

Сведения об авторах:

Орлов Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, главный врач, главный внештатный специалист по онкологии Самарской области, профессор кафедры управления качеством в здравоохранении; тел.: +78469940699; e-mail: info@samaraonko.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1593-9347>

Каганов Олег Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, заместитель главного врача по научной работе; тел.: +79050175233; e-mail: okaganov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Махонин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач-онколог, ассистент кафедры; тел.: +79276541954; e-mail: MakhoninAA@samaraonko.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>

Бондаренко Мария Михайловна, врач-онколог; тел.: +79278981205; e-mail: 8fairy8tail8@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1279-8000>

Гаджиев Магомед Гаджиевич, ординатор кафедры онкологии; тел.: +79656666094; e-mail: Gadzhiev-98@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8428-1003>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-006.48+616.71-007.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19079>

ISSN – 2073-8137

Клиническое наблюдение гистиоцитоза Эрдгейма – Честера

А. В. Ягода ¹, С. С. Оплочко ², Н. Н. Гладких ¹, П. В. Корой ¹, А. С. Батаева ²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

Erdheim – Chester histiocytosis. Clinical observation

Yagoda A. V. ¹, Oplochko S. S. ², Gladkikh N. N. ¹, Koroy P. V. ¹, Bataeva A. S. ²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

Болезнь Эрдгейма – Честера (БЭЧ) относится к редким видам патологии, классифицируется как гистиоцитарное клональное заболевание, отнесённое в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток». Диагноз устанавливается на основании специфической рентген-сцинтиграфической картины поражения скелета, результатов гистологического исследования ткани с выявлением пенистого гистиоцитоза, признаков воспаления и гигантских клеток Туюна. В работе представлен клинический случай БЭЧ двухлетнего течения у пациентки с поражением костей скелета, нервной системы и начальными проявлениями инфильтрации забрюшинного пространства.

Ключевые слова: болезнь Эрдгейма – Честера, верифицированная гистологически, поражение скелета, нервной системы, синдром Горнера, диплопия, трудности диагностики

Erdheim – Chester disease (ECD) belongs to rare types of pathology classified as histiocytic clonal disease, which is included in the «tumors of histiocytes and dendritic cells» category. The issue is diagnosed based on specific X-ray scintigraphic image depicting the skeleton lesions; tissue histological examination identifying foamy histiocytosis; inflammation signs, as well as giant Touton cells. This paper features a clinical case of a two-year-long course of ECD in a patient where the respective damage involves the skeleton bones, the nervous system, with initial manifestations of retroperitoneal infiltration.

Keywords: Erdheim – Chester disease, histologically verified, damage to the skeleton, nervous system, Horner syndrome, diplopia, diagnostic difficulties

Для цитирования: Ягода А. В., Оплочко С. С., Гладких Н. Н., Корой П. В., Батаева А. С. Клиническое наблюдение гистиоцитоза Эрдгейма – Честера. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):351-357.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19079>

For citation: Yagoda A. V., Oplochko S. S., Gladkikh N. N., Koroy P. V., Bataeva A. S. Erdheim – Chester histiocytosis. Clinical observation. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):351-357.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19079> (In Russ.)

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БЭЧ – болезнь Эрдгейма – Честера
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
ЖСС – железосвязывающая способность сыворотки
КА – коэффициент атерогенности
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РФП – радиофармацевтический препарат
Тс-99м – пиррофосфат технеция 99м (радиофармпрепарат)
¹⁸F-ФДГ – 18 F-фтордезоксиглюкоза (радиофармпрепарат)

Болезнь Эрдгейма – Честера (БЭЧ) относится к редким, орфанным, видам патологии из группы нелангергансоклеточных гистиоцитозов. Патологические гистиоциты (макрофаги соединительных тканей) пролиферируют при этом заболевании практически в любых тканях и органах, вызывая хроническое неконтролируемое воспаление как результат иммунного ответа организма на неизученный процесс, и со временем приводят к возникновению различных симптомов, вплоть до полиорганной недостаточности.

Происхождение болезни неизвестно, чаще болеют мужчины среднего возраста (медиана возраста 53 года) и крайне редко – дети [1].

В 2016 году БЭЧ была классифицирована ВОЗ как гистиоцитарное клональное заболевание, отнесена в рубрику «опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток» с необходимостью дифференцировки от других заболеваний из семейства ювенильной ксантогранулемы [2].

В настоящее время существует альянс «Erdheim – Chester Disease Global Alliance», объединяющий врачей и их пациентов с БЭЧ для успешного лечения проблемы, в котором зарегистрирован 571 пациент из примерно 600 описанных за всё время наблюдений [3]. Однако в последнее время число вновь диагностированных случаев БЭЧ увеличилось, в том числе в России [3–6].

