

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



2014

УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

Масчан Михаил Александрович — д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия

Рогачева» Минздрава России

Новичкова Галина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

Лечение и диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Код по МКБ-10 : D 76.0, C96.0

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Нозологическая группа: Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Код по МКБ-10: *

- D76.0 — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках;
- C96.0 — болезнь Леттерера—Зиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

Нозологические единицы: гистиоцитоз из клеток Лангерганса

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.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Этиология и патогенез гистиоцитоза из клеток Лангерганса остаются предметом исследования. Убедительных данных в пользу генетического компонента и инфекционной этиологии не получено. У 50% пациентов в ПКЛ выявляется соматическая мутация V600E в гене BRAF. 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. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — болезнь, патогенез которой сочетает черты новообразования и реактивного процесса.

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, лимфатические 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: ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие элементы: лихорадку, боли, раздражительность, задержку физического развития, пониженный аппетит, диарею, полидипсию, полиурию, рецидивирующий отит, кожную сыпь, активность, изменения поведения.

Осмотр

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие элементы: температуру тела, рост, вес, окружность головы, оценку 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, лимфаденопатию, наличие мягкотканых образований, одышку, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическую симптоматику (парезы/параличи черепных нервов, атаксия), изменения на глазном дне (отек диска зрительного нерва).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Минимальный обязательный объем обследования:

- клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты;
- биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция;
- КТ грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- обзорная рентгенография скелета;

- общий анализ мочи, проба Зимницкого;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- иммуногистохимическое исследование с окраской на CD 1a и CB207(лангерин).

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса может поразить любую систему жизнедеятельности организма, для верификации зоны и объема поражения необходимо использовать дополнительные тестирующие методики (табл. 1).

Таблица 1. Дополнительные элементы обследования (выполняются при наличии соответствующих показаний)

Показание	Исследование	Консультация специалистов
Дыхательная недостаточность, изменения на рентгенограмме, мультифокальное поражение с вовлечением органов риска	Исследование функции внешнего дыхания	
Полиурия, полидипсия, снижение относительной плотности мочи, задержка физического развития, низкорослость, гипоталамический синдром, галакторея, задержка или преждевременное половое развитие	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний): T ₁ , T ₂ , FLAIR	Эндокринолог
Остеолитическое поражение костей черепа с интракраниальным распространением мягкотканного компонента	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	
Поражение десен, выпадение/расслаивание зубов	Ортопантомография, КТ нижней и верхней челюсти с трехмерной реконструкцией	Челюстно-лицевой хирург, стоматолог
Отделяемое из слухового прохода, глухота	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний), аудиометрия	Отоларинголог
Нарушение зрения, неврологическая симптоматика	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	Невролог, офтальмолог
Длительная диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование с биопсией	Гастроэнтеролог
Изменения в клиническом анализе крови (исключая железодефицитную анемию)	Аспирация костного мозга, трепанобиопсия костного мозга	

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Для гистологической верификации диагноза необходимо выполнение биопсии пораженного органа. Выбор места биопсии определяется локализацией поражения и

анатомической доступностью. Предпочтение отдается биопсии кожи, остеолитических очагов, лимфоузлов.

Биопсия печени, легкого выполняется только при отсутствии возможности верификации диагноза иным методом.

Гистология. При стандартной окраске гематоксилин-эозином в патологических очагах выявляется инфильтрация крупными округлыми клетками со складчатым ядром и обильной бледной цитоплазмой. Помимо патологических клеток Лангерганса в инфильтрате встречаются лимфоциты, эозинофилы, моноциты/макрофаги.

Иммуногистохимия. Верификация диагноза осуществляется при окрашивании клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерна также экспрессия белка S100, α-D-маннозидаза, АТФаза.

Электронная микроскопия. Выявляется характерная цитоплазматическая структура, по форме напоминающая теннисную ракетку, — гранула Бирбека.

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 <100×10⁹/л; лейкоциты <4,0×10⁹/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, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, повышение γ-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 нескольких органов/ систем с вовлечением органов риска.

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Настоящие рекомендации разработаны на основании синтеза результатов международных исследовательских протоколов. Следует подчеркнуть, что современный протокол не следует рассматривать как стандарт терапии. В случае, если пациент получает терапию по актуальному протоколу международного общества по изучению гистиоцитозов, необходимо регистрировать пациента в национальном субцентре и полноценно включать пациента в исследование.

Группа низкого риска: основной подход — локальный контроль. При невозможности осуществления адекватного локального контроля по решению лечащего врача пациент может быть оставлен под динамическим наблюдением без терапии либо получать минимальную системную терапию.

