

УДК 616-006.44-053.2:616-097

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ

Рустамова Хилола Мирзакаримовна – к.м.н., доцент, заведующий отделом клинической ординатуры и докторантуры Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Узбекистан

Собиржонов Ислом Икром угли – докторант Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Узбекистан

Кахарова Камола Абдурашидовна – докторант, Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.

Хамроев Хушид Жасур угли – заведующий лабораторией Cito lab, Ташкент, Узбекистан.

Хамроева Нилуфар Шерзод кизи – клинический ординатор Международного академического хаба по детскому раку, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Лангергансоклочный гистиоцитоз у детей представляет собой редкое заболевание с недостаточно изученными механизмами иммунопатогенеза.

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка иммунологических показателей и цитокинового профиля у пациентов с данной патологией. В исследование были включены 15 детей с верифицированным диагнозом, обследованных до начала терапии и после индукционного лечения. Проводился анализ провоспалительных цитокинов, субпопуляций лимфоцитов и показателей гуморального иммунитета с использованием стандартных лабораторных методов.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации иммуновоспалительных процессов, особенно при мультисистемных формах заболевания с поражением органов риска. Выявлено значительное повышение уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а также дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета. После проведения терапии отмечалась достоверная нормализация большинства исследуемых показателей, что отражает снижение активности патологического процесса. Установлена прямая зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов и тяжестью клинического течения.

Таким образом, изменения иммунологического статуса при лангергансоклочном гистиоцитозе имеют диагностическое и прогностическое значение. Оценка цитокинового профиля и иммунных параметров может использоваться для мониторинга эффективности терапии и стратификации пациентов по степени риска.

Ключевые слова: Лангергансоклочный гистиоцитоз, дети, цитокины, иммунологический профиль.

Annotatsiya. Bolalarda Langergans hujayrali gistiositoz kam uchraydigan kasallik bo'lib, uning immunopatogenez mexanizmlari to'liq o'rganilmagan. Ushbu tadqiqotning maqsadi mazkur kasallikka chalingan bolalarda immunologik ko'rsatkichlar va sitokin profilini kompleks baholashdan iborat edi. Tadqiqotga tashxis tasdiqlangan 15 nafar bola kiritildi, ular davolash boshlanishidan oldin va induksion terapiyadan keyin tekshirildi. Proinflamator sitokinlar, limfotsitlar subpopulyatsiyalari hamda gumoral immunitet ko'rsatkichlari standart laborator usullar yordamida o'rganildi.

Natijalar, ayniqsa xavf organlari zararlangan multisistem shakllarda, immun-yallig'lanish jarayonlarining yaqqol faollashganini ko'rsatdi. IL-1 β , IL-6 va TNF- α darajalarining

sezilarli oshishi, shuningdek hujayraviy va gumoral immunitet muvozanatining buzilishi aniqlandi. Davolashdan so'ng ko'rsatkichlarning aksariyatida ishonchli normallashuv kuzatildi, bu kasallik faolligining pasayganini aks ettiradi. Proinflamator sitokinlar darajasi va kasallik og'irligi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi.

Shunday qilib, Langergans hujayrali gistiositozda immunologik o'zgarishlar muhim diagnostik va prognostik ahamiyatga ega. Sitokin profili va immun ko'rsatkichlarni baholash davolash samaradorligini monitoring qilish hamda bemorlarni xavf darajasiga ko'ra stratifikatsiya qilishda qo'llanishi mumkin.

Kalit so'zlar: Langerhans hujayrali gistiositoz, bolalar, sitokinlar, immunologik profil.

Abstract. Langerhans cell histiocytosis in children is a rare disease with incompletely understood mechanisms of immunopathogenesis.

The aim of this study was to comprehensively evaluate immunological parameters and cytokine profile in pediatric patients with this condition. The study included 15 children with a confirmed diagnosis, examined before initiation of therapy and after induction treatment. Analysis of proinflammatory cytokines, lymphocyte subpopulations, and humoral immunity parameters was performed using standard laboratory methods.

The results demonstrated pronounced activation of immune-inflammatory processes, especially in multisystem forms of the disease with risk organ involvement. Significant elevations of IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels were observed, along with imbalance in cellular and humoral immunity. Following therapy, a significant normalization of most studied parameters was noted, reflecting a decrease in disease activity. A direct correlation between proinflammatory cytokine levels and disease severity was established.

