

Л.В. Молодан, Е.Я. Гречанина, С.В. Лесняк
Харьковский национальный медицинский университет
кафедра медицинской генетики,
Харьковский межобластной специализированный
медико-генетический центр-центр редких (орфанных) заболеваний,
г. Харьков, Украина

ДИАГНОСТИКА КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ПРИМЕРЕ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА И КОМБИНИРОВАННОЙ ГОМОЦИСТИНУРИИ

Резюме. В работе описан случай репродуктивных потерь в семье, обусловленных сочетанием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и комбинированной гомоцистинурии, показана эффективность преемственной профилактики.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; комбинированная гомоцистинурия; коморбидная патология.

ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (ГЛГ) – группа заболеваний, развивающихся из ординарных макрофагов, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией цитотоксических лимфоцитов и гистиоцитов со стремительным, фатальным без терапии течением [4, 10], основными клиническими симптомами которых являются лихорадка, массивная спленомегалия, би- или панцитопения, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия, симптомы поражения ЦНС. Распространённость патологии по данным J.Henter, (1991), 1,2 на 1000000 детей до 15 лет и 1 на 50000 новорожденных [9]. Для заболеваний данной группы характерно: многообразие форм (первичный, генетически детерминированный и вторичный, ассоциированный с различной патологией), генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм, прогрессирующее, быстро прогрессирующее течение, крайне низкая эффективность используемых методов терапии, а также очень высокая летальность. Установление диагноза требует гистологической идентификации в органах с последующим проведением молекулярно-генетического исследования [3].

ГЛГ подразделяют на первичный ГЛГ (семейный и спорадический, обычно индуцируемый вирусными инфекциями) и вторичный ГЛГ (гемофагоцитарные синдромы, которые ассоциированы с инфекциями, опухолями) [1].

Первичный ГЛГ поражает детей раннего возраста и характеризуется врожденной недостаточностью клеточного звена иммунитета (отсутствие или резкое снижение цитотокси-

ческой функции НК-клеток), наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1, 3]. Дефицит цитотоксической активности НК-клеток ассоциируется с неконтролируемой активацией Т-лимфоцитов и макрофагов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием системного воспалительного ответа, а в тяжелых случаях, ведущего к полиорганной недостаточности [6].

К первичным (врожденным) ГЛГ относится семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, который впервые был описан J.W. Farquhar и A.E. Claireaux в 1952 году у двух новорожденных sibсов, у которых наблюдалась лихорадка, диарея, рвота, спленомегалия, нормохромная анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения [7]. Заболевание имело прогрессирующий фатальный характер. На аутопсии выявлена значительная гистиоцитарная пролиферация в лимфоузлах, печени, почках с активным фагоцитозом эритроцитов.

Причиной развития патологии служит неконтролируемая пролиферация активированных лимфоцитов и гистиоцитов, секретирующих в большом количестве провоспалительные цитокины.

Описано несколько форм заболевания, для некоторых из них картированы гены, ответственные за синтез белков, которые участвуют в опосредуемой CD8 Т- и НК-клетками цитотоксичности. Эти гены кодируют перфорин-белок, встраивающийся в липидный бислой мембраны клетки-мишени и запускающий ее гибель, в частности, через активацию апоптоза. Цитотоксичность, зависящая от перфорина, играет

важную роль в поддержании Т-клеточного гомеостаза.

Мутации гена перфорина ведут к несостоятельности эффекторных систем, отвечающих за удаление патологических клеток и за негативную регуляцию иммунного ответа по клеточному типу [1-3].

Перфорин реализует цитотоксическое действие лимфоцита при врожденном и адаптивном иммунном ответе [17]. NK-клетки выделяют перфорин целенаправленно, что позволяет организму быстро уничтожить клетки, зараженные вирусом и опухолевые клетки [14, 15].

Миссенс-мутация перфорина сопровождается развитием состояний от семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза до высокого риска онкогенеза [3]. Идентифицированы миссенс-мутации перфорина с неполным развитием перфорина (класс I), скрытым протеолитическим развитием (класс II) и нераспознаваемыми формами перфорина (класс III) [13].

