

# Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдгейма-Честера

**Р. В. Орлова**, д. м. н., проф., зав. кафедрой онкологии Медицинского факультета<sup>1</sup>, гл. специалист по клинической онкологии<sup>2</sup>  
**Н. Ю. Антимоник**, зав. дневным стационаром химиотерапевтического отделения<sup>2</sup>  
**Д. С. Пасекова**, аспирант кафедры онкологии<sup>3</sup>  
**О. А. Нагорная**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения<sup>2</sup>  
**Т. Ф. Савостьянов**, врач-патологоанатом<sup>2</sup>  
**Н. В. Алешина**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения<sup>2</sup>  
**А. С. Левина**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» г. Санкт-Петербург

## Successful treatment for patient with Erdheim-Chester syndrome

R. V. Orlova, N. Yu. Antimonik, D. S. Pasekov, O. A. Nagornaya, T. F. Savostyanov, N. V. Alyoshina, A. S. Levina  
 Saint Petersburg State University, City Clinical Oncology Centre, First St. Petersburg State Medical University  
 named after Acad. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

### Резюме

**Болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ)** является редким системным заболеванием с неизвестной этиологией, которое характеризуется инфильтрацией органов CD68<sup>+</sup>, CD1a нелангергансовыми гистиоцитами и занимает промежуточное положение между злокачественным и иммунным расстройствами. В медицинской литературе описано чуть более 750 заболевших людей по всему миру, с поражением бронхиального дерева — 17. Самое крупное исследование по данной патологии включает в себя всего 53 пациента. В статье представлен случай собственного опыта успешного лечения пациентки с морфологически установленным диагнозом БЭЧ, отличающийся от стандартных вариантов как по клинической картине, так и по подходу к лечению. Цель публикации — дифференциальная диагностика между злокачественными новообразованиями кожи или бронхов и БЭЧ.

**Ключевые слова:** болезнь Эрдгейма-Честера, гистиоцитоз, поражение бронхиального дерева, ингибиторы тирозинкиназы.

### Summary

**Erdheim-Chester disease (ECD)** is a rare systemic disease with an unknown etiology, which is characterized by infiltration of the organs CD68<sup>+</sup>, CD1a by non-langerhans cell histiocytes and occupies an intermediate position between malignant and immune disorders. The medical literature describes a little more than 750 sick people around the world, and the 17 with a lesion of the bronchial tree. The largest study on this pathology includes only 53 patients. The article presents a case of personal experience of successful treatment of a patient with a morphologically established diagnosis of ECD, which differs from the standard options both in the clinical picture and in the approach to treatment. The purpose of the publication is differential diagnosis between malignant neoplasms of the skin or bronchi and ECD.

**Key words:** Erdheim-Chester disease, histiocytosis, damage to the bronchial tree, tyrosine kinase inhibitors.

### Общие сведения, этиология

Болезнь Эрдгейма-Честера — липидный гранулематоз, полиостозный склерозирующий гистиоцитоз является редкой формой воспалительного расстройства с неизвестной этиологией, которое характеризуется инфильтрацией органов CD68<sup>+</sup>, CD1a нелангергансовыми гистиоцитами. Первые два случая этой патологии были представлены учеными Якобом Эрдгеймом и его учеником Уильямом Честером в 1930 году. В 1972 году Рональд Яффе сообщил о третьем случае и дал название — болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ). В настоящее время заболевание не классифицируется как злокачественный процесс или иммунное расстройство.

Признаки и симптомы БЭЧ обычно выявляются в возрасте от 40 до 60 лет (медиана — 53 года), хотя описываются случаи

и в педиатрической практике. Несколько чаще заболевают мужчины, приблизительно в 60 % случаев против 50 % у женщин. Самое крупное исследование данной патологии происходит из серии 53 пациентов, оцененных в больнице Пити-Салптьер, где средний возраст диагноза составлял 55 лет с диапазоном 60–80 лет. На основе этой серии БЭЧ мужское преобладание составило 73 %.

В медицинской литературе описано чуть более 750 заболевших людей по всему миру, но точная частота возникновения заболевания неизвестна, и считается, что болезнь просто не всегда диагностирована или диагностирована неверно. До постановки диагноза БЭЧ проходит значительное количество времени, и пациенты могут не получать лечения месяцы или даже годы. Это заболевание иногда ошибочно принимается за гистиоцитоз из клеток



Р. В. Орлова



Н. Ю. Антимоник



Д. С. Пасекова



О. А. Нагорная



Т. Ф. Савостьянов



Н. В. Алешина



А. С. Левина

Лангерганса, гистиоцитарную саркому с низкой пролиферацией, меланому и др. Для дифференциальной диагностики между этими заболеваниями необходима биопсия с последующими морфологическими и молекулярно-генетическими исследованиями.

### Патогенез

Развитие заболевания связано с чрезмерным образованием гистиоцитов, которые обычно функционируют для уничтожения инородных веществ и защиты организма от инфекции. В случае БЭЧ их избыточное образование приводит к воспалению, что ведет за собой фиброзную перестройку тканей и, как следствие, может привести к органной недостаточности.

Более половины людей с БЭЧ имеют специфическую мутацию в гене BRAF, что иногда расценивают как признаки меланомы. Частота мутации *BRAF* V600E при БЭЧ в настоящее время варьирует от 38 до 68% в большинстве отчетов. Ген *BRAF* кодирует информацию о синтезе белка, который является частью сигнального пути, известного как путь RAS / MAPK, который контролирует несколько важных функций в клетке. В частности, путь RAS / MAPK регулирует рост и деление (пролиферацию) клеток — процесс, с помощью которого клетки созревают для выполнения определенных функций (дифференциации), движения (миграции) и саморазрушения (апоптоза).

Соматическая мутация происходит в гистиоцитах или незрелых клетках-предшественниках, которые будут развиваться в гистиоциты. Эта мутация приводит к образованию белка BRAF, который аномально активен, что нарушает регуляцию роста и деления клеток. Нерегулируемое перепроизводство гистиоцитов приводит к их накоплению в тканях и органах тела, что приводит к признакам и симптомам БЭЧ.

