



УДК 616.15-008.83-053.1-06:616.411-007.251]-053.31-036-07

КОЖЕМЯКА А.И.¹, КЛИМЕНКО В.А.¹, КАНДЫБА В.П.¹, ПИОНТКОВСКАЯ О.В.², ХАЛТУРИНА Т.А.², ПОСТНИКОВ А.В.², ПЕРХУН М.И.², ЗОРЯ О.А.²¹Харьковский национальный медицинский университет²КУОЗ «ОДКБ № 1», г. Харьков

ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Резюме. В статье представлены данные клинического наблюдения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у новорожденного ребенка, осложненного спонтанным разрывом селезенки. Обсуждаются вопросы диагностики согласно рекомендациям Международного общества по изучению гистиоцитарных заболеваний (Histocyte Society, 2004).

Ключевые слова: дети, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, диагностика.

Прижизненная диагностика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) представляет большую редкость. Впервые это заболевание описано J. Farquhar и A. Chaigaux в 1952 г. у двух детей одной семьи (мальчика и девочки) в возрасте 9 недель с признаками гепатоспленомегалии, панцитопении и лимфоидных «размазанных» клеток в периферической крови. В дальнейшем появились сообщения McMahon (1963) и Bell (1968), в которых описываются случаи заболевания у детей в возрасте от 9 недель до 10 месяцев с выраженной анемией, лихорадкой, резко выраженной гепатоспленомегалией и незначительной лимфаденопатией. В периферической крови этих детей наблюдались гемолитическая анемия с полихромазией, ретикулоцитозом, нормобластами, умеренная нейтропения и тромбоцитопения. В миелограмме отмечена эритроидная гиперплазия с уменьшением миелоидного и мегакариоцитарного ростков, большие базофильные эритрофагоцитирующие гистиоциты, поглощающие нормобласты на всех стадиях созревания.

Согласно современной классификации главные формы детского гистиоцитоза сгруппированы в три класса.

I класс:

- гистиоцитоз из клеток Лангерганса;
- ювенильная ксантогранулема.

II класс:

- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- синус-гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией.

III класс:

- злокачественные опухоли кроветворения;

- моноцитарная лейкопения;
- злокачественные гистиоцитозы;
- опухоли, связанные с патологией макрофагов (диссеминированные или локализованные).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится ко II классу гистиоцитозов. Это аутосомно-рецессивное заболевание. Частота встречаемости (по зарубежным сообщениям) составляет 1 : 50 000 новорожденных. Считают, что причиной ГЛГ являются нарушения регуляции клеточного иммунитета с нарушением цитотоксической активности Т-лимфоцитов и функции натуральных киллеров (NK-клеток).

При ГЛГ происходит персистирующая избыточная активация антигенпрезентирующих клеток (макрофагов) цитокинами, которые продуцируются CD8⁺ Т-клетками, главным образом IFN-γ, IL-2, IL-12.

Установлено, что важная роль наряду с другими факторами в регуляции цитотоксического действия лимфоцитов принадлежит перфоринолу. Являясь одним из эффекторов цитотоксичности лимфоцитов, перфорин-белок способствует образованию пор в мембране клеток-мишеней и совместно с гранзимом В (семейство сериновых протеаз) индуцирует запрограмми-

Адрес для переписки с авторами:

Клименко В.А.

E-mail: klim-64@mail.ru

© Кожемяка А.И., Клименко В.А., Кандыба В.П., Пионтковская О.В., Халтурина Т.А., Постников А.В., Перхун М.И., Зоря О.А., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

рованную смерть клеток (апоптоз). Таким образом, перфорин реализует цитотоксическое действие лимфоцитов при врожденном и адаптивном иммунитете.

Дефицит перфорины, связанный с миссенс-мутацией его кодирующего гена, обусловлен выработкой неполных либо нефункциональных полипептидов на рибосомах.

При семейном ГЛГ наблюдаются различные варианты мутации гена перфорины. Молекулярно-генетическими исследованиями в последнее время установлена локализация четырех генов, мутации которых приводят к ГЛГ (хромосомы 10, 17, 6, 19). По данным российских генетиков, наиболее частые миссенс-мутации гена перфорины установлены при СГЛГ в 17-й хромосоме.

