

Аномалия Пельгера—Хюэрта у больного сахарным диабетом

В работе представлено клиническое наблюдение течения аномалии Пельгера—Хюэрта у больного с тяжелой формой сахарного диабета. Данная аномалия характеризуется нарушением сегментации ядер гранулоцитов, которые имеют небольшое палочковидное (несегментированное) ядро с наличием грубой сетки хроматина. В большинстве случаев рассматривается как доброкачественное состояние, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако в случае возникновения таких изменений в гранулоцитах на протяжении жизни, их рассматривают как предиктор миелодиспластических состояний.

Ключевые слова:

аномалия гранулоцитов Пельгера—Хюэрта, течение, катамнез.

Аномалия Пельгера—Хюэрта (АПХ), или пельгеровская аномалия, нейтрофилов (конституциональная аномалия гранулоцитов, наследственная аномалия сегментации ядер лейкоцитов) — доброкачественное состояние, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, при котором нарушена сегментация ядер гранулоцитов. В 70—100 % случаев нейтрофильные лейкоциты имеют короткое палочковидное (несегментированное) ядро с грубой сеткой хроматина.

Особенностью развития пельгеровских лейкоцитов являются, главным образом, морфологические изменения ядер нейтрофилов — нарушение процесса их сегментации (ядро старое, а форма его юная). Структура ядер пельгеровских нейтрофилов — грубоглыбчатая, пикнотическая. Большинство пельгеровских нейтрофилов имеют однодолевое, несегментированное ядро, по форме сходное с палочкоядерными клетками, а также в виде эллипса, окружности, боба или почки, оно короче, чем у обычного нейтрофила. Реже встречаются ядра с намечающейся перетяжкой посередине, напоминающие по форме гимнастическую гирию или земляной орех. Нейтрофилы при АПХ отличаются от обычных палочкоядерных нейтрофилов отставанием развития ядра от структурного развития клетки, т.е. в структурно зрелом лейкоците форма ядра остается юной.

Пельгеровская аномалия лейкоцитов не является редким феноменом, частота ее среди населения составляет 1 на 1000—1500 человек (Е.И. Щербатова); описана в Финляндии, Германии и Японии. Доказан наследственный характер пельгеровской аномалии, передающейся по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность аномалии близка к 100 %. Чаще встречается гетерозиготная форма, случаи гомозиготного носительства описаны исключительно редко. Предложено несколько теорий развития данной аномалии. Так, рассматривается вопрос патологии специфического фермента, ответственного за сегментацию ядер лейкоцитов, или, возможно, невыпадение функции структурного гена, индуцирующего синтез специфического фермента, ответственного за сегментацию ядер лейкоцитов, или нарушение регуляторного гена.

Другим возможным механизмом развития АПХ может быть генетический дефект рецептора ядерной мембраны (LBR) на хромосоме



**Л.М. Пасиешвили¹,
В.В. Коряк²,
Г.В. Резуненко²,
Т.М. Пасиешвили¹**

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² Научно-практический медицинский центр ХНМУ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Пасієшвілі
Людмила Михайлівна**
д. мед. н., проф., зав. кафедри загальної практики — сімейної медицини і внутрішніх хвороб

61157, м. Харків, вул. Текстильна, 4
E-mail: pasiyeshvili@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
3 червня 2015 р.

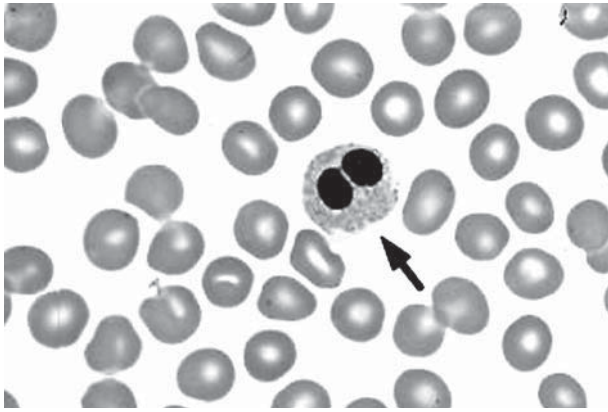


Рисунок. Пельгеровская клетка в мазке периферической крови

Ig41—43: белок LBR отвечает за распределение гетерохроматина по периферии ядерной мембраны и поддержание формы ядра, участвуя, таким образом, в динамической организации его архитектуры.