Считается, что мутации и в других генах участвуют в генезе этого заболевания. Например, онкогенные мутации NRASQ61R и PIK3CA были идентифицированы у пациентов с БЭЧ, что еще раз подчеркивало

важность сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы для патогенеза этого заболевания.

Кроме того, было обнаружено, что параллельно с этими наблюдениями, поддерживающими клональную природу БЭЧ, гистиоциты при данном заболевании секретируют множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, ответственных за локальную активацию и вербовку гистиоцитов. Кроме того, анализ сывороток пациентов с БЭЧ (исследование M. Arnaudetal) выявил уникальное воспалительную цитокиновую сигнатуру, характерную для БЭЧ, которая состоит из повышенных уровней интерферона (IFN) - $\alpha$ , интерлейкина (IL)-12, моноцитарного хемотаксического белка-1 и сниженных IL-4 и IL-7. Основываясь на этих исследованиях, БЭЧ теперь можно определить как клональное расстройство, отмеченное частой гиперактивацией митоген-активированной протеинкиназы, при котором воспалительная среда играет важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Помимо этого, высокая роль IL-6, так как этот цитокин вовлечен в дифференцировку остеокластов, что в конечном итоге может приводить к остеосклерозу — одному из ведущих нарушений при БЭЧ.

### Клинические проявления

Симптомы и течение заболевания зависят от местоположения инфильтрации тканей гистиоцитами и степени вовлеченности внутренних органов, при этом тяжесть состояния у отдельных пациентов также сильно варьирует. БЭЧ может угрожать жизни такими осложнениями, как сердечная, легочная и почечная недостаточность.

**Костные проявления.** Инфильтрация гистиоцитами обычно приводит к увеличению плотности костной ткани и остеосклерозу. Несмотря на почти универсальность поражения дистальных концов берцовых костей и дистальных участков берцовых костей при БЭЧ, чуть реже могут поражаться длинные кости верхних конечностей, а в некоторых редких случаях и такие кости, как нижняя

челюсть или позвонки. Примерно у половины пациентов первоначальный симптом расстройства ассоциируется с постоянной умеренной болью в костях, обычно симметрично, в области коленных суставов и голеностопа, что является наиболее частым клиническим проявлением при болезни Эрдгейма-Честера.

### Центральная нервная система, орбитальные и нейроэндокринные проявления.

Частота участия центральной нервной системы (ЦНС) в БЭЧ варьирует от 25 до 50% и играет важную роль в прогнозе заболевания. В первую очередь поражение ЦНС является неблагоприятным фактором как с точки зрения снижения показателей выживаемости, так и неэффективности лечения. Во вторую — важной причиной функциональной инвалидизации пациента. Наиболее частые симптомы: трудности с координацией; неуверенная походка; невнятная речь; расстройства поведения и быстрое, непроизвольное движение глаз (нистагм). Аномально высокое внутричерепное давление, вызванное накоплением гистиоцитов в головном мозге, может приводить к головным болям, судорогам, когнитивным нарушениям. Поражения ЦНС могут ошибочно приниматься за первичные или метастатические опухоли, демиелинизирующее заболевание, менингиомы, гранулематозные заболевания, воспалительные процессы или лейкодиетрофии.

Экзофтальм, часто двухсторонний, возникающий из-за ретроорбитальной инфильтрации, описан приблизительно в 25% случаев. Клинически может проявляться болями или осложняться диплопией и зрительными нарушениями при компрессии глазных мышц и зрительного нерва. Такие псевдотуморальные поражения могут встречаться при болезни Грейвса, лимфомах, гранулематозе Вегенера, болезни Шегрена и гистиоцитозе из клеток Лангерганса. Помимо инфильтрации ретроорбитального пространства, встречается инфильтрация глазных мышц.

Самая распространенная эндокринопатия при БЭЧ — несахарный диабет, встречающийся у 25% пациентов. Редко патологические гистиоциты

инфильтрируют гипофиз, приводя к гиперпролактинемии, недостаточности гонадотропина или дефициту инсулиноподобного фактора роста.

**Сердечно-сосудистые проявления.** Сердечно-сосудистые поражения проявляются за счет периваскулярной инфильтрации крупных сосудов и на первом этапе часто протекают бессимптомно. Обнаруживаются случайно на КТ или МРТ, хотя и являются наиболее частой причиной смерти при БЭЧ. Наиболее распространенной патологией является образование оболочек вокруг грудной и брюшной аорты, визуализируемой при КТ. Такое поражение имеет название «покрытая аорта» и присутствует приблизительно у двух третей пациентов. Периваскулярная инфильтрация не ограничивается только аортой и идентифицируется также в других крупных сосудах, прилегающих к аорте, включая брахиоцефальный ствол, левую общую сонную артерию, левую подключичную артерию, коронарные артерии, легочный ствол, брыжеечные артерии и почечные артерии. Стеноз перечисленных артерий приводит к соответствующим патологическим процессам: церебральной ишемии из-за участия сонной артерии, инфаркту миокарда при поражении коронарных артерий, ишемии кишечника при вовлеченности брыжеечных артерий, реноваскулярной гипертензии, если речь идет о почечных артериях.

Вовлечение в процесс перикарда встречается у 40–45% пациентов, выявляется при Эхо-КГ и может проявляться фиброзными изменениями перикарда или экссудативным перикардитом, приводящим к тампонаде сердца.

Псевдоопухолевая инфильтрация миокарда правого предсердия и межпредсердной перегородки присутствует у одной трети пациентов, четко визуализируется на МРТ и при этом редко вызывает нарушение функционирования клапанов и аномалий проводимости. Жалобы пациента соответствуют общим проявлениям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы — одышка, усталость, отеки нижних конечностей, боли в сердце.