Редкая встречаемость БЭЧ и широкий спектр клинических проявлений, обусловленный потенциальной инфильтрацией гистиоцитами практически любых тканей, создают трудности в диагностике, значительно увеличивая сроки верификации диагноза после дебюта болезни.

Почти треть пациентов с БЭЧ предъявляют жалобы на повышение температуры, слабость, повышенную утомляемость, потерю веса. Конституциональные симптомы могут сопровождать рецидивы БЭЧ [7]. Возможны поражения кожи в виде развития ксантом разнообразной локализации, ксантелазм, зудящей сыпи [7], папул, инфильтративного уплотнения кожи с подкожно-жировой клетчаткой [3].

К первым и наиболее часто встречающимся клиническим признакам БЭЧ относится боль в костях (умеренная, непрекращающаяся, несковывающая), которая встречается у 50 % больных. Обычно вовлечены бывают нижние конечности, однако очаги располагаются и в скелете туловища, верхних конечностей, даже головы. При этом поражение костей длительно протекает бессимптомно. Симметричная аккумуляция радиофармацевтического препарата (РФП) в пораженных костях характеризует нарушение минерального костного обмена. Уплотнение костей при рентгенографии в результате выраженного симметричного билатерального остеосклероза надкостницы в диафизах и/или метафизах дистальных участков конечностей, выявляемого на рентгеновских снимках, в сочетании с симметричной аккумуляцией РФП считается типичным для поражения скелета при БЭЧ [1]. При этом магнитно-резонансная томография (МРТ) по чув-

ствительности превосходит компьютерную томографию (КТ).

В числе основных проявлений БЭЧ рассматривается также поражение нервной системы, диагностируемое почти у половины больных и имеющее неблагоприятный прогноз [1, 7]. Это экзофтальм из-за ретробульбарной инфильтрации гистиоцитами – часто билатеральный с возможным пережатием внеглазничных мышц и зрительного нерва, вызывающий диплопию и снижение остроты зрения; развитие пирамидных и мозжечковых синдромов в виде неустойчивости походки, атаксии; головные боли, дизартрия, судороги, радикулопатии, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов, когнитивные расстройства, диффузное бигемисферное уменьшение толщины коры и подкоркового серого вещества по результатам МРТ [8].

Инфильтрация гипофиза, гипоталамической области, надпочечников приводит к функциональной недостаточности эндокринных желез, частому развитию сахарного диабета, дефициту инсулиноподобного фактора, гонадотропина, к гиперпролактинемии [9].

Поражение лёгких в виде гистиоцитарной инфильтрации интерстиция, развитие фиброза с перилимфатическим и субплевральным расположением могут вызывать рестриктивный вариант дыхательной недостаточности, сопровождаться кашлем, пневмотораксом, экссудативным плевритом. Инфильтрация гистиоцитами ткани сердца формирует псевдоопухолевые образования, расположенные в предсердиях [5], в атриовентрикулярной борозде, правом желудочке, что сопровождается развитием диастолической сердечной недостаточности; распространение инфильтрации на клапаны сердца приводит к развитию аортального и митрального пороков. Циркулярная периваскулярная инфильтрация восходящего, грудного или брюшного отделов аорты характеризует рентгенологический признак «обложенной аорты». Описаны инфильтраты, муфтообразно окутывающие легочную артерию и её ветви, верхнюю полую вену, ствол и ветви левой коронарной артерии [5, 10]. Инфильтрат вокруг коронарных сосудов может стать причиной развития инфаркта миокарда [11].

У каждого третьего пациента с БЭЧ на первый план в клинической симптоматике выходит инфильтрация забрюшинного пространства, способная вызвать непроходимость мочеточников, гидронефроз и пиелонефрит, вазоренальную гипертензию из-за компрессии почечных артерий [12]. Примерно у половины больных характерным КТ-признаком БЭЧ является околопочечный инфильтрат (скопление гистиоцитов в перинефральной клетчатке) – так называемая «волосатая» почка [1].

Описаны другие (редкие) клинические проявления БЭЧ, например изолированное поражение переднего средостения в виде солидной опухоли, хилёзный асцит [13–15], выпотной перикардит [12], системное поражение гортани, трахеи, бронхов, кожи, костей, лёгких, перикарда, плевры, внутрибрюшных лимфоузлов, брюшины [4], поражение молочной железы (инфильтрация опухолевыми гистиоцитами) [3], ги-

стиоцитарная опухоль послеоперационного рубца в области удалённой по поводу рака молочной железы [16].

Течение болезни Эрдгейма – Честера варьирует от лёгких до угрожающих жизни форм, клиническая картина во многом определяется локализацией поражения [17].

