

© Коллектив авторов, 2009

Е.Н. Волкова, Г.О. Бронин, Т.А. Высоцкая, Н.А. Финогенова, О.А. Тиганова, Н.В. Непокучицкая, О.Л. Ковалева, А.М. Тумаков, Л.Я. Фетисова, А.Г. Мотина, Л.И. Луговой, О.Ю. Фукс, М.А. Мальцева, И.Я. Томилин, В.М. Чернов, М. Минков, К.А. Конгратчик, А.Г. Румянцев

## РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МОНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У ДЕТЕЙ

МДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

Проведено ретроспективное исследование 35 случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у детей, проходивших лечение в Морозовской детской городской клинической больнице г. Москвы в течение 27 лет (с 1981 по 2007 гг.). Возраст больных на момент диагноза был от 1 мес до 5 лет, соотношение мальчиков и девочек составило 1,8:1, средний период наблюдения одного больного — 3 года 8 месяцев. Моносистемная форма ГКЛ отмечалась у 6 детей, мультисистемная форма — у 29. Для оценки активности мультисистемной формы ГКЛ была использована балльная система по Donadieu J. et al. Исследование показало, что мультисистемная форма ГКЛ по сравнению с моносистемной отличается разнообразием клинических проявлений и более тяжелым течением заболевания, причем 83% пациентов с мультисистемной формой заболевания — это дети младше 2 лет. При проведении химиотерапии у всех детей с моносистемной формой ГКЛ отмечался полный ответ на терапию, тогда как у детей с мультисистемной формой полный ответ был отмечен лишь у 55% пациентов, а в 24% случаев заболевание закончилось летально. Прогноз заболевания определяется прежде всего первичным поражением «органов риска» с нарушением их функций. Балльная система активности течения ГКЛ по Donadieu J. et al. позволяет также определять прогноз мультисистемной формы ГКЛ при инициальной оценке, что можно использовать для формирования терапевтических групп риска. Определение балла по этой системе в процессе лечения позволяет стандартизировать оценку эффекта от проводимой терапии.

Authors performed retrospective analysis of 35 pediatric cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH) treated in Morozov children clinic (Moscow) in period from 1981 to 2007. Patient's age in moment of LCH diagnosis was 1 month — 5 years old, male-female ratio — 1,8:1; average period of follow up — 3 years 8 months. Single-system LCH was diagnosed in 6 cases and multisystem LCH in 29 cases. Estimation of multisystem LCH activity was performed with usage of Donadieu score. Examination showed that multisystem LCH was characterized by more various and more severe clinical presentations in comparison with single-system LCH, and 83% of patients with multisystem LCH were children aged less than 2 years. All the children with single-system LCH gave complete response on chemotherapy, but only 55% of patients with multisystem LCH gave complete response, and fatal outcome occurred in 24% of cases. So, LCH prognosis is determined first of all by "organs of risk" lesion with their insufficiency. Donadieu score of LCH activity also permits to determine multisystem LCH prognosis during initial estimation and can be used for selection of groups of therapeutic risk. Estimation according to Donadieu score during therapeutic course permits to standardize estimation of therapeutic efficacy.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — заболевание моноцитарно-макрофагальной системы [1], морфологическим и патофизиологическим субстратом которого являются пролиферирующие клетки Лангерганса. В соответствии с рекомендациями международной группы экспертов, созданной в 1985 г., термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» заменил широко распространенный термин «гистиоцитоз X», а также его эпонимы и другие названия болезни: болезнь Леттерера–Зиве, болезнь Хенда–Шюллера–Хрисчена, эозинофильная гранулема, болезнь Таратынова, кожный гистиоцитоз: синдром Хашимото–Притцкера или врожденный самоизлечивающийся гистиоцитоз, нелипидный ретикулоэндотелиоз [2]. Заболеваемость составля-

ет 2–6 случаев на 1 млн детского населения в год, причем пик заболеваемости приходится на возрастную группу с 0 до 4 лет [3]. ГКЛ изучается более 100 лет, но этиология и патогенез заболевания до сих пор неизвестны, поэтому этиологического и патогенетического лечения не разработано. С начала 1980-х годов были разработаны и внедрены в практику различные программы полихимиотерапии (ПХТ). Однако, несмотря на то, что протоколы ПХТ обновляются и совершенствуются, летальность по-прежнему остается на высоком уровне. Кроме того, остаются недостаточно изученными факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Целью данной работы стало изучение особенностей клинической картины, течения и резуль-

татов лечения ГКЛ у детей с моносистемной и мультисистемной формами заболевания. В рамках поставленной цели решались следующие задачи: изучение особенностей клинической картины и течения двух различных форм заболевания, оценка результатов лечения, а также изучение факторов, влияющих на прогноз заболевания.

### Материалы и методы исследования

Период наблюдения составил 27 лет. С 1981 по 2007 гг. в городском гематологическом центре Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом ГКЛ находились на лечении 53 ребенка, соотношение мальчиков и девочек было 1,8:1. Ретроспективно оказалось возможным проанализировать истории болезней только 35 детей в возрасте от 1 мес до 5 лет. Средний период наблюдения одного больного составил 3 года 8 мес.