**Легочные проявления.** Вовлеченность легких часто протекает бессимптомно, но иногда проявляется такими симптомами, как кашель или одышка, что является плохим прогнозом. Симптомы при поражении легких обусловлены прогрессирующим рубцеванием и утолщением легочной ткани. Рентгенографическое вовлечение легких может присутствовать в половине случаев с участием паренхимы легкого или плевры и имеет типичную картину: проявления лимфангита, поражение висцеральной плевры и междольковых перегородок, симптом матового стекла. На обычных рентгеновских снимках иногда не видно отклонений, но КТ с высоким разрешением может их продемонстрировать. При спирометрии выявляются рестриктивные признаки и уменьшение диффузионной емкости. Полученная при бронхоскопии жидкость из бронхоальвеолярного лаважа может содержать CD68<sup>+</sup>, CD1-гистиоциты, что подтверждает диагноз.

**Поражение почек и забрюшинного пространства.** При БЭЧ распространено такое явление, как инфильтрация паранефрия, описываемое на КТ как «волосатая почка», что встречается примерно у 30% пациентов. Ретроперитонеальный фиброз может оставаться клинически бессимптомным, но также может привести к соответствующим урологическим осложнениям, таким как гидронефроз, вызванный компрессией мочеточника, который может вызвать дизурию, боль в животе и хроническую почечную недостаточность. Для устранения состояния могут потребоваться стентирование мочеточника или нефростомия. Отрезки мочеточника, которые наиболее часто поражаются фиброзом, представляют собой средний и дистальный сегменты. В отличие от идиопатического забрюшинного фиброза, тазовые мочеточники и нижняя полая вена обычно не затрагиваются, что может служить дифференциальным диагнозом двух состояний. Также сообщалось о случаях с инфильтрацией надпочечников, приводящей к их увеличению и проявлениям над-

почечниковой недостаточности. Повышение уровней креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови служит признаком нарушения почечной функции.

**Кожные проявления.** Наиболее распространенным кожным поражением БЭЧ является ксантелазма (желтоватая бляшка на веках), которая наблюдается у трети пациентов. Другими локализациями подобных кожных поражений могут быть лицо, шея, подмышечная впадина, туловище и пах. Они имеют вид желтых или красно-коричневых папул, которые сливаются в бляшки.

В некоторых случаях могут развиваться более общие симптомы, включающие потерю веса, лихорадку, мышечные и суставные боли, ночную потливость, общее чувство дискомфорта, слабости и усталости (недомогание), повышенную склонность к инфекциям.

#### Диагностика

В настоящее время в связи с малочисленностью случаев БЭЧ и отсутствием рандомизированных исследований нет доказанных общепринятых руководящих принципов для диагностики и лечения БЭЧ. Однако в рамках междисциплинарного консенсуса по клиническому ведению этого состояния на I Международном медицинском симпозиуме по БЭЧ в 2014 году, включившим обширную группу исследователей из разных стран, обладающих опытом в области патофизиологии и терапии БЭЧ, были изложены некоторые рекомендации по диагностике и лечению [4].

**Биопсия.** Выбор места биопсии и гистопатологическое подтверждение БЭЧ являются сложной задачей. Биопсия кожных поражений, таких как ксантелазма, является наименее инвазивной процедурой и часто дает подходящую для исследования ткань. Независимо от места биопсии следует предпринять усилия для получения нескольких образцов. Если для исследования берется костная ткань, то образцы должны быть декальцифицированы, но это делает материал непригодным

для генетического анализа. В связи с этим критическое значение имеют получение достаточного количества материала и сохранение образцов без декальцификации для генетического исследования. Существуют классические гистопатологические признаки для патоморфологической диагностики БЭЧ: инфильтрация типичными пенистыми или нагруженными липидами гистиоцитами в сочетании с фиброзом. Часто в гистологических препаратах присутствуют гигантские клетки Тутона. Однако следует отметить, что ткань часто не демонстрирует классический вариант и встречается неспецифическое воспаление с фиброзом или даже фиброз в одиночку со скудными гистиоцитами.

При иммуногистохимическом (ИНС) окрашивании гистиоциты являются положительными для CD68, CD163 и фактора XIIIa и отрицательными для CD1a и Langerin (CD207). Высокая экспрессия S100 наблюдается редко. Это отличает БЭЧ от гистиоцитоза Лангерганса, где клетки всегда положительны по экспрессии CD1a, S100 и Langerina. Гистиоциты БЭЧ являются морфологически и иммуногистохимически идентичными гипероксинуклеотидам ювенильной ксантогранулемы (JXG), и было высказано предположение, что БЭЧ является вариантом JXG.

Учитывая потенциальные терапевтические мишени в виде мутаций BRAF V600E, важно точное определение мутации. Высокое вариабельное содержание гистиоцитов, присутствующее во многих образцах биопсии БЭЧ, влияет на результаты мутационного тестирования BRAF. По этим причинам настоятельно рекомендуется подтвердить отрицательное тестирование BRAF V600E при БЭЧ с использованием более одного метода генотипирования и (или) генотипирования из более чем одного анатомического очага.

В дополнение к морфологической диагностике важно рентгенографическое обнаружение симметричного диафизарного и метафизарного остеосклероза в костях нижних конечностей, что лучше всего визуализируется путем остеосцинтиграфии

и менее чувствительно к позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Костные поражения могут быть визуализированы на компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), но часто пропускаются.

Другие рекомендуемые инструментальные исследования для диагностики БЭЧ: КТ органов грудной клетки (изменения паренхимы легких, изменения вокруг аорты), видеобронхоскопия, КТ органов брюшной полости (фиброз забрюшинного пространства), МРТ головного мозга, ЭКГ (укорочение сегмента PR, синоаурикулярная блокада, синусовая брадикардия, изменения S-T и незначительный подъем ST), Эхо-КГ, клинический и биохимический анализы крови (С-реактивный белок), оценка неврологического статуса (тесты на координацию, походку, мышечную силу и т. д.)

