

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНТЕРВАЛЫ ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНОГО ГИСТИОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН (по данным ретроспективно-проспективной когорты)

¹Х. М. Рустамова, ¹Д. Ш. Полатова, ²А. Р. Рустамов, ³М. Минков

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (НПМЦ ДОГИ), Ташкент, Узбекистан,

²Университет Тюбингена, Германия,

³Международное общество гистиоцитов (Histiocyte Society) / отделение педиатрии, Медицинский университет Инсбрука, Австрия

Ключевые слова: лангергансоклочный гистиоцитоз, дети, диагностическая задержка, диагностические интервалы Aarhus, скрининговый опросник, BRAF V600E, Узбекистан.

Tayanch soʻzlar: Langergans hujayrali gistiotitsitoz, bolalar, tashxis kechikishi, Aarhus tashxis intervallari, skrining soʻrovnomasi, BRAF V600E, Oʻzbekiston.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, children, diagnostic delay, Aarhus diagnostic intervals, screening questionnaire, BRAF V600E, Uzbekistan.

Актуальность. Лангергансоклочный гистиоцитоз (ЛКГ) — редкое клональное миелоидное заболевание детского возраста с крайне вариабельной клинической картиной, что обуславливает высокую частоту диагностических ошибок и задержки верификации диагноза. Данные о структуре заболевания и сроках диагностики ЛКГ у детей в странах Центральной Азии, в том числе в Республике Узбекистан, ранее систематически не публиковались. Цель исследования — представить клинко-эпидемиологическую характеристику когорты детей с ЛКГ в Республике Узбекистан и оценить структуру и длительность диагностических интервалов как основу для разработки инструментов ранней диагностики. Материалы и методы. Проведён анализ данных 101 ребёнка с гистологически верифицированным диагнозом ЛКГ (2013–2026 гг.). Диагностические интервалы рассчитаны по методологии Aarhus (пациентский, врачебный, общий). Для сравнения групп использованы критерий Краскела–Уоллиса и описательная статистика (медиана, межквартильный размах). Результаты. Соотношение мальчики : девочки составило $\approx 1,6 : 1$, медиана возраста на момент диагностики — 28,7 мес. Моносистемная форма (SS-LCH) диагностирована у 56,4 % детей, мультисистемная без вовлечения риск-органов — у 6,9 %, с вовлечением риск-органов — у 36,6 %. Медиана общего диагностического интервала составила 87 дней (МКР 40–162), при этом врачебный интервал (медиана 51 день) более чем в 3 раза превышал пациентский (16 дней). Ошибочный диагноз, предшествовавший верификации ЛКГ, зарегистрирован у 65,3 % детей и был сопряжён с увеличением общего интервала до 113–155 дней против 40 дней при отсутствии ошибочной трактовки. Наиболее длительный врачебный интервал отмечен при мультисистемной форме без риск-органов (медиана 259 дней). Выявлены выраженные региональные различия выявляемости и сроков диагностики. Заключение. Диагностика ЛКГ у детей в Республике Узбекистан сопровождается существенной задержкой, преимущественно формирующейся на этапе оказания медицинской помощи. Разработанные скрининговый опросник и диагностический алгоритм, адаптированные к национальным условиям, представляют собой практический инструмент сокращения диагностической задержки.

BOLALARDA LANGERGANS HUYAYRALI GISTIOTSITOZNING OʻZBEKISTON RESPUBLIKASIDAGI KLINIK-EPIDEMIOLOGIK TAVSIFI VA TASHXIS INTERVALLARI (retrospektiv-prospektiv kogorta maʼlumotlari asosida)

¹Х. М. Рустамова, ¹Д. Ш. Полатова, ²А. Р. Рустамов, ³М. Минков

¹Respublika ixtisoslashtirilgan bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (BOGIATM), Toshkent, Oʻzbekiston,

²Tyubingen universiteti, Germaniya,

³Xalqaro gistiotitsitlar jamiyati (Histiocyte Society) / pediatriya boʻlimi, Innsbruck tibbiyot universiteti, Avstriya