Thus, immunological alterations in Langerhans cell histiocytosis have important diagnostic and prognostic value. Assessment of cytokine profile and immune parameters may be useful for monitoring treatment efficacy and risk stratification in patients.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, children, cytokines, immunological profile.

Введение. Лангергансоклочный гистиоцитоз (ЛКГ) относится к редким заболеваниям, при которых наблюдается патологическая пролиферация клеток Лангерганса с вовлечением различных органов и систем. Несмотря на накопленные данные о молекулярных механизмах, вопросы иммунопатогенеза у детей остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего анализа.

В клинической практике течение ЛКГ у детей характеризуется значительной вариабельностью, что затрудняет раннюю оценку риска и выбор оптимальной тактики лечения. В связи с этим актуальным остается поиск биологических маркеров, отражающих активность заболевания и особенности иммунного ответа. Особое внимание уделяется исследованию цитокинового профиля и иммунологических параметров, которые могут быть связаны с выраженностью воспалительного процесса и клиническим течением заболевания [2,4].

В настоящее время диагностика и лечение лангергансоклочного гистиоцитоза (ЛКГ), а также прогноз течения заболевания у детей остаётся вариабельным и во многом непредсказуемым. На практике это затрудняет раннюю стратификацию пациентов по риску и выбор оптимальной тактики наблюдения и терапии [3].

Учитывая редкость заболевания и ограниченное количество исследований, посвящённых иммунологическим особенностям ЛКГ у детей, получение собственных клиничко-иммунологических данных имеет практическую и научную значимость. Результаты настоящего исследования могут способствовать расширению представлений о роли иммунной системы в патогенезе лангергансоклочного гистиоцитоза и послужить основой для дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования. Оценка лабораторных параметров иммунной системы у детей с лангергансоклеточным гистиоцитозом (ЛКГ).

Материалы и методы исследования. В исследование включены 15 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с подтвержденным диагнозом ЛКГ, находившихся под наблюдением в специализированном медицинском центре. Диагноз устанавливался на основании совокупности клинических, морфологических и иммуногистохимических данных [5].

Обследование проводилось в два этапа: до начала терапии и после завершения индукционного курса лечения (12 неделя). Лечение осуществлялось в соответствии с протоколом LCN III и включало применение преднизолона, винбластина, а также сопроводительной терапии. Иммунологическое обследование включало анализ цитокинового статуса, оценку субпопуляций лимфоцитов и показателей гуморального иммунитета. Концентрации цитокинов определялись методом иммуноферментного анализа. Полученные результаты сопоставлялись с данными контрольной группы, что дало возможность оценить особенности иммунного ответа при различных клинических формах заболевания. Забор венозной крови осуществлялся натощак, после чего образцы центрифугировали для получения сыворотки, которая хранилась при температуре -70°C до момента анализа. Определение уровней цитокинов проводился методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора R&D Systems (США) согласно протоколам производителя [15]. Полученные результаты выражались в пг/мл и сравнивались с референсными значениями контрольной группы, что позволило выявить особенности цитокинового профиля, ассоциированные с активностью заболевания и степенью иммунного дисбаланса при ЛКГ. Контрольная группа пациентов была представлена 17 детьми, с признаками острой респираторной вирусной инфекции на момент обследования.

Исследование состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у детей с ЛКГ включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам (CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , $\text{CD16}^+/\text{CD56}^+$, CD19^+) методом проточной цитофлуориметрии. Одновременно оценивали показатели гуморального иммунитета, включая концентрации иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG, а также уровень циркулирующих иммунных комплексов. Полученные иммунологические параметры вносились в индивидуальную карту иммунологического исследования и анализировались в динамике, с сопоставлением данными контрольной группы, что позволило выявить характерные иммунологические нарушения и оценить степень иммунного дисбаланса при ЛКГ. Был проведен анализ основных параметров иммунограммы инициального, а также после постиндукционного лечения – на 12 неделе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Количественные показатели представлены в виде средних значений (m). Для оценки различий между показателями до и после лечения использовались параметры сравнительного анализа.

Сравнение количественных показателей между независимыми группами проводилось с применением критерия Стьюдента (t -тест). В случаях отклонения распределения данных от нормального применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа динамики показателей до и после лечения в одной и той же группе использовался парный t -критерий Стьюдента.

Корреляционный анализ проводился для оценки взаимосвязи между уровнями провоспалительных цитокинов, показателями клеточного и гуморального иммунитета.

Для этого рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона (r) — для линейной зависимости и Спирмена (ρ) — для монотонной зависимости.

Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент диагностики заболевания составил 3,7 года. Гендерное распределение было относительно равномерным: 7 (46,7%) мальчиков и 8 (53,3%) девочек. Диагноз ЛКГ был установлен на основании клинической картины, гистологического заключения и иммуногистохимического анализа.

По распространенности заболевания пациенты были разделены на следующие клинические группы:

1. Mono - моносистемная форма ЛКГ (уни и мультифокальными очагами) - 5 пациентов.

2. M-RO - мультисистемная форма ЛКГ без поражения органов риска - 3 детей.

3. M+RO - мультисистемная форма ЛКГ с поражением органов риска - 7 пациентов.

Моносистемная форма заболевания была представлена поражением одной системы организма, чаще костной или кожной. Мультисистемная форма без поражения органов риска включала в себя наличие нескольких очагов в костях, легких или на коже. Мультисистемная форма с поражениями органов риска включала в себя наличие нескольких очагов в печени, селезенке или костном мозге.

Анализ иммунологических показателей детей с первично верифицированными формами ЛКГ выявил выраженные изменения цитокинового статуса, клеточного и гуморального звеньев иммунитета (таблица 1).

Таблица 1. Основные показатели цитокинового статуса и иммунологических показателей у обследованных больных (до и после лечения).

Показатели, референсные значения	M+RO		M-RO		Mono		контроль
	до	после	до	после	до	после	
IL-1 β (0-10 пг/мл)	11.58	3.80	8.52	5.28	7.93	3.44	6.2
IL-6 (0-10 пг/мл)	25.31	9.43	18.065	8.3	5.34	2.88	5.8
TNF- α (0-6пг/мл)	8.92	3.09	7.71	2.9	5.72	2.49	3.2
CD4+(Т-хелперы, 25-50%)	69.14	54.14	63.5	47.5	61.66	46.83	59.6
CD19+(В-лимфоциты 17-41 %)	9.42	15.28	13.5	20.5	12.66	16.45	7.7
CD19+(600-3100кл/мкл)	261.57	1074.1	906	1100	770.17	788.03	238.3
IgA(0,8-2,5г/л)	3.83	2.17	2.115	1.65	2.50	1.42	1.6
IgM(0,55-2,2 г/л)	2.36	1.63	1.15	1.25	2.78	1.77	2.9
ЦИК крупные (связанные с IgM, у.е.< 20)	32	10.28	29	13.5	17.66	11.5	16.3
ЦИК мелкие (связанные с IgG, у.е.< 30)	32	20.14	39	19.5	26.33	18.83	28.7

Примечание:

M+RO — мультисистемная форма с поражением органов риска;

M-RO — мультисистемная форма без поражения органов риска;

Mono — моносистемная форма заболевания.

Цитокиновый статус. Проведенный анализ показал, что у детей с ЛКГ наблюдаются выраженные изменения иммунологических показателей, затрагивающие как цитокиновый профиль, так и клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

Наиболее значимые отклонения выявлены у пациентов с мультисистемной формой заболевания, особенно при поражении органов риска. В этих случаях отмечалось повышение уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

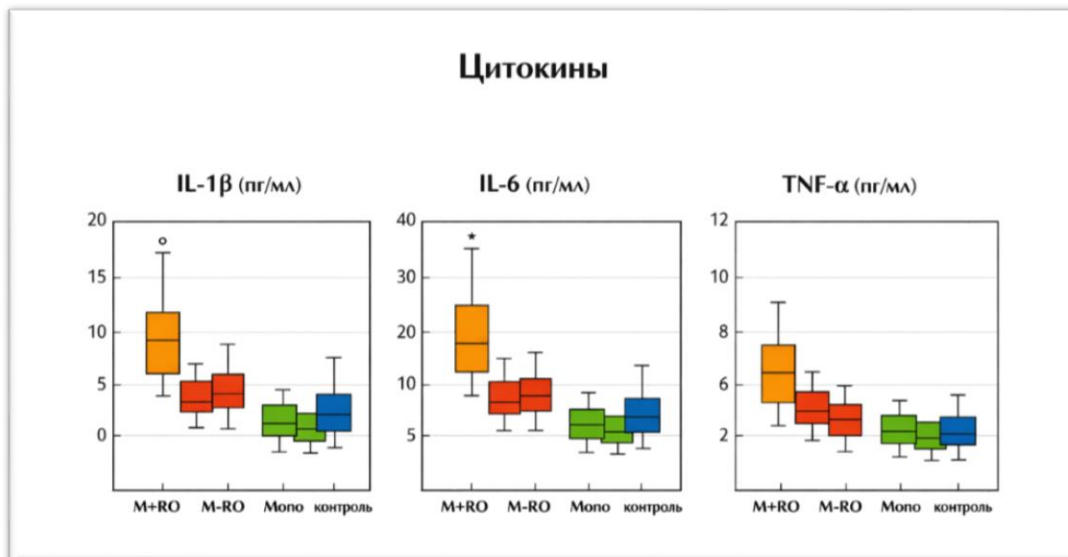
После проведения терапии во всех группах наблюдалась положительная динамика, выражающаяся в снижении уровней цитокинов и частичной нормализации иммунологических показателей.

