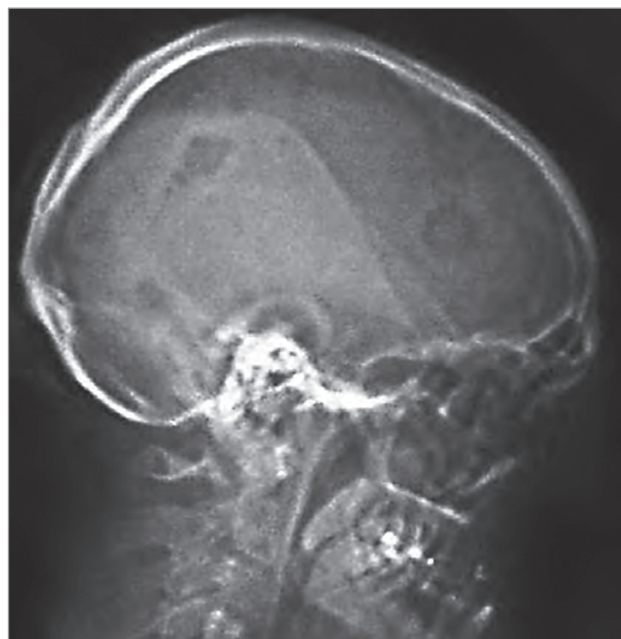


Рис. 9. Множественные дефекты в височной кости на рентгенограмме черепа в боковой проекции у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса легких и костей

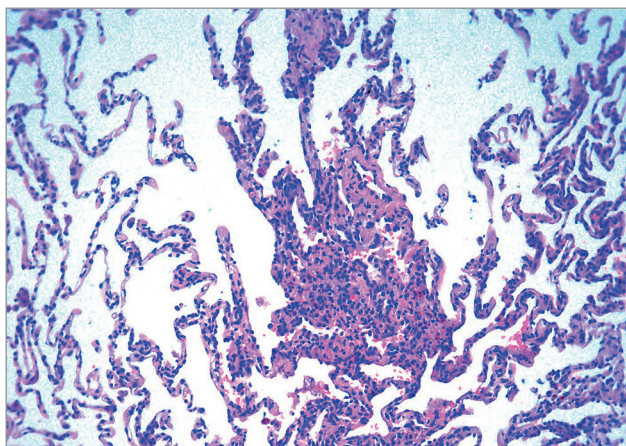


Рис. 10. Гранулема в ткани легкого при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, материал ВАТС-биопсии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

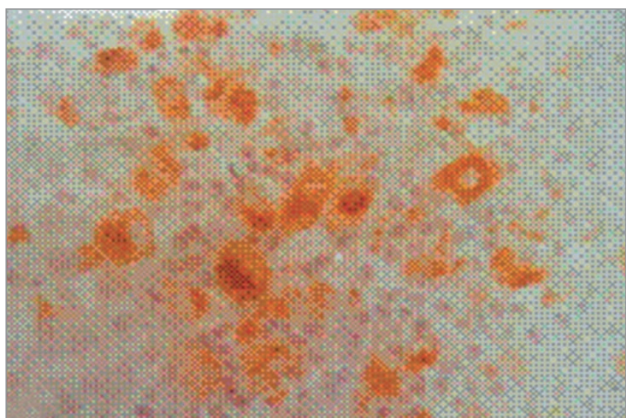


Рис. 11. Препарат ткани легкого пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Иммуногистохимическая окраска на протеин S-100 в цитоплазме гистиоцитарных клеток; $\times 400$ (из архива Двораковской И.В.)