Дефицит перфорина ведет к возникновению потенциально фатального заболевания в грудном возрасте: семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [3, 5, 8, 11, 12, 16], который наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание, с мутациями, идентифицированными в перфоринкодирующей последовательности. У пациентов с мутациями в перфорин-гене (PRF1) перфорин отсутствует или определяется его низкий уровень в NK-клетках и малый уровень цитотоксичности лимфоцитов. Болезнь является фатальной, если ее не лечить с применением иммуносупрессантов и, в конечном счете, не применить трансплантацию костного мозга [9, 10].

Вирусная инфекция наиболее часто служит пусковым механизмом возникновения ГЛГ [18].

Мутация в гене перфорина, встречающаяся в 20–40 % случаев семейного ГЛГ, приводит к дефекту NK- и Т-клеточной цитотоксичности. Мутации в гене hMunc 13-4, который необходим для выхода цитолитических гранул, также могут приводить к семейному ГЛГ [1-3].

Генетически выделяют пять форм семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (СГЛ): СГЛ1 (ген неизвестен, локус 9q21,3-22), СГЛ 2 (ген PRF1, локус 10q21-22), СГЛ 3 (ген UNC13D, локус 17q25), СГЛ 4 (ген STX11, локус 6q24.1) и СГЛ 5 (ген STXBP2, локус 19p13.3-13.2). Наиболее частой генетической формой заболевания в мире является СГЛ2 (ген PRF1, мутации в котором ответственны за 20-50% случаев заболевания). Ген PRF1 кодирует белок перфорин, участвующий в образовании пор в мембране клетки-мишени. Белок

Munc13-4 (ген UNC13D, мутации в котором выявляют у 20-25% СГЛ пациентов) отвечает за последние этапы связывания цитотоксической гранулы с мембраной NK-, CTL-клеток. Белки синтаксин (ген STX11, мутации обнаруживают у 10-20% пациентов с СГЛ) и Munc18-2 (ген STXBP2) тесно взаимодействуют друг с другом и регулируют экзоцитоз цитотоксических гранул [2].

Несмотря на название семейный ГЛГ, семейный анамнез часто малоинформативен, так как заболевание рецессивное.

Молниеносность течения, полиорганность и тяжесть патологии нередко затрудняют прижизненную диагностику гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Трудности возникают и при дифференциальной диагностике первичных и вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов, так как имеющаяся инфекция может выступать как в роли триггера при первичных формах, так и быть причиной развития вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

В связи с раритетностью приводим наше наблюдение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Семья Г, имеющая репродуктивные потери (смерть двух детей, раннюю детскую смертность). Использованы: соматогенетическое исследование с синдромологическим и клинико-генеалогическим анализом, оценка соматического, гематологического и неврологического статусов, клинические, биохимические, гистологические, иммуноцитологические, ультразвуковые, электрофизиологические, молекулярно-генетические (исследование полиморфизмов генов ферментов фолатно-метионинового цикла и ассоциированных с тромбофилическими состояниями) методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок, Д, в возрасте 13 дней консультирован в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ОДКБ №1. Состояние ребенка крайне тяжелое из-за полиорганной патологии и геморрагического синдрома. Находится на ИВЛ.

Анамнез болезни: мать считает ребенка больным с 9 дня жизни, когда появилось беспокойство, повышение температуры до 38 С. Ребенок был доставлен бригадой МСП в стационар.

Диагноз при поступлении: Анемия неясного генеза. Дифференциальный диагноз следует проводить с внутриутробным инфицированием и заболеванием крови (лейкоз?). Водянка правого яичка.

При поступлении в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных состояние ребенка было расценено как тяжелое. В неврологическом статусе – признаки угнетения ЦНС, кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, выражены микроциркуляторные нарушения, температура тела 38 С. Функция внешнего дыхания и гемодинамика стабильны. Отмечалась выраженная гепатоспленомегалия: печень +3,0 см, селезенка +6,0 см ниже края реберной дуги, пальпировались периферические шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы, диаметром до 1 см. В клиническом анализе крови – анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфоцитоз. На первом этапе проводилась дифференциальная диагностика между внутриутробными инфекциями и врожденными заболеваниями системы крови (лейкоз). С целью уточнения диагноза и коррекции дальнейшего лечения, был созван консилиум, по результатам которого была согласована терапия и назначены ряд дополнительных лабораторных исследований. В возрасте 11 дней ребенку с диагностической целью была проведена пункция костного мозга.