Основой диагноза БЭЧ являются результаты гистологического исследования биоптатов – выявление пенистого гистиоцитоза с признаками воспаления и гигантских клеток типа Тугона. Локализованные вдоль участков фиброза полиморфные ксантогранулёмы состоят из CD68+, CD1a-, S100- гистиоцитов. Важная роль в диагностике принадлежит рентгенологическим методам – рентгенографии, КТ и МРТ, методам ядерной медицины: позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ, остеосцинтиграфии с Tc-99m, результаты которых являются почти патогномичными для БЭЧ.

Большая часть пациентов с БЭЧ – носители мутации гена *BRAFV600E*, вызывающей замену глутаминовой кислоты на валин, в результате чего изменяется активность митогенактивируемой протеиназы, регулирующей пролиферативную активность клеток [18, 19]. Носители мутации имеют повышенный риск поражения почек, артериальных сосудов [20, 21]. Содержащие мутацию макрофаги синтезируют цитокины, обладающие выраженными провоспалительными и профибротическими свойствами [17].

Дифференциальную диагностику при БЭЧ следует проводить с группой редких опухолеподобных заболеваний, связанных с IgG4 [12], нарушениями обмена веществ (болезнями Гоше и Ниманна – Пика), с саркоидозом, ганглиоцитозом, гистиоцитозом, болезнью Розаи – Дорфмана (формой неганглиоцитоза). Редкость этих заболеваний в совокупности со случаями одновременного с БЭЧ развития двух последних форм гистиоцитоза свидетельствуют о возможности патогенетической связи между ними [22].

В числе современных подходов к лечению БЭЧ рассматривают препараты интерферона- α , особенно пегилированные, биологически активные препараты анакинры, инфликсимаб, антипролиферативные средства (кладрибин), ингибитор BRAF вемурафениб [23–25].

Клинический случай

Больная Н., 71 год, поступила в отделение терапии краевой клинической больницы с жалобами на ежедневное повышение температуры тела до 38–39 °C и выше без ознобов, с удовлетворительной субъективной переносимостью, на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, отсутствие аппетита, тошноту, частую головную боль, преимущественно в лобной области, опущение правого века, боли в области правого тазобедренного сустава, в правом паху, позвоночнике.

Боль в правом тазобедренном суставе беспокоит последние 6–8 лет, она практически не уменьшилась после проведенной 4 года назад операции протезирования сустава по поводу артроза. Повышение температуры впервые появилось около 2 лет назад, тогда же возникли стойкие боли в пояснице. При выполнении ПЭТ/КТ и радиоизотопного исследования с Tc-99m были выявлены признаки поражения скелета. По данным ПЭТ/КТ двухлетней давности

с ^{18}F -ФДГ на фоне дегенеративных изменений в грудине, ключице в телах и отростках позвонков, в боковой массе крестца слева и в костях таза определяются очаги повышенного захвата ^{18}F -ФДГ, без структурных изменений по КТ, вероятно, неопластического характера. По данным выполненного в эти же сроки радиоизотопного исследования с технецием (Tc-99m) выявлены очаги гиперфиксации РФП в проекции правого подвздошного и правого плечевого суставов, неравномерность распределения препарата в грудном и поясничном отделах позвоночника без нетипичной фиксации в паренхиматозных органах и мягких тканях, расцененные как нарушение метаболизма костной ткани, вероятно, дегенеративно-дистрофического характера.

Проведённое на том этапе обследование больной в одном из онкологических центров Северного Кавказа завершения не получило. Пациентку выписали на амбулаторное лечение с рекомендациями ситуационного приёма анальгетиков. Последние два года сохранялись умеренный (контролируемый) болевой синдром в позвоночнике и костях таза, периодически рецидивирующая гипертермия до уровня высокого субфебрилитета.

Около 4 месяцев назад появились насморк, головная боль в правом подреберье, в паху и позвоночнике. Температура тела стала повышаться до фебрильных цифр. На фоне интенсивной головной боли возникло опущение века, через 2 недели появилось двоение, а последние 5 дней стала беспокоить боль в области правой орбиты. В положении лёжа на левом боку больная периодически «слышала» в голове дующий шум. Страдает повышенным АД, постоянно принимает периндоприл и амлодипин.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Рост 165 см, масса тела 74 кг, ИМТ=27,18, ЧСС 78 в 1 минуту, ритм правильный, АД на фоне антигипертензивной терапии 120/70 мм рт. ст., ЧД 16 в 1 минуту, сатурация 97 %. Кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, чистые. Правосторонний птоз, лёгкая девиация языка влево.