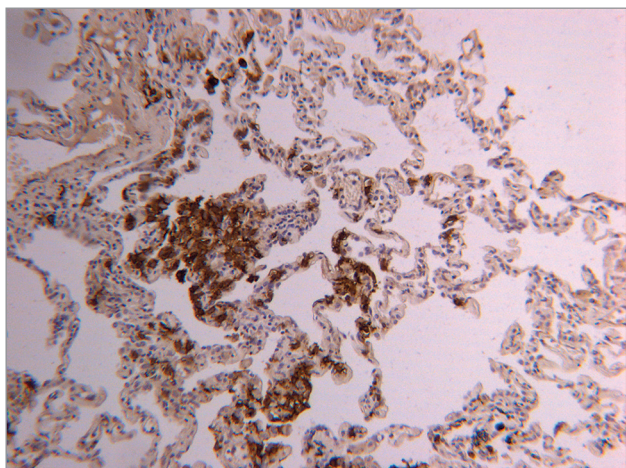


Рис. 12. Препарат ткани легкого пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, иммуногистохимическая окраска на CD1a (из архива Черняева А.Л., Самсоновой М.В.)

хания (ФВД). Так, в исследовании отечественных авторов у большинства (86%) пациентов было выявлено снижение диффузионной способности легких, преобладали обструктивные нарушения ФВД (48%), реже рестриктивные (20%) и еще реже – смешанные

[41]. Эти данные перекликались с результатами работы *A. Tazi et al.* [42]. Однако в исследовании *R. Vassalo* гораздо чаще диагностировался рестриктивный вариант нарушений ФВД, чем обструктивный (46 vs 27% случаев) [32]. У $1/2$ пациентов бронхообструктивные нарушения имеют тенденцию к прогрессированию, причем более быстрому, чем при хронической обструктивной болезни легких. Их развитие связывают не столько с бронхитом курильщика, сколько с вовлечением в основной патологический процесс мелких бронхов [43].

На поздних стадиях поражения легких присоединяется гипоксемическая ДН. Поражение сосудов легких у пациентов с ГКЛ приводит к тяжелой ЛГ, которая не всегда коррелирует со степенью нарушений ФВД и часто имеет прогрессирующее течение, что определяет прогноз заболевания. Пациенты с тяжелым течением ГКЛ, помимо патологии артерий, предрасположены и к окклюзиям легочных вен [44].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ГКЛ легких проводят с другими заболеваниями, проявляющимися диссеминацией и кистозной или псевдокистозной трансформацией легочной ткани: в первую очередь, с лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ), а также с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), неспецифической интерстициальной и лимфоидной интерстициальной пневмониями (НИП и ЛИП; как идиопатическими, так и при заболеваниях соединительной ткани, синдроме приобретенного иммунодефицита), хроническим гиперсенситивным пневмонитом, саркоидозом, центрилобулярной эмфиземой, синдромом Берга–Хогга–Дюбе.

Дифференциальной диагностике перечисленных заболеваний значительно помогают тщательное изучение анамнеза и поиск характерных внелегочных поражений. Чтобы результат биопсии легкого был информативным, ее планирование должно проходить с участием врачей – специалистов по лучевой диагностике, патологов и торакальных хирургов – с целью выбора оптимального участка легкого. Додиагностика и верификацию диагноза у пациентов с подозрением на любые редкие заболевания предпочтительно проводить в центрах, где накоплен опыт работы в подобных ситуациях [45, 46].

Важное значение для дифференциальной диагностики ГКЛ имеет анализ изменений в легких на КТВР органов грудной клетки. В дебюте ГКЛ на стадии преобладания очаговых изменений приходится дифференцировать его от саркоидоза, диссеминированного туберкулеза легких, силикоза и других пневмокониозов, лимфогенных метастазов в легкие.

Для ГКЛ характерны интерстициальные очаги внутридольковой локализации, имеющие четкие контуры и большую плотность, чем ацинозные. Ацинозные очаги, возникающие вследствие заполнения альвеол клетками и экссудатом, при

интерстициальных пневмониях, в т. ч. вирусных и пневмоцистных, при экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА), бронхиолите и васкулитах характеризуются размытостью контуров и меньшей, чем у периферических сосудов, плотностью.

Внутридольковое расположение очагов, характерное для ГКЛ, может наблюдаться при заболеваниях, сопровождающихся поражением ацинуса и интерстиция: инфекционных (в том числе у ВИЧ-инфицированных), идиопатических и вторичных интерстициальных пневмониях, ЭАА, бронхиолитах; однако перечисленные болезни проявляются центрилобулярными ацинозными очагами с нечеткими контурами и малой плотностью, в то время как для ГКЛ такая картина нетипична. Внутридольковые интерстициальные очаги высокой плотности с четкими контурами часто наблюдаются при саркоидозе, но характеризуются перилимфатическим распределением и, как правило, сочетаются с внутригрудной лимфаденопатией, несвойственной ГКЛ.