Группа промежуточного и высокого риска: основной подход — системная комбинированная химиотерапия.

Основные препараты

- Винбластин — ингибитор микротрубочек, химиопрепарат растительного происхождения.
- Преднизолон — синтетический глюкокортикостероид.
- 6-Меркаптопурин — антиметаболит, аналог пурина.

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 риска

Основные принципы: системная химиотерапия препаратами винбла-стином и преднизолоном. Выделяют два этапа терапии: интенсивная фаза и поддерживающая

терапия. Оценка ответа на терапию через 6,12, 24 нед и по завершении поддерживающей терапии.

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 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 винбла-стином, 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

Общепринятых стандартов терапии второй линии не существует. Согласно данным литературы, наиболее эффективными методами терапии рефрактерных форм гистиоцигоза из клеток Лангерганса являются: 1) комбинированная химиотерапия препаратами 2-хлордезоксиденозин и цитарабина; 2) аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. При необходимости перевода пациента на терапию второй линии рекомендуется консультация и/или перевод пациента в федеральную клинику.

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, мочеви́на.
- 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.

В табл. 2 суммированы рекомендации по выбору терапии в зависимости от ответа в контрольные сроки.

Основные элементы терапии представлены на рис. 1,2.

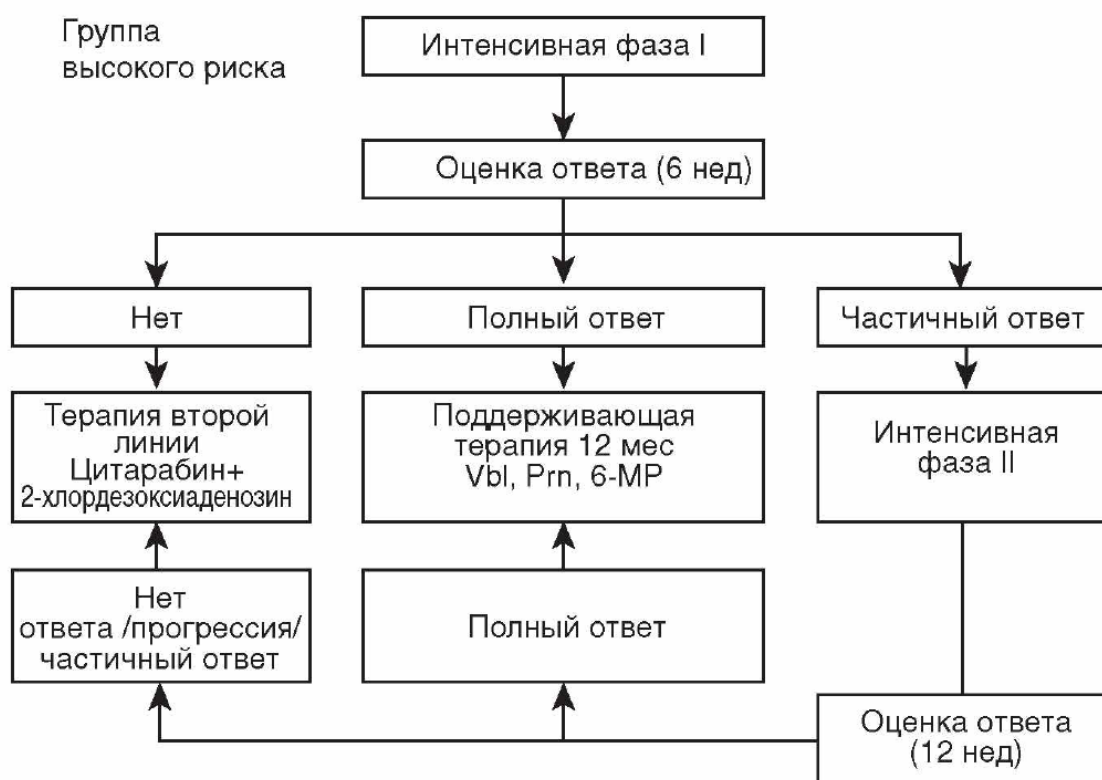
Таблица 2. Периодичность и этапы оценки ответа на терапию.