По нашим наблюдениям, выраженность иммунных нарушений возрастала по мере утяжеления клинической формы заболевания. Средний уровень IL-1 β составлял 11,58 пг/мл, что превышало показатели контрольной группы (6,2 пг/мл). После лечения отмечалось достоверное снижение показателя до 3,81 пг/мл ($p < 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась для IL-6. До лечения средний уровень составлял 25,31 пг/мл, после лечения — 9,44 пг/мл, что свидетельствует о статистически значимом уменьшении воспалительной активности ($p < 0,01$). Уровень TNF- α до лечения также был повышен (8,92 пг/мл) и после терапии снизился до 3,10 пг/мл ($p < 0,05$) (рисунок 1).

У пациентов с мультисистемной формой без поражения органов риска уровни цитокинов также превышали контрольные значения, однако были ниже, чем при мультисистемной форме с поражением органов риска. После лечения наблюдалось их достоверное снижение.

При моносистемной форме заболевания повышение цитокинов было менее выраженным, однако также отмечалась тенденция к нормализации показателей после терапии.

Рисунок 1. Цитокиновый профиль пациентов с ЛКГ до и после лечения.



Наиболее выраженные отклонения наблюдались для IL-6, который у ряда пациентов превышал норму в несколько раз, что отражает активный системный воспалительный процесс и хроническую иммунную стимуляцию при ЛКГ.

До лечения у 46–60% детей наблюдались превышения нормы по ключевым провоспалительным цитокинам, что отражает выраженный системный воспалительный процесс. После лечения средние значения всех цитокинов нормализовались, что подтверждает эффективность терапии и снижение активности иммуновоспалительной реакции.

Выраженное снижение уровней IL-1 β , IL-6 и TNF- α после лечения подтверждает, что активность ЛКГ у детей тесно связана с цитокин-опосредованным воспалением. Эти цитокины играют ключевую роль в активации дендритных клеток, макрофагов и патологических клеток Лангерганса, поддерживая хроническое воспаление и тканевую инфильтрацию.

Корреляционный анализ цитокинового статуса в нашем исследовании выявил прямую зависимость между тяжестью клинической формы заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов.

Таблица 2. Корреляционная связь с тяжестью ЛКГ и иммунологическими показателями.

Показатель	Spearman ρ	Pearson r	Интерпретация
IL-6	≈ 1.00	≈ 0.99	Очень сильная прямая связь
IL-1 β	≈ 1.00	≈ 0.98	Очень сильная прямая связь
TNF- α	≈ 1.00	≈ 0.97	Очень сильная прямая связь
CD4+	≈ 0.50	≈ 0.55	Умеренная связь
CD19%	≈ 0.50	≈ 0.40	Слабая/умеренная
CD19 абсолютные	≈ 0.00	≈ 0.10	Нет устойчивой связи
IgA	≈ 0.50	≈ 0.45	Умеренная
IgM	≈ -0.50	≈ -0.40	Обратная слабая
Крупные ЦИК (IgM)	≈ 1.00	≈ 0.98	Очень сильная связь
Мелкие ЦИК (IgG)	≈ 1.00	≈ 0.95	Очень сильная связь

Как представлено в таблице 2, самые сильные связи с тяжестью заболевания это показатели IL-6, IL-1 β , TNF- α и ЦИК (оба типа).

Корреляционный анализ выявил линейную положительную зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β), ЦИК и степенью тяжести заболевания, тогда как показатели CD4+ демонстрировали умеренную обратную зависимость. Иммуноглобулины имели менее выраженную и непоследовательную корреляцию.

Рисунок 2. Тепловая карта корреляций воспалительных и иммунологических маркеров.

Обнаружены сильные положительные корреляции между цитокинами, а также умеренные связи с IgA и ЦИК.