В стационаре ребёнок был обследован:

- в динамике прогрессировали признаки анемии (уровень гемоглобина снижался до критических значений (60-64 г/л), что требовало неоднократного переливания препаратов крови;
- в динамике нарастала тромбоцитопения (до $23-25 \times 10^9$ /л), что требовало практически ежедневной трансфузии тромбоцитарной массы;
- сохранялись лейкопения ($2,4-3,9 \times 10^9$ /л), лимфоцитоз (82-93 %);
- ребенок был обследован на внутриутробные инфекции: цитомегаловирус, токсоплазма, герпес – ДНК вирусов не обнаружены, уреоплазма, гарднерелла – Ig M, G – отрицательно. У матери Ig G, Ig M – хламидиоза положительны, у ребенка выявлены материнские антитела к хламидиозу и герпесу 6 типа;
- отмечались нарушения в системе свертывания крови – в коагулограмме – признаки гипокоагуляции, удлинение ВСК до 8-9 минут, клинические проявления тромбо-геморрагического синдрома (кровоточивость видимых слизистых, мест пункций), проводилась неоднократная трансфузия свежзамороженной плазмы;
- уровень билирубина при поступлении $188,6$ мкмоль/л, за счет непрямой фракции, в динамике уровень билирубина снижался, проба Кумбса отрицательная, интенсивность желтухи уменьшилась. Это позволило сделать вывод, что тяжесть состояния ребенка не связана с течением гемолитической болезни новорожденных по системе АВО;

- по данным УЗИ – гепатоспленомегалия, явления асцита, количество жидкости в брюшной полости в динамике нарастало.

- на рентгенограмме органов грудной клетки – очагово-инфильтративные изменения в легких не выявлены. Тимомегалия 2 степени; в динамике отмечалось прогрессирование двусторонней полисегментарной пневмонии.

- при исследовании иммунологического статуса – данных в пользу первичного иммунодефицита не выявлено.

Результаты миелограммы и лейкограммы – данных в пользу острого лейкоза по представленным препаратам выявлено не было. На фоне низкой клеточности гистологического препарата отмечается повышение содержания бластных клеток (10,4%), сужение миелоидного и эритроцитарного ростков с изменением индексов созревания за счет сниженного содержания зрелых форм. Выявлены единичные клетки типа гистиоцитов (3%). Рекомендован контроль гемограммы и лейкограммы в динамике, повторное исследование миелограммы через 10-14 дней. Проводилась дифференциальная диагностика между врожденным лейкозом и первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.

В связи с этим вторично был созван консилиум в составе: областного гематолога, врач-генетика, заведующего кафедрой детских болезней, сотрудников кафедры пропедевтики педиатрии. Анализируя все предоставленные материалы, был сделан вывод об отсутствии убедительных данных в пользу внутриутробной инфекции у ребенка и о наличии заболевания из группы онкогенетических гематологических синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования. Дифференциальную диагностику необходимо проводить между врожденным лейкозом и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Наличие инфекции у матери во время беременности могло быть триггером в манифестации основного заболевания на фоне нарушения активности ферментов фолатно-метионинового цикла. Проведена коррекция терапии. Рекомендовано проведение дополнительного обследования.

Полученные лабораторные данные выявили повышенное содержание триглицеридов ($1,65$ ммоль/л при норме $0,35-1,13$ ммоль/л), повышение уровня ферритина более, чем в 10 раз (до 4166 нг/мл, при норме до 400 нг/мл).

В мазках из периферической крови были выявлены бластные клетки: 13- 46% бластных клеток, в динамике от 3 до 4 %.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка ухудшилось. В возрасте 18 дней на фоне выраженных проявлений тромбо-геморра-

гического синдрома появились клинические проявления геморрагического шока с признаками внутрибрюшного кровотечения. Диагностирован спонтанный разрыв селезенки. По абсолютным показаниям ребенку была проведена спленэктомия. В послеоперационном периоде состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, ведущими были проявления острой почечной недостаточности (повышение уровня мочевины до 16,7 ммоль/л, креатинина до 0,200 ммоль/л, протеинурия 0,73 г/л, выраженные периферические отеки). Однако отмечалась положительная динамика в данных лабораторных методов исследования: стабилизация уровня гемоглобина (116-118 г/л); улучшение показателей свертывающей системы крови (нормализация ВСК, улучшение показаний в коагулограмме (протромбиновый индекс увеличился до 58%, фибрин плазмы 1,77-1,88 г/л); повысился уровень тромбоцитов до 98×10^9 /л, вне трансфузии тромбомассы; повысился уровень лейкоцитов $8,6 \times 10^9$ /л, изменилась лейкоцитарная формула крови (нормобласты 5%, сегментоядерные 41%, лимфоциты 49%, моноциты 5%).