Обследование всех пациентов включало клинический осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза), рентгенографию костей скелета, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (с 1991 г.). По показаниям проводили исследование концентрационной функции почек, пункционную и трепанобиопсию костного мозга, биопсию костной ткани, лимфатических узлов, селезенки, печени. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически. Было исследовано 20 биоптатов кожи, 10 — костного мозга, 4 — лимфатических узлов, 2 — костной ткани, 1 — селезенки, 1 — печени. Иммуногистохимическое исследование (проводили с 2001 г.) было выполнено 7 больным, в препаратах выявлялась экспрессия антигена CD1a и протеина S-100 на дендритных клетках.

Все дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с моносистемной формой заболевания, в которую вошли 6 детей в возрасте от 2 лет до 3 лет 5 мес (средний возраст пациентов 2 года 7 мес); 2-ю группу — пациенты с мультисистемной формой заболевания, в которую вошли 29 детей в возрасте от 1 мес до 5 лет (средний возраст пациентов 11 месяцев). Среди детей 2-й группы 24 ребенка были в возрасте младше 2 лет и 5 детей — старше 2 лет. Распределение по полу было следующим: соотношение мальчиков и девочек в 1-й группе составило 1:1, во 2-й группе — 1,2:1.

Для оценки влияния клинических проявлений в начале заболевания на его исход была использована балльная система оценки активности течения ГКЛ, предложенная Donadieu J. et al. (табл. 1) [4].

### Результаты и их обсуждение

Моносистемная форма заболевания характеризуется изолированным поражением костей скелета в виде очагов деструкции костной ткани литического характера или кожи в виде специфической папулезной сыпи на туловище и волосистой части

головы, или поражением лимфатических узлов, проявляющимся их увеличением [3, 5].

В нашем исследовании моносистемная форма заболевания, отмечавшаяся у 6 больных, во всех случаях была представлена поражением только костей скелета. Причем в 5 случаях поражение было монофокальным, в одном случае — полифокальным. При рассмотрении случаев монофокального поражения костей скелета было выявлено, что у 4 пациентов очаг деструкции был локализован в костях черепа, а у одного пациента — в бедренной кости. В случае полифокального поражения костной системы очаги деструкции были обнаружены в костях черепа, таза и нижних конечностей.

Опухолевидные образования мягких тканей в проекции очагов деструкции костей скелета были обнаружены у 4 детей, в одном случае опухолевидное образование мягких тканей сочеталось с лихорадкой. Поражение нижних конечностей сопровождалось болевым синдромом у 3 больных и нарушением двигательной функции у 2 пациентов. В одном случае при поражении костей орбиты наблюдался экзофтальм вследствие инфильтрации гистиоцитами ретробульбарной клетчатки. В случае полифокального поражения костей скелета очаги в костях черепа сочетались с деструктивными изменениями в веществе головного мозга.

Лечение пациентов 1-й группы осуществлялось следующим образом. 2 детям с монофокальным вариантом поражения была проведена резекция патологического очага без последующей химиотерапии. 4 детям лечение проводилось по протоколам ПХТ. Из них одному ребенку с монофокальным поражением и другому с полифокальным поражением было проведено 6 курсов СОР (схема химиотерапии, включающая введения циклофосфана, винкристина и преднизолона). 2 пациентам с монофокальной формой ПХТ проводилась по II протоколу международной группы по лечению ГКЛ (LCH II). Во всех случаях наблюдался полный ответ на проводимую терапию, трабекуляризация очагов деструкции костной ткани наступала через 12–36 мес (в среднем через 21 мес). Лишь в одном случае полифокального поражения через 24 месяца наблюдения сохранялся экзофтальм при отсутствии очагов деструкции костной ткани.

Мультисистемная форма ГКЛ характеризуется поражением двух и более органов и систем. Выделяют 3 варианта мультисистемной формы ГКЛ [6–8]. Мультисистемная форма может представлять собой сочетание поражения костей скелета, кожи и лимфатических узлов. Кроме того, выделяют группу, при которой помимо вышеуказанных поражений в патологический процесс вовлекаются так называемые «органы риска» — печень, селезенка, костный мозг и легкие [8, 9]. Третий вариант мультисистемной формы заболевания характеризуется сочетанием поражения «органов риска» с нарушением их функций. При поражении печени выявляется нарушение ее белковосинтетической функции, про-

являющееся прежде всего гипопроотеинемией. Инфильтрация костного мозга гистиоцитами является причиной дисфункции гемопоэза, проявляющейся моно-, би- или панцитопенией, а поражение легких сопровождается дыхательной недостаточностью [5].

В нашем исследовании поражение «органов риска» было выявлено у всех 29 пациентов 2-й группы (мультисистемная форма заболевания). Нарушение функций «органов риска» наблюдалось у 15 детей, причем 13 из них были дети младше 2 лет и 2 — дети старше 2 лет. Основными при-

чинами первичного обращения к врачу у больных 2-й группы были лихорадка, интоксикация, потеря в весе, которые наблюдались у 24 (83%) детей.