Correlation Matrix

	IL-1 β	IL-6	TNF- α	CD4	IgA	ЦИК
IL-1 β	1.00	0.71	0.65	0.42	0.53	0.61
IL-6	0.71	1.00	0.68	0.39	0.55	0.67
TNF- α	0.65	0.68	1.00	0.41	0.48	0.59
CD4	0.42	0.39	0.41	1.00	0.36	0.44
IgA	0.53	0.55	0.48	0.36	1.00	0.50
ЦИК	0.61	0.67	0.59	0.44	0.50	1.00

Клеточное звено иммунитета. Исследование субпопуляций лимфоцитов показало увеличение относительного содержания CD4+-лимфоцитов до начала лечения. Так, при мультисистемной форме заболевания с поражением органов риска средний

уровень CD4+-клеток составил 69,14%, что превышало показатели контрольной группы (59,6 %), указывая на выраженную активацию Т-хелперного звена иммунного ответа. После лечения показатель снизился до 54,14%, приближаясь к физиологическим значениям ($p < 0,05$). Относительное содержание CD19+-лимфоцитов до лечения было снижено, что свидетельствует об угнетении В-клеточного звена иммунитета. Однако после терапии отмечалось его увеличение, что отражает восстановление гуморального звена иммунитета. Абсолютное количество CD19+-клеток (кл/мкл) у большинства пациентов увеличивалось после лечения, особенно при мультисистемной форме заболевания.

Гуморальное звено иммунитета. В нашем исследовании уровень IgA до лечения был повышен, особенно при мультисистемной форме заболевания (3,83г/л), что вероятно отражает хроническую антигенную стимуляцию слизистого иммунитета. После лечения наблюдалось снижение показателя до 2,17 г/л ($p < 0,05$). Показатели IgM также демонстрировали тенденцию к нормализации после терапии. Отмечено значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до начала лечения. У пациентов с мультисистемной формой заболевания средний уровень крупных ЦИК составлял 32 у.е., что указывает на активные иммуновоспалительные процессы. Этот показатель после лечения снизился до 10,3 у.е. ($p < 0,01$).

Обсуждение. Полученные в ходе исследования данные позволяют предположить, что развитие ЛКГ сопровождается выраженными изменениями иммунной системы, включая активацию провоспалительных механизмов. Выявленное повышение уровней цитокинов согласуется с современными представлениями о роли воспаления в патогенезе данного заболевания.

Установленная зависимость между уровнем цитокинов и тяжестью клинической формы может указывать на их возможное использование в качестве маркеров активности заболевания.

Отмеченная нормализация показателей после лечения свидетельствует об эффективности проводимой терапии и снижении активности патологического процесса. В то же время выявленные изменения клеточного и гуморального иммунитета подчеркивают сложность иммунопатогенеза ЛКГ и необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), особенно при мультисистемной форме с поражением органов риска, согласуется с современными представлениями о ЛКГ как о заболевании с выраженным воспалительным компонентом [6,7,13]. Согласно данным Histocyte Society, активация цитокинового каскада играет ключевую роль в патогенезе заболевания, способствуя как пролиферации патологических клеток Лангерганса, так и формированию тканевого повреждения. Повышенные уровни IL-6 и TNF- α ранее описаны как маркеры активности заболевания и неблагоприятного течения (Allen et al., 2010; Emile et al., 2016) [7,12]. Отмеченная в нашем исследовании положительная корреляция между уровнем цитокинов и тяжестью клинической формы подтверждает концепцию «цитокинового шторма» при агрессивных вариантах ЛКГ. Это также согласуется с работами Jean-François Emile, в которых подчеркивается роль воспалительной микросреды в прогрессировании заболевания [3,6].

Нормализация уровней цитокинов после терапии указывает на эффективность проводимого лечения и может рассматриваться как дополнительный критерий ответа на терапию. Аналогичные данные представлены в исследованиях Gadner et al. (2013), где снижение IL-6 и TNF- α коррелировало с клинической ремиссией [5,8].

Изменения клеточного звена иммунитета, проявляющиеся повышением доли CD4+ Т-лимфоцитов до лечения, свидетельствуют об активации Т-хелперного звена. Это может отражать усиленную антигенную стимуляцию и участие адаптивного иммунитета в патогенезе ЛКГ. Снижение уровня CD4+ клеток после терапии, приближающееся к норме, подтверждает уменьшение иммунной активации. Подобные изменения описаны в работах Geissmann et al. (2003), где отмечена дисрегуляция Т-клеточного ответа при гистиоцитозах.