Перилимфатическое распределение очагов предполагает их расположение перибронховаскулярно, вокруг междольковых перегородок, вдоль висцеральной плевры и типично для саркоидоза, пневмокониозов, лимфогенных метастазов, но не для ГКЛ.

Случайное распределение обычно ассоциируется с диффузными гематогенно-диссеминированными процессами (острый диссеминированный и милиарный туберкулез легких, гематогенные метастазы) [47]. Обычно подобные изменения локализируются во всех отделах легких, не оставляя свободными кардиодиафрагмальные углы, как это наблюдается при ГКЛ.

Симптом «дерева в почках» отражает наличие заполненных экссудатом расширенных бронхиол и присущ бронхолитам. В большинстве случаев этот феномен свидетельствует об эндобронхиальном распространении инфекционного процесса, в т. ч. при туберкулезе легких, нетуберкулезных микобактериозах, грибковых инвазиях, бронхоэктазах и др. Присутствие «дерева в почках» — один из признаков, свидетельствующих против диагноза ГКЛ.

Внутригрудная лимфаденопатия — важный признак, который обычно встречается при саркоидозе, пневмокониозах, лимфогенных метастазах, диссеминированном туберкулезе легких, но не входит в число диагностических при ГКЛ.

Появление кист является характерным КТ-признаком ГКЛ. Этап формирования толстостенных кист из гранулематозных очагов может напоминать КТ-картину при гранулематозе с полиангиитом (гранулематоза Вегенера), пневмоцистной пневмонии, септических или кистозных метастазах, диссеминированном туберкулезе с распадом или микобактериозе, а также при инвазивном микозе. На финальной стадии кистозного легкого ГКЛ приходится дифференцировать от ЛАМ, ЛИП и буллезной эмфиземы. Особенностью кистозной дегенерации легких при ГКЛ является расположе-

ние кист в толще нормальной легочной паренхимы. При ИЛФ, НИП и интерстициальном поражении легких (ИПЛ), ассоциированных со смешанными заболеваниями соединительной ткани, в отличие от ГКЛ, кистозные и сотовые изменения локализируются субплеврально в кортикобазальных отделах легких и окружены выраженными ретикулярными изменениями. Образование кист может наблюдаться при ЛИП, однако для названного заболевания характерны единичные тонкостенные кисты, расположенные в базальных отделах, в сочетании с распространенными участками «матового стекла» в легких [34, 36, 48, 49].

В редких случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с другими гистиоцитозами из клеток Лангерганса и нелангергансоподобными гистиоцитозами, которые встречаются в основном, у детей. Для болезни Эрдгейма—Честера — редкой формы диссеминированного нелангергансоподобного гистиоцитоза с вовлечением многих органов — характерны симметричный остеосклероз, поражения глазниц, гипоталамуса и задней доли гипофиза, кожи, сердца, описаны отдельные случаи диффузных интерстициальных процессов в легких. Поражение легких у взрослых, чаще женщин 25—70 лет, проявляется на КТ органов грудной клетки диффузными интерстициальными инфильтратами, утолщением висцеральной плевры и междольковых перегородок, сетчатой деформацией легочного рисунка преимущественно в верхних отделах легких. В биоптатах легких выявляют инфильтраты из пенистых гистиоцитов, лимфоцитов и клеток Тютана, расположенные перилимфатически в висцеральной плевре, междольковых перегородках и бронхососудистых пучках. Гистиоциты дают положительную окраску на CD68 и CD163, но не на CD1a и S-100 [50, 51].