Dolzarbli. Langergans hujayrali gistiotitsitoz (LHG) — bolalar yoshiga xos, klinik koʻrinishi juda xilma-xil boʻlgan kamyob klonal miyeloid kasallik boʻlib, bu holat tashxisdagi xatoliklar va tashxisni tasdiqlashning kechikishi yuqori chastotasini belgilaydi. Markaziy Osiyo mamlakatlarida, jumladan Oʻzbekiston Respublikasida bolalarda LHG tuzilishi va tashxis muddatlari boʻyicha maʼlumotlar ilgari tizimli ravishda nashr etilmagan. Maqsad — Oʻzbekiston Respublikasida LHG bilan ogʻrigan bolalar kogortasining klinik-epidemiologik tavsifini taqdim etish hamda erta tashxis vositalarini ishlab chiqish uchun asos sifatida tashxis intervallarining tuzilishi va davomiyligini baholash. Material va usullar. Gistologik tasdiqlangan LHG tashxisi qoʻyilgan 101 nafar bola (2013–2026 yy.) maʼlumotlari tahlil qilindi. Tashxis intervallari Aarhus metodologiyasi (bemor, shifokor, umumiy) boʻyicha hisoblandi. Guruhlarni solishtirish uchun Kraskel–Uollis kriteriyasi va tavsifiy statistika (mедиана, kvartillaro farq) qoʻllanildi. Natijalar. Oʻgʻil bolalar: qiz bolalar nisbati $\approx 1,6 : 1$ ni, tashxis qoʻyilgan paytdagi yosh medianasi 28,7 oyni tashkil etdi. Monosistemli shakl (SS-LCH) bolalarning 56,4 % ida, xavf aʼzolarisiz multisistemli shakl 6,9 % ida, xavf aʼzolari zararlangan holda — 36,6 % ida aniqlandi. Umumiy tashxis intervalining medianasi 87 kunni (KF 40–162) tashkil etdi, bunda shifokor intervali (mедиана 51 kun) bemor intervalidan (16 kun) 3 martadan ortiq uzoq boʻldi. LHG

tasdiqlanishidan oldin noto'g'ri tashxis bolalarning 65,3 % ida qayd etilgan bo'lib, umumiy intervalning 113–155 kungacha uzayishi bilan bog'liq edi (noto'g'ri talqin bo'lmaganda 40 kun). Xavf a'zolarisiz multisistemli shaklda shifokor intervali eng uzoq bo'lgan (mediana 259 kun). Kasallikning aniqlanish darajasi va tashxis muddatlarida hududlararo sezilarli farqlar aniqlandi. Xulosa. O'zbekiston Respublikasida bolalarda LHG tashxisi sezilarli kechikish bilan kechadi, bu asosan tibbiy yordam ko'rsatish bosqichida yuzaga keladi. Milliy sharoitlarga moslashtirilgan skrining so'rovnomasi va tashxis algoritmi tashxis kechikishini qisqartirish uchun amaliy vosita hisoblanadi.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTIC INTERVALS OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
(a retrospective-prospective cohort study)

¹Kh. M. Rustamova, ¹D. Sh. Polatova, ²A. R. Rustamov, ³M. Minkov

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Uzbekistan,

²University of Tübingen, Germany,

³Histiocyte Society / Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria.

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare clonal myeloid disease of childhood characterized by an extremely variable clinical presentation, which accounts for a high rate of diagnostic errors and delayed diagnosis. Data on the structure of the disease and the timing of LCH diagnosis in children in Central Asian countries, including the Republic of Uzbekistan, have not previously been systematically published. Aim — to present the clinical and epidemiological characteristics of a cohort of children with LCH in the Republic of Uzbekistan and to assess the structure and duration of diagnostic intervals as a basis for developing early-diagnosis tools. Materials and methods. Data from 101 children with histologically verified LCH (2013–2026) were analyzed. Diagnostic intervals were calculated according to the Aarhus methodology (patient, doctor, total). The Kruskal–Wallis test and descriptive statistics (median, interquartile range) were used to compare groups. Results. The boy : girl ratio was $\approx 1.6 : 1$, and the median age at diagnosis was 28.7 months. Single-system disease (SS-LCH) was diagnosed in 56.4% of children, multisystem disease without risk-organ involvement in 6.9%, and with risk-organ involvement in 36.6%. The median total diagnostic interval was 87 days (IQR 40–162), and the doctor interval (median 51 days) was more than three times longer than the patient interval (16 days). A misdiagnosis preceding LCH verification was recorded in 65.3% of children and was associated with an increase in the total interval to 113–155 days versus 40 days in the absence of misdiagnosis. The longest doctor interval was observed in multisystem disease without risk-organ involvement (median 259 days). Marked regional differences in detection rate and diagnostic timing were identified. Conclusion. The diagnosis of LCH in children in the Republic of Uzbekistan is accompanied by a substantial delay, arising predominantly at the healthcare-delivery stage. The screening questionnaire and diagnostic algorithm developed and adapted to national conditions represent a practical tool for reducing diagnostic delay.

