

# Отдаленные последствия гистиоцитоза из клеток Лангерганса: органные и гормональные нарушения



О. Хижняк<sup>1</sup>, М. Минков<sup>2</sup>, Г. Бронин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Rudolfstiftung Hospital, Department of Pediatrics & Adolescent Medicine & Neonatology, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

В статье представлены анализ литературы и собственные исследования авторов по вопросам диагностики отдаленных последствий гистиоцитоза из клеток Лангерганса (Langerhans cell histiocytosis — LCH), а также клинической картины, лечения и долгосрочного мониторинга больных, перенесших заболевание в детском возрасте.

LCH — гранулематозное заболевание, в основе которого лежит аномальная пролиферация и накопление в органах и тканях патологических миелоидных клеток, которые фенотипически схожи с клетками Лангерганса. LCH относится к редким заболеваниям и его можно характеризовать как миелоидную опухоль, обладающую воспалительными свойствами. Местные и системные воспалительные эффекты приводят к формированию гранулемы и повреждению тканей в различных органах. Клинический спектр LCH колеблется от одного костного поражения (моносистемное поражение; SS-LCH) до поражения нескольких органов (многосистемный LCH; MS-LCH). За последние десятилетия резко сократилась смертность от MS-LCH: при использовании адекватной терапии выживаемость пациентов составляет до 85–90%. Тем не менее в отдаленный период значительная часть выживших лиц имеют отдаленные последствия заболевания, которые влияют на качество их жизни. Наличие отдаленных последствий LCH обусловлено в первую очередь локализацией патологического процесса, а степень их тяжести — деструкцией ткани и образованием рубцов. Изучение клинической картины LCH и его отдаленных последствий позволяет сделать вывод о том, что органные и гормональные нарушения (например, центральный несахарный диабет) часто определяются уже при постановке диагноза и их можно рассматривать как проявление основного заболевания. Другие патологические процессы (например, нейродегенеративное повреждение центральной нервной системы) развиваются постепенно и клинически манифестируют спустя месяцы, годы и даже десятилетия. Все это создает сложности в проведении долгосрочного рутинного мониторинга для определения поздних эффектов заболевания.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, отдаленные последствия, поздние эффекты, осложнения, долгосрочное наблюдение.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (Langerhans cell histiocytosis — LCH) — гранулематозное заболевание, в основе которого лежит аномальная пролиферация и накопление в органах и тканях патологических CD1a+/CD207+-миелоидных клеток, которые имеют фенотипическое сходство с клетками Лангерганса.

Термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда —

Шюллера — Крисчена (Hand — Schuller — Christian disease), болезнь Леттерера — Зиве (Letterer — Siwe disease) и гистиоцитоз X. Нозологическая группа: гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Код МКБ-10: D76.0 — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках; C96.0 — болезнь Леттерера — Зиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

LCH относится к редким заболеваниям, распространенность составляет 0,1–1 на 100 000 детско-

Статья надійшла до редакції 25 липня 2016 р.

Хижняк Оксана Олегівна, д. мед. н., проф., зав. відділення вікової ендокринології  
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10. Тел. (057) 315-11-94  
E-mail: zenrost@mail.ru

го населения, частота составляет 1–10 новых случаев в год на 1 миллион детского населения в возрасте до 15 лет, наиболее часто диагностируется у детей до 3 лет. Соотношение мальчиков и девочек, по разным данным, составляет от 1 : 1 до 2 : 1. LCH является наиболее распространенным типом гистиоцитоза и имеет широкий спектр клинических проявлений, различное течение и исход. В то время как клинические аспекты заболевания достаточно хорошо описаны, в его патогенезе еще много неясных моментов. Исследования, проведенные в последнее время, позволяют характеризовать LCH как миелоидную опухоль, обладающую воспалительными свойствами [7, 16, 18]. Местные и системные воспалительные эффекты приводят к формированию гранулемы и повреждению тканей в различных органах.

Клинический спектр LCH колеблется от одного костного поражения до поражения нескольких органов. Соответственно, принято выделять **моно-системное поражение** (single system – SS-LCH) и **мультисистемное поражение** (multi system – MS-LCH). При моносистемном поражении выделяют: 1) унифокальное (солитарное поражение скелета, лимфатического узла) и 2) мультифокальное (множественные очаги поражения скелета, лимфоузлов). При мультисистемном поражении различают формы с вовлечением «органов риска» и без них. К «органам риска» относят печень, кроветворную систему и селезенку.

Эмпирически установлено, что пациенты с SS-LCH имеют хорошие шансы на выживание. У пациентов с MS-LCH, особенно с нарушением функции печени и кроветворения, заболевание может иметь прогрессирующее течение и высокую смертность [58].

### Стандартные методы лечения LCH

На протяжении XX века в лечении LCH использовали местное воздействие, антибиотики, химиотерапию, хирургические и радиационные методы в качестве отдельных методов терапии или в комбинации в зависимости от степени тяжести заболевания и локализации патологического процесса. Хирургический метод имеет ограниченное применение в лечении LCH. Его роль ограничивается диагностической биопсией и резекцией отдельных костных поражений, локальных поражений кожи или одного лимфатического узла.

В прошлом применяли лучевую терапию LCH, в первую очередь для лечения повреждения костей, мягких тканей и гипофиза. Из-за риска возникновения вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований и сомнительной эффективности радиационного метода его использование в настоящее время ограничено – в очень редких случаях для лечения костных повреждений, недоступных для резекции хирур-

гическим путем, или угрозе компрессии спинного мозга [4, 41, 58].