#### **Дифференциальный диагноз**

Самое схожее с БЭЧ заболевание — это гистиоцитоз X, также известное как гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH), представляет собой группу заболеваний, характеризующихся также чрезмерным продуцированием и накоплением гистиоцитов в различных тканях и органах. При этом состоянии задействованы клетки Лангерганса, лимфоциты и другие типы клеток иммунной системы (например, моноциты, эозинофилы). Связанные симптомы и находки могут варьировать от случая к случаю в зависимости от затронутых тканей и органов и степени их вовлеченности. LCH чаще всего проявляется в детстве, в то время как БЭЧ в первую очередь затрагивает взрослых. Кроме того, изменения костей при LCH обычно характеризуются остеолизом и включают осевой скелет (например, череп и позвонки), при БЭЧ поражение костей ассоциируется с симметричным уплотнением (остеосклерозом) и утолщением определенных областей длинных костей. При этом могут отсутствовать симптомы, связанные с болью и припухлостью, а могут развиваться патологические переломы со сдавлением, например спин-

ного мозга. В некоторых случаях также могут быть затронуты другие ткани и органы, включая кожу, легкие. У некоторых людей LCH может быть связан с вовлечением гипофиза, что приводит к несахарному диабету. Эта форма LCH известна как болезнь Рука-Шуллера-Христиана. Некоторые изменения в тканях и симптомы при LCH могут напоминать те, которые связаны с БЭЧ, в результате чего некоторые полагают, что последний может представлять собой форму LCH. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что БЭЧ является самостоятельной нозологической единицей.

Описаны случаи пациентов одновременно с гистиоцитозом Лангерганса и БЭЧ. Некоторые исследователи предположили, что наличие пациентов с обоими заболеваниями связано с неизвестной аномалией или дисфункцией клетки — предшественника CD34<sup>+</sup>.

#### **Лечение**

Ввиду того что БЭЧ встречается крайне редко, было проведено всего несколько небольших клинических исследований. Рекомендовано наблюдение за пациентами с бессимптомным течением заболевания. Лечение назначается только при клинических проявлениях. Учитывая недостаточное количество проспективных исследований и ограниченные данные об эффективных методах лечения, приоритетным для всех пациентов является включение в клинические исследовательские протоколы I–III фаз испытаний. В настоящее время рекомендуется, чтобы лечение продолжалось бесконечно, если оно удовлетворительно переносится пациентом. Однако попытка прекращения лечения при минимальной или стабильной болезни в течение длительного периода времени может быть целесообразной в каждом индивидуальном случае.

Интересна терапевтическая история БЭЧ. Первоначально были неудачные попытки использования различных химиотерапевтических схем, включающих винкаалкалоиды, антрациклины, циклофосфа-

мид и высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Однако после единичного сообщения об успешном лечении другого гистиоцитоза с применением IFN- $\alpha$  этот цитокин впервые был использован и при БЭЧ. Впоследствии, начиная с первого отчета об эффективности интерферона в 2005 году, IFN- $\alpha$  стал препаратом первой линии в лечении симптомного БЭЧ.

В настоящее время IFN- $\alpha$  и пегилированный IFN- $\alpha$  являются терапевтическим методом с наибольшим количеством подтверждающих доказательств эффективности. Французские исследователи Arnaud с соавт. проанализировали когорту из 53 пациентов (39 мужчин и 14 женщин) с морфологически верифицированным диагнозом БЭЧ, которые наблюдались в с ноября 1981-го по ноябрь 2010 года в больнице Pitié-Salpêtrière (Париж, Франция) и центре Hôpitalier Universitaire de Nant (Нант, Франция). Сорок шесть пациентов (87%) получали интерферон- $\alpha$  и (или) пегилированный интерферон- $\alpha$ , а семь не получали лечение интерферонами, так как эти пациенты имели противопоказание к препарату или лечащий врач пациента не рассматривал такой терапевтический вариант, учитывая отсутствие на тот момент демонстрации эффективности интерферонов при этой патологии.

Многофакторный анализ выживаемости с использованием модели Кокса показал, что участие центральной нервной системы было независимым предиктором смерти (OR = 2,51; 95% ДИ: 1,28–5,52; P = 0,006) в этой когорте. Напротив, лечение интерфероном- $\alpha$  идентифицировалось как независимый предиктор выживаемости (OR = 0,32; 95% ДИ: 0,14–0,70; P = 0,006).

Вовлечение в процесс скелета присутствовало у 51 (96%), сердечно-сосудистой системы — у 77%, забрюшинной инфильтрации — у 68%, участие ЦНС — у 51%, поражение легких — у 43% пациентов.

Сорок шесть пациентов (87%) получали интерферон- $\alpha$  и (или) пегилированный интерферон- $\alpha$  с меди-

аной продолжительности ответа 18,8 месяца (диапазон 0,4–182,2 месяца). Максимальные дозы интерферона- $\alpha$ , достигнутые у этих пациентов: 3 млн международных единиц (MIU) (n = 10), 4,5 MIU (n = 1), 6 MIU (n = 2) или 9 MIU (n = 14) три раза в неделю или пегилированный интерферон- $\alpha$  135 мкг (n = 5), 180 мкг (n = 13), 200 мкг (n = 1) раз в неделю.

Таким образом 16 из 46 пациентов (35%) получали обычные дозы интерферона- $\alpha$  (менее 6 MIU три раза в неделю) или пегилированного интерферона- $\alpha$  (менее 180 мкг в неделю) и 30 пациентов (65%) получали высокие дозы. Показанием для увеличения дозы было прогрессирующее заболевание, несмотря на регулярные терапевтические дозы интерферона- $\alpha$  и (или) тяжелое течение заболевания с вовлечением сердечно-сосудистой системы или ЦНС.

