

УДК 616.379-071-053.2 (574)

Р.З. БОРАНБАЕВА, А.А. БАЗАРБАЕВА, С.Г. НУКУШЕВА, Г.К. АБДИЛОВА,
Л.Н. МАНЖУОВА, Г.Е. БУЛАБАЕВА., Ж.А. КИЯЛБЕКОВА

Научный центр педиатрии и детской хирургии, г. Алматы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСТИОЦИТОЗОВ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

В статье представлены клинико-лабораторные данные детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, перечень диагнозов-«масок», с которыми дети наблюдались на предыдущих этапах, пораженные органы и системы пациентов, результаты исследований гемограмм, миелограмм и скелетограмм, гистологического и иммуногистохимических исследований биопсийных материалов.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, дети, диагностические критерии.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (прежние термины: гистиоцитоз Х, болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, эозинофильная гранулема, болезнь Таратынова, болезнь Леттерера–Сиве) – разнообразная по клиническим проявлениям и течению группа заболеваний, для которых характерен пролиферативный процесс в моноцитарно-макрофагальной системе, клональная пролиферация патологических гистиоцитов, фенотипически схожих с клетками Лангерганса, и формирование специфических инфильтратов в различных органах и тканях [1, 2]. Клеточные элементы системы мононуклеарных фагоцитов принимают участие в иммунном ответе против инфекционных и чужеродных антигенов с развитием гистиоцитарных пролиферативных синдромов реактивного или опухолевого характера. Заболевание редкое, в детском возрасте встречается с частотой 2-6 случаев на 1 миллион детского населения в год, у взрослых еще реже, с частотой, не превышающей 1: 5600 000. Не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием. Клиническая презентация варьирует от локализованных, самоограниченных форм до диссеминированного мультисистемного поражения с тяжелым течением. К органам риска, поражению которых ассоциировано с серьезным прогнозом, относят печень, селезенку, костный мозг и легкие. Дополнительное неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов оказывает развитие так называемых перманентных осложнений, в частности несахарного диабета, задержки роста, ортопедических проблем, фиброза/цирроза печени, фиброза легких [3, 4].

Материал и методы

Нами проведен анализ анамнестических данных, особенностей течения у детей с гистиоцитозами по данным Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы Республики Казахстан за период с 2000 по 2011 гг. За это время в центре проведено лечение 57 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с разными вариантами гистиоцитоза. Медиана возраста составила 33 мес, исследованием было охвачено 32 девочки и 25 мальчика (рис. 1). Дети в воз-

расте 1-3 лет составили 68% (медиана возраста у детей до 3 лет составила 19 мес).

При анализе количества пациентов с впервые выявленным диагнозом: гистиоцитоз из клеток Лангерганса отмечена тенденция к росту количества больных, начиная с 2006 года, что, по нашему мнению, обусловлено улучшением диагностики заболевания (рис. 2).

Диагностика. Алгоритм диагностического обследования пациентов с подозрением на ГКЛ включал: клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, активности АЛТ, АСТ, общего белка, мочевины, креатинина и уровня электролитов/КЩС; коагулограмму с определением фибриногена, АЧТВ, ПИ; общий анализ мочи, рентгенографию/компьютерную томографию органов грудной клетки; обзорную рентгенографию костей скелета; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; магнитно-резонансную томографию головного мозга – при подозрении на наличие специфического поражения; биопсию очага поражения (в 40% – кожи, в 44% – регионарного лимфатического узла, в 16% – кости) с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследования; проведение костномозговой пункции.

Диагностика проводилась в соответствии с диагностическими критериями Международного общества по изучению гистиоцитозов (Histiocyte Society): клинические проявления в сочетании со специфической гистологической картиной и иммуногистохимическими находками в материале биоптата (CD1a, +/- S100, CD68, HLADR) [5] (табл. 1).

Неблагоприятные факторы: вовлечение 1 или более «органов риска».

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что длительность заболевания до установления правильного диагноза у 26% больных составила от 1 года до 2 лет, у 39% пациентов – от 5 месяцев до 11 мес, у 28% – от 2-3 месяцев, и только 7% больным диагноз был выставлен в первый месяц развития заболевания.