С течением времени подходы к терапии LCH претерпели значительные изменения, что отражает новое понимание патофизиологии заболевания [49, 58]. Сочетание преднизолона (PDN) и винбластина (VBL), применяемых в разных комбинациях, используют на протяжении многих лет. Доказано, что эта комбинация является наиболее эффективной и нетоксичной и используется в качестве первой линии для всех пациентов с MS-LCH [9, 28, 30, 31, 33, 50, 61].

В конце 1970-х годов были попытки использовать в терапии LCH этопозид («Вепезид®», VP-16). Оценивали эффективность препарата в ходе проведения клинических исследований [15, 17]. В качестве монотерапии VP-16 не показал преимущество перед VBL [29], и даже при его комбинации с PDN/VBL не удалось достигнуть лучшего эффекта. Это ограничило дальнейшее применение препарата в лечении LCH [30].

Другими препаратами, которые в течение десятилетий широко используют для лечения LCH, являются метотрексат (MTX) и 6-меркаптопурин (6-MP) [28, 32, 47, 79]. Как правило, их применяют в качестве поддерживающей терапии для снижения риска рецидива заболевания.

В настоящее время Европейским обществом по гистиоцитозу утвержден протокол лечения MS-LCH, который включает в себя системную терапию на начальном этапе, так называемую «интенсивную фазу», в течение 6–12 недель с последующим продолжением не менее 12 месяцев в менее интенсивном режиме [2, 5, 13, 30, 33, 56, 58].

Стандартная терапия для пациентов с MS-LCH включает начальный шестинедельный курс PDN (40 мг/м<sup>2</sup> в сутки перорально в течение 4-х недель с последующим снижением дозы в течение 2-х недель) и VBL (болюсное внутривенное введение в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> в неделю). Важным прогностическим показателем является клинико-лабораторный эффект на первом этапе терапии, оценку которого проводят в конце начального шестинедельного курса и от которого зависит дальнейшая схема лечения.

Пациентам, у которых отмечается хороший ответ на первый шестинедельный курс терапии, проводят повторный, в том же режиме [33]. Пациенты с MS-LCH, состояние которых не улучшается после одного или двух начальных курсов стандартной интенсивной терапии, нуждаются в назначении альтернативных схем [58]. Продолжение терапии рекомендуется для всех пациентов, которые после 6–12 недель стартового курса достигли ремиссии заболевания или значительного улучшения. Последующая pulse-терапия включает в себя PDN/VBL каждые 3 недели ежедневного перорального приема в сочетании с 6-MP общей продолжительностью лечения в течение 12 месяцев.

## Частота и спектр отдаленных последствий LCH

Различные прогностические факторы и системы стратификации [48, 51], разработанные в предыдущие годы, в последнее время были заменены оценкой наличия или отсутствия биологических маркеров риска предложенной терапии. Применение современных схем лечения позволило снизить смертность при MS-LCH до 10–20 % [30, 33]. Тем не менее в отдаленный период значительная часть выживших лиц имеют отдаленные последствия (ОТП) заболевания, которые влияют на качество их жизни. ОТП определяют как любую форму постоянного физического или нейропсихологического дефекта, которая относится к самой болезни, а также развивается в любое время в ходе болезни. Наличие ОТП LCH обусловлено в первую очередь локализацией патологического процесса, а степень их тяжести — деструкцией ткани и образованием рубцов.

### Факторы риска наличия и степени тяжести ОТП LCH

• **Возраст.** Можно предположить, что возникновение заболевания в более молодом возрасте связано с более высоким риском тяжести ОТП. Тем не менее прогностическая роль этого фактора остается дискуссионной, так как в этом случае не менее важную роль играет тяжесть заболевания, которая также зависит от возраста пациента.

• **Локализация и степень тяжести патологического процесса** — важные прогностические факторы, которые во многом определяют и степень тяжести ОТП.

• **Степень распространенности патологического процесса.** При MS-LCH отмечается более высокий риск сохранения ОТП заболевания по сравнению с SS-LCH [1, 6].

• **Продолжительность активной фазы LCH и наличие рецидивов.** При более длительном периоде активности заболевания и частых рецидивах отмечают более тяжелые ОТП [59, 62, 69].

• **Схемы первой линии терапии.** В настоящее время нет убедительных доказательств того, что агрессивная химиотерапия может предотвратить или уменьшить степень тяжести ОТП LCH [6, 57]. Тем не менее результаты исследования DAL Study Group и Histocyte Society — III Trial свидетельствуют о том, что своевременное начало системного лечения достаточной продолжительности может по крайней мере уменьшить риск рецидивов, что в свою очередь может привести к уменьшению количества и степени тяжести ОТП [31, 33].

**Клиническая картина** заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. В патологический процесс могут быть вовлечены следующие органы и системы: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезен-

ка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, тимус и другие.

Характерно **поражение кожи** различного вида и тяжести (от папулезной сыпи до некроза). Кожная сыпь часто напоминает себорейный дерматит, иногда наблюдаются везикулезные, реже — геморрагические элементы. Папулы желтоватого цвета располагаются в коже или подкожно-жировой клетчатке, болезненные, иногда самопроизвольно вскрываются, локализация высыпаний — любая, в кожных складках возможны изъязвления. Элементы сыпи могут некротизироваться, сливаться, покрываться корками, при их отделении образуются мелкие, длительно незаживающие и плохо поддающиеся лечению язвы. Процесс некроза особенно заметен в кожных складках, где чаще всего присоединяется вторичная инфекция, характерно изъязвление вульвы и перианальной области. Кожное поражение при LCH следует дифференцировать с тяжелыми формами экземы, атопического дерматита, инфекциями кожи, гистиоцитозами из группы ювенильной ксантогранулемы.