Самым частым во 2-й группе пациентов было поражение костей скелета, которое встречалось у 27 (93%) пациентов. Причем очаги в костях черепа были самым распространенным проявлением скелетных поражений и были выявлены у 19 детей. Клинически деструкция височной кости проявлялась рецидивирующим гнойным отитом, который встречался у 10 пациентов, поражение верхней и

Таблица 1

Балльная система оценки активности ГКЛ\*

Параметры	Клинические проявления и инструментальные данные	Баллы
Кости (а)	Боль	1
	Отсутствие боли	0
Кости (b)	Сдавление других органов (орбита или позвонок)	2
	Отсутствие сдавления	0
Лихорадка (>38,5°C)	Да	1
	Нет	0
Легкие: морфологические изменения	Пневмоторакс	2
	Интерстициальные изменения при рентгенографии или КТ	1
	Отсутствие рентгенологических и КТ-изменений	0
Легкие: функциональные показатели	Потребность в искусственной вентиляции легких или снижение спирометрических показателей более чем на 50%	5
	Потребность в кислородотерапии или снижение спирометрических показателей на 20–50%	2
	Нет признаков дисфункции, цианоза, нормальные показатели насыщения тканей кислородом	0
Кожа: распространение пролиферативной сыпи	25% поверхности тела	2
	5–25% поверхности тела	1
	Менее 5% поверхности тела	0
Опухолевидные инфильтраты мягких тканей (включая ЦНС)	Максимальный диаметр 5 см	2
	Максимальный диаметр 2–5 см	1
	Максимальный диаметр 0–2 см	0
Лимфатические узлы (размер более 2 см)	Да	1
	Нет	0
Печень	Ниже пупка	2
	До пупка	1
	Не увеличена	0
Селезенка	Ниже пупка	2
	До пупка	1
	Не увеличена	0
Уровень трансаминаз в сыворотке крови	Более 10 раз от нормы	2
	От 3 до 10 раз от нормы	1
	Менее 3 раз от нормы	0
Уровень $\gamma$ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови	Более 10 раз от нормы	2
	От 3 до 10 раз от нормы	1
	Менее 3 раз от нормы	0
Альбумин	Переливания препаратов альбумина в течение последней недели	3
	Без переливаний, но уровень альбумина сыворотки крови менее 30 г/л	1
	Уровень альбумина сыворотки крови более 30 г/л	0
Тромбоциты, потребность в трансфузиях тромбоконцентрата в течение последней недели	Более чем 2 раза	4
	1 или 2 трансфузии	3
	Малое число тромбоцитов, не требующее замещения	2
	Нормальное число тромбоцитов	0
Эритроциты, потребность в трансфузиях эритроцитной массы в течение последней недели	Более чем 2 раза	4
	1 или 2 трансфузии	3
	Без трансфузий, гемоглобин <100 г/л	1
	Нормальный уровень гемоглобина	0

\* по данным [4].

нижней челюстей сопровождалось инфильтрацией гистиоцитами десен у 9 больных, причем у одного ребенка вследствие поражения челюстных костей наблюдалось выпадение зубов. Экзофтальм при поражении костей орбиты наблюдался у 2 детей.

У 6 детей поражение костей черепа сопровождалось синдромом несахарного диабета, который явился следствием гистиоцитарной инфильтрации гипофиза. Причем в одном случае симптомы несахарного диабета, такие как полидипсия и полиурия, были первыми проявлениями ГКЛ. Следует также отметить, что синдром несахарного диабета у всех пациентов сохранялся в течение всего периода наблюдения даже при отсутствии очагов поражения.

У 9 больных очаги деструкции костной ткани локализовались в трубчатых костях верхних и нижних конечностей, что сопровождалось болевым синдромом; у 8 — в костях таза и у 5 — в позвоночнике. У 2 детей следствием поражения костей стали патологические переломы: у одного ребенка — в грудном отделе позвоночника, у другого — сочетание двух переломов: позвоночника и бедренной кости. В одном случае было отмечено искривление позвоночника (кифоз). Опухолевидные образования мягких тканей в проекции очагов деструкции костей скелета были обнаружены у 6 пациентов.

Поражение кожи было на втором месте по распространенности после поражения костей скелета и отмечалось у 23 (80%) больных. Вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов было самым редким и встречалось у 10 (34%) детей.

Среди случаев вовлечения «органов риска» наиболее часто отмечалось поражение печени, проявлявшееся гепатомегалией у 26 (90%) детей. При УЗИ (было проведено 12 детям) в 7 случаях были отмечены фиброзные изменения ткани печени и в одном случае выявлен гипозоногенный очаг. У одного ребенка поражение печени подтверждено гистологическим исследованием. В 10 случаях вовлечения в патологический процесс печени были выявлены нарушения функций органа, проявлявшиеся у 7 детей гипопротейнемией и у 3 — сочетанием гипопротейнемии и коагулопатии в виде гипофибриногенемии.