Диагностика. Диагностика заболевания представляет определенные трудности. Клинически ГЛГ манифестирует упорной лихорадкой, спленомегалией, гепатомегалией, иногда — кожной сыпью, желтухой, отеками, кровоточивостью. В клиническом анализе крови: снижение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов.

Диагностика ГЛГ должна базироваться на 8 критериях, предложенных Международным обществом по изучению гистиоцитарных заболеваний (Histiocyte Society, 2004):

- лихорадка $\geq 38,5$ °C более 7 дней;
- спленомегалия > 3 см ниже края реберной дуги, цитопения ≥ 2 линиях;
- гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$, нейтрофилы $< 1 \times 10^9$;
- гипертриглицеридемия $\geq 2,0$ ммоль/л, гипофибриногенемия $\leq 1,5$ г/л;
- ферритин ≥ 500 мкг/л;
- СД25 $\geq 2,500$ Ед/л;
- снижение активности NK-клеток;
- гемофагоцитоз в костном мозге, лимфоузлах.

Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие 5 из 8 критериев. Диагноз первичного семейного (генетически детерминированного) ГЛГ требует подтверждения молекулярно-генетическим анализом.

В лечении ГЛГ используется комбинированная иммуносупрессивная химиотерапия с включением дексаметазона, этопозиды, циклоспорина А (протокол лечения НЛН-2004). Всем пациентам с доказанным первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом показана аллогенная трансплантация стволовых клеток крови.

Приводим собственное клиническое наблюдение ГЛГ семейного типа у новорожденного ребенка.

Выписка из истории болезни 19 214/680 ребенка Г., 9 дней

Ребенок Г., 9 дней, доставлен машиной скорой помощи (МСП) из района. Жалобы матери: повышение температуры до 39 °C, выраженное беспокойство. Болен сутки. Была вызвана МСП, и ребенок доставлен в ОДКБ № 1 г. Харькова.

Анамнез жизни. Ребенок родился от II беременности, в сроке гестации 37 недель. Первая бере-

менность закончилась рождением доношенного ребенка, который умер в возрасте 1 месяца 8 дней. Патологоанатомический диагноз: врожденный лейкоз. Данная беременность протекала на фоне урогенитальной инфекции (уреаплазмоз, гарднереллез), периодических герпетических высыпаний на губах у матери. Роды самостоятельные, родился мальчик с массой 2940 г, длина тела — 48 см, окружность головы — 34 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. Приложен к груди в родзале. За время пребывания в перинатальном центре состояние оставалось удовлетворительным. Были отмечены экхимозы на коже предплечий, кистей и стоп, выявлено увеличение размеров печени на 2 см и селезенки на 1 см.

Группа крови матери O(I) Rh-положительный. Группа крови ребенка A(II) Rh-положительный. Билирубин пуповинной крови — 51,8 мкмоль/л. Почасовой прирост — 7,0 мкмоль/л, в дальнейшем через 18 часов — 91,2 мкмоль/л, на 2-е сутки — 158 мкмоль/л (непрямой — 150 мкмоль/л). На 4-е сутки — 167 мкмоль/л, на VI — 135 мкмоль/л. Реакция Кумбса отрицательная. Был установлен диагноз: гемолитическая болезнь новорожденных по системе АВО, желтушная форма, среднетяжелое течение. Проведена фототерапия.

В клинических анализах крови в 1-е сутки: эритроциты — $5,4 \times 10^{12}$ /л, Hb — 189 г/л, Ht — 54 %, тромбоциты — 359×10^9 /л, лейкоциты — $12,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 26 %, лимфоциты — 24 %. Глюкоза крови, С-реактивный белок, общий белок, уровень альбумина, мочевой кислоты, холестерина, амилазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинина, магния, кальция, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — в пределах возрастной нормы.

В динамике пребывания в перинатальном центре желтуха уменьшилась, анализы крови оставались в пределах нормы.