**Поражение костной системы** встречается в 60–80 % случаев [25]. Наиболее частая локализация патологического процесса — это череп (27 %), бедренная кость (13 %), нижняя челюсть (11 %) и кости таза (10 %). Также могут быть поражены диафизы трубчатых костей, ребра, сосцевидный отросток, тело позвонка, глазница. Поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом. При поражении трубчатых костей, несущих осевую нагрузку, характерно развитие патологических переломов. Формирование опухоли и боль в зоне поражения кости является очень распространенным симптомом LCH. Поражение костей носит характер остеолитических очагов с четким контуром на рентгенограммах и выраженным мягкотканым компонентом. В динамике мягкотканый компонент инволюционирует, литические очаги заживают с формированием краевого склероза. Срок заживления остеолитических очагов варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

В зависимости от места локализации скелетные повреждения могут вызывать различные долгосрочные или постоянные анатомические дефекты скелета или смежных тканей и органов, с или без функционального дефицита. Противоречивые категории деформации скелета и использование таких терминов, как «ортопедические проблемы» или «ортопедические инвалиды», исключает детальный анализ литературы по спектру и степени тяжести ОТП со стороны костной системы [1, 6, 42, 52, 66, 76]. Решающее значение в оценке степени тяжести таких ОТП имеет локализация поражения, например, повреждение позвоночника, которое требует оперативного вмешательства. В то же время поражения плоских костей не требуют

столь интенсивной терапии, и они в дальнейшем могут быть оценены как менее тяжелые.

**Деформации скелета** обусловлены костными дефектами, деформациями или асимметрией из-за патологических переломов или обширных разрушений кости. Поражения костей основания черепа часто распространяются на соседние структуры, что в зависимости от локализации может привести к необратимым дефектам, например, таким как асимметрия лица, экзофтальм, глухота (из-за поражения внутреннего уха), повреждения челюстно-лицевого аппарата [64, 65].

Экзофтальм, распространенность которого составляет от 8 до 25 %, является одним из характерных проявлений LCH [42, 66, 70]. При адекватной терапии возможна полная ремиссия, однако из-за остаточных рубцов мягких тканей в области глазницы остается косметический дефект, который, как правило, не влияет на зрение, но обуславливает асимметрию лица.

Компрессия тел позвонков является одним из наиболее часто фиксируемых отдаленных патологических поражений со стороны костной системы, однако в целом в структуре ОТП LCH на его долю приходится лишь 2,5 % [1]. Компрессия может привести к деформациям позвоночного столба (сколиоз, патологический лордоз или кифоз), которые редко нуждаются в долгосрочном лечении. Неврологический дефицит, обусловленный компрессией и/или необратимым повреждением спинного мозга, встречается крайне редко [1, 23, 34].

Асимметрия как результат деформации или укорочения длинных трубчатых костей также встречается крайне редко, так как повреждения кости при LCH локализованы в (мета)диафизе и, как правило, не влияют на ее рост.

Описаны единичные случаи частичной или полной **потери зрения** у больных с LCH [8, 43, 46]. Например, по данным французского Национального реестра, частота этого ОТП составляет только 0,6 % [1]. Большинство крупных когортных исследований по данному вопросу вообще не описывают это осложнение. Потеря зрения при LCH может развиваться в результате сдавления зрительного нерва или хиазмы [43, 67], крайне редко — от собственно внутриглазного поражения [8].

Частота **потери слуха** как осложнения основного заболевания колеблется от 3 до 16 % [1, 9, 31, 42]. Наиболее частой причиной является первичное поражение сосцевидного отростка, реже — повреждение внутреннего уха с развитием нейросенсорной глухоты [66].

Поражение **легких** отмечается у 20–50 % пациентов детского возраста с MS-LCH, или уже в момент первоначальной постановки диагноза LCH, или развивается позже [9, 19, 31, 68, 74]. В то же время изолированный легочный LCH, который, как правило, диагностируют у подростков и взрослых, составляет менее 1 % всех случаев LCH

у детей младшего возраста [74, 75, 77]. Кашель, боль в груди, тахипноэ и одышка — это наиболее частые клинические симптомы при легочной форме LCH. Интересно отметить, что клинические симптомы, легочная функция и рентгенографическая картина не всегда совпадают [40]. У некоторых пациентов могут быть изменения легочного рисунка на КТ и при этом отсутствовать какие-либо симптомы респираторного заболевания. У других пациентов может быть повторный пневмоторакс или развитие тяжелых нарушений органов дыхания, требующих кислородной терапии в связи с прогрессирующей потерей легочной ткани [6]. В редких случаях патологический процесс в легких может завершиться образованием рубцов и развитием хронической легочной недостаточности. К счастью, такие необратимые повреждения легких наблюдаются достаточно редко, возможно, из-за более высокого регенеративного потенциала у детей раннего возраста [1, 6, 59].