Медиана наблюдения от начала заболевания составила 55,9 месяца (14,4–197,6 месяца). Четырнадцать пациентов (26%) умерли в течение 2 лет. Причинами смерти были поражение ЦНС (n = 5; из них два пациента с фатальной церебральной гипертензией в результате быстрого прогрессирующего поражения головного мозга, два с медленно прогрессирующим вовлечением ЦНС, один с внутримозговым кровоизлиянием), инфаркт миокарда (n = 2), кровотечение ЖКТ (n = 1), инфекция в дыхательных путях при механической вентиляции в послеоперационном периоде после замены митрального клапана, осложненной тампонадой (n = 1), мультисистемный тяжелый вариант БЭЧ с сердечно-сосудистым поражением и раком толстой кишки (n = 1), нарушение обмена веществ после неудачного удаления стента из мочеочника (n = 1), внезапная смерть с тяжелой вовлеченностью сосудов (n = 1), полиорганная недостаточность (n = 1), расслоение аорты (n = 1), злокачественная гиперкальциемия (n = 1). В целом показатели 1- и 5-летней выживаемости составили 96 и 68% соответственно.

Сравнение кривых выживаемости выявило незначительную разницу в выживаемости (P = 0,10) между па-

циентами с вовлечением ЦНС и без него, однако многофакторный анализ выживаемости с использованием модели Кокса, скорректированный на возраст при компиляции, показал, что участие ЦНС было единственным независимым клиническим предиктором смертельного исхода в этой когорте (отношение рисков [OR] = 2,43; 95% ДИ: 1,33–4,94; P = 0,004).

Кроме того, в результате анализа выявлено увеличение показателей выживаемости у пациентов, которые получали интерферон- $\alpha$  и (или) пегилированный интерферон- $\alpha$ , по сравнению с пациентами, не получавшими подобное лечение. Интересно, что пациенты, получавшие обычные дозы интерферона, имели такую же выживаемость, как и те, кто получали высокие (P = 0,68).

Чтобы дополнительно решить, будет ли лечение интерфероном- $\alpha$  независимым предиктором выживаемости среди пациентов с БЭЧ, исследователи построили многомерную модель выживаемости Кокса, включая участие ЦНС и использование лечения интерфероном- $\alpha$ . В этой модели участие ЦНС оставалось независимым предиктором смертельного исхода (OR = 2,51; 95% ДИ: 1,28–5,52; P = 0,006). Кроме того, лечение интерфероном- $\alpha$  было идентифицировано как основной независимый предиктор выживаемости среди пациентов (OR = 0,32; 95% ДИ: 0,14–0,70; P = 0,006), тогда как ни использование кортикостероидов (P = 0,40), ни любого иммунодепрессанта (P = 0,13) не было значительным вкладом в показатели выживаемости изучаемой группы больных.

IFN- $\alpha$  и PEG-IFN- $\alpha$  имеют несколько потенциальных побочных явлений, включая общие (лихорадка, усталость, гриппоподобные симптомы, миалгии и артралгии), нейропсихиатрические и желудочно-кишечные симптомы, алопецию и зуд, трансаминалит и миелосупрессию. Побочные эффекты существенно не различались в зависимости от уровня дозы IFN- $\alpha$  в вышеупомянутой серии пациентов, хотя, как считается, PEG-IFN- $\alpha$  лучше переносится.

Кроме того, значение цитокиноterapiи показано Arnaud с соавт. (отделение внутренней медицины, больница Pitié-Salpêtrière, Париж, Франция) в другом исследовании, где были проанализированы 23 цитокина в образцах сывороток крови, полученных из большой одноцентровой когорты у 37 пациентов (27 мужчин и 10 женщин, средний возраст — 61 год [диапазон 21–80 лет]) с БЭЧ с января 2001-го по июнь 2010 года.

Уровни IL-6, IL-12, интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) были значительно выше у пациентов без лечения, чем у контрольных, тогда как индуцибельный белок интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-10, IL-12, MCP-1 и IL-1-рецептора были значительно увеличены у пациентов, получавших ИФН- $\alpha$ .

В общей сложности 4 из 23 проанализированных цитокинов имели значительно более высокий уровень среди пациентов, не получавших лечение: IL-6 продемонстрировал 16-кратное увеличение ( $P = 0,0002$ ), IFN- $\alpha$  — в 5,3 раза ( $P < 0,0001$ ), IL-12 — в 2,3 раза ( $P < 0,0001$ ) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) — в 2,0 раза ( $P < 0,0001$ ). Напротив, IL-7 и IL-4 соответственно отображали 130- и 3,5-кратное увеличение контролей по сравнению с пациентами.

Из 23 цитокинов шесть показали значительно более высокие уровни среди пациентов, получавших IFN- $\alpha$ : IFN- $\alpha$  демонстрировал увеличение в 11,5 раза ( $P < 0,0001$ ), IFN- $\gamma$ -индуцируемый протеин-10 (IP-10) и 3,6 раза ( $P < 0,0001$ ), IL-12 — в 2,5 раза ( $P < 0,0001$ ), MCP-1 — в 2,2 раза ( $P < 0,0001$ ), IL-1RA — в 2,1 раза ( $P < 0,0001$ ), а IL-13 — в 1,7 раза ( $P < 0,0001$ ). И наоборот, IL-7, IL-4 и макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) соответственно продемонстрировали 130-кратное увеличение ( $P < 0,0001$ ), увеличение в 3,5 раза ( $P < 0,0001$ ) и 1,4-кратное увеличение ( $P = 0,0009$ ) в контроле по сравнению с пациентами, получавшими IFN- $\alpha$ .

Эти данные представляют на сегодняшний день самые крупные сведения по иммунологической оценке пациентов с БЭЧ.