Пальпация большинства мест проекции ощущаемой боли безболезненна за исключением нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника, где присутствуют умеренные болевые ощущения при поколачивании и глубокой пальпации. Активные движения в позвоночнике безболезненны. Область правого тазобедренного сустава визуально не изменена, имеется послеоперационный рубец. Движения в суставе ограничены, болезненны. При объективном исследовании других органов значимых отклонений от нормы не выявлено.

Общий анализ крови: эр. $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb 105 г/л; Ht 31,8 %; MCV, MCH, MCHC в норме; лейкоц. $5,8 \times 10^9/\text{л}$; тромбоц. $366 \times 10^9/\text{л}$; с/я. 67 %, лимф. 26 %, мон. 6 %, эоз. 1 %.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1010, pH 5,5, лейкоциты 1 – 0 – 0 в поле зрения.

По результатам биохимического и иммунологического исследований крови обнаружены повышенные уровни АсАТ – 41,01 Ед/л (до 32,0; здесь и далее в скобках указаны референсные значения), ГГТ – 226,0 Ед/л (до 36,0), щелочной фосфатазы – 207,0 Ед/л (до 120,0), ЛДГ – 1027,68 Ед/л (до 225,0), С-реактивного белка – 261,03 мг/л (до 5,0), ЛПНП – 3,93 ммоль/л (до 3,89), КА – 4,63 (до 3,5), ферритина – 967 нг/мл (до 291), (1-3)-b-D-глюкана 267,0 пг/мл (до 80); сниженные уровни сывороточного железа – 3,02 мкмоль/л (от 6,6), кальция общего – 2,03 ммоль/л (от 2,10), ОЖСС – 29,4 мкмоль/л

(от 44,7), ЛЖСС (латентной ЖСС) – 25,7 мкмоль/л (от 27,8), фолиевой кислоты – 2,3 нг/мл (от 3,1), трансферрина – 1,24 г/л (от 2,0).

Исследование системы гемостаза показало снижение протромбинового индекса – 85 % (от 90), протромбина по Квику – 66 % (от 70), повышение протромбинового времени – 16,3 сек (до 14,5), АЧТВ – 50,8 сек (до 40,3), фибриногена – 6,10 г/л (до 4,0), D-димера – 8,99 мкг/мл (до 0,5).

Иммунологические исследования показали минимальные отклонения уровня свободных каппа-цепей Ig 2,13 мкг/мл (от 3,25) и индекса каппа/лямбда легких цепей Ig 0,1852 (от 3000) при нормальном количестве свободных лямбда-цепей Ig – 11,48 мкг/мл.

Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормы.

Миелограмма (стерильная пункция) дважды показала отсутствие данных за генерализованную плазмоцитому.

Иммунофенотипирование клеток костного мозга для выявления маркеров гемобластозов: субпопуляции лимфоцитов сохранены, плазматические клетки не обнаружены, моноклональной пролиферации лимфоцитов, aberrантной экспрессии маркеров не выявлено.

Посев крови на стерильность (дважды) – рост микрофлоры не обнаружен. Антитела к ВИЧ, к бледной трепонеме отсутствуют, HBsAg и anti-HCV – отрицательно.

Эхокардиография. Заключение: Гипертрофия базального отдела миокарда межжелудочковой перегородки. Дисфункция митрального и трикуспидального клапанов. Фиброз створок аортального и митрального клапанов (АК и МК), кальциноз основания задней створки МК. Сочетанный аортальный порок – незначительная недостаточность аортального клапана, умеренный стеноз. Кальциноз основания створок АК. Дисфункция клапана легочной артерии. Склероз аорты, диффузный кардиосклероз. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа.

Суточное мониторирование ЭКГ и АД. Редкая желудочковая экстрасистолия, пароксизм предсердной тахикардии; изменений ST-T, QT-интервала не зарегистрировано. Динамика АД характерна для изолированной диастолической артериальной гипертензии в дневные часы.

Видеоколоноскопия: долихосигма, дивертикулы сигмовидной кишки.

Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный гастрит.

УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников, органов малого таза. Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. В проекции головки поджелудочной железы визуализируется структура округлой формы с нечеткими контурами, пониженной эхогенности размерами 21×23 мм, без признаков кровотока. Синусовая киста в правой и в левой почке. Признаки инволюции матки. Диффузные изменения миометрия.

На серии КТ-исследований головного мозга, орбит с контрастированием сосудов и при МРТ, ангиографии интракраниальных вен (венографии) выявлена асимметрия глазничных вен, D>S без дефектов наполнения (тромбов) в венах орбит, без внутриглазных объемных образований и патологических изменений орбит, отсутствие патологических изменений артерий Виллизиева круга и венозных синусов. Мышцы глаз (нижняя, верхняя, латеральная и медиальная, прямые и косая) и ретробульбарная клетчатка не изменены. Признаки микроангиопатии, дисциркуляторной энцефалопатии,

умеренного расширения наружных и внутренних ликворных пространств в лобных и теменных областях с атрофией прилежащих мозговых структур, общая атрофическая гидроцефалия, асимметрия поперечных синусов за счёт гипоплазии слева и позвоночных артерий с гипоплазией справа. Гипофиз с признаками гипотрофии вертикальной толщиной до 2 мм – формирующееся «пустое» турецкое седло.