**Печень** является одним из наименее часто поражаемых при LCH органов. Печеночная дисфункция характеризуется гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, умеренным повышением трансаминаз и прогностически менее благоприятна, но, как правило, обратима и наиболее часто встречается у молодых пациентов с тяжелой формой заболевания. Обычно у выживших пациентов отмечается полное анатомическое и функциональное восстановление печени. В очень редких случаях при диагностике LCH могут определяться клинические и лабораторные признаки холестаза (желтуха, прямая гипербилирубинемия, повышение щелочной фосфатазы и GGT). При биопсии обычно выявляют воспаление различной степени и фиброз желчных протоков (склерозирующий холангит). Это состояние редко обратимо при лечении основного заболевания и обычно прогрессирует, что приводит к циррозу печени и полиорганной недостаточности, терапия которой малоэффективна. Единственным доступным вариантом для сохранения жизни такого пациента в терминальной стадии является трансплантация печени [10, 20, 80].

Поражение **центральной нервной системы** может носить очаговый дегенеративный характер или характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, степень выраженности которого определяется локализацией поражения и его тяжестью.

**Поражение ЦНС негранулематозного типа.** Паренхиматозное повреждение головного мозга, известное как негранулематозный или «нейродегенеративный» CNS-LCH, является одним из самых тяжелых проявлений заболевания [35]. Распространенность этой формы LCH относительно низкая (менее 1 %), но она чаще встречается у пациентов с несхарным диабетом и/или дисфункцией передней доли гипофиза. Как правило,

при этой форме LCH патологический процесс затрагивает мозжечок, и у таких больных возникают и когнитивные, и поведенческие нарушения [39].

При МРТ определяют изменение сигнала, свидетельствующее о поражении ткани мозга (демиелинизация и гибель нейронов). Патологические очаги обычно локализуются в паренхиме головного мозга, в мозжечке, в области моста и базальных ганглиев. Биопсию таких поврежденных, как правило, проводят не для диагностики LCH, а с целью выявить потерю нейронов, демиелинизацию и глиоз [35, 80]. Между тем часто нет соответствия между данными МРТ («радиологический CNS-LCH») и тяжестью клинических проявлений («клинический CNS-LCH»). У некоторых пациентов с характерной МРТ-картиной нет клинических признаков CNS-LCH даже после многих лет наблюдений. Течение «клинической CNS-LCH» варьирует от спонтанной стабилизации патологического процесса до быстрого истощения с потерей двигательной функции [27, 39].

**Эндокринопатии** являются наиболее распространенными ОТП у больных с MS-LCH и встречаются у 15–25 % пациентов, заболевших в детском возрасте [6, 9, 27, 31, 63]. Причина большинства этих осложнений — это функциональная недостаточность гипоталамо-гипофизарной системы, возникающая вследствие локальной гранулемы. Дефицит секреции вазопрессина, гормона роста (ГР) (реже — других гормонов передней доли гипофиза) — это наиболее часто встречающиеся осложнения LCH, которые наблюдались во всех когортах пациентов. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Поражение других желез внутренней секреции наблюдается намного реже. У больных может развиваться вторичный гипотиреоз вследствие непосредственного поражения передней доли гипофиза или, реже, первичное поражение щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита [73]. Такие клинические признаки, как полидипсия/полиурия, задержка роста и полового созревания, надпочечниковая недостаточность, свидетельствующие о дисфункции передней или задней долей гипофиза, являются показанием для проведения МРТ головного мозга и дальнейшего наблюдения детским эндокринологом.

Наиболее частая LCH-ассоциированная эндокринопатия — это центральный **несахарный диабет** (CDI), причиной которого является функциональная несостоятельность задней доли гипофиза. Клинические проявления CDI могут возникнуть как одновременно, так и после установления диагноза LCH. По сравнению с другими поражениями ЦНС CDI — это наиболее частое проявление основного заболевания [37, 55]. Доля больных с CDI в разных когортах варьировала от 11 % [36] до 35 % [9, 25, 42, 63, 78]. В некоторых случаях CDI может быть первым клиническим проявлением LCH [37,

55], что часто значительно затрудняет диагностику основного заболевания [55, 71, 72].

Факторами риска развития CDI являются: MS-LCH, поражение костей основания черепа, длительная активность LCH или его частые рецидивы [33]. Диагностические критерии и диагностические тесты для CDI подробно описаны в соответствующих протоколах и применимы у детей LCH независимо от основного заболевания [39, 53]. Характерным МРТ-признаком при CDI является отсутствие гиперинтенсивности сигнала задней части селлярной области («posterior bright spot»), что указывает на ее функциональную недостаточность. При LCH-ассоциированном CDI гипотрофия гипофиза с формированием синдрома «пустого» турецкого седла встречается в 50–70 % случаев [38, 53, 54]. Независимо от сроков появления клинических симптомов обычно CDI является необратимым осложнением и требует пожизненной заместительной терапии десмопрессинном [3, 14]. Системное лечение LCH у пациентов с изолированным поражением гипофиза целесообразно в целях снижения риска развития гипofункции передней доли гипофиза и дальнейшего повреждения паренхимы головного мозга у больных с MS-LCH [27, 33]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств этого обоснования, в связи с повышенным риском нейроинфекции с развитием нейромоторных и когнитивных нарушений в отдаленный период у больных с LCH, такое лечение вполне оправдано [3, 38].