Болезнь Розаи—Дорфмана, также известная как синусовый гистиоцитоз, — доброкачественное заболевание неустановленной этиологии — характеризуется массивной лимфаденопатией. Описаны единичные случаи развития опухолевидных фокусных образований в легких в рамках генерализованного процесса. В биоптатах выявляют положительную иммуногистохимическую окраску гистиоцитов на протеин S-100 и CD68, но не на CD1a и лангерин [52, 53].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз — редкий нелангергансоподобный гистиоцитоз, проявляющийся узелковыми образованиями на коже и деструктивным артритом. Диагноз подтверждают обнаружением в биоптатах кожи специфичных онкоцитарных гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток с эозинофильной пенистой цитоплазмой. Описаны единичные случаи выявления узловых образований в легких у пациентов с генерализованным заболеванием [54, 55].

Ювенильная ксантогранулема представляет собой доброкачественный нелангергансоподобный

гранулематоз, в основе которого лежит пролиферация кожных дендроцитов. Гистологически изменения при ювенильной ксантогранулема представлены скоплениями гистиоцитов, лишенных гранул Бирбека, и специфичными гигантскими многоядерными клетками Тутона, в которых ядра расположены в виде кольца по периферии и окружают гомогенную эозинофильную цитоплазму в центре клетки. У взрослых ювенильная ксантогранулема встречается редко и обычно проявляется солитарными кожными образованиями. Поражение легких имеет место в $\frac{1}{6}$ случаев и проявляется двусторонними множественными мелко- или крупноузловыми изменениями, распространенными интерстициальными изменениями либо плотными круглыми изолированными опухолевидными образованиями однородной структуры без кальцинации и регионарной лимфаденопатии. Диагноз ювенильной ксантогранулемы подтверждают гистологическим исследованием биоптатов пораженных органов, в которых обнаруживают четко очерченные узелки, образованные скоплениями гистиоцитов. В 85% случаев в них присутствуют типичные для ювенильной ксантогранулемы клетки Тутона. Гистиоциты и гигантские клетки при ювенильной ксантогранулема имеют макрофагальные маркеры CD68, но не CD1a, и лишены протеина S-100 [56].

Лечение

Отсутствие доказательной базы в силу редкости заболевания, значительная вариабельность его течения и вовлечения различных органов при ГКЛ затрудняют создание единых терапевтических рекомендаций. Попытка выработки согласительных рекомендаций по общему плану лечения взрослых пациентов с ГКЛ была предпринята в 2013 г. группой экспертов под эгидой *Euro-Histio-Net* [57]. В названных рекомендациях подчеркнуто, что лечение ГКЛ у взрослых пациентов принципиально отличается от лечения детей. Подход к лечению определяется распространенностью поражения (вовлечение одной или нескольких систем организма) и вовлечением в процесс органов риска, создающим угрозу жизни пациентов, наличием признаков активности и характером течения заболевания [58].

План лечения для пациентов с изолированным легочным ГКЛ намного скромнее, чем для больных с мультиорганными поражениями. Безусловным шагом после установления диагноза ГКЛ легких должен стать отказ пациентов от курения [26]. Наблюдение без медикаментозного лечения может быть продолжено в случаях мало- или бессимптомного течения изолированного ГКЛ легких, отсутствия падения функции легких на протяжении 3–6 мес.

Решение о назначении фармакотерапии принимают в зависимости от тяжести клинических проявлений, признаков полиорганного поражения и прогрессирования заболевания.

Предикторы неблагоприятного течения ГКЛ (за исключением ЛГ) до настоящего времени

не определены [59]. Предпринимались попытки прогнозировать течение заболевания. Так, *A. Delobbe et al.* исследовали состояние 45 пациентов с ГКЛ легких, из которых 18 (39%) человек прекратили курить 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 пациент (2,2%) погиб от сердечно-сосудистых осложнений [32]. Факторами неблагоприятного прогноза были: возраст > 26 лет, отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) $> 0,33$ и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) $< 0,66$ [60].

Наличие выраженных симптомов обосновывает назначение системных ГКС в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в день на 1 мес. с последующим длительным постепенным уменьшением дозы [61].