Впервые характерные морфологические изменения лейкоцитов (с пенснеобразными бисегментарными ядрами) были описаны голландским гематологом Карлом Пельгером в 1928 г., который наблюдал эти изменения у двух больных с тяжелым диссеминированным туберкулезом легких. Последовавшая вскоре смерть этих больных побудила Пельгера высказать мнение о негативном прогностическом значении таких изменений и признать их угрожающим жизни состоянием.

Работы соотечественника в 1932 г. продолжил Г. Хьюэт, который определил аналогичные изменения в периферической крови у больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями и у здоровых лиц. Ему же принадлежит и определение аутосомно-доминантного пути наследования аномалии.

Врожденный характер аномалии Пельгера—Хьюэта доказывается обнаружением ее у новорожденных, а наследственный — выявлением ее у одного из родителей, а нередко и нескольких членов одной семьи в разных поколениях.

Пельгеровские нейтрофилы обладают нормальной способностью к фагоцитозу, длительности жизни в циркулирующей крови; количество их в периферической крови нормально. В периферической крови среди гранулоцитов преобладают палочкоядерные клетки — до 20—50 % с ядрами в виде эллипса, боба, чаще двухсегментные формы. Трехсегментоядерные нейтрофилы встречаются лишь единичные (1—3 на 100 нейтрофилов). Эти клетки отличаются от нормальных короткими перемычками между сегментами и комковатым строением

хроматина ядра. Единственный функциональный дефект таких клеток касается снижения способности пельгеровских клеток к диапедезу, то есть они недостаточно эффективно выполняют свою основную функцию по уничтожению бактерий и вирусов, попавших в организм и, как следствие, — частая инфекция мягких тканей у носителей такой аномалии и хронизация инфекции. Картина крови представляет выраженный левый сдвиг («ложный сдвиг влево», «псевдорегенеративная белая картина крови»). В то же время истинный сдвиг лейкоцитарной формулы влево имеет место при: инфекциях, отравлениях, хирургических вмешательствах, гематологических заболеваниях и после кровотечений.

Ядра пельгеровских нейтрофилов выглядят короткими, сжатыми, с пикнотическим, грубопятнистым хроматином. Типично наличие так называемых постнуклеарных хроматиновых обломков, окруженных более светлой зоной (рисунок). Считается, что это обложенные хроматином остатки ядрышек молодых миелоидных клеток. При отсутствии полиморфизма ядер зернистость в пельгеровских лейкоцитах мелкая, обычная для зрелых нейтрофилов. Описанные особенности свойственны также эозинофилам и моноцитам. Не отражается пельгеровская аномалия на эритроидном и мегакариоцитарном ростках кроветворения.

В костномозговом пунктате обнаруживаются также последовательные стадии пельгеровских лейкоцитов. Начиная со стадии миелоцита, иногда метамиелоцита, наблюдается тенденция к преждевременной конденсации ядерного хроматина, которая совершается без параллельной сегментации ядра. В костном мозге преобладают круглоядерные нейтрофилы (до 65 %). Среди них обнаруживаются зрелые клетки с круглым, овальным или эллипсоидным ядром.

Реакции носителей пельгеровской аномалии на инфекции, кровопотери и т.п. не отличаются от соответствующих реакций у обычных людей. Это позволило ряду исследователей отнести данную аномалию к доброкачественным наследственным состояниям.

Таким образом, для аномалии Пельгера—Хьюэта характерны:

- гипосегментация ядер гранулоцитов (круглые, овальные, двудольчатые);
- грубоглыбчатая, пикнотическая структура хроматина в нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах;
- нормальное созревание цитоплазмы;
- одинаковые изменения в большинстве клеток (похожи друг на друга как близнецы).