**Дисфункция передней доли гипофиза.** Дефицит гормона роста (ГР) является вторым по частоте осложнением со стороны эндокринной системы и наблюдается у 8–10 % всех пациентов с LCH, заболевших в раннем детском возрасте, а у больных с MS-LCH — более чем у 15 % [11, 26, 42, 63]. Очень часто (до 42 %) дефицит ГР сочетается с CDI [63]. Обычно клиническая симптоматика соматотропной недостаточности (замедление скорости роста, линейный рост ниже третьего перцентиля для данного возраста и пола) появляется через 2–5 лет после постановки диагноза LCH. Во всех случаях после ремиссии основного заболевания необходимо проводить постоянный мониторинг темпов физического и полового развития ребенка, что позволяет уже на ранних этапах выявить недостаточность тропных гормонов аде-ногипофиза и своевременно назначить заместительную гормональную терапию.

У детей в период ремиссии LCH заместительную терапию препаратами ГР стали применять с 1975 г., однако долгое время такая тактика не имела широкого распространения из-за опасений в отношении рецидива заболевания и/или его прогрессирования [12]. Тем не менее в настоящее время уже получены данные об эффективности и безопасности длительного применения рекомбинантного ГР (pГР) для лечения детей с сомато-

тропной недостаточностью, развившейся вследствие LCH [6, 26, 44, 45, 65].

Целью заместительной терапии при дефиците ГР является нормализация темпов физического развития в период детства и последующее достижение удовлетворительных для данной популяции показателей конечного роста; предотвращение тяжелых гипогликемических реакций; нормализация липидного спектра крови, профилактика развития атеросклероза и остеопороза во взрослом возрасте. Рекомбинантный ГР назначают в виде подкожных инъекций в дозе 0,025–0,035 мг/кг в сутки [21]. Мониторинг эффективности и безопасности терапии ГР у детей, ранее перенесших LCH, проводит детский эндокринолог в партнерстве с педиатром и детским онкологом. Согласно протоколу, эндокринолог каждые 3–6 мес оценивает скорость роста ребенка, антропометрические параметры, темпы полового созревания, скорость и степень выраженности оссификации трубчатых костей (определение костного возраста и его динамика в ходе терапии), наличие или отсутствие побочных реакций в ответ на введение рГР. Адекватность назначаемой дозы также оценивают по уровню инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и белка, связывающего IGF (IGFBP), которые в большинстве случаев коррелируют с ростовым ответом на терапию рГР [21].

После завершения линейного роста необходимо продолжать заместительную терапию рГР. В частности в Европейском консенсусе по лечению рГР взрослых пациентов (Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline) указывается на необходимость такой терапии больных, в прошлом перенесших LCH [60]. Целью заместительной терапии рГР взрослых пациентов является предотвращение нарушений липидного, минерального обмена, что в свою очередь является профилактикой развития сердечно-сосудистых катастроф, остеопороза и в целом улучшает качество жизни. Для пациентов в возрасте 30–60 лет стар-

товая доза рГР составляет 0,2–0,3 мг/сутки. При необходимости дозу рГР можно увеличить на 0,1–0,2 мг/сут, но не ранее чем через 1–2 мес после начала терапии [22, 60]. Больным старше 60 лет с соматотропной недостаточностью заместительную терапию рГР назначают в более низких дозах (0,1–0,2 мг/сут) и титрация дозы проводится медленнее. Пациентам в возрасте до 30 лет стартовые дозы рГР могут быть выше (0,4–0,5 мг/сут), а тем больным, которые получали непрерывную заместительную терапию в течение длительного времени, начиная с детского возраста, дозы рГР могут быть еще выше. Также рГР в более высоких дозах (0,3–0,4 мг/сут) применяют у женщин с дефицитом ГР и получающих заместительную терапию эстрогенами, а для мужчин, которые получают заместительную терапию препаратами тестостерона (в том числе трансдермально), доза рГР должна быть меньше – 0,2 мг/сут. В таких же низких дозах (0,1–0,2 мг/сут) рГР необходимо назначать больным даже молодого возраста с нарушением толерантности к глюкозе или с сахарным диабетом. Во всех случаях адекватность применяемой дозы оценивают по уровню IGF-1, который должен соответствовать нормальным значениям для данного возраста и пола [22, 60].

Изучение клинической картины LCH и его ОТП позволяет сделать вывод о том, что органические и гормональные нарушения часто определяются уже при постановке диагноза и их можно рассматривать как проявление основного заболевания. Другие патологические процессы развиваются постепенно и клинически манифестируют спустя месяцы, годы и даже десятилетия. Все это создает сложности в проведении долгосрочного рутинного мониторинга для определения поздних эффектов заболевания. Тем не менее до завершения роста и полового созревания необходимо проводить регулярное медицинское обследование детей, перенесших LCH, с целью раннего выявления гормонального дефицита и своевременного назначения патогенетической терапии.

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – М. Минков, О. Хижняк; сбор материала – М. Минков, Г. Бронин; обработка материала – М. Минков; написание и редактирование текста – О. Хижняк; статистическая обработка данных – Г. Бронин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group // Arch. Dis. Child. – 1996. – Vol. 75 (1). – P. 17–24.
2. Ablu O., Egeler R.M., Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments // Cancer Treat Rev. – 2010. – Vol. 36 (4). – P. 354–359.
3. Ablu O., Weitzman S., Minkov M. et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: When is treatment indicated? // Pediatric blood & cancer. – 2009. – Vol. 52 (5). – P. 555–556.
4. Allen C.E., Ladisch S., McClain K.L. How I treat Langerhans cell histiocytosis // Blood. – 2015. – Vol. 126 (1). – P. 26–35.
5. Arcenci R.J., Brenner M.K., Pritchard J. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis // Hematology/oncology clinics of North America. – 1998. – Vol. 12 (2). – P. 339–357.
6. Bernstrand C., Sandstedt B., Ahstrom L., Henter J.I. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre // Acta paediatrica. – 2005. – Vol. 94 (8). – P. 1073–1084.
7. Berres M.L., Lim K.P., Peters T. et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups // J. Experim. Med. – 2014. – Vol. 211 (4). – P. 669–683.
8. Boztug K., Frimpong-Ansah K., Nanduri V.R. et al. Intraocular Langerhans cell histiocytosis in a neonate resulting in bilateral loss of vision // Pediatric blood & cancer. – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 633–635.