Введение. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) относится к редким клональным миелоидным заболеваниям детского возраста, характеризующимся крайне широким спектром клинических проявлений — от изолированного унифокального поражения кости до жизнеугрожающего мультисистемного процесса с вовлечением риск-органов (печень, селезёнка, костный мозг) [1, 2]. Столь выраженная клиническая гетерогенность является основной причиной трудностей своевременной диагностики заболевания и объясняет высокую частоту его ошибочной трактовки под маской дерматита, хронического отита, пневмонии и других распространённых нозологий [3].

В международной литературе накоплен значительный опыт изучения эпидемиологии, молекулярной биологии и терапии ЛКГ у детей, однако данные о клинико-эпидемиологических особенностях и, в особенности, о сроках диагностики заболевания в странах с низким и средним уровнем дохода, включая государства Центральной Азии, крайне ограничены. Между тем именно организационные и ресурсные особенности систем здравоохранения этого региона определяют специфику диагностического пути пациента и потенциальные точки приложения корригирующих вмешательств [4].

Целью настоящей работы явилось представление клинико-эпидемиологической характеристики когорты детей с ЛКГ, проходивших лечение в Республике Узбекистан, а также анализ структуры и длительности диагностических интервалов по стандартизированной методологии Aarhus для обоснования инструментов ранней диагностики заболевания.

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование на базе Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (НПМЦ ДОГИ) и Национального детского медицинского центра (НДМЦ). В итоговую аналитическую когорту включён 101 ребёнок с гистологически верифицированным диагнозом ЛКГ, наблюдавшийся в период с 2013 по 2026 г.

Диагноз верифицировался гистологически с иммуногистохимическим подтверждением экспрессии CD1a, CD207 и S100 в соответствии с критериями Общества гистиоцитов (Histiocyte Society). Клиническая форма заболевания классифицировалась как моносистем-

ная (SS-LCH), мультисистемная без вовлечения риск-органов (MS-LCH RO–) и мультисистемная с вовлечением риск-органов (MS-LCH RO+). Мутационный статус BRAF V600E определялся иммуногистохимическим методом с использованием антитела VE1.

Диагностические интервалы рассчитывались по стандартизированной методологии Aarhus (Weller et al., 2012): пациентский интервал — от появления первых симптомов до первого обращения за медицинской помощью; врачебный интервал — от первого обращения до верификации диагноза; общий диагностический интервал — их сумма [3]. Дополнительно фиксировались число визитов до постановки диагноза, наличие и структура предшествующих ошибочных диагнозов, регион проживания пациента.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием описательных характеристик (медиана, межквартильный размах — МКР, среднее $\pm$ стандартное отклонение) ввиду выраженной асимметрии распределений большинства количественных показателей. Для сравнения трёх и более независимых групп применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Ученкм Советом НПМЦ ДОГИ 21 июля 2026г, протокол № 7.

Результаты. Демографическая и нозологическая структура когорты. Среди 101 обследованного ребёнка мальчиков было 62 (61,4 %), девочек — 39 (38,6 %), соотношение $\approx 1,6 : 1$, что согласуется с данными международных когорт. Медиана возраста на момент диагностики составила 28,7 мес (МКР 16,9–69,1 мес; диапазон 3,4–173,8 мес). Распределение по клиническим формам заболевания: SS-LCH — 57 детей (56,4 %), MS-LCH RO– — 7 (6,9 %), MS-LCH RO+ — 37 (36,6 %). Основные демографические характеристики когорты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Демографическая и нозологическая характеристика когорты (n=101).