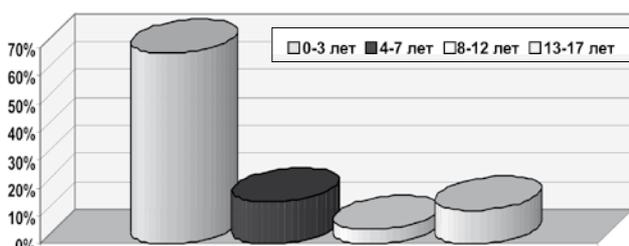


Рисунок 1 – Распределение пациентов с гистиоцитозами по возрасту

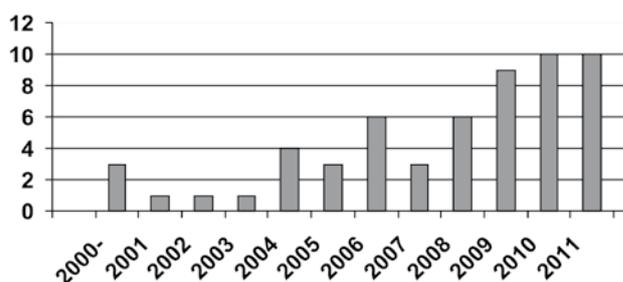


Рисунок 2 – Количество первичных больных с гистиоцитозом

Таблица 1 – Критерии поражения органов риска

Органы риска	Критерии
Печень	при увеличении печени >3 см из-под ребра и/или нарушение функции печени, ↑ билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, ↓ альбумина, асцит, отеки
Селезенка	Увеличение селезенки ≥2 см из-под ребра
Легкие	SaO ₂ <95%, типичные изменения на КТ и R-граммах
Костный мозг	Hb <100 г/л, лейкоц. <4,0 тыс/мкл, тромбоциты <100 тыс/мкл

По данным наших исследований, перечень диагнозов-«масок», с которыми дети наблюдались на предыдущих этапах, включает: атопический дерматит (9), себорея (4), отит (14), пневмония, зоонозная инфекция, паротит, геморрагический васкулит, железодефицитная анемия, инфекционный мононуклеоз, острый лейкоз, новообразование нижней челюсти справа, мастоидит, субпериостальный абсцесс, остеогенная саркома, несахарный диабет центрального генеза, вторичный гипогонадизм, вдавленный перелом передней стенки лобной пазухи, мозговая грыжа, гиперспленизм, сепсис, ЛГМ, НХЛ.

Это приводило к тому, что дети наблюдались и получали лечение у разных специалистов (в том числе и химиотерапию в онкоинституте по поводу остеогенной саркомы), пройдя долгий путь по различным стационарам республики. У двоих детей проводились неоднократные антротомии, в связи с двухсторонним гнойным отитом, мастоидитом, и в дальнейшем у одного из них сформировались деструкция барабанной полости и потеря слуха. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Пораженные органы и системы пациентов

Пораженные органы и системы	Абс.	%
Печень	39	68,4
Селезенка	35	61,4
Дисфункция кроветворения	19	33,3
Легкие	15	26,3
Кожа	37	64,9
Костная система	46	80,7
Лимфатические узлы	26	45,6
Несахарный диабет	9	15,8
Отит	25	43,9
Мягкие ткани	5	8,7

По нозологическим формам больные распределялись следующим образом: моносистемное поражение – 11 (19,2%), мультисистемное поражение без органной дисфункции – 6 (10,5%), мультисистемное поражение с органной дисфункцией – 40 (70,1%).

Таким образом, больные с распространенными формами ГКЛ составили 80%, что свидетельствует о несвоевременности диагностики данного заболевания. По данным зарубежных авторов число больных с распространенным поражением не превышает 54%.

Среди предъявляемых жалоб наиболее частыми были плохой аппетит, слабость, потеря массы тела,

повышение температуры, увеличение периферических лимфатических узлов, жажда с полиурией, боль в костях, голенях.

