

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А. В.

Реферат

На тему: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

Хорошо
асс. к.м.н.

Моргуна

г. Красноярск, 2018 год.

13.06.18.
Моргуна

Оглавление

Введение	3
Определение.....	3
Клиническая картина.....	4
Дифференциальный диагноз	6
Диагностика	7
Стратификация на группы риска	8
Лечение	9
Диспансерное наблюдение.....	15
Реабилитация пациентов	16
Заключение.....	17
Список литературы.....	18

Введение

История изучения лангергансоклеточного гистиоцитоза (ГКЛ) насчитывает более 100 лет. За это время взгляды на патогенетические основы этого заболевания претерпели серьезные изменения. Благодаря появлению методов электронной микроскопии, иммуногистохимии, расширению панели диагностических антител была установлена опухолевая природа ГКЛ, в основе которой лежит инфильтрация различных органов и тканей злокачественной популяцией активированных клеток Лангерганса, что ведет к морфологическим и функциональным нарушениям.

Этиология и патогенез ГКЛ до конца не известны. Вероятна иммунопатологическая и опухолевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы ГКЛ свидетельствуют высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (у детей — 15 %, у взрослых — 3 %) и отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения. В пользу опухолевой природы — клональный характер пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения. Клинические проявления ГКЛ крайне разнообразны, что представляет главную трудность в постановке данного диагноза.

Определение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — заболевание, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса (ПКЛ), ведущие к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — миелоидное новообразование, в основе которого лежат соматические генетические aberrации, приводящие к активации сигнального пути MEK-ERK в миелоидных дендритных клетках. Основными механизмами развития заболевания являются клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения. Клеточный инфильтрат носит полиморфный характер и содержит, помимо патологических клеток Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги.

Термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда-Шуллера—Крисчена и болезнь Абта—Леттерера—Зиве.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса встречается с частотой 3—10 случаев на 1 млн детского населения в год. Соотношение мальчиков и девочек составляет 2:1. Пик заболеваемости — ранний детский возраст.

Клиническое течение заболевания варьирует от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом.

В патологический процесс могут вовлекаться любые органы и системы в различном сочетании. В соответствии с числом пораженных органов принято выделять моно- и мультисистемное поражение. При моносистемном поражении выделяют: 1) унифокальное поражение (солитарное поражение скелета, солитарное поражение лимфатического узла) и 2) мультфокальное поражение (множественные очаги поражения скелета, множественное поражение лимфоузлов). При мультисистемном поражении различают формы с вовлечением органов риска и без такового. К органам риска относят печень, кроветворную систему и селезенку.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. В патологический процесс могут быть вовлечены следующие органы и системы: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезенка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, тимус и др.

Скелет. Поражение костной системы встречается в 60—80% случаев. Поражение носит характер штампованных остеолитических очагов с четким контуром на рентгенограммах и выраженным мягкотканым компонентом. Характерная локализация: свод черепа, глазница, тело позвонка, диафизы трубчатых костей, кости таза, ребра, сосцевидный отросток. Поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом. При поражении костей, несущих осевую нагрузку, характерно развитие

патологических переломов. В динамике мягкотканый компонент инволюционирует, литические очаги заживают с формированием краевого склероза. Срок заживления остеолитических очагов варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

Кожа. Поражение кожи встречается в 40—50% случаев. Поражение носит характер распространенного дерматита. Пятнисто-папулезная сыпь с характерным бурым оттенком, корочками, геморрагическим компонентом. Характерная локализация: кожа головы, паховые складки, подмышечные впадины, туловище, заушная область, наружный слуховой проход.

Лимфатические узлы. Поражение лимфатических узлов встречается в 10—15% случаев. Выявляется локальная либо генерализованная лимфаденопатия. Увеличение регионарных лимфоузлов, ассоциированное с участками специфического дерматита. Лимфатические узлы могут образовывать конгломераты.

Наружное ухо. Характерно длительное, рецидивирующее течение наружного отита, не отвечающего на антимикробную терапию. Часто ошибочно диагностируется отомикоз.