С учетом семейного анамнеза, наличия у ребенка желтухи и геморрагического синдрома проведен консилиум с участием гематолога, невропатолога и генетика. Убедительных данных в пользу врожденных заболеваний крови не установлено. Выписан домой на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

При поступлении в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных состояние ребенка расценено как тяжелое. Выражены признаки угнетения центральной нервной системы (ЦНС), бледность кожных покровов с иктеричным оттенком, микроциркуляторные нарушения, температура тела — 38 °C. Функция внешнего дыхания и гемодинамика стабильны. Живот вздут, отечность передней брюшной стенки. Пальпаторно выявлены гепатоспленомегалия (печень на 3 см, селезенка на 6 см ниже края реберной дуги), увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов до 1 см в диаметре. В клиническом анализе крови: эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л, Hb — 90 г/л, Ht — 27 %, тромбоциты — 35×10^9 /л, лейкоциты — $3,5 \times 10^9$ /л,

нейтрофилы — 20 %, лимфоциты — 79 %, моноциты — 1 %.

В динамике заболевания прогрессировала анемия (Hb — 60–64 г/л), лейкоцитопения — $2,4\text{--}3,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз — 82–93 %, тромбоцитопения — $23\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$.

Ребенок обследован на TORCH-комплекс, результаты исследований отрицательные. У матери в крови обнаружены IgG и IgM к хламидиям, у ребенка — материнские IgG к хламидиям и герпесу.

В коагулограмме выявлены гипокоагуляция, удлинение времени свертывания крови до 9 мин, снижение протромбинового индекса до 35–40 %, снижение фибриногена до 0,80 г/л. В связи с этим требовались трансфузии замороженной плазмы.

Уровень билирубина при поступлении — 186,6 мкмоль/л (преимущественно неконъюгированный), АЛТ — 3,29 мкмоль/л/ч, АСТ — 3,43 мкмоль/л/ч, уровень сахара — 5,4 ммоль/л.

По данным ультразвукового исследования: выражена гепатоспленомегалия, наличие жидкости в брюшной полости, персистирующее фетальное кровообращение (функционирующее овальное отверстие).

На R^o-грамме органов грудной клетки выявлена тимомегалия II ст. В динамике развилась полисегментарная пневмония.

На основании вышеперечисленных жалоб, семейного анамнеза и дополнительных исследований выставлен предположительный диагноз: врожденный лейкоз? Внутритроубная инфекция. Анемия. Тимомегалия II ст. Гипоксически-метаболическая энцефалопатия (синдром нарушения мышечного тонуса, висцеральных дисфункций).

Проведена пункция костного мозга. Миелограмма выполнена в лаборатории клиники «Охматдет» (г. Киев). В препарате костного мозга выявлено небольшое количество клеточных элементов, раздражение миелокариоцитарного ростка, сужение миелоидного и эритроцитарного ростков, увеличение бластных клеток до 10,4 %, единичные клетки типа гистиоцитов (3 %), отмечается увеличенное количество моноцитов с выраженной плазматизацией и вакуолизированной цитоплазмой, широкоплазменные лимфоциты с плазматизацией цитоплазмы. Мегакариоциты — небольшое количество, иные без зрелых тромбоцитов.

Рекомендовано проводить контроль гемограммы и лейкоцитограммы в динамике, повторное исследование миелограммы — через 10–14 дней. Проводить дифференциальную диагностику между врожденным лейкозом и первичным (семейным) гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.

В связи с этим был созван консилиум с привлечением специалистов: главный педиатр МЗ Украины, зав. гематологическим отделением клиники «Охматдет», областной гематолог (г. Харьков), доцент кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета, зав. кафедрой детской хирургии, сотрудники педи-

атрических кафедр Харьковского национального медицинского университета, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, лечащий врач. Анализ данных обследования больного (семейный анамнез — анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения), результатов миелограммы и исследований медико-генетического центра (повышенное содержание триглицеридов, ферритина более чем в 10 раз) позволил поставить диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза семейного типа.

В связи с верификацией диагноза проведена коррекция проводимой терапии с включением иммунозаместительной терапии дексаметазоном с последующим переходом к лечению согласно протоколу HLH-2004.