При объективном исследовании более чем у половины больных (37 чел.) была выявлена специфическая сыпь, у 14 детей – припухлость в области черепа и конечностей, у 7 – экзофтальм, что позволило заподозрить гистиоцитоз уже при первичном обследовании.

Со стороны периферической крови чаще всего регистрировались анемия (72%), нейтрофиллез (65%), лимфоцитоз (10%), ускорение СОЭ (от 20 до 70 мм/час). При всех проведенных исследованиях миелограммы картину, характерную для гистиоцитоза, удалось выявить только в 2-х случаях, что свидетельствует о малой информативности данного метода при ГКЛ. Гистологическое же исследование биопсийного материала из участков поражения оказалось эффективным в 90% проведенных биопсий.

Изучение скелетогрaмм у 48 (84,2%) из 57 больных позволило выявить изменения, подтвердившие диагноз по данному заболеванию. Это указывает на высокую диагностическую значимость рентгенологического обследования при ГКЛ. Наиболее часто определялись поражения черепа в виде множественных (24) или единичных (6) дефектов в костях свода, где четко прослеживалась «штампованность» очагов. Дефекты не содержали секвестров, имели различную форму, величину, четкие наружные и неровные фестончатые внутренние контуры. Периостальная реакция отсутствовала. При множественных участках деструкций картина напоминала «географический или ландкартообразный» череп, или «изъеденную молью ткань». Наиболее часто изменения выявлялись в височных (21), теменных костях (19), несколько реже в лобных (14) и затылочных костях (9). Реже всего поражались орбита (3), сосцевидные отростки (2). В 26% случаев отмечались сочетанные поражения черепа и других костей, в том числе: бедренных (3), плечевых (3), ребер (2), костей таза (4), ключиц (2), нижней челюсти (1). При поражении костей таза, ребер, ключицы определялись разновеликие дефекты, между которыми нередко сохранялись костные перемычки, создающие картину сетчатой или ячеистой структуры. Опорными рентгенологическими симптомами являлись четкие фестончатые контуры очагов, однородность фона, отсутствие включений.

У 11 (19,3%) из 57 больных патология в костях отсутствовала. У этих 11 больных было выявлено генерализованное поражение внутренних органов.

Таким образом, проведенное исследование позволило нам сделать следующие **выводы**:

1. При анализе количества пациентов с впервые выявленным диагнозом: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, следует отметить тенденцию к росту количества больных, связанную, очевидно, с улучшением качества диагностики.

3. Среди впервые выявляемых больных с ГКЛ преобладают лица с распространенными процессами (80%), что свидетельствует о несвоевременной диагностике заболевания, обусловленной, на наш взгляд, недостаточной информированностью врачей общелечебной сети о данной нозологической форме.

4. При наличии у детей длительно текущих отитов, атопических дерматитов, не поддающихся обычным методам консервативной терапии, следует исключить ГКЛ.

5. Рентгенологический метод исследования является одним из основных методов диагностики ГКЛ, который позволяет без использования дополнительных инвазивных методов выявить данное заболевание.

Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномоничных симптомов препятствуют постановке диагноза на ранних стадиях, а полисистемность поражения маскирует гистиоцитоз под разнообразные заболевания. Наш опыт доказывает, что больных с дебютом гистиоцитоза могут выявить не только педиатр или врач общей практики, но и любой узкий специалист. Тщательный опрос и внимательный осмотр, при необходимости рентгенологическое исследование, характерная клиническая симптоматика помогут заподозрить это довольно редко встречающееся заболевание и своевременно направить ребенка в специализированное отделение. Это представляется возможным при наличии определенной настороженности, знании симптоматики этого заболевания практическими врачами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Казаков Д.В., Кемпф В., Самцов А.В. и др. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С. 23-33

2 Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.