Печень. Поражение печени встречается в 10—15% случаев. Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночно-клеточной недостаточностью (периферические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) и/или холестазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов). В исходе поражения печени формируются цирроз и портальная гипертензия.

Селезенка. Выявляется спленомегалия и ассоциированные с ней явления гиперспленизма.

Костный мозг. Поражение костного мозга встречается в 10% случаев и ведет к его недостаточности: развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении. Клинически цитопенический синдром проявляется симптомами анемии, кровоточивостью и инфекционными осложнениями, характерными для глубокой нейтропении.

Легкие. Поражение легких встречается в 10% случаев и может протекать бессимптомно либо проявляется одышкой, кашлем, снижением толерантности к

физической нагрузке. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые инфильтративные тени, на месте которых формируются множественные тонкостенные кисты и буллы. Спонтанный или индуцированный терапией разрыв субплевральных кист может приводить к рецидивирующему пневмотораксу с развитием острой дыхательной недостаточности. В исходе поражения может формироваться фиброз легких и легочная гипертензия.

Эндокринные железы. Наиболее характерно поражение задней доли гипофиза с формированием несахарного диабета, клинически проявляющимся полиурией и полидипсией. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Поражение щитовидной железы, поджелудочной железы и других желез внутренней секреции может сопровождаться нарушением их функции с соответствующими клиническими проявлениями.

Центральная нервная система. Поражение центральной нервной системы может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения.

Желудочно-кишечный тракт. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется клиникой энтероколита: тошнотой/рвотой/срыгиванием, диареей, гемоколитом. В редких случаях, развивается экссудативная энтеропатия с потерей сывороточного белка.

Дифференциальный диагноз

Подход к дифференциальному диагнозу определяется локализацией поражения и распространенностью процесса.

Кожа: кожное поражение при гистиоцитозе из клеток Лангерганса следует дифференцировать с тяжелыми формами экземы, атопического дерматита, инфекциями кожи, гистиоцитозами из группы ювенильной ксантогранулемы.

Скелет: остеолитические очаги следует дифференцировать с остеоллизисом, вызванным опухолевой инфильтрацией (лимфома, PNET), костным туберкулезом, остеомиелитом, лимфангиоматозом.

Мультисистемные формы следует дифференцировать с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискотга—Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом.

Диагностика

Анамнез: лихорадка, боли, раздражительность, задержка физического развития, пониженный аппетит, диарея, полидипсия, полиурия, рецидивирующий отит, кожная сыпь, активность, изменения поведения.

Осмотр: температура тела, рост, вес, окружность головы, оценка полового развития, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, отделяемое наружного слухового прохода, аномалии строения орбиты, изменения на твердом нёбе, аномалии десен, аномалии роста зубов, лимфаденопатия, наличие мягкотканых образований, одышка, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, размеры печени и селезенки, периферические отеки, неврологическая симптоматика (парезы/параличи черепных нервов, атаксия), изменения на глазном дне (отек диска зрительного нерва).

Лабораторные и инструментальные методы исследования (минимальный обязательный объем):

- 1)клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты;
- 2)биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты;
- 3)коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- 4)общий анализ мочи, проба Зимницкого;
- 5)гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- 6)иммуногистохимическое исследование с окраской на CD1a и CD207(лангерин);

- 7) рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция;
- 8) обзорная рентгенография скелета;
- 9) КТ грудной клетки;
- 10) УЗИ брюшной полости.

Стратификация на группы риска

Цель стратификации — выделение групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания и назначение риск-адаптированной терапии. Прогноз заболевания и вероятность ответа на терапию определяется распространенностью патологического процесса, т.е. числом пораженных органов, и вовлеченностью органов риска. К органам риска относят печень, селезенку, костный мозг. Наличие поражения органов риска устанавливается на основании критериев приведенных ниже.