На 2 сутки после операции проведен консилиум в составе сотрудников кафедр педиатрии, медицинской генетики, пропедевтики педиатрии №2, детской хирургии ХНМУ, гематологов и педиатров. Анализ анамнестических данных, результатов биохимических показателей, цитологических, генетических исследований позволил поставить предварительный диагноз: Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз семейного типа. Для окончательной верификации диагноза рекомендовано гистологическое исследование селезенки, цитологическое исследование костного мозга, иммунологическое исследование периферической крови, проведение молекулярно-генетического обследования (по согласованию с родителями). От проведения молекулярно-генетического анализа родители отказались.

Результат гистологического исследования ткани селезенки – изменения характерны для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

В связи с окончательной верификацией диагноза, с целью проведения специфической терапии ребенок был консультирован гематологом, назначены иммуноглобулин в суммарной дозе 2 г/кг, дексаметазон в дозе 1,2 мг/сут, введение циклоспорина А отсрочено до нормализации функции почек.

В этот период консультирован неврологом, выставлен диагноз: Гипоксически – метаболическое поражение ЦНС вследствие внутриутробной гипоксии, групповой иммунизации,

лимфогистиоцитоза. Консультирован кардиологом – у ребенка имеет место вторичная кардиомиопатия, функционирующее овальное окно.

При дообследовании:

- гомоцистеин крови – 21,2 мкмоль/л (норма до 5);

- кариотип – 46, XY, G-, C-окраска, 1% хромосомной нестабильности;

- исследованы полиморфные варианты генов ферментов фолатно-метионинового цикла и ассоциированные с тромбофилическими состояниями. Установлен генотип: ген MTHFR 677 T/T (патологическая гомозигота), ген MTRR 66 A/G (гетерозигота), ген MTR 2756 G/G (патологическая гомозигота); гены F7 и PAI – в гетерозиготном состоянии.

Ребенок повторно консультирован генетиком. Учитывая жалобы, анамнез, динамику развития заболевания, особенности фенотипа, данные клинико-генеалогического анализа (аналогичное заболевание у первого ребенка), данные соматического, гематологического, неврологического статусов, дополнительных методов исследования у ребенка имеет место заболевание из группы онкогенетических синдромов – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с аутосомно-рецессивным типом наследования в сочетании с комбинированной гомоцистинурией (ген MTHFR 677 T/T, ген MTR 2756 G/G). Гипергомоцистеинемия. Полиморфизм гена MTRR 66 A/G (аллель риска). Полиморфизм генов ассоциированных с тромбофилическими состояниями F7 353 R/Q (аллель риска) и PAI 675 (5G/4G). Вторичная митохондриальная дисфункция.

В терапию рекомендовано добавить витамин B6, агвантар, контроль гемограммы, коагулограммы и уровня гомоцистеина крови через 2 недели.

На фоне проводимой терапии в динамике показатели мочевины и креатинина относительно нормализовались, нормализовался диурез, уменьшились периферические отеки. Однако имело место прогрессирование печеночной недостаточности: показатели АлАт и АсАт прогрессивно нарастали и составляли 3,29 и 3,43 мкмоль/мл*ч соответственно. Также отмечалась гипоальбуминемия 14,16 г/л, в связи с чем производилась трансфузия раствора альбумина донорского 10%. Нарастали явления асцита, по данным УЗИ количество жидкости в брюшной полости составляло 100-150 мл, в возрасте 1 месяца 2 дней ребенку проведена пункция брюшной полости, оставлен дренаж (цитологическое исследование жидкости из брюшной полости – серозный экссудат). Стойко сохранялась кардиореспираторная недостаточность, постоянно требующая инфузии пресорных

аминов (дофамин, добутамина), дозировки которых постоянно корректировались. В периферической крови отмечалось нарастание анемии – снижение уровня гемоглобина до 60г/л, нарастание тромбоцитопении до 30×10^9 /л, ухудшение показателей коагулограммы, что сопровождалось выраженным геморрагическим синдромом. Проводилась трансфузия эритроцитарной массы, тромбомассы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата. Уровень лейкоцитов колебался в пределах $3,2-5,5 \times 10^9$ /л (сегментоядерных-18%, лимфоциты в пределах 46-88%, моноциты в пределах 3-10%).