Поражение селезенки в виде спленомегалии отмечалось у 17 (59%) пациентов. Увеличение размеров органа было подтверждено при УЗИ у 8 детей. В одном случае поражение селезенки было доказано гистологическим исследованием. В 2 случаях спленомегалия сопровождалась панцитопенией.

Поражение костного мозга встречалось у 10 (34%) пациентов. У 8 из них при исследовании аспирата костного мозга определялось свыше 20% пролиферирующих гистиоцитов. В 2 случаях кроме пункционной биопсии факт поражения костного мозга был доказан также на основании трепанобиопсии и иммуногистохимического исследования. У 7 детей инфильтрация костного мозга гистиоцитами сопровождалась панцитопенией.

У 4 (14%) больных было выявлено поражение легких, доказанное при проведении рентгенографии грудной клетки. У 3 из них вовлечение в патологический процесс легочной ткани проявлялось дыхательной недостаточностью.

Период наблюдения составил 27 лет, поэтому лечение пациентов с мультисистемной формой заболевания осуществлялось по различным протоколам ПХТ. Следует отметить, что до 1990 г. в СССР не существовало протоколов, применяемых специально для лечения ГКЛ, поэтому с 1981 по 1990 гг. применялись стандартные схемы лечения онкогематологических заболеваний, такие как COP и COPP (схема, включающая циклофосфан, винкристин, преднизолон и прокарбазин). И только после 1990 г. стали использоваться международные протоколы ПХТ, специально разработанные для ГКЛ. Протокол DAL-NX-90 (схема ПХТ немецкой рабочей группы по изучению лейкоза и лимфомы для лечения гистиоцитоза X) применялся с 1990 по 2004 гг. [9, 10]. Протоколы международной группы по лечению ГКЛ LCH-II и LCH-III использовались в 2001–2002 гг. и 2006–2007 гг. годах соответственно [9, 10].

Среди больных 2-й группы по схеме COP проводилось лечение 12 (41%) пациентам, причем количество курсов варьировало от 1 до 10. 7 (24%) больным было проведено от 2 до 6 курсов COPP. Лечение 10 (35%) детей проводилось согласно международным протоколам лечения ГКЛ, 5 из них — по протоколу DAL-NX-90, 2 — по LCH-II и 3 — по LCH-III.

Результаты лечения оценивали в соответствии с рекомендациями международной группы по лечению ГКЛ [9], согласно которым выделяют состояния отсутствия активности ГКЛ (NAD) и наличия активности ГКЛ (AD). NAD имеет место в случае, если исчезают все клинические и лабораторные симптомы заболевания, а новые очаги ГКЛ не появляются. Состояние AD отмечается в случае сохранения симптомов ГКЛ и/или появления новых очагов.

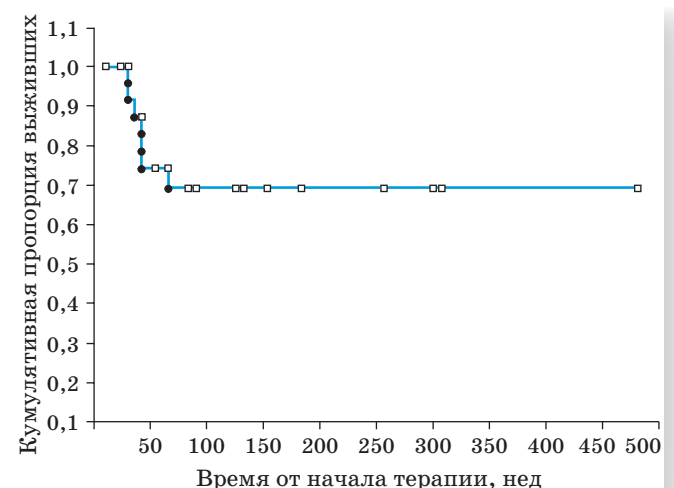


Рис. 1. Анализ общей выживаемости детей с мультисистемной формой ГКЛ по Каплану-Майеру.

● умерли.



Таблица 2

Результаты лечения ГКЛ при поражении «органов риска» с нарушением их функций

Поражения «органов риска»	Всего больных	Результаты лечения, количество больных			
		NAD	AD	летальный исход	выпавшие из-под наблюдения в состоянии AD
Печени	4	0	2	2	0
Системы гемопоэза	3	2	0	1	0
Легких	1	1	0	0	0
Печени и системы гемопоэза	5	0	0	4	1
Легких и системы гемопоэза	1	0	0	0	1
Легких и печени	1	0	0	0	1

Полный ответ (состояние NAD) был отмечен у 16 (55%) пациентов (из них 7 получили COP, 5 — COPP, 2 — DAL-NX-90, один — LCH-II, один — LCH-III). Промежуточный ответ (состояние AD) был констатирован у 2 (7%) детей (в обоих случаях лечение проводилось по протоколу LCH-III). В 11 (38%) случаях ответ на терапию отсутствовал. Причем судьба 4 детей неизвестна (2 детям лечение проводилось по схеме COP и 2 — по схеме COPP). Эти дети выбыли из-под наблюдения в состоянии AD. В 7 случаях заболевание закончилось летально. Из них 3 больных получили курсы COP, 3 — лечились по протоколу DAL-NX-90 и один — по протоколу LCH-II. Летальный исход наступил в среднем через 11 месяцев от момента начала ПХТ. Общая выживаемость в группе больных с мультисистемной формой ГКЛ составила 69% (рис. 1).