Таблица. Состояния, сопровождающиеся изменением морфологии клеток по типу АПХ

| Лекарственные препараты | Болезни крови | Другие заболевания |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Мофетила микофенолот | Истинная полицитемия | Малярия |
| Вольпроаты | Болезнь Ходжкина | Грипп |
| Гонцикловир | Множественная миелома и плазмоцитомы | Системная красная волчанка |
| Ибупрофен | Острый и хронический миелолейкоз | Микседема |
| Поклитоксел и дицетоксел | Миелофиброз | Туберкулез |
| Сульфизоксозол | Анемия Фанкони | ВИЧ-ассоциированные заболевания |
| Токролимус | Мегалобластная анемия | Микоплазменная пневмония |
| Флуконазол | Эритромиелоз | |
| Сульфаниламиды | Тромбоцитопеническая пурпура | |
| | Неходжкинская лимфома | |
| | Миелодиспластический синдром | |

Наряду с пельгеровской аномалией, носящей семейно-наследственный характер, описываются приобретенные формы гипосегментации ядер нейтрофилов — «пельгероиды» — при острых и хронических миелолейкозах, эритромиелозе, хроническом туберкулезном бронхоадените.

Выделяют несколько заболеваний и состояний, которые могут привести к морфологическим изменениям в крови по типу АПХ (таблица).

Патогенез приобретенной формы АПХ также многокомпонентен. Так, предполагается клональная пролиферация лейкоцитов с приобретенной мутацией гена LBR, которую связывают с неоплазиями. Другой возможный путь — при тяжелых инфекциях или гематологических дисплазиях в 98 % случаев обнаруживаются признаки апоптоза, а не нарушения созревания. То есть костный мозг продуцирует избыток проапоптотических цитокинов, включая ФНО- α и ИНФ- γ , или развивается синдром делеции 17р.

В настоящее время псевдопельгеризация нейтрофилов рассматривается как наиболее ранний предиктор миелодиспластических состояний и значимый маркер неблагоприятного прогноза. Более того, предполагается, что пельгеровские клетки могут появляться в периферической крови задолго до манифестации гемобластозов и миелодиспластического синдрома. То есть данный тезис подтвердил предположение Пельгера о неблагоприятном прогнозе для пациента при такой аномалии.

В качестве примера приводим клинический случай пельгеровской аномалии у больного сахарным диабетом. *Больной А.*, 46 лет, находился на лечении в эндокринологическом отделении Научно-практического медицинского центра ХНМУ по поводу: сахарного диабета 1 типа, тяжелой формы, лабильного течения со склонностью к гипогликемическим состояниям, стадия субкомпенсации; генерализованной диабетической микро- и макроангиопатии. Сахарный диа-

бет — в течение 12 лет. С момента его установления получает инсулин 32 ЕД/сут. В течение последних 3–4 лет отмечает боли в нижних конечностях, онемение пальцев рук и ног, судороги в икроножных мышцах, снижение остроты зрения, слабость и быструю утомляемость.

Данные дополнительных методов исследования на момент поступления. Клинический анализ крови: Hb — 127 г/л, эр. — $4,1 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. — 0,9; л. — $4,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 16 %. Сегментоядерные, имеющие трехкомпонентную структуру — 7 % и двухкомпонентную — 46 %, э. — 2 %, лимф. — 25 %, мон. — 8 %, СОЭ — 4 мм/ч. Заключение: в данном случае возможен пельгеровский семейный вариант лейкоцитов. Клинический анализ мочи: пл. 10^{10} , белок не найден, глюкоза — 27,75 %, л. — 4–5 экз. в п. зр., слизь — умеренное количество. Биохимия крови: белок — 85,7 г/л, СРБ — слабоположит., холестерин — 7,03, общ. билирубин — 14,7 ммоль/л, прямой — 3,07; тимоловая проба — 6,5, креатинин — 0,072 ммоль/л, АЛТ — 0,42 ммоль/л, АСТ — 0,44 ммоль/л, мочевины крови — 3,8 ммоль/л, мочевины кислоты — 0,346 ммоль/л. УЗИ органов брюшной полости. Заключение: полип стенки желчного пузыря, увеличение печени до 1 см. Уточнить время возникновения и характер аномалии Пельгера—Хьюэта не представлялось возможным, так как родственники больного не проживают в нашем регионе. Кроме того, в амбулаторной карте больного в клиническом анализе крови нет указаний на изменения в сегментоядерных лейкоцитах, что, по нашему мнению, может быть или результатом их отсутствия ранее, или врач-лаборант, проводивший исследование, не идентифицировал их.