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 т. ч. с вероятностью спонтанных ремиссий, затрудняет интерпретацию. Стандартов лечения взрослых, в отличие от детей, пока нет, поэтому степень доказательности большинства рекомендаций – D (экспертное мнение) [62]. В лечении многоочагового ГКЛ используют несколько препаратов. С различной эффективностью применяют малые дозы метотрексата, этопозид, гидроксимочевину, циклофосфамид, интерферон- α -2a, азатиоприн, но пока мало убедительных результатов исследований, проведенных с участием достаточно крупных групп пациентов.

Ранее в качестве терапии 1-й линии применялась комбинация винбластина и преднизолона, однако ретроспективное исследование с участием 35 взрослых с ГКЛ (17 пациентов с поражением легких), получавших винбластин и ГКС, показало, что уровень ответа составил 70%, а частота рецидивов – 40% в течение 5-летнего периода наблюдения [63]. Улучшения параметров вентиляции вследствие лечения винбластином не наблюдалось ни у одного пациента [64]. По данным *M.A. Cantu et al.*, что лечение винбластином оказалось менее эффективным, чем терапия кладрибином или цитарабином, у взрослых пациентов с многоочаговым поражением костей (у 28% были поражения легких) [65]. В настоящее время именно кладрибин является препаратом выбора для лечения мультисистемного гистиоцитоза с поражением легких, продолжается мультицентровое клиническое исследование эффективности препарата.

Выявление мутаций в генах, кодирующих белки протеинкиназ MAPK-пути, открывает возможности таргетной терапии. В лечении гистиоцитозов

с успехом используют BRAF-, MEK- и ALK-ингибиторы. Из всех ингибиторов MAPK больше 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 открытое исследование 2-й фазы VE-BASKET были включены 26 пациентов с гистиоцитозами ($n = 24$) и болезнью Эрдгейма–Честера ($n = 2$) с мутацией BRAF V600E. У всех испытуемых достигнуты клиническое улучшение и как минимум стабилизация по данным КТ органов грудной клетки. Частота общего ответа составила 61,5%, из них полный ответ получен у 2 (8%) больных, частичный – у 14 (54%) [63].

Траметиниб относится к ингибиторам киназ MEK1 и MEK2. По результатам лечения 2 больных с многоочаговым гистиоцитозом у всех достигнуто улучшение, которое сохранялось в течение 8 и 4 мес. наблюдения.

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 [66].

Предварительные результаты исследования, проведенного Обществом гистиоцитоза, свидетельствуют, что при мультисистемном заболевании лечение на протяжении 12 мес. в большей степени снижает риск рецидива, чем 6-месячный курс [67]. Помимо оценки выраженности и течения ГКЛ, следует помнить о возможных осложнениях.

Развитие спонтанного пневмоторакса требует дренирования плевральной полости и, возможно, торакоскопии. Нередки случаи рецидивирующих пневмотораксов, что безусловно является одним из неблагоприятных прогностических факторов течения ГКЛ. Плевродез, ранее активно применявшийся у пациентов, в настоящий момент проводится в исключительных случаях, так как в будущем может создавать технические сложности при трансплантации легких. С присоединением респираторной инфекции возникает потребность в антибактериальной терапии.

При нарушении бронхиальной проходимости назначают бронходилататоры. Гипоксемическая ДН является основанием для длительной оксигенотерапии. В лечении пациентов с остеолитическими очагами необходимо включать бисфосфонаты.

Тяжелая легочная артериальная гипертензия при ГКЛ требует назначения постоянной оксигенотерапии и ингибиторов эндотелина-1 или фосфодиэстеразы-5 [68, 69]. Пациенты с распространенной прогрессирующей кистозной трансформацией легких и нарастающей ЛГ являются кандидатами для трансплантации легких.

Течение и прогноз

Течение ГКЛ трудно предсказуемо. У взрослых пациентов с изолированным поражением легких заболевание может протекать относительно благоприятно. Описаны случаи длительной стабилизации и спонтанной регрессии ГКЛ. Основными причинами смерти при ГКЛ являются ДН, ЛГ и опухолевые заболевания (гемобластозы, лимфомы, рак легкого). Маркерами неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с ГКЛ легких являются ЛГ, рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, длительный прием ГКС, однако они в большей степени отражают тяжесть существующих клинических проявлений, чем служат ранними предикторами. В шестилетнем наблюдении за 45 пациентами с ГКЛ 27% умерли или нуждались в трансплантации легких [70]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза, по итогам наблюдения за 102 пациентами, составила 13 лет, и у $\frac{1}{3}$ из них сформировалась ДН [31].