За время пребывания в стационаре состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. На 7-й день на фоне резко выраженного тромбогеморрагического синдрома развился геморрагический шок с признаками внутрибрюшного кровотечения. Диагностирован спонтанный разрыв селезенки. Селезенка размером $10 \times 6 \times 3$ см, вес — 97 г, капсула утолщенная, сероватая с желтоватым оттенком. По внутренней поверхности селезенки около зоны ворот в средней части имеется поперечный щелевидный разрыв капсулы длиной 1,5 см. Ткань селезенки мягко-эластичная, на разрезе однородная, темно-красная. Пульпа селезенки образует умеренный густой кровяной скоб. Проведена спленэктомия (рис. 1, 2).

Микроскопически определяется густая инфильтрация ткани селезенки активированными макрофагами с признаками активного эритрофагоцитоза, преимущественно в зоне синусов. В межсинусовой ткани признаки лимфоцитоза с гемофагоцитозом клеток. Характер морфологических изменений соответствует гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу.

В послеоперационном периоде состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, развилась острая почечная недостаточность (уровень мочевины — 16,7 ммоль/л, креатинина — 0,200 ммоль/л, периферические отеки, протеинурия, олигурия).

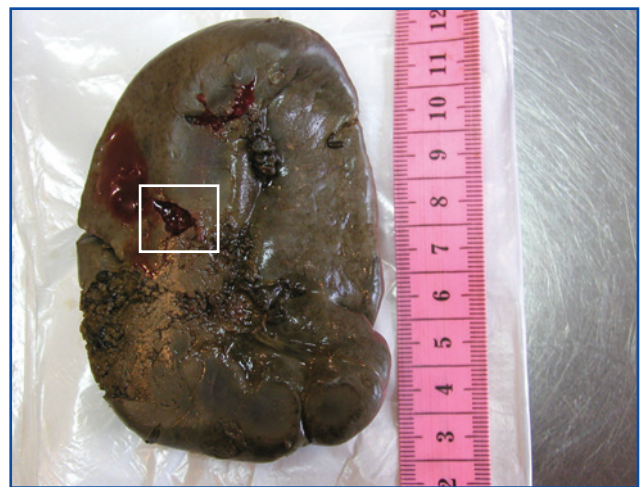


Рисунок 1. Селезенка (макропрепарат), разрыв селезенки (выделено)

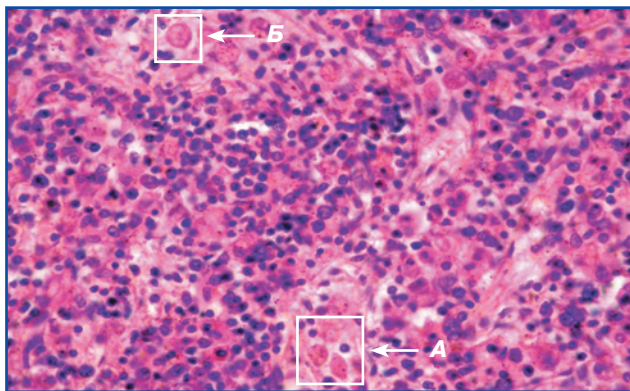


Рисунок 2. А — макрофаг с признаками активного эритрофагоцитоза; Б — лимфогистиоцитоз с гемофагоцитозом клеток

При нарастании полиорганной недостаточности и некупируемого тромбогеморрагического синдрома наступила остановка эффективного кровообращения, проводимые реанимационные мероприятия были неэффективны. Констатирована смерть ребенка.

Заключительный диагноз

Основной: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз семейного типа — С 96.7.

Осложнения: спонтанный разрыв селезенки. Состояние после операции спленэктомии. Синдром полиорганной недостаточности (недостаточность печеночная, почечная, кардиореспираторная, геморрагический синдром). Гипоксически-метаболическое поражение ЦНС (синдром угнетения мышечного тонуса, висцеральных дисфункций).

Сопутствующий диагноз: двусторонняя полисегментарная пневмония. Персистирование фетального кровообращения (Ф00). Вторичная кардиомиопатия. Тимомегалия II ст. Водянка правого яичка.