Костный мозг/кроветворение: гемоглобин <100 г/л (<90 г/л у детей первого года жизни) при исключении железодефицитной анемии); тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л; лейкоциты $<4,0 \times 10^9$ /л.

Селезенка: увеличение >2 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием).

Печень: увеличение >3 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием) и/или нарушение функции печени (гипербилирубинемия, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение у-ГТП, ЩФ, АЛТ/АСТ, асцит, отеки) и/или гистологическое подтверждение.

Группа низкого риска: пациенты с локальным поражением одного органа/системы. Исключение: пациенты с локальным поражением, угрожающим функции органа (интракраниальный объем, сдавление спинного мозга).

Группа промежуточного риска: пациенты с поражением нескольких органов/систем без вовлечения органов риска. Пациенты с локальным поражением, угрожающим функции органа (интракраниальное объемное образование, сдавление спинного мозга). Пациенты с литическими очагами основания черепа, височной кости,

основной кости, сосцевидного отростка, орбиты (указанная локализация поражения ассоциирована с высоким риском реактивации заболевания на территории ЦНС).

Группа высокого риска: пациенты с поражением ≥ 2 органов/ систем с вовлечением органов риска.

Лечение

Основные препараты:

Винбластин — ингибитор микротрубочек, химиопрепарат растительного происхождения.

Преднизолон — синтетический глюкокортикостероид.

6-Меркаптопурин — антиметаболит, аналог пурина.

2-Хлордезоксиаденозин — антиметаболит, аналог пурина

Циатарабин — антиметаболит, антагонист пиримидина

Программа терапии в соответствии с группой риска:

Группа низкого риска

Локальный контроль достигается хирургическим иссечением объемного образования / кюретажем остеолитического очага и введением кортикостероидов в очаг поражения. Для локального введения могут быть использованы любые инъекционные стероиды в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела по преднизолону. При невозможности полного удаления патологической ткани существуют две принципиальные опции: 1) дистанционная гамма-терапия на область образования в дозе 6—8 Гр; 2) монотерапия винбластином либо преднизолоном по решению лечащего врача.

Группа промежуточного и высокого риска

Основные принципы: системная химиотерапия препаратами винбластином и преднизолоном. Выделяют два этапа терапии: интенсивная фаза и поддерживающая терапия. Оценка ответа на терапию через 6,12,24 недели и по завершении поддерживающей терапии.

Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Интенсивная фаза

Интенсивная фаза I. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. 6 введений с интервалом в одну неделю. Преднизолон в дозе 40 мг/м²/сут per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Полная доза дается ежедневно в течение четырех недель с постепенной отменой за 2 нед.

При достижении полного ответа на терапию через 6 нед начинается поддерживающая терапия.

При достижении частичного ответа на терапию через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При отсутствии ответа/прогрессии заболевания через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При достижении полного ответа на терапию через 12 нед начинается поддерживающая терапия.

При отсутствии полного ответа на терапию через 12 нед пациент переводится на терапию второй линии.

При появлении новых клинических и лабораторных признаков поражения органов риска на любом этапе лечения пациент переводится на терапию второй линии.

Поддерживающая терапия

Длительность поддерживающей терапии составляет 40—46 нед (12 мес от начала интенсивной фазы). Циклы винбластин + преднизолон с интервалом в 21 день. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. Вводится 1 раз в первый день цикла терапии. Преднизолон в дозе 40 мг/м² per os. Суточная доза разделена на три приема. Вводится в дни 1—5 цикла терапии.

Группа высокого риска

Основные принципы: системная химиотерапия препаратами винбластином, преднизолоном, 6-меркаптопурином. Два этапа терапии: интенсивная фаза и поддерживающая терапия. Оценка ответа на терапию через 6, 12, 24 нед и по завершении поддерживающей терапии. При отсутствии ответа на терапию первой линии или прогрессии заболевания ранний перевод на терапию второй линии.

Интенсивная фаза

Интенсивная фаза I. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. 6 введений с интервалом в одну неделю. Преднизолон в дозе 40 мг/м² per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Полная доза дается ежедневно в течение четырех недель с постепенной отменой за 2 нед.