При анализе случаев полного ответа на проводимую терапию была выявлена определенная последовательность регрессии основных проявлений заболевания. Размеры лимфатических узлов уменьшались в среднем через 3,5 мес (от 1,5 до 8 мес). Полное исчезновение специфической папулезной сыпи происходило в среднем через 4,6 мес (от 2 до 8 мес). Сокращение размеров печени наступало в среднем через 16,5 мес (от 2 до 34 мес), а селезенки — через 23 мес (от 2 до 36 мес). До полного восстановления структуры костной ткани проходило в среднем 29 мес (от 5 до 44 мес).

Анализируя 7 случаев, когда заболевание закончилось летально, несмотря на проводимую терапию по различным протоколам ПХТ, было выявлено, что у 4 детей наблюдалось сочетание панцитопении и гипопроотеинемии. В 2 случаях была только гипопроотеинемия и в одном — только панцитопения.

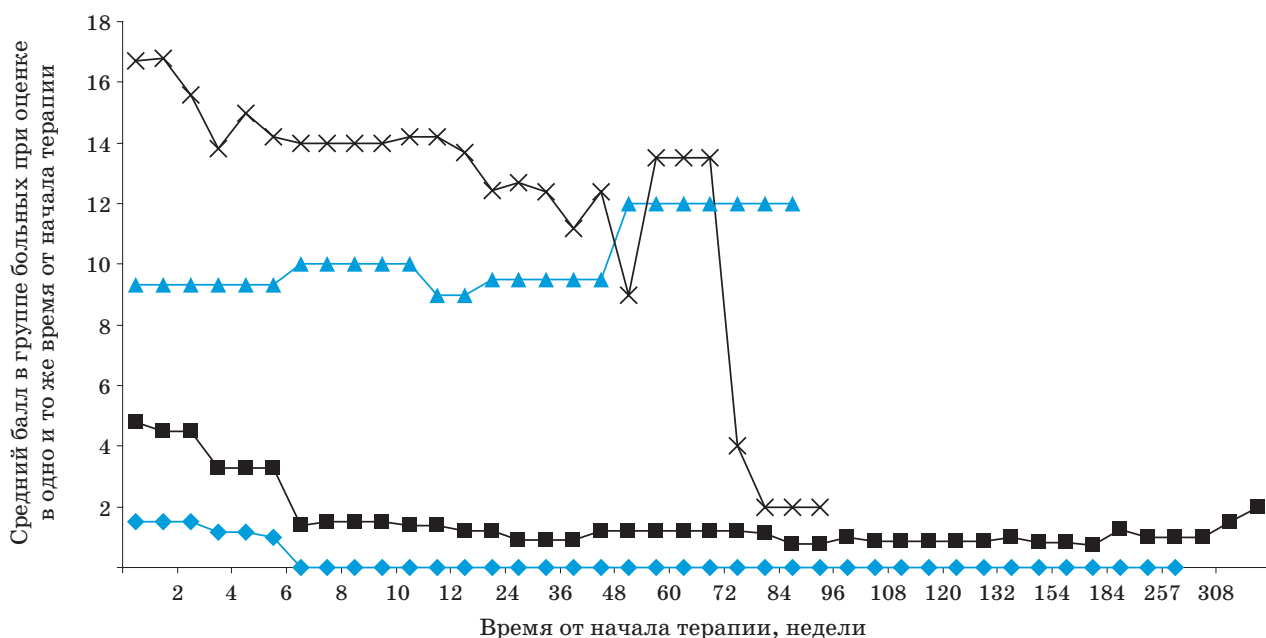


Рис. 2. Оценка клиничко-лабораторных признаков активности гистиоцитоза из клеток Лангерганса на фоне проводимой терапии в зависимости от инициального количества баллов [4].

◆ 1-2 балла (n=6), ■ 3-6 баллов (n=10), ▲ 7-10 баллов (n=3), × более 10 баллов (n=10).

Таблица 3

## Результаты лечения ГКЛ при поражении «органов риска» без нарушения их функций

Поражения «органов риска»	Всего больных	Результаты лечения, количество больных			
		NAD	AD	летальный исход	выпавшие из-под наблюдения в состоянии AD
Печени	12	12	0	0	0
Костного мозга	3	3	0	0	0
Легких	1	1	0	0	0
Селезенки	5	5	0	0	0

При рассмотрении случаев, когда эффект на проводимую ПХТ отсутствовал, сохранялось состояние AD, но исход заболевания не известен, наблюдалось следующее: у одного ребенка была отмечена панцитопения, гипопротейнемия и гипофибриногенемия, у другого — сочетание панцитопении и дыхательной недостаточности, в третьем случае развилась только дыхательная недостаточность и в четвертом — дыхательная недостаточность сочеталась с гипопротейнемией. То есть вовлечение в патологический процесс «органов риска» в этих случаях сопровождалось нарушением их функций.