Проводимая терапия: инфузионная терапия растворами кристаллоидов (глюкоза 5%, физиологический раствор с добавлением раствора солянокислого калия 5%), трансфузия отмытых эритроцитов, тромбомассы, свежезамороженной плазмы, раствора альбумина 10%, криопреципитата по показаниям, антибиотикотерапия (кварцеф, ровамицин, сумамед, меронем, ванкомицин), кардиотонические препараты (добутамин, дофамин), противовирусная терапия (лаферобион), метаболические препараты (рибоксин, витамин В6, агвантар), гемостатики (викасол, этамзилат, тугина), с целью коррекции гипокальциемии (глюконат кальция), противогрибковая терапия (флуконазол), ингибиторы ферментов протеолиза (контривен), желчегонные препараты (магнезии сульфат), гепатопротекторы (глутаргин), с целью центральной анальгезии (промедол), капли в нос – аквамарис, специфическая терапия иммуноглобулин, дексаметазон.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счет нарастания полиорганной недостаточности (печеночной, кардиореспираторной, почечной, церебральной).

В возрасте 1 месяца 4 дней состояние ребенка с резко отрицательной динамикой за счет проявления геморрагического синдрома, не купируемого на фоне гемостатической терапии, трансфузии свежезамороженной плазмы, тромбомассы, криопреципитата. В связи с нарастанием кардиореспираторной недостаточности, ребенок был переведен на ИВЛ с жесткими параметрами, увеличены дозы прессорных аминов до максимальных цифр. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, в возрасте 1 месяц 5 дней наступила остановка эффективного кровообращения, проводимые реанимационные мероприятия эффекта не дали, констатирована биологическая смерть ребенка.

Заключительный диагноз:

Основной – Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз семейного типа. С96.7.

Комбинированная гомоцистинурия. (ген MTHFR 677 T/T, ген MTR 2756 G/G). Гипергомоцистеинемия. Полиморфизм гена MTRR 66 A/G (аллель риска). Полиморфизм генов ассоциированных с тромбофилическими состояниями F7 353 R/Q (аллель риска) и PAI 675 (5G/4G), вторичная митохондриальная дисфункция.

Осложнения – Спонтанный разрыв селезенки. Состояние после операции – спленэктомии. Синдром полиорганной недостаточности (печёночная, ДВСС, коагулопатия потребления, кардиореспираторная, почечная, церебральная). Гипоксически-метаболическое поражение ЦНС вследствие внутриутробной гипоксии, групповой иммунизации, лимфогистиоцитоза, синдромы нарушения мышечного тонуса, угнетения, висцеральных дисфункций.

Сопутствующий – Двусторонняя полисегментарная пневмония. ПФК (ФОО). Вторичная кардиомиопатия. Тимомегалия второй степени. Синдром сгущения желчи. Водянка правого яичка.

Анамнез жизни: ребенок родился от второй беременности, которая наступила без преемственной подготовки, на фоне стресса, через 3 месяца после смерти 1 ребенка (острый лейкоз), протекала на фоне уреаплазмоза, гарднереллеза, периодических герпетических высыпаний на губах у матери. У врача генетика не наблюдалась.

Роды вторые, физиологические, в сроке гестации 37 недель, ребенок родился с массой тела 2940,0 г, оценкой по шкале Апгар 8-9 балл. Состояние после рождения было расценено как удовлетворительное, однако отмечались экхимозы на коже предплечий, кистей, голени, стоп, гепатоспленомегалия (печень + 2,5 см, селезенка +1,0см). В ХРПЦ ребёнок был обследован : кл. ан. крови от 14.11.13. – лейкоц. $12,5 \times 10^9$ /л, эр. $5,4 \times 10^{12}$ /л, Нв 189 г/л, Н154%, тромб. 359×10^9 /л, пал – 2%, сегм – 24%, лимф – 24%, мон – 24%, ВСК, глюкоза крови, С-реактивный белок, общий белок, уровень альбумина, мочевой кислоты, холестерина, амилазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, уровень магния, кальция, мочевины, креатинина, АлАТ, АсАТ, коагулограмма – в пределах возрастной нормы, прямая и непрямая пробы Кумбса – отрицательные, общий билирубин пуповинной крови составил 51,8 мкмоль/л, начата фототерапия, через 4 часа почасовой прирост – 7,0 мкмоль/л, по данным УЗИ – ОАП, ФОО (в динамике дифференцировать с вторичным ДМПП), перивентрикулярные уплотнения, увеличение размеров селезенки. Учитывая геморрагический