Снижение относительного содержания CD19+ лимфоцитов до лечения с последующим восстановлением после терапии указывает на угнетение В-клеточного звена иммунитета в активной фазе заболевания. Это может быть связано как с перераспределением лимфоцитов, так и с воздействием провоспалительных цитокинов на В-клеточную дифференцировку.

Изменения гуморального иммунитета, включая повышение IgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отражают хроническую антигенную нагрузку и активацию иммунокомплексных механизмов. Повышение IgA, особенно при мультисистемных формах, может быть связано с вовлечением слизистых оболочек и системной воспалительной реакцией. Снижение уровней ЦИК после лечения свидетельствует о снижении активности иммуновоспалительного процесса [10,12]. Подобные изменения также описаны в ряде клинических наблюдений (Donadieu et al., 2014).

Интересным является выявление различий между клиническими формами заболевания. У пациентов с моносистемной формой изменения иммунологических показателей были менее выражены, что подтверждает более благоприятный характер течения. В то же время при мультисистемных формах, особенно с поражением органов риска, отмечается максимальная выраженность иммунных нарушений, что подчеркивает необходимость более агрессивной терапии и тщательного мониторинга.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что иммунологические показатели, включая цитокиновый профиль, субпопуляции лимфоцитов и уровень ЦИК, могут служить важными биомаркерами активности и тяжести ЛКГ. Их динамика на фоне лечения отражает эффективность терапии и может быть использована для мониторинга заболевания.

Ограничения исследования включают небольшой размер выборки и отсутствие длительного наблюдения, что ограничивает возможность экстраполяции результатов. В дальнейшем необходимы более крупные проспективные исследования с оценкой прогностической значимости выявленных иммунологических маркеров.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что клиническое улучшение при ЛКГ сопровождается нормализацией цитокинового и иммунокомплексного профиля, подтверждая ключевую роль иммуновоспалительных механизмов в патогенезе заболевания.

Заключение. На основании полученных результатов можно рассматривать лангергансоподобный гистиоцитоз не только как неопластическое заболевание, но и как патологию, сопровождающуюся выраженной дисрегуляцией иммунной системы, что подтверждается как результатами настоящего исследования, так и данными литературы, включая работы Histiocyte Society и Jean-François Emile.

В нашей выборке преобладали пациенты с мультисистемной формой заболевания, для которых были характерны наиболее выраженные изменения цитокинового профиля, а также клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Выявленные нарушения отражают глубину иммунопатологических процессов и могут служить дополнительными критериями оценки тяжести заболевания, а также ориентиром при выборе терапевтической тактики.

Показано, что на фоне проводимого лечения наблюдается положительная динамика иммунологических показателей, включая снижение уровней провоспалительных цитокинов, нормализацию субпопуляций лимфоцитов и уменьшение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Это подтверждает эффективность выбранной терапии и её направленность не только на контроль пролиферации патологических клеток, но и на коррекцию иммунных нарушений.

Таким образом, лангергансоклеточный гистиоцитоз у детей сопровождается значительными нарушениями иммунного статуса, затрагивающими различные звенья иммунной системы. Изменения цитокинового профиля, субпопуляций лимфоцитов и показателей гуморального иммунитета отражают активность заболевания и могут иметь диагностическое и прогностическое значение. Динамика этих показателей на фоне лечения позволяет использовать их для оценки эффективности терапии и мониторинга состояния пациентов. Полученные результаты подчеркивают важность комплексного иммунологического подхода при ведении детей с ЛКГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rustamova Kh. Immune profile of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *OncoDaily Medical Journal*. 2025.
2. Шарова НМ, Кукало СВ. Лангергансоклеточный гистиоцитоз у детей. 2021.
3. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T, et al. Risk factors and outcomes of Langerhans cell histiocytosis in children. *Blood*. 2016.
4. Маркусевич ЕВ. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса. 2008.
5. Gadner H, Courtier J, Breitfeld P, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2012.
6. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–81.
7. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018;379(9):856–68.
8. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006–14.
9. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1309–22.
10. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debré M, et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2001;97(5):1241–8.
11. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011;13(2):75–86.
12. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared to normal dendritic cells. *J Immunol*. 2010;184(8):4557–67.
13. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): epidemiology and causes. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72.
14. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–83.
15. Chen W, et al. Cytokine measurement by ELISA using R&D Systems kits. *Bio-protocol*, 2019.