	Ответ через 6 нед	Терапия	Ответ через 12 нед	Терапия
Группа промежуточного риска	Полный ответ	Поддерживающая	Полный ответ	Поддерживающая
	Частичный ответ	Интенсивная фаза II	Частичный ответ	Терапия второй линии
	Прогрессия/нет ответа	Интенсивная фаза II	Прогрессия	Терапия второй линии
Группа высокого риска	Полный ответ	Поддерживающая	Полный ответ	Поддерживающая терапия
	Частичный ответ, ОР-	Интенсивная фаза II	Частичный ответ, ОР-	Терапия второй линии
	Частичный ответ, ОР+	Терапия второй линии	Частичный ответ, ОР+	Терапия второй линии
	Прогрессия/ нет ответа	Терапия второй линии	Прогрессия	Терапия второй линии

** ОР— — отсутствие признаков поражения органов риска, ОР+ — наличие признаков поражении органов риска

Рис. 1. Алгоритм выбора терапии у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

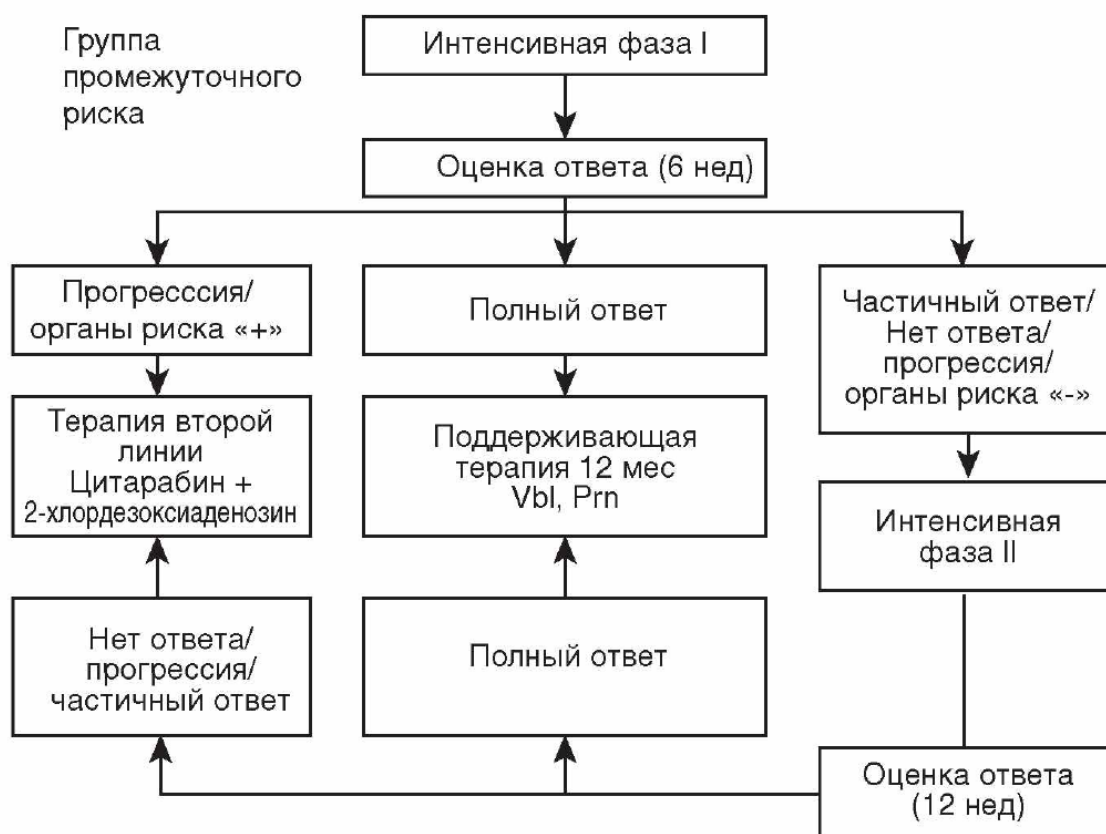
Группа высокого риска.



Основные побочные эффекты используемых химиопрепаратов

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

Рис. 2. Алгоритм выбора терапии у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Группа промежуточного риска.



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).

Профилактика и терапия инфекционных осложнений

Профилактика пневмонии, вызванной *P. jiroveci* (*P. carinii*): проводится до завершения поддерживающей терапии. Триметоприм/сульфаме-токсазол 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.

Профилактика и терапия прочих осложнений

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 цитостатиков 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-меркапто-пурином. 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%.

Вакцинация

На период прохождения лечения дается отвод от профилактической вакцинации. По завершении поддерживающей терапии вакцинация должна быть продолжена согласно Национальному календарю. План диспансерного наблюдения представлен в табл. 3.

Таблица 3. Диспансерное наблюдение: сроки и объем обследования.

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, несахарным 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, несахарным 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

СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Социальная и психологическая реабилитация пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса 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.