При достижении полного ответа на терапию через 6 нед начинается поддерживающая терапия.

При достижении частичного ответа и разрешении органной дисфункции (нормализации показателей клинического и биохимического анализа крови) через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При отсутствии частичного ответа, прогрессии заболевания и частичном ответе с сохранением дисфункции печени и/или костного мозга через 6 нед пациент переводится на терапию второй линии.

При отсутствии полного ответа на терапию через 12 нед пациент переводится на терапию второй линии.

Поддерживающая терапия

Длительность поддерживающей терапии составляет 40—46 нед (12 мес от начала интенсивной фазы). 6-Меркаптопурин ежедневно в дозе 50 мг/м²/сут per os. Циклы комбинированной терапии винбластин+преднизолон с интервалом в 21 день. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. Вводится 1 раз в первый день цикла терапии. Преднизолон в дозе 40 мг/м² per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Вводится в дни 1—5 цикла терапии.

Терапия второй линии

Согласно данным литературы, наиболее эффективными методами терапии рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса являются: комбинированная химиотерапия препаратами 2-хлордезоксиденозин и цитарабин. Терапия второй линии проводится в условиях гематологического стационара. В состав курса высокодозной химиотерапии входят 2-хлордезоксиденозин в дозе 9мг/м²/сут и

цитарабин в дозе 500мг/м²/сут. Данные препараты вводят ежедневно в течение 5 суток. Курсы высокодозной химиотерапии проводят с интервалом в 28 дней.

Побочные эффекты используемых препаратов

Винбластин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), периферическая нейропатия: боли в ногах, нижней челюсти, животе. Автономная нейропатия: запоры.

Преднизолон: подавление клеточного иммунитета; центрипетальное ожирение; стероидный диабет; остеопороз; асептический некроз головки бедренной кости; миопатия; катаракта; психоз; эмоциональная лабильность; гастропатия; артериальная гипертензия.

6-Меркаптопурин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); подавление клеточного иммунитета; нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ, гипербилирубинемия).

2-хлордезоксиаденозин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); подавление клеточного иммунитета;

Цитарабин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); острое повреждение легкого/ острый респираторный дистресс-синдром; стоматит; энтероколит;

Профилактика и терапия осложнений

Профилактика пневмонии, вызванной *P.jiroveci* (*P. carini*): проводится до завершения поддерживающей терапии. Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 5 мг/кг/сут по триметоприму, 3 дня в неделю.

Профилактика грибковой инфекции: назначение профилактической противогрибковой терапии остается на усмотрение лечащего врача. Рекомендован к использованию флуконазол в дозе 3—5 мг/кг/сут либо неабсорбируемые полиеновые препараты. Профилактическое применение вориконазола, итраконазола, позаконазола не допускается в связи с риском тяжелой токсичности винбластина.

Терапия инфекций у пациентов в нейтропении выполняется в соответствии с принятыми стандартами.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора остается на усмотрение лечащего врача.

Трансфузии компонентов крови: при необходимости трансфузии клеточных компонентов крови рекомендуется лейкодеплеция и гамма-облучение компонентов.

Профилактика запоров: всем пациентам, получающим винбластин, показано профилактическое назначение мягких слабительных (лактолоза).

Модификация терапии

Гематологическая токсичность

Интенсивная фаза

Наличие панцитопении, обусловленной основным заболеванием, не является основанием для редукции доз препаратов во время интенсивной фазы терапии. При развитии панцитопении, обусловленной проводимой химиотерапией, у пациентов с полным ответом на терапию рекомендуется отложить очередное введение цитостатических химиопрепаратов до восстановления уровня гранулоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Поддерживающая терапия

При снижении уровня гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ терапия 6-меркаптопурином. После восстановления уровня гранулоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ терапия возобновляется, доза препаратов снижается на 25% по отношению к предыдущей дозе.