9. Braier J., Chantada G., Rosso D. et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients at a single institution // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1999. — Vol. 16 (5). — P. 377–385.
10. Braier J., Ciocca M., Latella A. et al. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis // *Medical and pediatric oncology.* — 2002. — Vol. 38 (3). — P. 178–182.
11. Braunstein G.D., Kohler P.O. Pituitary function in Hand Shuller Christian disease // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 286. — P. 1225–1229.
12. Braunstein G.D., Raiti S., Hansen J.W., Kohler P.O. Response of growth retarded patients with Hand-Schuller-Christian disease to growth hormone therapy // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 292. — P. 332–333.
13. Broadbent V., Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis // *Hematology/oncology clinics of North America.* — 1998. — Vol. 12 (2). — P. 327–338.
14. Broadbent V., Pritchard J. Diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis: is it reversible? // *Medical and pediatric oncology.* — 1997. — Vol. 28 (4). — P. 289–293.
15. Broadbent V., Pritchard J., Yeomans E. Etoposide (VP16) in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1989. — Vol. 17 (2). — P. 97–100.
16. 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. — Vol. 124 (10). — P. 1655–1658.
17. Ceci A., de Terlizzi M., Colella R. et al. Etoposide in recurrent childhood Langerhans' cell histiocytosis: an Italian cooperative study // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62 (12). — P. 2528–2531.
18. 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. — Vol. 124 (19). — P. 3007–3015.
19. Chatkin J.M., Bastos J.C., Stein R.T., Gaiger A.M. Sole pulmonary involvement by Langerhans' cell histiocytosis in a child // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6 (8). — P. 1226–1228.
20. Concepcion W., Esquivel C.O., Terry A. et al. Liver transplantation in Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) // *Semin. Oncol.* — 1991. — Vol. 18 (1). — P. 24–28.
21. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2000. — Vol. 85, N 11.
22. Cook D.M., Yuen K.C., Biller B.M. et al. American Association of Clinical E. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients — 2009 update // *Endocr. Pract.* — 2009. — 15 (Suppl. 2). — P. 1–29.
23. Davidson L., McComb J.G., Bowen I., Krieger M.D. Craniospinal Langerhans cell histiocytosis in children: 30 years' experience at a single institution // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2008. — Vol. 1 (3). — P. 187–195.
24. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E. et al. Diabetes insipidus-diagnosis and management // *Horm. Res. Paediatr.* — 2012. — Vol. 77 (2). — P. 69–84.
25. Donadieu J., Egeler R.M., Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update // *Histiocytic disorders of children and adults / S. Weitzman, R.M. Egeler.* — Cambridge, 2005. — P. 95–129.
26. Donadieu J., Rolon M.A., Pion I. et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89 (2). — P. 604–609.
27. Donadieu J., Rolon M.A., Thomas C. et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study // *The Journal of pediatrics.* — 2004. — Vol. 144 (3). — P. 344–350.
28. Feldges A.J., Imbach P., Pluss H.J. et al. Therapy of juvenile disseminated histiocytosis X. First results of a prospective study at the pediatric section of the Swiss Work Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // *Schweiz. Med. Wochenschr.* — 1980. — Vol. 110 (23). — P. 912–915.
29. Gardner H., Grois N., Arico M. et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 138 (5). — P. 728–734.
30. Gardner H., Grois N., Potschger U. et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification // *Blood.* — 2008. — Vol. 111 (5). — P. 2556–2562.
31. Gardner H., Heitger A., Grois N. et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1994. — Vol. 23 (2). — P. 72–80.
32. Gardner H., Heitger A., Ritter J. et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood—results of the DAL-HX 83 study // *Klin. Padiatr.* — 1987. — Vol. 199 (3). — P. 173–182.
33. Gardner H., Minkov M., Grois N. et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis // *Blood.* — 2013. — Vol. 121 (25). — P. 5006–5014.
34. Garg S., Mehta S., Dormans J.P. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up // *The Journal of bone and joint surgery American volume.* — 2004. — 86—A (8). — P. 1740–1750.
35. Grois N., Fahrner B., Arcenci R.J. et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis // *The Journal of pediatrics.* — 2010. — Vol. 156 (6). — P. 873–81, 81 e1.
36. Grois N., Flucher-Wolfram B., Heitger A. et al. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: results from the DAL-HX 83 study // *Medical and pediatric oncology.* — 1995. — Vol. 24 (4). — P. 248–256.
37. Grois N., Potschger U., Prosch H. et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis // *Pediatric blood & cancer.* — 2006. — Vol. 46 (2). — P. 228–233.
38. Grois N., Prayer D., Prosch H. et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis // *Pediatric blood & cancer.* — 2004. — Vol. 43 (1). — P. 59–65.
39. Grois N., Prayer D., Prosch H., Lassmann H., Group CLC-o. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis // *Brain: a journal of neurology.* — 2005. — Vol. 128 (Pt 4). — P. 829–838.
40. Ha S.Y., Helms P., Fletcher M. et al. Lung involvement in Langerhans' cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome // *Pediatrics.* — 1992. — Vol. 89 (3). — P. 466–469.
41. 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 // *Pediatric blood & cancer.* — 2013. — Vol. 60 (2). — P. 175–184.
42. Haupt R., Nanduri V., Calevo M.G. et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society—Late Effects Study Group // *Pediatric blood & cancer.* — 2004. — Vol. 42 (5). — P. 438–444.
43. Ho Yuen V., Jordan D.R., Brownstein S. et al. Bilateral perioptic nerve lesions in a patient with Langerhans-cell histiocytosis // *Can. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 38 (6). — P. 496–500.
44. Howell S.J., Wilton P., Shalet S.M. Growth hormone replacement in patients with Langerhan's cell histiocytosis // *Archives of disease in childhood.* — 1998. — Vol. 78 (5). — P. 469–473.
45. Howell S.J., Wilton P., Shalet S.M. Growth hormone replacement in patients with Langerhan's cell histiocytosis // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — Vol. 78. — P. 469–473.
46. Job O.M., Schatz N.J., Glaser J.S. Visual loss with Langerhans cell histiocytosis: multifocal central nervous system involvement // *J. Neuroophthalmol.* — 1999. — Vol. 19 (1). — P. 49–53.
47. Komp D.M., Trueworthy R., Hvizdala E., Sexauer C. Prednisolone, methotrexate, and 6-mercaptopurine in the treatment of histiocytosis X // *Cancer Treat Rep.* — 1979. — Vol. 63 (11–12). — P. 2125–2126.
48. Ladisch S. *Histiocytosis* // Butterworth's International Medical Reviews: Pediatrics / M.L.N. Willoughby, S.E. Siegel. — London: Butterworth Scientific, 1982. — P. 95–109.
49. Ladisch S., Gardner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis—evolution and current approaches // *Brit. J. Cancer Suppl.* — 1994. — Vol. 23. — P. S41–46.
50. Lahey M.E., Lahey M.E., Histiocytosis X—comparison of three treatment regimens // *J. Pediatr.* — 1975. — Vol. 87 (2). — P. 179–183.
51. Lahey M.E. Prognostic factors in histiocytosis X // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1981. — Vol. 3 (1). — P. 57–60.
52. Lau L.M., Stuurman K., Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors // *Pediatric blood & cancer.* — 2008. — Vol. 50 (3). — P. 607–612.
53. Maghnie M., Cosi G., Genovese E. et al. Central diabetes insipidus in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343 (14). — P. 998–1007.
54. Maghnie M., Villa A., Arico M. et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1992. — Vol. 74 (4). — P. 795–800.
55. Marchand I., Barkaoui M.A., Garel C. et al. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 96 (9). — P. E1352–60.
56. McClain K.L. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 6 (14). — P. 2435–2441.
57. McLelland J., Broadbent V., Yeomans E. et al. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 65 (3). — P. 301–303.
58. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions // *Paediatric drugs.* — 2011. — Vol. 13 (2). — P. 75–86.
59. Minkov M., Steiner M., Potschger U. et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 153 (5). — P. 700–705.
60. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S. et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1587–1609.