Показатель	Значение	Доля, %
Мужской пол	62	61,4
Женский пол	39	38,6
Возраст, медиана (МКР), мес	28,7 (16,9–69,1)	—
SS-LCH	57	56,4
MS-LCH RO–	7	6,9
MS-LCH RO+	37	36,6
Диагноз установлен в Узбекистане	92	91,1
Диагноз установлен за рубежом	9	8,9
Рецидив заболевания	27	26,7
Летальный исход	12	11,9

Примечание: МКР — межквартильный размах.

Возрастная структура заболевания статистически высокосignificantly различалась между клиническими формами (критерий Краскела–Уоллиса, $H=34,53$; $p < 0,001$): медиана возраста составила 57,8 мес при SS-LCH, 22,3 мес при MS-LCH RO– и 17,9 мес при MS-LCH RO+, что подтверждает манифестацию наиболее агрессивных вариантов заболевания преимущественно на первом-втором году жизни [5].

Поражение костной системы выявлено у 78 детей (77,2 %), кожи и слизистых — у 39 (38,6 %), риск-органов — у 37 (36,6 %), уха/сосцевидного отростка — у 29 (28,7 %), признаки нейродегенерации — у 12 (11,9 %), лёгких — у 10 (9,9 %). По данным собственной проспективной серии кожных проявлений ЛКГ (n=59), наиболее частыми морфологическими элементами были гиперкератотические папулы и петехии/пурпура (по 18,9 %), паронихии (16,2 %) и себорееподобные высыпания (13,5–14,2 %); генерализованное распространение сыпи отмечено у 30,5 % детей и ассоциировалось с системным поражением.

Диагностические интервалы. Медиана общего диагностического интервала составила 87 дней (МКР 40–162 дня), при этом врачебный интервал (медиана 51 день) более чем в 3 раза превышал пациентский (медиана 16 дней), что указывает на преимущественную локализацию задержки на этапе оказания медицинской помощи. Среднее число визитов к врачам до постановки диагноза составило 3,7 (медиана 3; диапазон 1–10). Показатели диагностических интервалов приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Диагностические интервалы у детей с ЛКГ по методологии Aarhus (n=101).

Интервал	Медиана, дни	МКР, дни	Диапазон, дни
Пациентский	16,0	5,0–34,0	0–741
Врачебный	51,0	22,0–107,0	2–1074
Общий диагностический	87,0	40,0–162,0	8–1078

По общему диагностическому интервалу срок до 30 дней зафиксирован лишь у 14 пациентов (13,9 %), 31–90 дней — у 41 (40,6 %), свыше 90 дней — у 46 (45,5 %); таким образом, у 87 из 101 ребёнка (86,1 %) общий интервал превысил 30 дней.

Диагностические интервалы статистически значимо различались между клиническими формами заболевания (табл. 3). Наиболее клинически значимой закономерностью явился многократно более длительный врачебный интервал при MS-LCH RO– (медиана 259 дней) по сравнению с SS-LCH (35 дней) и MS-LCH RO+ (53 дня) при относительно коротком пациентском интервале в этой подгруппе.

Таблица 3.

Диагностические интервалы в зависимости от клинической формы ЛКГ (n=101).

Интервал	SS-LCH (n=57)	MS-LCH RO– (n=7)	MS-LCH RO+ (n=37)	p
Пациентский, медиана (МКР), дни	8,0 (5,0–25,0)	13,0 (8,5–44,0)	25,0 (10,0–36,0)	0,008
Врачебный, медиана (МКР), дни	35,0 (21,0–81,0)	259,0 (68,5–309,0)	53,0 (21,0–153,0)	0,034
Общий, медиана (МКР), дни	60,0 (34,0–118,0)	265,0 (162,5–328,0)	113,0 (54,0–188,0)	0,002

Примечание: . p — критерий Краскела–Уоллиса.