У 2 детей, которые находились в состоянии AD после проведенного лечения на момент окончания исследования, наблюдалось сочетание поражения печени с гипопротейнемией и гипофибриногенемией (табл. 2).

В случаях, когда отмечалось поражение «органов риска» без нарушения их функций, то есть у 3 больных с инфильтрацией костного мозга без панцитопении, 5 детей с поражением селезенки, 12 — с поражением печени без гипопротейнемии и один — с инфильтрацией в легких, не сопровождавшейся дыхательной недостаточностью, наблюдался полный ответ на проводимую ПХТ, до конца наблюдения сохранялось состояние NAD (табл. 3).

Согласно балльной системе оценки активности течения ГКЛ (по Donadieu J et al. [4]), группа больных, в которой отмечался полный ответ на проводимую ПХТ, перед началом лечения характеризовалась активностью от 1 до 6 баллов (в среднем 3,5 балла), через 6 недель от начала терапии количество баллов в этой группе составило от 0 до 2 (в среднем 0,8 балла). В группе пациентов, у которых

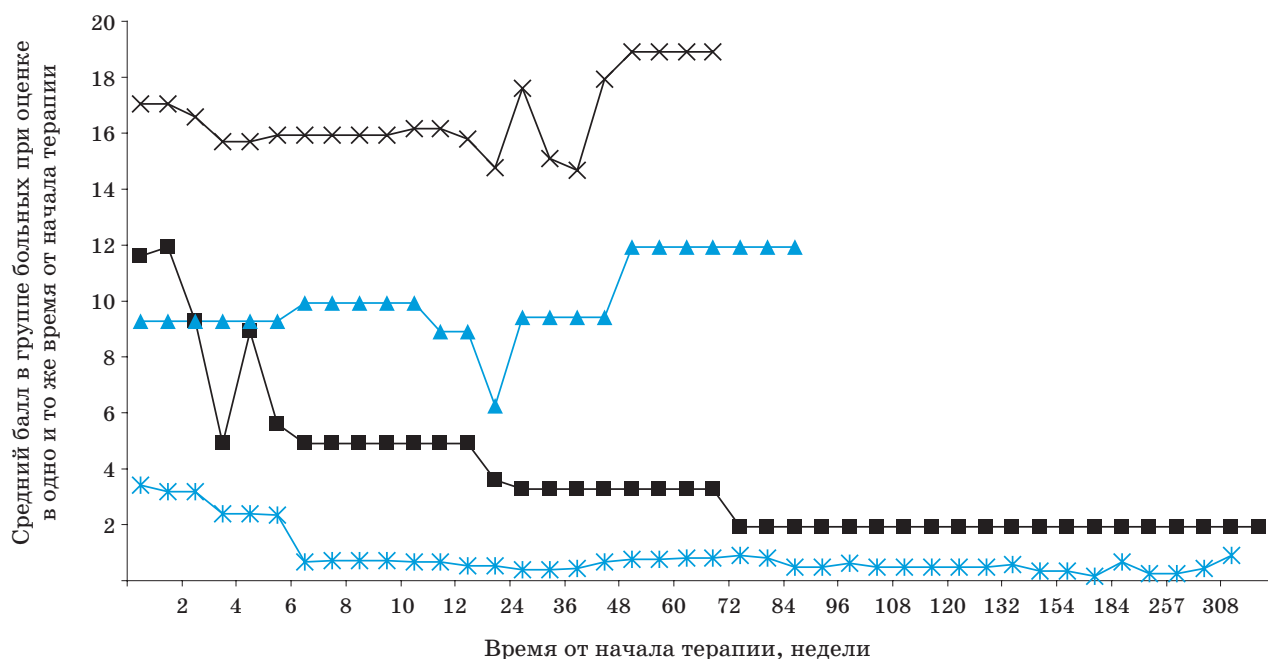
наблюдался промежуточный ответ, активность заболевания перед началом терапии составила от 12 до 18 баллов (в среднем 15 баллов), после 6 недель терапии — 6 баллов. В случаях летального исхода количество баллов активности ГКЛ в инициальном статусе было от 10 до 19 (в среднем 16,6 балла), после 6 недель терапии активность заболевания составила от 10 до 19 баллов (в среднем 15,3 балла). Пациенты с отсутствием ответа на проводимую терапию и выпавшие из дальнейшего наблюдения характеризовались активностью от 8 до 16 баллов (в среднем 12,2 балла) перед началом лечения заболевания и от 8 до 16 баллов (в среднем 12,8 балла) через 6 недель терапии (табл. 4).