61. Morimoto A., Ikushima S., Kinugawa N. et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107 (3). — P. 613–619.
62. Morimoto A., Kobayashi R., Maeda M. et al. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients // *Pediatric blood & cancer*. — 2008. — Vol. 50 (4). — P. 931–932.
63. Nanduri V.R., Bareille P., Pritchard J., Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2000. — Vol. 53 (4). — P. 509–515.
64. Nanduri V.R., Jarosz J.M., Levitt G. et al. Basilar invagination as a sequela of multisystem Langerhans' cell histiocytosis // *J. Pediatr*. — 2000. — Vol. 136 (1). — P. 114–118.
65. Nanduri V.R., Pritchard J., Chong W.K. et al. Labyrinthine involvement in Langerhans' cell histiocytosis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 1998. — Vol. 46 (1–2). — P. 109–115.
66. Nanduri V.R., Pritchard J., Levitt G., Glaser A.W. Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis // *Eur. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 42 (15). — P. 2563–2569.
67. Ober K.P., Alexander E.Jr., Challa V.R. et al. Histiocytosis X of the hypothalamus // *Neurosurgery*. — 1989. — Vol. 24 (1). — P. 93–95.
68. Odame I., Li P., Lau L. et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood // *Pediatric blood & cancer*. — 2006. — Vol. 47 (7). — P. 889–893.
69. Pollono D., Rey G., Latella A. et al. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis // *Pediatric blood & cancer*. — 2007. — Vol. 48 (7). — P. 696–699.
70. Pritchard J., Taylor D.S., Moore A.T. Histiocytosis X: an ophthalmological review // *Br. J. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 69 (1). — P. 7–14.
71. Prosch H., Grois N., Bokkerink J. et al. Central diabetes insipidus: Is it Langerhans cell histiocytosis of the pituitary stalk? A diagnostic pitfall // *Pediatric blood & cancer*. — 2006. — Vol. 46 (3). — P. 363–366.
72. Prosch H., Grois N., Prayer D. et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis // *Pediatric blood & cancer*. — 2004. — Vol. 43 (5). — P. 594–599.
73. Rami B., Schneider U., Wandl-Vergesslich K. et al. Primary hypothyroidism, central diabetes insipidus and growth hormone deficiency in multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report // *Acta paediatrica*. — 1998. — Vol. 87 (1). — P. 112–114.
74. Ronceray L., Potschger U., Janka G. et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome // *The Journal of pediatrics*. — 2012. — Vol. 161 (1). — P. 129–133 e1–3.
75. Tazi A., Soler P., Hance A.J. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *Thorax*. — 2000. — Vol. 55 (5). — P. 405–416.
76. Titgemeyer C., Grois N., Minkov M. et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study // *Medical and pediatric oncology*. — 2001. — Vol. 37 (2). — P. 108–114.
77. Vassallo R., Ryu J.H., Colby T.V. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342 (26). — P. 1969–1978.
78. 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 // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 1996. — Vol. 14 (7). — P. 2073–2082.
79. Womer R.B., Anunciato K.R., Chehrena M. Oral methotrexate and alternate-day prednisone for low-risk Langerhans cell histiocytosis // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995. — Vol. 25 (2). — P. 70–73.
80. Zandi P., Panis Y., Debray D. et al. Pediatric liver transplantation for Langerhans' cell histiocytosis // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 21 (1). — P. 129–133.