Также было показано, что провоспалительные цитокины, индуцированные Th-1-ответами, такими как IL-1, TNF- $\alpha$  и IL-6, сильно экспрессируются в очагах повреждения БЭЧ. В крови пациентов с БЭЧ, получавших IFN- $\alpha$ , были обнаружены значительно повышенные уровни IL-1RA. Более того, было обнаружено значительное увеличение IL-6 у пациентов без лечения, но не у пациентов, получавших ИФН- $\alpha$ . В целом эти данные показывают, что пути IL-1, IL-1RA и IL-6 играют ключевую роль при БЭЧ. Интересно отметить, что также обнаружено значительное увеличение уровней сыворотки IFN- $\alpha$  у пациентов, не получавших лечение, по сравнению с контрольными. Как это ни парадоксально, повышенные уровни IFN- $\alpha$  были зарегистрированы при нескольких других заболеваниях, и IFN- $\alpha$  был признан эффективным для лечения некоторых из них, включая хронический вирусный гепатит С и меланому кожи. Аналогичным образом были обнаружены повышенные уровни IFN- $\alpha$  у пациентов, не получавших лечение, и было показано, что лечение рекомбинантным IFN- $\alpha$  может быть оптимальным терапевтическим вариантом при БЭЧ.

В связи с вышеперечисленным после идентификации сложной хемокино-цитокиновой сети, организующей рекрутирование гистиоцитов в очаги БЭЧ, стали использоваться с положительными результатами и другие различные биологические агенты.

В частности, для небольшого числа пациентов были испытаны лекарственные средства, блокирующие IL-1 и фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  с положительными результатами. Была предпринята попытка лечения иммунодепрессантом, рекомбинантным рецепторным антагонистом IL-1R Анакинрой (1–2 мг/кг в день подкожно). Лечение было хорошо переносимым и особенно эффективным для купирования болевого синдрома в костях и общих симптомов. Поражение сердца успешно лечилось Анакинрой у одного пациента. Общие побочные эффекты применения этого иммунодепрессанта

включают реакции в месте инъекции, головную боль, артралгии и назофарингит. В настоящее время Анакинра не используется в качестве средства первой линии терапии, но является вполне разумным методом для многих пациентов без поражения ЦНС и с выраженными костными или конституциональными симптомами (класс D1).

Дополнительные агенты против цитокинов были исследованы при БЭЧ, включая инфликсимаб и тоцилизумаб. У четырех пациентов с сердечной недостаточностью, резистентной к ИФН- $\alpha$ , наблюдалось клиническое улучшение и снижение уровней циркулирующего цитокина при лечении инфликсимабом, антителом против фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Учитывая небольшой опыт использования препарата у этой категории больных, необходимо дополнительное изучение данного вида терапии. В настоящее время проводится клиническое испытание фазы II тоцилизумаба, гуманизованного моноклонального антитела против рецептора IL-6 (NCT01727206).

Клинический опыт применения BRAF-ингибитора вемурафениба при терапии БЭЧ быстро растет как в проспективных клинических испытаниях (NCT01524978), так и в ретроспективном исследовании, проводимом в Hôpital Pitié-Salpêtrière, так и в использовании off-label. Ответы, представленные в BRAF-мутированном варианте БЭЧ на вемурафениб, предполагают, что лечение ингибитором BRAF в клиническом исследовании должно проводиться для всех пациентов с БЭЧ, требующих терапию и имеющих BRAF V600E-мутацию, положительные опухоли. Побочные эффекты препарата включают усталость, артралгии, головную боль и множественные кожные осложнения, включая развитие плоскоклеточных карцином. Критические вопросы, такие как оптимальная продолжительность терапии, последствия отмены препарата и возможные долгосрочные эффекты вемурафениба, в настоящее время неизвестны и являются важными причинами применения



Рисунок 1. Множественные образования на коже спины, верхних конечностей, передней грудной клетки, шеи (перед началом лечения).

препарата в контексте клинического испытания. Управление по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) одобрило вемурафениб для БЭЧ с мутацией BRAF V600 в 2017 году. Утверждение было основано на данных II фазы клинического исследования VE-BASKET. Конечные результаты для 22 человек с БЭЧ показали лучший показатель общего ответа, равный 54,5%. Клинически значимыми побочными эффектами третьей степени или выше (10% и более) были новые злокачественные заболевания кожи, гипертензия, сыпь и боль в суставах. Наиболее частыми побочными эффектами (более 50%) были боль в суставах, сыпь, выпадение волос, усталость, нарушение сердечного ритма.

В некоторых сообщениях другой ингибитор тирозинкиназ при КИТ — положительной мутации, иматиниб, также был успешно использован в гистиоцитарных расстройствах при БЭЧ, несмотря на то, что не было выявлено мутаций в КИТ, ABL или PDGFR. Назначение, по всей видимости, основывалось на предположении, что некоторые гистиоцитарные поражения при БЭЧ и родственные расстройства могут иметь избыточную экспрессию PDGFR- $\beta$ . Результаты у семи пациентов, получавших иматиниб, не дают никаких точных значений, хотя такое лечение мо-

жет рассматриваться как разумная терапевтическая стратегия при выявлении КИТ — положительной мутации, когда лечение первой линии неэффективно.

В настоящее время проводится проспективное клиническое исследование комбинированного лечения m-TOR-ингибитором сиролимусом в комбинации преднизолоном (ACTRN 12613001321730).

Сообщалось о единичном использовании радиотерапии при БЭЧ, хотя она не давала ответа или в лучшем случае краткосрочной стабилизации с прогрессированием заболевания в течение месяцев. Роль хирургического вмешательства при БЭЧ ограничена в связи с системностью поражения.

#### Наблюдение

ФДГ-ПЭТ следует проводить каждые 3–6 месяцев для всех пациентов после начала лечения, а интервал между сканами может быть увеличен после стабилизации заболевания. Орган-специфическое изображение пораженных органов должно выполняться каждые 3 месяца начиная с начала лечения, каждые 6 месяцев после достижения стабилизации заболевания или ранее, если указано на изменение клинического статуса или лабораторных значений, таких как снижение функция почек. Не существует конкретных биомаркеров заболеваемости, но С-реактивный

белок повышается в 80% случаев на момент постановки диагноза, и его уровень может быть полезен при контроле лечения.