Изменение доз препаратов у пациентов с массой тела менее 10 кг

Возраст <6 мес — доза всех препаратов снижается на 50% по отношению к расчетной.

Возраст >6 мес <12 мес — доза всех препаратов снижается на 25% по отношению к расчетной.

Нейротоксичность

При развитии явлений пареза кишечника/динамической кишечной непроходимости или других проявлений нейротоксичности винбластина (выраженной парестезии, мышечной слабости) очередное введение винбластина должно быть отменено. Терапия может быть возобновлена после разрешения клинических проявлений нейропатии. При возобновлении терапии доза винбластина должна быть снижена на 50%.

Контроль эффективности терапии

Сроки оценки ответа на терапию

Ответ на терапию и статус заболевания должны быть оценены через 6, 12, 24 нед от начала терапии и по завершении поддерживающей терапии. На этом сроке должно быть выполнено клиническое обследование в объеме, оговоренном ниже.

Объем обследования

- Физикальный осмотр и оценка общего клинического статуса.
- Клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.
- Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины.
- Коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс.
- Рентгенография пораженных областей скелета.
- КТ легких и исследование функции внешнего дыхания у пациентов с инициальным поражением легких.
- МРТ головного мозга у пациентов с инициальным поражением головного мозга/костей основания черепа/орбиты.
- МРТ спинного мозга у пациентов с инициальным поражением позвоночника;
- УЗИ брюшной полости.
- Общий анализ мочи с определением относительной плотности мочи.
- Оценка эндокринной функции.

Критерии оценки ответа на терапию

Полный ответ

Разрешение всех обратимых клинических и лабораторных проявлений заболевания. К необратимым изменениям относятся несахарный диабет, фиброз легких, склерозирующий холангит, цирроз печени. Сохранение инициальных остеолитических очагов на рентгенограммах при полной регрессии ассоциированного объемного образования не противоречит оценке ответа как полного.

Частичный ответ

- С улучшением: сохранение клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при наличии положительной динамики показателей и отсутствии новых очагов поражения.
- Смешанный: регрессия части клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при появлении новых очагов поражения.

Прогрессия заболевания

Отрицательная динамика со стороны клинических и/или лабораторных проявлений заболевания и/или появление новых очагов поражения.

Поражение органов риска

Лабораторные и/или инструментальные признаки нарушения функции печени, костного мозга, легких. При оценке поражения органов риска во время терапии необходимо четко дифференцировать изменения, ассоциированные с заболеванием от побочных эффектов химиотерапии и сопроводительной терапии.

Требования к диетическим назначениям и ограничениям

В период индукции, вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей, должна подвергаться термической обработке. Запрещены любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты в теплой воде с мылом. Запрещены персики, абрикосы, киви, ягоды, цитрусовые, виноград, дыни, арбузы. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.

Диспансерное наблюдение

План диспансерного наблюдения представлен в табл. 1.

Таблица 1

Элемент диспансерного наблюдения	Группа высокого риска	Группа промежуточного риска
1-й год от окончания терапии		
Клинический осмотр (при наличии клинических показаний чаще)	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Рост, масса тела, оценка полового развития	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Клинический анализ крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Биохимия крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Рентгенография пораженных участков скелета	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Компьютерная томография легких (у пациентов с исходным поражением)	1 раз в 6 мес	
УЗИ печени (пациенты с инициальным поражением печени)	1 раз в 3 мес	-
МРТ головного мозга (пациенты с инициальным поражением ЦНС, несхарным диабетом, поражением костей основания черепа и лицевого черепа)	1 раз в год	1 раз в год
Консультация невролога (пациенты с инициальным поражением ЦНС)	1 раз в год	1 раз в год
2–5-й год от окончания терапии		
Клинический осмотр (при наличии клинических показаний чаще)	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Рост, масса тела, оценка полового развития	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Клинический анализ крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 6 мес
Биохимия крови	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Рентгенография пораженных участков скелета	Только при наличии клинических признаков рецидива/появления новых очагов поражения	
Компьютерная томография легких (у пациентов с исходным поражением)	1 раз в 6 мес	-
УЗИ печени (пациенты с инициальным поражением печени)	1 раз в 6 мес	-
МРТ головного мозга (пациенты с инициальным поражением ЦНС, несхарным диабетом, поражением костей основания черепа и лицевого черепа)	1 раз в год или при появлении клинических показаний	
Консультация невролога (пациенты с инициальным поражением ЦНС)	1 раз в год	1 раз в год