Что касается прогноза при данной аномалии, то, как было указано ранее, возможны два пути. Так, при врожденном изменении сегментоядерных нейтрофилов, скорее всего, он будет благоприятным. Клиническая симптоматика и

прогноз будуть залежати тільки від течії сахарного діабету. Якщо ж дані зміни крові проявляються проявленням псевдопельгеризації нейтрофілів і з'явилися недавно, то можливо

розвиток мієлодиспластических стосовань. На даннє обстоєтельствє зроблєно акцент в випискє больногє с рекомєндєцїєю контролє клїнїчєскєго аналїза кровї кожнє полгєдє.

Список литературы

1. Асатиани В.С. Ошибки обмена веществ.— М.: Медицина, 1972.— 346 с.
2. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования.— М.: Медицина, 1985.— 297 с.
3. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. проф. М.А. Базарновой, акад. АМН СССР А.И. Воробьева.— К.: Вища школа, 1991.— 317 с.
4. Тополянский А.В., Бородулин В.И. Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник.— М.: Медицина, 2010.— 365 с.
5. Фред Дж. Шиффман. Патологическая физиология крови. Пер. с англ.— М., СПб: Издательство БИНОМ, Невский Диалект, 2000.— 327 с.
6. Яковец А.Н. Пельгерова аномалия: определение, дифференциальная диагностика, клиническое значение // Лабораторная диагностика.— 2013.— № 13—14 (314—315).— С. 50—52.

Л.М. Пасієшвілі¹, В.В. Коряк², Г.В. Резуненко², Т.М. Пасієшвілі¹

¹Харківський національний медичний університет

²Науково-практичний медичний центр ХНМУ

Аномалія Пельгера—Х'юета у хворого на цукровий діабет

У роботі наведено клінічний випадок перебігу аномалії Пельгера—Х'юета у хворого на тяжку форму цукрового діабету. Означена аномалія характеризується порушенням сегментації ядер гранулоцитів, які мають невелике паличкоподібне (несегментоване) ядро з грубою сіткою хроматину. У більшості випадків розглядається як доброякісний стан, який успадковується за автосомно-домінантним типом. Однак у випадку виникнення таких змін у гранулоцитах протягом життя їх розглядають як попередник мієлодиспластических станів.

Ключові слова: аномалія гранулоцитів Пельгера—Х'юета, перебіг, катамнез.

L.M. Pasiyeshvili¹, V.V. Koryak², G.V. Rezunencko², T.M. Pasiyeshvili¹

¹Kharkiv National Medical University

²Scientific-Practical Medical Center HNMU

Pelger—Huet anomaly in patients with diabetes mellitus

The article presents clinical case of the Pelger—Huet anomaly in a patient with a severe form of diabetes mellitus. This anomaly is characterized by violation of nucleus segmentation of granulocytes, which have a small rod-shaped (non-segmented) nucleus with the presence of coarse mesh of chromatin. In most cases, it is considered as a benign condition that is inherited in an autosomal-dominant manner. However, in case of occurrence of such changes in granulocytes throughout life, they can be considered as a predictor of myelodysplastic states.

Key words: Pelger—Huet anomaly of granulocytes, development of anomaly, catamnesis.