#### Клинический случай

*Пациентка Л.*, 1959 года рождения, отметила появление множественных образований на коже туловища и конечностей в 2016 году. В июле 2017 года была госпитализирована в срочном порядке в городской стационар в связи с отеком гортани после проведения лечебной ингаляции по поводу появившегося кашля.

При обследовании на КТ органов грудной клетки и брюшной полости были выявлены множественные образования (вторичного характера) обоих легких с признаками прорастания левого нижнедолевого и правого S10-сегментарного и субсегментарного бронхов. Признаки канцероматоза плевры правого легкого. Гидроперикард. Множественные очаги остеосклеротического характера в телах Th2, -5, L1 позвонков, теле и рукоятке грудины. Асцит.

Пациентка была направлена на консультацию в специализированный онкологический стационар.

При обращении жалобы на слабость, снижение веса на 10% от исходного, множественные высыпания на коже, боли в суставах.

При осмотре: астенического телосложения, кожные покровы блед-

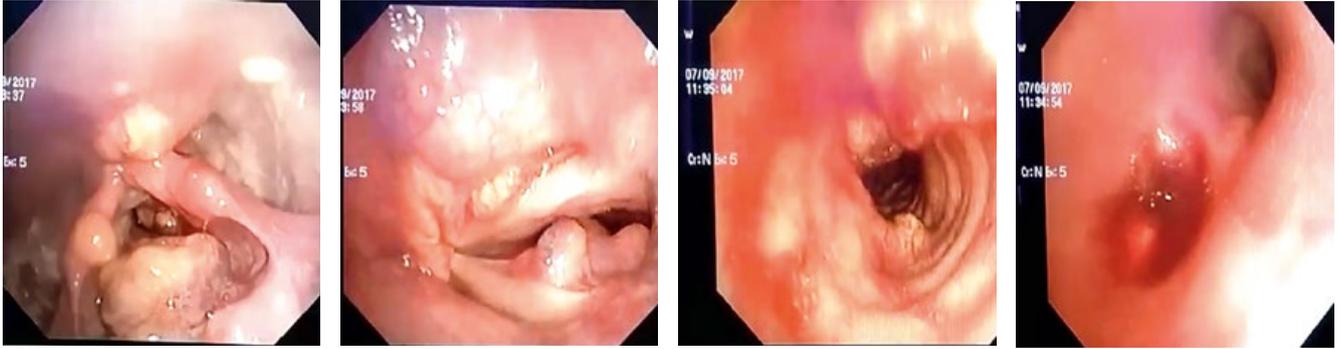


Рисунок 2. Трахеобронхоскопия (БС 1–4): множественные образования от 0,3 до 0,8 см (перед началом лечения).

ные, на коже спины многочисленные плотноэластической консистенции на широком основании узлы телесного цвета диаметром до 1 см (рис. 1). В области верхних конечностей и в аксиллярной области слева — множественные подкожные узлы диаметром до 1 см. Отеки в области коленных суставов. Произведена биопсия новообразований кожи и ротоглотки.

Гистологическое исследование: фрагменты опухоли, состоящей из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами с выраженными ядрышками. Большое количество макрофагов, гигантских многоядерных клеток.

Гистологическое исследование (второе мнение): в материале кожи и слизистой ротоглотки опухоль представлена крупными кластерами гистиоцитоподобных мультинукле-

арных клеток, признаки неспецифического воспаления с фиброзом.

Иммуногистохимическое исследование: AE 1/3-, S100+ в отдельных клетках, CD68+ диффузно, Lysozyme+, Ki — 67—22%.

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип исключают карциному, меланому. Учитывая системное поражение, морфологию и данные иммунофенотипирования, следует думать о группе гистиоцитарных и дендритно-клеточных опухолей.

Трахеобронхоскопия: множественные образования гортанной поверхности надгортанника, левой ЧНС, правой ИГС, передней комиссуры, подскладочного пространства, верхней и средней трети трахеи размерами от 0,3 до 0,8 см, устья промежуточного бронха справа и устья бронхов базальной пирамиды слева (рис. 2).

Молекулярно-генетическое тестирование: мутации в гене BRAF, C-kit не обнаружено.

ПЭТ-КТ: признаки многочисленных метаболически активных образований кожи, мягких тканей, костей, легких, перикарда, плевры справа, внутригрудных лимфоузлов, брюшины (вторичного метастатического характера). Гидроперикард, асцит.

Учитывая гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования, системность поражения, поставлен диагноз «полиостозный склерозирующий гистиоцитоз — болезнь Эрдгейма-Честера (BRAF-мутация, C-kit-мутация не обнаружены)».

В качестве первой линии назначен IFN-α в дозе 3 млн ЕД три раза в неделю с эскалацией дозы до 6 млн ЕД три раза в неделю, а затем 6 млн ЕД три раза в неделю. Осложне-