МРТ позвоночника. В крестце, видимых отделах подвздошных костей с обеих сторон, а также в телах шейных, грудных и поясничных позвонков с переходом на дужки, остистые отростки определяются множественные разнокалиберные образования гипо- и гиперинтенсивного сигнала. В телах некоторых позвонков определяются гемангиомы. Высота межпозвоночных дисков умеренно снижена. Эластическая протрузия большинства межпозвоночных дисков с формированием узлов Шморля: картина множественных объемных образований позвонков на уровне грудного, шейного и поясничного отделов, в крестце и подвздошных костях. Дифференцировать между вторичными изменениями – метастазами, миеломной болезнью, гиперплазией костного мозга на фоне анемии (рис.).



Рис. МРТ позвоночника больной Н. Множественные объемные образования тел позвонков

При выполнении КТ-исследований тазобедренного сустава, живота и грудной полости с контрастированием обнаружены признаки левостороннего коксартроза 2 стадии и состояние после протезирования правого тазобедренного сустава. Единичные очаговые уплотнения в лёгких (в S6 правого лёгкого диаметром 4 мм и в S3 левого лёгкого субплеврально 2,6 мм). Инфильтрация клетчатки в области головки поджелудочной железы, повышенная плотность жира брыжейки, кисты обеих почек и участки инфильтрации, возможно, воспалительной, в паранефральной клетчатке.

Больная осмотрена окулистом: снижение зрения на оба глаза, боль в области орбиты, двоение предметов, опущение верхнего века правого глаза, глазничная щель закрыта, слабовыраженный энофтальм, движения глазного яблока ограничены во всех полях, безболезненные. Зрачок округлой формы,

диаметр 2–3 мм, реакция зрачка на свет ослаблена. Синдром Бернара – Горнера как осложнение основного заболевания. Осмотр неврологом: токсико-метаболическая паранеопластическая энцефалопатия, парез глазодвигательного нерва справа, двоение двумя глазами. Осмотр гематологом: анемия неутонченная средней тяжести, синдром системного воспалительного ответа, требуется исключение моноклональной гаммапатии или парапротеинемии.

Произведена биопсия позвонка: в проекции правой ножки дуги тела L4 транспедикулярным доступом выполнена пункция тела позвонка, взят столбик костной ткани. Результаты морфологического анализа (проф. С. З. Чуков): костная ткань с очаговым истончением балок, признаками пазушной резорбции; в костном мозге на фоне обычного состава гемопоэтических элементов встречаются гистиоцитарные пенистые клетки и рассеянные многоядерные клетки типа Тутона. Заключение: возможные признаки болезни Эрджейма – Честера, сопоставить с клинико-лабораторными данными. Требуется иммуногистохимическая/молекулярно-биологическая верификация диагноза.

После выполнения биопсии тела позвонка больная была выписана до получения результатов морфологического исследования с диагнозом множественно-опухолевого поражения костей неясной этиологии. Дальнейшая судьба больной авторам неизвестна.

Обсуждение и заключение. Представленный клинический случай БЭЧ, помимо конституциональных симптомов – гипертермии, слабости и повышенной утомляемости, проявился отчётливым поражением скелета и нервной системы. Учитывая локализацию болевых ощущений (пах, позвоночник), рентгенологическое обследование костей конечностей изначально не планировалось и не проводилось. Болевые ощущения больной в паховой области справа дополнительно связывались с протезированием правого тазобедренного сустава по поводу остеоартроза.

При обследовании позвоночника как основного источника стойких болевых ощущений 2 года назад были выявлены очаги повышенного захвата ¹⁸F-ФДГ (без структурных изменений по КТ) в боковой массе крестца слева и в костях таза, а также очаги гиперфиксации Тс-99м в проекции правого подвздошного и правого плечевого суставов, неравномерность распределения препарата в грудном и поясничном отделах позвоночника, расцененные тогда как дегенеративно-дистрофические изменения с очагами остеосклероза в телах позвонков. Во время настоящей госпитализации по результатам МРТ выявлены множественные объёмные образования позвонков на уровне всех его отделов, в крестце и видимых отделах подвздошных костей. Учитывая срок операции протезирования тазобедренного сустава (4 года назад) с отсутствием указаний на очаговое поражение крестца и прилежащих к оперированному суставу костей таза и принимая во внимание время возникновения температурной реакции, стойких болей в пояснице при уже сформированных очагах в костях по данным изотопного исследования (2 года назад), можно с определённой уверенностью говорить о минимум двухлетней продолжительности заболевания у Н., исключающей тем самым метастатический процесс.