Вакцинация

На период прохождения лечения дается отвод от профилактической вакцинации. По завершении поддерживающей терапии вакцинация должна быть продолжена согласно Национальному календарю.

Реабилитация пациентов

Социальная и психологическая реабилитация пациентов с ГКЛ основана на междисциплинарном взаимодействии врача, психолога и социального работника.

Ключевым фактором реабилитации является установление открытых доверительных отношений и формирование у пациента и его родителей ясных представлений о характере заболевания, вариантах течения болезни, возможных осложнениях и отдаленных последствиях. Необходимо подчеркнуть благоприятный прогноз в отношении жизни у пациентов промежуточного риска. У пациентов высокого риска следует указать на возможность неблагоприятного исхода и обусловленную этим необходимость проведения интенсивной терапии, связанной с риском осложнений.

Подход к реабилитации должен быть индивидуализирован в соответствии с характером перманентных последствий заболевания. Так, пациентам с поражением легких необходимо указать на абсолютные противопоказания к курению.

Обучение

Во время терапии обучение должно быть продолжено по индивидуальному плану, во время поддерживающей терапии предпочтительно домашнее обучение.

По завершении поддерживающей терапии пациент должен продолжить обучение в общеобразовательной школе по общей программе. Исключение составляют пациенты с нейрокогнитивным дефицитом в исходе специфического поражения ЦНС. Решение о занятиях спортом принимается на основании индивидуального функционального тестирования.

Заключение

ГКЛ представляет собой редкое заболевание. Сложности дифференциальной диагностики ведут к тому, что данные о заболеваемости колеблются в достаточно широких пределах. Клиническая картина ГКЛ разнообразна и характеризуется поражением костей скелета, кожи, печени, легких, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, центральной нервной системы, развитием дисфункции эндокринной системы. Степень выраженности поражений органов и их прогностическое влияние различны. Так поражение органов риска (печень, селезенка, костный мозг и легкие), является неблагоприятным прогностическим фактором при терапии ГКЛ. Кроме того, при поражении ЦНС, костей лицевого скелета, передней или средней черепной ямки повышается риск рецидива заболевания. Прогноз зависит от возраста на момент

установления диагноза, распространенности процесса и степени повреждения жизненно важных органов. У детей раннего возраста ГКЛ характеризуется мультисистемным поражением с быстрой диссеминацией и вовлечением печени, легких, костного мозга. Ранняя диагностика улучшает ответ на терапию.

Целью терапии ГКЛ является подавление активности и пролиферации гистиоцитов, лимфоцитов и макрофагов. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, стратификации больных по группам риска строятся современные программы терапии ГКЛ.

Большая опухолевая масса, мультиорганный характер поражения и нарушение функций жизненно важных органов объясняют крайне неудовлетворительные результаты терапии таких больных, что диктует необходимость привлечения внимания педиатров и врачей других специальностей к данной редкой патологии.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, М. А. Масчан [и др.] // Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. – 2015. – 39 с.
2. Одинец, Ю. В. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей / Ю. В. Одинец, И. Н. Поддубная, Н. И. Макеева // Здоровье ребенка. - 2016. - № 4. - С. 89–91.
3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: случай у ребенка раннего возраста / Н. Н. Каладзе, А. В. Юрьева, Л. Д. Гафарова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. - № 8. - С. 59–63.
4. Случай врожденного лангергансоклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста / Т. Т. Валиев, Л. А. Махонова, А. М. Ковригина [и др.] // Онкогематология. - 2011. - № 2. - С. 19–22.