3 Minkov M., Grois N., Braier J., Rosso D., Arico M., Broadbent V., Gadner H., Ladisch S. Immunosuppressive treatment for chemotherapyresistant multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2003 Apr; 40(4):253–6

4 Kesik V., Citak C., Kismet E., Koseoglu V., Akyuz C. Hematopoietic stem cell transplantation in Langerhans cell histiocytosis: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2009 May; 13(3): 371–4

5 Weitzman S., Braier J., Donadieu J., Egeler R.M., Grois N., Ladisch S., Potschger U., Webb D., Whitlock J., Arceci R.J. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Dec; 53(7):1271–6

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Р.З. БОРАНБАЕВА, А.А. БАЗАРБАЕВА,
С.Г. НУКУШЕВА, Г.К. ӘБДІЛОВА, Л.Н. МАНЖУОВА,
Г.Е. БУЛАБАЕВА, Ж.А. ҚИЯЛБЕКОВА**

*Педиатрия және балалар хирургиясының
ғылыми орталығы, Астана қ.*

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА БАЛАЛАРДАҒЫ
ГИСТИОЦИТОЗДАРДЫҢ КЛИНИКА-ЗЕРТХАНАЛЫҚ
ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

2000 және 2011 жылдар арасында 57 баланың гистиоцитоздың жүрісінің ерекшеліктерінің, анамнестикалық деректерінің сараптамасы жүргізілді. Моножүйелі зақымы бар науқастар – 19,2%, азғалық дисфункциялы мультижүйелі зақымы бар науқастар – 70,1% құрады. Науқастардың 84,2% қаңқаграмманы зерттеу осы аурудың бар екендігін дәлелдейтін өзгерістерді анықтауға мүмкіндік берді. Гистологиялық диагноз науқастардың 90% расталды. Балаларда консервативтік терапияның қарапайым әдістеріне бағынбайтын, ұзақ болатын отиттер, атопиялық дерматиттер бар болған кезінде – ГКЛ берілмеуі керек. Клиникалық жаратылыстардың полиморфизмі мен патогномониялық белгілердің жоқ болуы ерте кезде диагноз қоюды қиындатады, ал зақымданудың полижүйелілігі гистиоцитозды әртүрлі аурулармен жауып, шатастырады.

Негізгі сөздер: Лангерганс жасушаларынан шыққан гистиоцитоз, балалар, диагностикалық өлшемдер.

S U M M A R Y

**R.Z. BORANBAYEVA, A.A. BAZARBAYEVA,
S.G. NUKUSHEVA, G.K. ABDILOVA,
L.N. MANZHUOVA, G.Y. BULABAYEVA,
Zh.A. KIYALBEKOVA**

*Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery,
Almaty c.*

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF
HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF
KAZAKHSTAN**

The analysis of anamnestic data and the characteristics of the course of histiocytosis in 57 children for 2000 – 2011 was conducted. Patients with monosystemic affection made up 19.2%, with multi-systemic affection without organ dysfunction – 70.1%, multi-systemic affection with organ dysfunction – 70.1%. The examination of skeletograms in 84.2% of patients allowed to reveal the changes which confirm the presence of this disease. Histologically, the diagnosis was confirmed in 90% of patients. If children have long-term otitis, atopic dermatitis resistible to conventional methods of conservative treatment, Langerhans cell histiocytosis should be excluded. The polymorphism of clinical manifestations and the absence of pathognomonic symptoms complicate the diagnosis at the early stages, and the polysystemicity of the affection disguises histiocytosis under various diseases.

Key words: *Langerhans cell histiocytosis, children, diagnostic criteria.*

Рецензент: заведующая отделением трансплантации костного мозга НЦПДХ, к.м.н. Тулебаева А.

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.317-085.355:577.16

В.П. РУСАНОВ, А.Т. КОСМАГАНБЕТОВА, А.Э. УРАЗАЕВА

Казахский государственный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА НАПРАВЛЕННОЙ РЕПАРАТИВНОЙ
РЕГЕНЕРАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ**

В статье приведены обоснования и клинические результаты использования принципа направленной регенерации в хирургической стоматологии с применением предложенного нами биокомпозита и барьерной мембраны на основе аллокостного матрикса.

Ключевые слова: аллокостный матрикс, гидроксилпатит, репаративная регенерация, барьерная мембрана.