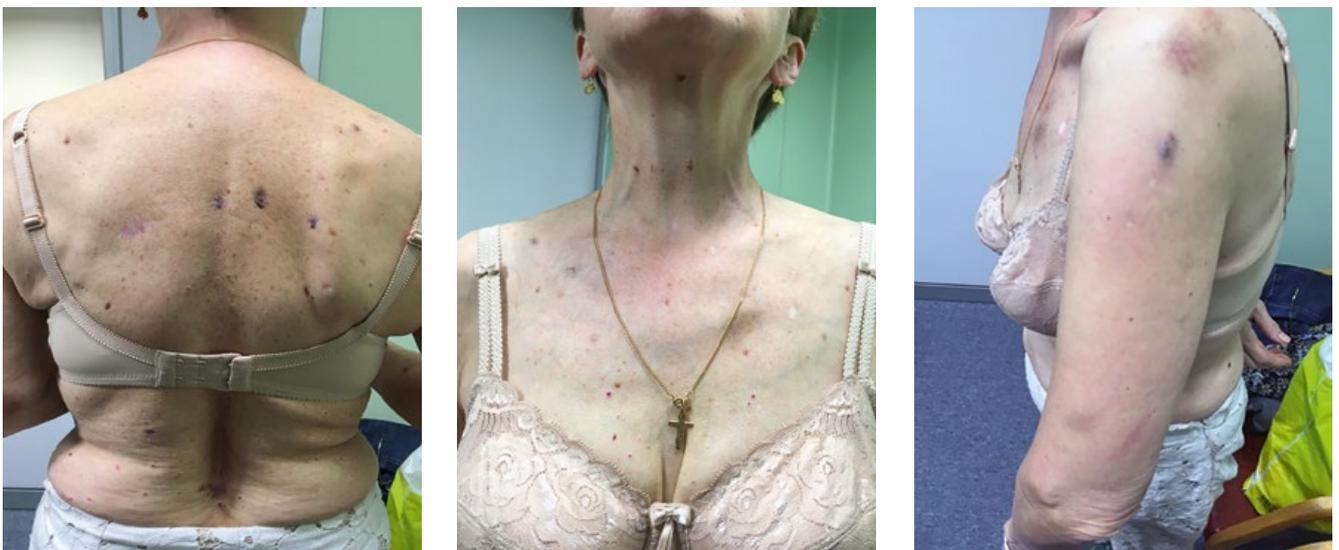


Рисунок 3. Частичный регресс множественных образований на коже спины, верхних конечностей, передней грудной клетки, шеи (после 6 месяцев лечения).



Рисунок 4. Трахеобронхоскопия (БС 1–4): единичные образования от 0,2 до 0,5 см (через 6 месяцев лечения).

ния: астенический синдром, лихорадка, снижение массы тела. При оценке эффекта через 6 недель использования IFN- $\alpha$  — прогрессирование процесса с увеличением кожных проявлений.

Учитывая данные литературы по успешному использованию таргетных (BRAF, C-kit) ингибиторов тирозинкиназ (вемурафениб, иматиниб) при БЭЧ, пациентке рекомендована вторая линия терапии с использованием мультикиназного ингибитора Сунитиниб (50 мг) внутрь ежедневно. Информированное согласие больной для использования препарата было получено.

При оценке эффекта через 3 месяца (осмотр, КТ, ФБС) — стабилизация процесса. Побочных эффектов не отмечено. Лечение было продолжено. При оценке эффекта через 6 месяцев приема — частичный регресс (осмотр, рис. 3; КТ органов грудной клетки и брюшной полости, ПЭТ-КТ, ФБС, рис. 4).

Побочных эффектов не отмечено. Период наблюдения за больной — 23 месяца. Последняя оценка эффекта: продолжается частичный регресс. Побочных эффектов лечения не отмечено.

Таким образом, в нашей клинической практике было распознано редко встречающееся заболевание с системным поражением в области гортани, трахеи, бронхов, кожи, костей, легких, перикарда, плевры, внутригрудных лимфоузлов, брюшины, и проведена дифференциальная диагностика со злокачественной опухолью кожи (меланома), бронхов.

Несмотря на клинические и рентгенологические признаки злокачественной опухоли, неопухолевая природа заболевания доказана морфологическими методами диагностики. Использование мультикиназного ингибитора Сунитиниб привело к положительному клиническому эффекту при удовлетворительной переносимости.

#### Выводы

БЭЧ — это редкое системное расстройство, требующее многодисциплинарного сотрудничества в диагностике и лечении. Недавние исследования достигли прогресса в переопределении патогенеза этого заболевания и создании молекулярной и иммунологической ориентации в плане лечения. Для постановки диагноза требуется биопсия, демонстрирующая характерные гистопатологические особенности в дополнение к клинко-радиологическим особенностям. Кроме того, мутационный анализ, устанавливающий мутационный статус BRAF и c-kit, имеет решающее значение для всех пациентов с БЭЧ, так как это может повлиять на терапию. Лечение рекомендуется всем пациентам, за исключением больных с минимальными клиническими проявлениями болезни или их отсутствием. В настоящее время продолжающиеся проспективные клинические исследования имеют важное значение для содействия терапевтическому прогрессу в лечении БЭЧ. Однако редкое выявление этого заболевания является значительным препятствием в попытках медицин-

ской науки детально изучить данное состояние. Широкие и сложные проявления БЭЧ в сочетании с его низкой выявляемостью могут неизбежно привести к ошибочному диагнозу. Врачи в основном полагаются на ретроспективные данные, описывающие клиническое течение болезни, опубликованные в предыдущих докладах и обзорах литературы.

#### Список литературы

1. Arnaud L., Hervier B., Néel A. et al. / CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients / *Blood*, 2011, 117: 2778–2782.
2. Arnaud L., Gorochov G., Charlotte F. et al. / Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients / *Blood*, 2011, 117: 2783–2790.
3. Campochiaro C., Tomelleri A., Cavalli G. et al. / Erdheim-Chester disease / *European Journal of Internal Medicine* 26 (2015), 223–229.
4. Diamond E., Dagna L., Hyman D. et al. / Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease / *Blood*, 2014 Jul 24; 124 (4): 483–492.
5. Diamond E., Subbiah V., Lockhart A. et al. / Vemurafenib for BRAF V600 — Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study / *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1; 4 (3): 384–388.
6. Mazor R., Manevich-Mazor M., Shoenfeld Y. et al. / Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature / *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018, 38: 137.
7. Munoz J., Janku F., Cohen P. et al. / Erdheim-Chester Disease: Characteristics and Management / *Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc.* 2014; 1–12.
8. Shamburek RD, Brewer HB Jr, Gochuico BR / Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease / *Am J Med Sci.* 2001 Jan; 321 (1): 66–75.

**Для цитирования.** Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Пасекова Д.С., Нагорная О.А., Савостьянов Т.Ф., Алешина Н.В., Левина А.С. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдгейма-Честера // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 9–17.