Заключение патологоанатомического вскрытия ребенка Г., 1 месяца

Патологоанатомический диагноз

Основной: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — С 96.7. Причина смерти: полиорганная недостаточность.

Кожем'яка А.І.¹, Клименко В.А.¹, Кандиба В.П.¹,
Піонтовська О.В.², Халтуріна Т.О.², Постніков О.В.²,
Перхун М.І.², Зоря О.О.²

¹Харківський національний медичний університет

²КЗОЗ «ОДКЛ № 1», м. Харків

ПЕРВИННИЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНИЙ ЛІМФОГІСТІОЦИТОЗ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

Резюме. У статті наведено дані клінічного спостереження гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу в новонародженої дитини, ускладненого спонтанним розривом селезінки. Обговорюються питання діагностики згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення гістіоцитарних захворювань (Histiocyte Society, 2004).

Ключові слова: діти, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, діагностика.

Мікроскопічески: гемофагоцитарно-лімфогістіоцитарна інфільтрація селезінки, печінки, надпочечників, стінки шлунка, нирок; очагова лімфогістіоцитарна інфільтрація м'якої мозкової оболонки, частини лімфоузлів; мієлодиспластичне стан клітинного кісткового мозку. Гепатоспленомегалія (вага печінки — 260 г, селезінки — 97 г).

Осложнения: спонтанный разрыв селезенки с внутрибрюшным кровотечением. Состояние после верхнесрединной лапаротомии, спленэктомии.

Геморрагический синдром: массивные внутрилегочные кровоизлияния, обширные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка; перисинусовые пятнистые кровоизлияния в твердой мозговой оболочке.

Двусторонняя очаговая некротическая пневмония. Отек-набухание головного мозга. Двусторонний гидроторакс, асцит. Гипотрофия.

Представленное клиническое наблюдение может практикующим врачам более глубоко ознакомиться с данной патологией у детей раннего возраста.

Список литературы

1. Farguham J.W. Familial haemphagocytic reticulosis / J.W. Farguham, A.E. Chaireaux // Arch. Dis. Childh. — 1952. — № 27. — P. 519.
2. MacMahon H.E. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis / H.E. MacMahon, M. Bedizel, C.A. Ellis // Pediatrics. — 1963. — № 32. — P. 868.
3. Bell R.I.M. Familial haemphagocytic reticulosis / R.I.M. Bell, A.I.E. Bratied, N.D. Barnes // Arch. Dis. Childh. — 1968. — № 43. — P. 601.
4. Caiz J. Лимфоретикулярные болезни / J. Caiz, B.W. Hancock, J. Hanry, A.M. Ward: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1980. — С. 174-177.
5. Blennow Y. Haemphagocytic reticulosis. A state of chimerism? / Y. Blennow, B. Berg, L. Brandit et al. // Arch. Dis. Childh. — 1979. — № 2. — P. 1178.
6. Nezelof C. La Lymphocytose familiale / Nezelof C., Eliachar E. // Nouv. Rev. Franc. Hemat. — 1973. — № 13. — P. 319-338.
7. Гаднер Х. Гистиоцитозы детского возраста / Под ред. Х. Гаднера, А.Г. Румянцев. — М.; Вена: МаксПресс, 2005.
8. Новикова Г.А. Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.08 «педиатрия» / Г.А. Новикова. — М., 1999. — 20 с.
9. Милованова Н.В. Молекулярно-генетическая природа первичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов в России: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 03.02.07 «генетика», 14.01.21 «гематология и переливание крови» / Н.В. Милованова. — М., 2011.

Получено 11.08.14 ■

Kozhemiaka A.I.¹, Klymenko V.A.¹, Kandyba V.P.¹,
Piontkovska O.V.², Khalturyina T.A.², Postnikov A.V.²,
Perkhun M.I.², Zorya O.A.²

¹Kharkiv National Medical University

²MHCI «RSKH № 1», Kharkiv, Ukraine

PRIMARY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN AN INFANT

Summary. The paper considers the results of a clinical observation of an infant with hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with spontaneous splenic rupture. There were discussed the questions on diagnosis according to Histiocyte Society, 2004.

Key words: children, hemophagocytic lymphohistiocytosis, diagnosis.