## Віддалені наслідки гістіоцитозу з клітин Лангерганса: органі й гормональні порушення

О. Хижняк<sup>1</sup>, М. Мінков<sup>2</sup>, Г. Бронін<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Rudolfstiftung Hospital, Department of Pediatrics & Adolescent Medicine & Neonatology, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Федеральний науково-клінічний центр дитячої гематології, онкології і імунології імені Дмитра Рогачова, Москва, Російська Федерація

У статті представлено аналіз літератури та власні дослідження авторів з питань діагностики віддалених наслідків гістіоцитозу з клітин Лангерганса (Langerhans cell histiocytosis — LCH), а також клінічної картини, лікування й довгострокового моніторингу хворих, які перенесли захворювання в дитячому віці.

LCH — гранулематозне захворювання, в основі якого лежить аномальна проліферація і накопичення в органах і тканинах патологічних мієлоїдних клітин, які фенотипічно схожі з клітинами Лангерганса. LCH належить до рідкісних захворювань і його можна характеризувати як мієлоїдну пухлину, яка має запальні властивості. Місцеві та системні запальні ефекти призводять до формування гранульоми й пошкодження тканин у різних органах. Клінічний спектр LCH коливається від одного кісткового ураження (моносистемне ураження; SS-LCH) до ушкодження кількох органів (багатосистемний LCH; MS-LCH). За останні десятиліття різко скоротилася смертність від MS-LCH: при використанні адекватної терапії виживаність пацієнтів становить до 85–90 %. Проте у віддалений період значна частина осіб, які вижили, мають віддалені наслідки захворювання, які впливають на якість їхнього життя. Наявність віддалених наслідків LCH зумовлена передовсім локалізацією патологічного процесу, а ступінь їх тяжкості — деструкцією тканини і утворенням рубців. Вивчення клінічної картини LCH і його віддалених наслідків дає змогу зробити висновок про те, що органі й гормональні порушення (наприклад, центральний нецукровий діабет) часто визначаються вже під час встановлення діагнозу і їх можна розглядати як вияв основного захворювання. Інші патологічні процеси (наприклад, нейродегенеративне ушкодження центральної нервової системи) розвиваються поступово і клінічно маніфестують через місяці, роки й навіть десятиліття. Усе це створює складнощі у проведенні довгострокового рутинного моніторингу для визначення пізніх ефектів захворювання.

**Ключові слова:** гістіоцитоз із клітин Лангерганса, віддалені наслідки, пізні ефекти, ускладнення, довгострокове спостереження.

## Long-term consequences of langerhans cell histiocytosis: organ and hormonal disorders

O. Khyzhnyak<sup>1</sup>, M. Minkov<sup>2</sup>, G. Bronin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «Danilevsky' Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup> Rudolfstiftung Hospital, Department of Pediatrics & Adolescent Medicine & Neonatology, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

The article presents the analysis of the literature and the authors' own research data on diagnostics, long-term consequences of Langerhans cells histiocytosis (LCH), as well as clinical signs, treatment and longterm follow-up for patients with childhood-onset of disease.

LCH – granulomatous disease, which is based on the abnormal proliferation and accumulation in organs and tissues pathological myeloid cells, which are phenotypically similar to Langerhans cells. LCH is an intriguing rare disease and can be characterized as a myeloid tumor having inflammatory properties. Local and systemic inflammatory effects lead to granuloma formation and damage of tissue in various organs. There are different clinical variations of LCH: from one bone lesion (single system LCH; SS-LCH,) to involving of several organs (multisystem LCH, MS-LCH). Over the last decades mortality of MS-LCH patients has been dramatically reduced and with adequate therapy survival rates now make up 85–90 %. Nevertheless, in the remote period majority survivors have long-term consequences of the disease which affect their quality of life. Availability of longterm consequences LCH is primarily caused by the localization of the pathological process and the degree of their severity by the tissue destruction and scarring. The study of clinical characteristics of LCH and its long-term effects allows to conclude that the organ and hormonal disorders (e. g. central diabetes insipidus) are often already determined during primary diagnosis and can be considered as a manifestation of the underlying disease. Other pathological processes (e. g. neurodegenerative damage of the central nervous system) may develop gradually and clinically manifest through the months, years and even decades. All this makes it difficult to conduct longterm routine monitoring to determine late consequences of the disease.

**Key words:** Langerhans cells histiocytosis, long-term consequences, late effects, complications, long-term follow-up.