Структура ошибочных диагнозов. Ошибочный диагноз, предшествовавший верификации ЛКГ, зафиксирован у 66 из 101 ребёнка (65,3 %). Наиболее частыми первоначальными диагнозами были неспецифические состояния (36,6 %), дерматит (15,8 %), средний отит (6,9 %) и пневмония (5,9 %) (табл. 4). Наличие ошибочного диагноза сопровождалось почти трёхкратным увеличением общего диагностического интервала (медиана 113–155 дней против 40 дней при его отсутствии), наибольшая задержка ассоциирована с диагнозом «средний отит» (медиана 155 дней).

Таблица 4.

Структура ошибочных диагнозов, предшествовавших верификации ЛКГ (n=101).

Первоначальный диагноз	n	Доля, %	Медиана общего интервала, дни
Прочие неспецифические состояния	37	36,6	113,0
Дерматит	16	15,8	118,0
Средний отит	7	6,9	155,0
Пневмония	6	5,9	87,5
Ошибочный диагноз не зарегистрирован	35	34,7	40,0

Региональные различия. Региональное распределение когорты характеризовалось выраженной неравномерностью — от 3 случаев (Андижанская, Джизакская, Кашкадарьинская, Сырдарьинская области) до 19 случаев (Ташкентская область). При этом регионы с наименьшим числом зарегистрированных случаев не демонстрировали сокращения диагностического интервала: в Джизакской области при 3 случаях медиана общего интервала достигла 383 дней — более чем в 4 раза выше общекортного показателя (87 дней). Наиболее благоприятные показатели зарегистрированы в Навоийской (48,5 дня), Сурхандарьинской (51 день) и Наманганской (52 дня) областях. Сочетание низкой выявляемости и максимальной диагностической задержки указывает не на истинно низкую заболеваемость в этих регионах, а на недовывявление случаев ЛКГ.

Клинико-молекулярная характеристика и исходы. Мутация BRAF V600E тестирована у 51 из 101 пациента (50,5 %; охват ограничен объективной недоступностью метода до 2023–2024 гг.) и выявлена у 35 из протестированных (68,6 %). Частота рецидивов и летальность существенно различались между клиническими формами: при SS-LCH — 12,3 % и 3,5 %

соответственно, при MS-LCH RO– — 28,6 % и 0,0 %, при MS-LCH RO+ — 48,6 % и 27,0 %, что подтверждает ключевую прогностическую роль статуса риск-органов.

Подгруппа детей, не получавших специфического противоопухолевого лечения ($n=10$; 9,9 % когорты), была статистически старше основной когорты (медиана 65,6 против 26,6 мес) и представлена преимущественно моносистемной формой (7 из 10 детей); в 40 % случаев причиной являлись медицинские показания к динамическому наблюдению, в 60 % — документально оформленный отказ законных представителей от рекомендованной терапии.

Инструменты ранней диагностики. В рамках Национальной стратегии Республики Узбекистан по борьбе с детским раком на 2025–2030 гг. разработан универсальный скрининговый опросник для родителей и врачей первичного звена (15 вопросов, интегрирован в информационную систему DMED), направление формируется при трёх и более положительных ответах [6, 7]. Опросник ориентирован на онкологические заболевания детского возраста в целом и не содержит ЛКГ-специфичного блока (себорееподобная или петехиальная сыпь на волосистой части головы, персистирующий отит с отореей, полиурия/полидипсия, литические костные очаги без травмы в анамнезе). На основании результатов настоящего исследования разработан диагностический алгоритм ЛКГ, включающий последовательные этапы верификации диагноза, стадирования и стратификации риска, адаптированный к условиям Республики Узбекистан и представленный в методических рекомендациях «Ведение и реабилитация детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса» (НПМЦ ДО-ГИ, 2026).

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют, что демографическая и нозологическая структура ЛКГ у детей в Республике Узбекистан в целом соответствует данным международных когорт, тогда как временные параметры диагностики заболевания указывают на существенный организационный резерв. Установленное соотношение медиан врачебного (51 день) и пациентского (16 дней) интервалов означает, что основная часть диагностической задержки формируется уже после обращения семьи за медицинской помощью, то есть внутри системы здравоохранения [8]. Это принципиально меняет адресность профилактических вмешательств: санитарно-просветительская работа с населением, при всей её значимости, обладает ограниченным потенциалом сокращения задержки, тогда как повышение онконастороженности врачей первичного и вторичного звена — существенно большим.