При этом у Н. не было выявлено признаков поражения лицевых костей черепа, часто встречающихся в группе лангергансоклеточных гистиоцитозов [26].

В отличие от поражения скелета клинически выраженная неврологическая симптоматика дебютировала незадолго до госпитализации и быстро прогрессировала. Опушение правого века на фоне интенсивной головной боли и боли в области правой орбиты, экзофтальм, сужение зрачка, слабая реакция зрачка на свет (синдром Бернара – Горнера) и ограниченные во всех полюсах движения правого глазного яблока в сочетании со слышимым самой больной дующим шумом в голове не исключали сосудистый генез неврологических расстройств, тем более, что развились они на фоне лабораторных признаков гипокоагуляции, сочетающейся с повышением уровня фибриногена и многократным (почти 20-кратным) увеличением D-димера. Вместе с тем при системном исследовании интракраниальных артериальных и венозных сосудов головного мозга, орбит, артерий Виллизиева круга, венозных синусов патологических изменений, включая тромбы, обнаружено не было, что, однако, могло быть связано с их спонтанным лизисом в условиях гипокоагуляции. Отсутствовали также признаки внутриглазных объёмных образований, патологии орбит, мышц глаза и ретробульбарной клетчатки, инфильтрация которой в виде экзофтальма рассматривается как одно из частых проявлений поражения нервной системы и развития диплопии при БЭЧ. В связи с этим в качестве причины неврологических расстройств можно предположить поражение собственного ядерного комплекса в стволе головного мозга, на уровне продолговатого мозга, где располагаются ядра нейронов, или на уровне нервно-мышечных соединений, генез которого может быть сосудистым либо обуславливаться симулирующей опухолевой процесс инфильтрацией соответствующих участков мозга гистиоцитами.

Учитывая тот факт, что примерно треть больных в качестве ведущего симптома БЭЧ имеет инфильтрацию забрюшинного пространства, мы обратили внимание на наличие у Н. (по данным КТ) инфильтрации клетчатки в области головки поджелудочной железы, а также участков инфильтрации в паранефральной клетчатке, которые не достигали стадии «волосатости почек», но в совокупности могли характеризовать ранний этап накопления гистиоцитарных масс в забрюшинной области.

К концу второго года БЭЧ у больной на фоне персистирующего воспаления сформировалась анемия хронических заболеваний, имеются лабораторные признаки инвазивной грибковой патологии, гипокоагуляция с высоким содержанием D-димера (хронический ДВС-синдром?), признаки патологии печени.