Все больные с мультисистемной формой ГКЛ были распределены на 4 группы в зависимости от числа баллов при инициальной оценке. 1–2 балла до начала лечения было у 6 детей, 3–6 баллов — у 10, 7–10 баллов — у 3 и более 10 баллов — у 10 человек. На рис. 2 показана динамика показателя активности мультисистемной формы ГКЛ, оцененного в баллах в среднем по исследуемой группе больных при еженедельной оценке в процессе лечения и последующего наблюдения. На графике видно, что у детей, состояние которых до начала лечения характеризовалось невысоким баллом (от 1 до 6), уже к 6-й неделе терапии отмечалась стойкая положительная динамика. При оценке активности ГКЛ среднее число баллов не превышало 2. В то же время в группе больных, характеризовавшихся инициально более высоким баллом (свыше 7), у части пациентов отмечался более поздний (к 84-й неделе) ответ на терапию, у других — отсутствие ответа и прогрессия заболевания (рис. 2).

Таблица 4

## Результаты лечения ГКЛ в зависимости от балла активности ГКЛ при инициальной оценке [4]

Средний балл при инициальной оценке (разброс)	Количество больных	Средний балл при оценке на 6-й неделе лечения (разброс)	Результаты лечения
3,5 (1–6)	16	0,8 (0–2)	NAD
15 (12–18)	2	6 (6–6)	AD
12,2 (8–16)	4	12,8 (8–16)	Выпавшие из-под наблюдения в состоянии AD
16,6 (10–19)	7	15,3 (10–19)	Летальный исход



**Рис. 3.** Оценка клинико-лабораторных признаков активности гистиоцитоза из клеток Лангерганса на фоне проводимой терапии в зависимости от балла при оценке на 6-й неделе терапии [4].  
 \*— 0–2 балла (n=15), ■— 3–6 баллов (n=10), ▲— 7–10 баллов (n=3), ×— более 10 баллов (n=8).

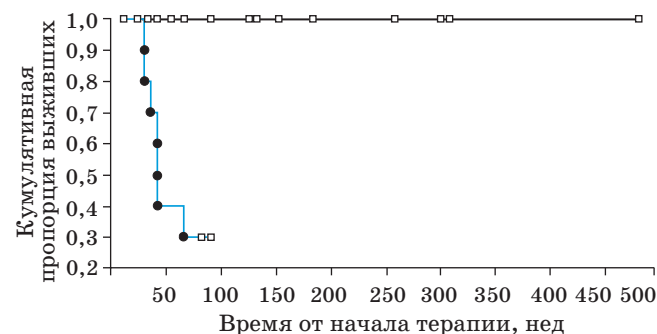
Для того чтобы определить различия в группе больных с высоким баллом при инициальной оценке, было решено провести анализ активности ГКЛ на 6-й неделе от начала лечения. Ответ на 6-й неделе терапии является важнейшим прогностическим показателем по данным международной группы по лечению ГКЛ [9]. Все случаи мультисистемной формы ГКЛ были еще раз распределены на группы в зависимости от балла активности на 6 неделе от начала лечения. 0–2 баллами характеризовались 15 детей, 3–6 баллами — 3, 7–10 баллами — 3, более 10 баллов было у 8 детей (рис. 3). На рис. 3 видно, что больные с баллом более 7 на 6-й неделе терапии инициально также характеризовались высоким баллом, а в дальнейшем у этих детей отмечалась прогрессия заболевания. В то же время у больных с баллом менее 7 на 6-й неделе лечения в дальнейшем отмечалась положительная динамика, снижение активности ГЛК. Причем у пациентов, характеризовавшихся баллом менее 7, на 6-й неделе терапии, но инициально с баллом более 7, отмечался более поздний ответ на лечение (после 72-й недели).

При сравнительной оценке выживаемости в группах больных, у которых инициально активность ГКЛ была от 0 до 6 и более 7 баллов, были обнаружены статистически значимые различия ( $p=0,00042$ , Log-Rank Test) (рис. 4).

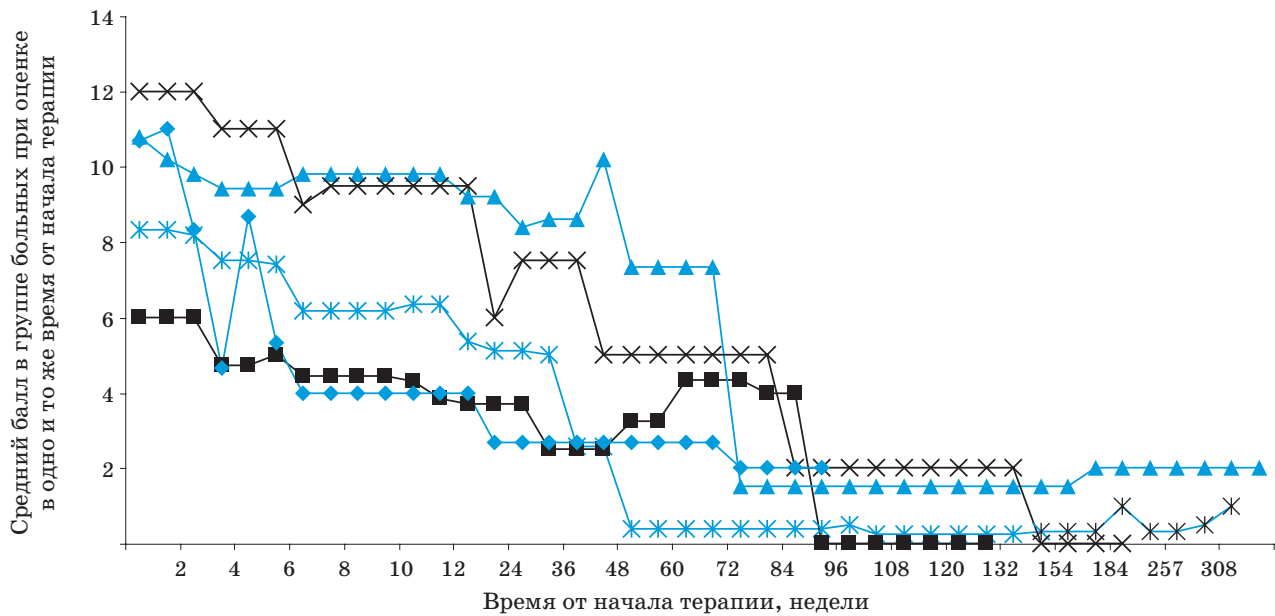
Для того чтобы изучить влияние применяемой схемы ПХТ на результаты лечения, все больные были разделены на группы в зависимости от использованного протокола ПХТ. На рис. 5 показана динамика показателя активности мультисистемной формы ГКЛ в баллах в среднем по исследуе-