Наиболее длительный врачебный интервал при мультисистемном заболевании без вовлечения риск-органов (медиана 259 дней) объясняется отсутствием у этих пациентов характерных для гемобластозов цитопений и гепатоспленомегалии, побуждающих к экстренному направлению к профильному специалисту, при одновременной полиорганности симптоматики, приводящей к последовательным, несогласованным обращениям к нескольким узким специалистам. Малочисленность данной подгруппы ($n=7$) ограничивает статистическую устойчивость оценки и требует подтверждения на более крупных выборках, однако согласуется с данными международной литературы о трудностях распознавания мультисистемного ЛКГ без «настораживающих» гематологических изменений даже в развитых системах здравоохранения [4, 7].

Выявленное сочетание низкой региональной выявляемости и максимальной диагностической задержки (Джизакская область) целесообразно интерпретировать не как отражение истинно низкой заболеваемости, а как индикатор качества работы региональной диагностической сети, что обосновывает приоритетность образовательных вмешательств именно в регионах с наименьшим числом зарегистрированных случаев [10].

Заключение. Структура когорты детей с ЛКГ в Узбекистане (соотношение полов 1,6 : 1, медиана возраста 28,7 мес, формы: 56,4 % / 6,9 % / 36,6 %) соответствует мировым данным. Медиана общего диагностического интервала составляет 87 дней, причём основная задержка (51 день) происходит на этапе медпомощи, а не обращения семьи. Ошибочный диагноз выявляется у >65 % пациентов и удлиняет диагностический поиск почти в 3 раза. Мультисистемная форма без поражения риск-органов требует более долгой диагностики (медиана 259 дней), что указывает на необходимость целевого обучения врачей. Различия в выявляемости между областями свидетельствуют о слабой диагностике ЛКГ на местах и необходимости региональных санпросвет-программ. Адаптированный скрининговый опрос-

ник и алгоритм служат готовым инструментом ранней диагностики и требуют проспективной валидации.

Авторское участие.

Х.М. Рустамова — написание статьи, сбор первичного материала; Д.Ш. Полатова — научное редактирование текста; А.Р. Рустамов — статистическая обработка данных, подготовка иллюстраций и рисунков; М. Минков — дизайн исследования, общее научное руководство. Все авторы прочитали и согласились с публикацией настоящего варианта рукописи.

Финансирование. Статья инициативная, без грантового финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Использованная литература:

1. Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis // *Blood*. — 2020. — Vol. 135, № 16. — P. 1319–1331.
2. Ribeiro K.B., Degar B., Antoneli C.B.G. et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis // *Pediatric Blood & Cancer*. — 2015. — Vol. 62, № 6. — P. 982–987.
3. Weller D., Vedsted P., Rubin G. et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis // *British Journal of Cancer*. — 2012. — Vol. 106, № 7. — P. 1262–1267.
4. 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.
5. Emile J.F., Abal O., Fraiag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages // *Blood*. — 2016. — Vol. 127, № 22. — P. 2672–2681.
6. Shanmugavadivel D. et al. The many faces of paediatric Langerhans cell histiocytosis: diagnostic pathways and delay // *Archives of Disease in Childhood*. — 2025.
7. Salek S.Z., Silverstein A., Tilly A. et al. Barriers to treatment initiation for pediatric histiocytic disorders in low- and middle-income countries // *CATALYST Advisory Group*. — 2023.
8. Рустамова Х.М. и др. Осложненный лангергансоподобный гистиоцитоз: клинический случай // *Вестник Ташкентской медицинской академии*. — 2022. — № 4. — С. 161.
9. Rustamova Kh.M., Polatova D.Sh. et al. Infantile Langerhans cell histiocytosis: a case series // *Pediatric Blood & Cancer*. — 2025. — Vol. 72. — P. S791.
10. Рустамова Х.М., Собиржонов И.А., Кахарова К.А., Хамроева Н.Н. Цитокиновый и иммунологический профиль детей с лангергансоподобным гистиоцитозом // *Медицинский журнал Узбекистана*. — 2026. — Т. 1, № 3. — С. 306–314.