Из приведенного случая следует ещё один важный посыл – напоминание врачам-лечбникам: в неясных случаях патологии неукоснительно соблюдать принцип обязательного гистологического исследования любых неутонченных образований, в каком бы органе они не локализовались и насколько бы очевидной (в позитивном или негативном ключе) не представлялась патология. Полученная ещё два года назад морфология костной ткани могла бы оказать существенное влияние не только на качество жизни Н. с хроническим заболеванием, каковым является БЭЧ, но и на общую её продолжительность при использовании комплекса противовоспалительных иммуномодулирующих препаратов, антипролиферативных средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Haroche J., Cohen-Aubart F., Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311-1318. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766>
2. Campo E., Harris N. L. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Intern. Age. Res. Cancer*. 2017.
3. Крылов А. С., Рыжков А. Д., Одзарова А. А., Щипахина Я. А., Станякина Е. Е. [и др.]. Роль методов ядерной медицины в диагностике болезни Эрджейма – Честера. Серия клинических наблюдений. *Онкогематология*. 2020;15(1):28-39. [Krylov A. S., Ryzhkov A. D., Odzharova A. A., Shchipakhina Ya. A., Stanyakina E. E. [et al.]. The role of nuclear medicine in the diagnosis of Erdheim – Chester disease. A series of clinical observations. *Onkogematologiya*. – *Oncohematology*. 2020;15(1):28-39. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-1-28-39>
4. Орлова Р. В., Антимоник Н. Ю., Пасекова Д. С., Нагорная О. А., Савостьянов Т. Ф. [и др.]. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрджейма – Честера. *Медицинский алфавит*. 2019;28(3):9-17. [Orlova R. V., Antimonik N. Yu., Pasekova D. S., Nagornaya O. A., Savostyanov T. F. [et al.]. Successful treatment for patient with Erdheim – Chester syndrome. *Medicinskij alfavit*. – *Medical alphabet*. 2019;28(3):9-17. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-28\(403\)-9-17](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-9-17)
5. Латышев В. Д., Мершина Е. А., Костина И. Э., Синицын В. Е., Лукина Е. А. Болезнь Эрджейма – Честера с поражением сердца: клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):897-902. [Latyshev V. D., Merшина E. A., Kostina E. A., Sinitsyn V. E., Lukina E. A. Erdheim – Chester disease with cardiac involvement. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. – *Therapeutic archive*. 2022;94(7):897-902. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201737>
6. Мацуга А. А., Абоян И. А., Нистратов Г. П., Черноусов В. В., Лемешко С. И. [и др.]. Клиническое наблюдение болезни Эрджейма – Честера: трудности диагностики, возможности терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):90-98. [Matsuga A. A., Aboyan I. A., Nistratov G. P., Chernousov V. V., Lemeshko S. I. [et al.]. Clinical observation of Erdheim – Chester disease: diagnostic difficulties, treatment options. *Yuzhno-Rossiiskii Jurnal terapevticheskoi praktiki*. – *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):90-98. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886.2712-8156-2024-5-1-90-98>
7. Cavalli G., Guglielmi B., Berti A., Campochiaro C., Sabbadini M. G., Dagna L. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim – Chester Disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann. Rheum. Dis*. 2013;72(10):1691-1695. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202542>
8. Diamond E. L., Hatzoglou V., Patel S., Abdel-Wahab O., Rampal R. [et al.]. Diffuse reduction of cerebral grey matter volumes in Erdheim-Chester disease. *Orph. J. Rare Dis*. 2016;11(1):109. <https://doi.org/10.1186/s-13023-016-0490-3>
9. Haroche J., Amaud L., Cohen-Aubart F., Hervier B., Charlotte F. [et al.]. Erdheim – Chester disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2013;39(2) 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.02.011>
10. Бекетова Т. В. Неинфекционное воспалительное поражение аорты и крупных артерий. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):695-703. [Beketova T. V. Non infectious diseases of the aorta and large arteries. *Terapevticheskii arkhiv*. – *Therapeutic archive*. 2022;94(5):695-703. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201500>
11. Merli E., Savelli F., Lovato L., Zompatori M. Cardiac involvement in Erdheim – Chester disease: echocardiographic appearance and value of cardiac MRI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag*. 2012;13(2):198. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer236>
12. Васильев В. И., Сокол Е. В., Кокосадзе Н. В., Павловская А. И., Комов Д. В. [и др.]. Дифференциальная диагностика болезни Эрджейма – Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):70-76. [Vasilyev V. I., Sokol E. V., Kokosadze N. V., Pavlovskaya A. I., Komov D. V. [et al.]. The differential diagnosis of Erdheim – Chester disease and IgG4-related diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. – *Therapeutic archive*. 2016;88(5):70-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688570-76>
13. Lee K., Kim H. R., Roh J., Ok Y. J., Jeon B. B. [et al.]. Erdheim – Chester disease presenting as an anterior mediastinal tumor without skeletal involvement. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018;51(3):223-226. <https://doi.org/10.5090/kjtc.2018.51.3.223>
14. Razanamahery J., Jacquier F., Humbert S. A rare case of chylous ascites. *Gastroenterology*. 2017;153(4):903-905. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.008>
15. Estrada-Veras J. I., O'Brien K. J., Boyd L. C., Dave R. H., Durham B. [et al.]. The clinical spectrum of Erdheim – Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv*. 2017;1(6):357-366. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001784>
16. Крылов А. С., Долгушин М. Б., Рыжков А. Д., Одзарова А. А., Щипахина Я. А. [и др.]. Болезнь Эрджейма – Честера. Обзор литературы и клинический случай. *Онкогематология*. 2020;15(2):61-75. [Krylov A. S., Dolgu-shin M. B., Ryzhkov A. D., Odzharova A. A., Shchipakhina Ya. A. [et al.]. Erdheim – Chester disease. Literature review and clinical case. *Onkogematologiya*. – *Oncohematology*. 2020;15(2):61-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-61-75>
17. Pegoraro F., Papo M., Maniscalco V. [et al.]. Erdheim – Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia*. 2020;34(11):2840-2857. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0944-4>
18. Diamond E. L., Subbiah V., Lockhart A. C., Blay J. Y., Puzanov I. [et al.]. Vemurafenib for BRAFV600-mutant Erdheim – Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):384-388. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5029>
19. Cangi M. G., Biavasco R., Cavalli G., Grassini G., Dal-Cin E. [et al.]. BRAFV600E-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim – Chester disease. *Ann. Rheum. Dis*. 2015;74(8):1596-1602. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204924>
20. Mirmomen S. M., Sirajuddin A., Nikpanah M., Symons R., Paschall A. K. [et al.]. Thoracic involvement in Erdheim – Chester disease: computed tomography imaging findings and their association with the BRAFV600E mutation. *Eur. Radiol*. 2018;28(11):4635-4642. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5421-3>
21. Nikpanah M., Kim L., Mirmomen S. M., Symons R., Papa-georgiou I. [et al.]. Abdominal involvement in Erdheim – Chester disease (ECD): MRI and CT imaging findings and their association with BRAFV600E mutation. *Eur. Radiol*. 2018;28(9):3751-3759. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5326-1>
22. Yin J., Zhang F., Zhang H., Shen L., Li Q. [et al.]. Hand Schüller – Christian disease and Erdheim – Chester disease: coexistence and discrepancy. *Oncologist*. 2013;18(1):19-24. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0234>
23. Goyal G., Shah M. V., Call N. C., Litzow M. R., Wolanskyj-Spinner A. P. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim – Chester disease. *Br. J. Haematol*. 2018;183(3):520-524. <https://doi.org/10.1111/bjh.14997>
24. Tomelleri A., Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., D'Aliberti T. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim – Chester disease. *Front. Immunol*. 2018;9:1233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01233>
25. Goyal G., Shah M. V., Call N. C., Hook C. Ch., Hogan W. J., Go R. S. Clinical and radiological responses to oral methotrexate alone or in combination with other agents in Erdheim – Chester disease. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):647. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0034-7>
26. Елькин В. Д., Седова Т. Г., Копытова Е. А., Плотникова Е. В. Лангергансскоклеточный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения). *Терапевтический архив*. 2017;89(4):115-120. [El'kin V. D., Sedova T. G., Kopytova E. A., Plotnikova E. V. Langerhans cell histiocytosis: Skin diseases and visceral lesions. *Terapevticheskii arkhiv*. – *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):115-120. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017894115-120>