мой группе больных при еженедельной оценке в процессе лечения и последующего наблюдения. Не было отмечено различий во времени наступления и длительности клинического эффекта (рис. 5). Однако следует отметить, что группы больных были слишком малочисленны для корректной статистической оценки. В связи с малым количеством пациентов не проводилось выделение больных различных групп риска внутри каждого протокола.

Таким образом, анализ полученных данных показывает, что прогноз ГКЛ главным образом определяется активностью патологического процесса и в меньшей степени выбором протокола лечения. Признаками неблагоприятного прогноза ГКЛ у детей



**Рис. 4.** Анализ выживаемости детей с мультисистемной формой ГКЛ в зависимости от инициального количества баллов (Log-Rank Test,  $p=0,00042$ ).  
 — больные с инициальным баллом более 7 (n=13): живы 5 больных, выживаемость  $0,46 \pm 0,1$ ; — больные с инициальным баллом 0–6 (n=16): живы 16 больных, выживаемость 1,0; ● умерли, □ выбыли из-под наблюдения.



**Рис. 5.** Оценка клинико-лабораторных признаков активности гистиоцитоза из клеток Лангерганса на фоне проводимой терапии в зависимости от применявшегося протокола полихимиотерапии [4].

—\*— COP (n=6), —■— COPP (n=7), —▲— DAL-HX-90 (n=5), —×— LCH-II (n=2), —◆— LCH-II III (n=3).

являются поражения «органов риска» с нарушением их функций: гипопропротеинемия вследствие поражения печени, панцитопения при гистиоцитарной инфильтрации костного мозга, поражение легких, сопровождающееся дыхательной недостаточностью.

### Выводы

1. Мультисистемная форма ГКЛ по сравнению с моносистемной отличается разнообразием клинических проявлений и более тяжелым течением заболевания, причем 83% пациентов с мультисистемной формой заболевания — дети младше 2 лет.

2. При проведении ПХТ у всех детей с моносистемной формой ГКЛ отмечался полный ответ

на терапию, тогда как у детей с мультисистемной формой полный ответ был отмечен лишь у 55% пациентов, а в 24% случаев заболевание закончилось летально, из них 21% — дети младше 2 лет.

3. Прогноз заболевания определяется, прежде всего первичным поражением «органов риска» (в особенности костного мозга, печени и легких) с нарушением их функций.

4. Балльная система активности течения ГКЛ по Donadieu J. et al. позволяет определять прогноз мультисистемной формы ГКЛ при инициальной оценке, что можно использовать для формирования терапевтических групп риска. Определение балла по этой системе в процессе лечения позволяет стандартизировать оценку эффекта от проводимой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Луговская С.А., Лукина Е.А., Цветаева Н.В. Морфофункциональная характеристика мононуклеарных фагоцитов лейкоконцентрата венозной крови больных гистиоцитозами. Тер. архив, 1994; 4: 49–53.
2. Лукина Е.А. Гистиоцитозы как заболевания макрофагальной системы. Тер. архив, 1996; 7: 82–88.
3. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. Практическое руководство по детским болезням. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004; т.4: 578, 581, 586.
4. Donadieu J, Piguat C, Bernard F et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*. 2004; 43:770–776.
5. Минков М., Новичкова Г.А., Цельгер Г. и др. Гистиоцитозы детского возраста. МАКС-ПРЕСС, Москва–Вена, 2005: 30–36.
6. Минков М., Гаднер Х. Гистиоцитоз из клеток Лангер-

ганса: результаты кооперированных исследований. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2004; 3: 7–10.

7. Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1998; 12: 327–338.

8. Минков М. Лечение незлокачественных гистиоцитозов у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.

9. Gadner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J. Pediatr.* 2001; 138: 728–34.

10. Minkov M, Grois N, Heitger A et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin. Pediatr.* 2000; 212: 139–144.