У пациентов с генерализованным ГКЛ, который обычно наблюдается у детей, прогноз менее благоприятен в возрасте < 2 лет и при поражении органов риска. Тем не менее при проведении адекватного лечения 5-летняя выживаемость достигает 94,4–98,4% у пациентов без вовлечения органов риска и 77% при их вовлечении. В целом за последние годы с появлением эффективных методов лечения прогноз, даже при генерализованном ГКЛ, заметно улучшился [71–75].

Литература

1. Emile J.F., Ablu O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
2. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch. Pathol.* 1953; 56: 84–102.
3. Nezelof C., Basset F., Rousseau M.F. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973; 18: 365–371.
4. Allen C.E., Li L., Peters T.L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J. Immunol.* 2010; 184: 4557–4567.
5. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116: 1919–1923.
6. Jaffe R., Weiss L.M., Facchetti F. Tumours derived from Langerhans cells. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours; v. 2. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008. 358–360.
7. Stalemark H., Laurencikas E., Karis J. et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children:

- a population-based study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51: 76–81.
8. Baumgartner I., von Hochstetter A., Baumert B. et al. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 28: 9–14.
9. 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): 2341–2348. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00672-5.
10. 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: 129–133.
11. Mason R.H., Foley N.M., Branley H.M. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax*. 2014, 69: 766–767.
12. 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.
13. Travis W.D., Borok Z., Roum J.H. et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 971–986.
14. Vassallo R., Ryu J.H. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin. Chest. Med.* 2012; 33: 165–178.
15. Bubolz A.M., Weissinger S.E., Stenzinger A. et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget* 2014; 5: 4060–4070.
16. Yousem S.A., Dacic S., Nikiforov Y.E., Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 2013; 43: 1679–1684.
17. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L. et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014; 124: 1655–1658.
18. Berres M.L., Merad M., Allen C.E. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 3–13.
19. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Авдеев С.Н. и др. Рецидив лангергансоклеточного гистиоцитоза после трансплантации легких. *Практическая пульмонология* 2018; 4: 81–85.
20. Dauriat G., Mal H., Thabut G. et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81(5): 746–750. doi: 10.1097/01.tp.0000200304.64613.af.
21. Chakraborty R., Hampton O.A., Shen X. et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014; 124: 3007–3015.
22. Bechan G.I., Egeler R.M., Arceci R.J. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int. Rev. Cytol.* 2006; 254: 1–43.
23. Zinn D.J., Chakraborty R., Allen C.E. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30: 122–132.
24. 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: 406–411.
25. Vassallo R., Ryu J.H., Colby T.V. et al. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. *The New England J. Med.* 2000; 342: 1969–1978.
26. Bernstrand C., Cederlund K., Sandstedt B. et al. Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med. Pediatr. Onc.* 2001; 36: 459–468.
27. Mogulkoc N., Veral A, Bishop P.W. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452–1455.
28. Routy B., Hoang J., Gruber J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis with lytic bone involvement in an adult smoker: regression following smoking cessation. *Case Rep. Hematol.* 2015; 201536.
29. Harmon M.C., Brown N. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139: 1211–1214.
30. Lahey M.E. Prognostic factors in histiocytosis X. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1981; 3: 57–60.
31. 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: 129–133.
32. Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 484–490.
33. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2000; 55: 405–417.
34. Suri H.S., Yi E.S., Nowakowski G.S., Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012 19; 7: 16.
35. Brauner M.W., Grenier P., Tijani K. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497–502.
36. Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Franks T.J. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Radiographics* 2004; 24: 821–841.
37. Kim H.J., Lee K.S., Johkoh T. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: High-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 1406–1415.
38. 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
39. 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.