Поступила 20.06.2024

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: +79064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Оплочко Степан Сергеевич, врач-терапевт терапевтического отделения; тел.: +79624430150; e-mail: kelten@bk.ru

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии; тел.: +79682683497; e-mail: ngladkih@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: +79282938068; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Батаева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением; тел.: +79188610843; e-mail: anna-bataeva@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2024

УДК 557.24:612.014.462

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080>

ISSN – 2073-8137

Современные представления о применении холодной плазмы в медицинских целях: перспективы и подходы

К. П. Воробьев¹, А. Б. Зиннурова¹, О. В. Бакина^{1,2}, Л. В. Спирина¹, Т. В. Жаворонок¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Current knowledge concerning employing cold plasma for medical purposes: potential and approaches

Vorobev K. P.¹, Zinnurova A. B.¹, Bakina O. V.^{1,2}, Spirina L. V.¹, Zhavoronok T. V.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Холодная плазма (ХП) – перспективный метод терапии злокачественных новообразований. Реализация противоопухолевых эффектов ХП связана с генерацией активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). В обзоре отражены современные представления о влиянии ХП на редокс-статус клетки, сигнальные пути клеточной гибели: апоптоз, пироптоз, аутофагию, иммуногенную клеточную гибель. Обобщены данные о транспорте АФК и АФА клетки, окислительной модификации макромолекул (ОММ). Представлены механизмы влияния ХП на митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ЭПР) и пероксисомы. Обсуждаются проблемы, связанные с исследованиями ХП и ее внедрением в практическую медицину.

Ключевые слова: холодная плазма, активные формы кислорода, активные формы азота, онкология, опухоли

Cold plasma (CP) is a promising type of therapy to be employed for treating malignant neoplasms. The antitumor effect of CP is associated with the generation of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen (RNS). This article offers a look at the currently available ideas regarding the effect that CP has on the redox status of cells, signaling pathways of cell death: apoptosis, pyroptosis, autophagy, immunogenic cell death. There is also a summary offered, which involves data on the transport of ROS and RNS cells, as well as oxidative modification of macromolecules. There are CP mechanisms viewed, which stand behind the influence on mitochondria, endoplasmic reticulum (ER) and peroxisomes. The discussion contained herein focuses on CP and its implementation in practical medicine.

Keywords: cold plasma, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, oncology, tumors

Для цитирования: Воробьев К. П., Зиннурова А. Б., Бакина О. В., Спирина Л. В., Жаворонок Т. В. Современные представления о применении холодной плазмы в медицинских целях: перспективы и подходы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):357-362. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080>

For citation: Vorobev K. P., Zinnurova A. B., Bakina O. V., Spirina L. V., Zhavoronok T. V. Current knowledge concerning employing cold plasma for medical purposes: potential and approaches. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):357-362. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19080> (In Russ.)