40. 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): 523–530.
41. Каменева М.Ю., Баранова О.П., Тишков А.В. и др. Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных легочным лангергансоклеточным гистиоцитозом. *Практическая пульмонология* 2018; 1.
42. Tazi A., de Margerie C., Naccache J.M. et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10: 30.
43. Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991; 179: 123–132.
44. Crausman R.S., Jennings C.A., Tuder R.M. et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 426–435.
45. Hamada K., Teramoto S., Narita N. et al. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans cell granulomatosis. *Eur Respir J* 2000; 15: 421–423.
46. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1272–1285.
47. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.* 2010; 17: 55–62.
48. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб. ЭЛБИ, 2003. 307–352.
49. Aquino S.L., Webb W.R., Zaloudek C.J., Stern E.J. Lung cysts associated with honeycombing: change in size on expiratory CT scans *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 583–584.
50. Richards C.J., Lynch D., Chung J.H. Cystic and nodular lung disease. *Clin. Chest Med.* 2015; 36: 299–312.
51. Chung J.H., Park M.S., Shin D.H. et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease. *Respirology*. 2005; 10: 389–392.
52. Egan A.J., Boardman L.A., Tazelaar H.D. et al. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic, and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 17–26.
53. Ali A., Mackay D. Rosai-Dorfman disease of the lung. *Thorax*. 2009; 64: 908–909.
54. Shi S.S., Sun Y.T., Guo L. Rosai-Dorfman disease of lung: a case report and review of the literatures. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2009; 122: 873–874.
55. Malik M.K., Robinson-Bostom L., Lally E.V. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin. Dermatol.* 2006; 24: 486–492.
56. Yang H.J., Ding Y.Q., Deng Y.J. Multicentric reticulohistiocytosis with lungs and liver involved. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: 183–185.
57. Pfeifer K., Mian A., Adebowale A. et al. Radiographic and pathologic manifestations of uncommon and rare pulmonary lesions. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2016; 67: 179–189.
58. 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.
59. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2000; 55: 405–417.
60. 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): 2002–2006. doi: 10.1183/09031936.96.09102002.
61. Degar B.A., Fleming M.D., Rollins B.J., Rodriguez-Galindo C. Histiocytoses. *Hematology and oncology of infancy and childhood*, eds. Nathan and Oski's. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 2100–2122.
62. Потапенко В.Г., Байков В.Г., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. *Онкогематология*. 2022; 17(4). doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32.
63. 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: 95. doi: 10.1186/s13023-017-0651-z.
64. Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front. Med. Sec. Pulmonary Medicine* 2020; 7. doi: 10.3389/fmed.2020.582581
65. Cantu M.A., Lupo P.J., Bilgi M. et al. Optimal therapy for adults with langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS ONE* 2012; 7: e43257. doi: 10.1371/journal.pone.0043257.
66. 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): 1277–1303. doi: 10.6004/jncn.2021.0053.
67. Schonfeld N., Frank W., Wenig S. et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38–44.
68. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 39: 581–585.
69. Obert J., Tazi A. Pulmonary manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Rev. Mal. Respir.* 2015; 32: 850–866.
70. Fukuda Y, Miura S, Fujimi K. et al. Effects of treatment with a combination of cardiac rehabilitation and bosentan in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with pulmonary hypertension. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21: 1481–1483.
71. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2002–2006.

72. Maria Postini A., del Prever A.B., Pagano M. et al. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 34: 353–358.

73. Morimoto A., Ikushima S., Kinugawa N. et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhanscell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer.* 2006; 107: 613–619.

74. Golpanian S., Tashiro J., Gerth D.J. et al. Pediatric histiocytoses in the United States: incidence and outcomes. *J. Surg. Res.* 2014; 190: 221–229.

75. Kim B.E., Koh K.N., Suh J.K. et al. Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36: 125–133.

Информация об авторах

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор; ведущий научный сотрудник, советник директора по лечебной работе и издательской деятельности ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»; тел.: (499) 169-99-51; e-mail: drstepanyan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>)

Зинченко Арина Вадимовна — зав. отделением респираторной терапии клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)