синдром, умеренный гепатолиенальный синдром, данные семейного анамнеза (первый ребенок умер в 1 год 8 дней от острого лейкоза), данные дополнительных методов исследования, проведен консилиум: на момент осмотра убедительных клинико-лабораторных данных в пользу врожденных заболеваний системы крови нет. Показатели коагулограммы соответствуют 1-м суткам жизни. В динамике желтушный синдром уменьшился. Уровень билирубина снизился. Билирубин через 18 часов жизни – 91,2 мкмоль/л – прироста нет, 16.11.13. – 158,6 мкмоль/л, 18.11.13. – 167 мкмоль/л, 20.11.13 – 135 мкмоль/л. Обследование в динамике (18.11.13): лейкоз $5,7 \cdot 10^9$ /л, эритроциты – $4,8 \cdot 10^9$ /л, НЬ 179 г/л, Н* -48%, тромбоциты – $180 \cdot 10^9$ /л, пал.- 1%, сегм.- 16%, эоз.- 6%, баз.- 1%, лимф. – 52%, мон. – 24%, ВСК, глюкоза крови – в пределах возрастной нормы. Консультирован неврологом, офтальмологом, генетиком, гематологом.

Учитывая гипергомоцистеинемию у родителей, маме даны рекомендации:

- мультитабс В-комплекс по 1 таблетке в день (1 месяц);
- бетаин по 1 капсуле 3 раза в день (1 месяц);
- наблюдение ребёнка в ХМСМГЦ-ЦР(О)З.

Получал терапию: канавит, фототерапия. Выписан домой на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Гемолитическая болезнь новорожденных по АВО-системе, желтушная форма, среднетяжелое течение.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной сердечно-сосудистой и онкологической патологией, ранней детской смертностью.

Первая беременность закончилась рождением доношенного ребенка, который умер в возрасте 1 месяц 8 дней, патологоанатомический диагноз: «врожденный лейкоз».

После смерти ребенка супруги обратились в ХМСМГЦ-ЦР(О)З для проведения прекоцепционной подготовки в связи со смертью первого ребёнка, у которого установлен диагноз: Врожденный лейкоз миелобластного типа, диффузная лейкемическая инфильтрация. Геморрагический синдром (очаговые периваскулярные лептоменингеальные кровоизлияния, тонкопластинчатое кровоизлияние в задней черепной ямке, по клиническим данным кровоточивость слизистых оболочек).

Семья взята на учет в Центре, назначено обследование с последующей консультацией и проведением прекоцепционной подготовки.

Анамнез семьи: I беременность наступила без прекоцепционной подготовки, со слов, на

благоприятном фоне, протекала без осложнений, однако, у беременной была урогенетальная инфекция. Роды физиологические в сроке гестации 39-40 недель. Масса при рождении 3280 г., рост 50 см. В периоде новорожденности беспокоил метеоризм. За 1 месяц набрала в весе 1200 гр. В возрасте 1 месяц 5 дней у ребенка повысилась температура тела до фебрильных цифр, участковым педиатром назначено лечение, однако эффекта не было. Ургентно госпитализирована в ОДКБ №1 в реанимационное отделение. При проведении УЗИ внутренних органов выявлена гепатоспленомегалия, асцит – проведён лапароцентез. На 2 сутки развилось внутреннее кровоизлияние. Ребёнок умер на 3 сутки пребывания в стационаре в возрасте 1 месяца 8 дней. Диагноз: Врожденный лейкоз миелобластного типа, диффузная лейкемическая инфильтрация. Геморрагический синдром (очаговые периваскулярные лептоменингеальные кровоизлияния, тонкопластинчатое кровоизлияние в задней черепной ямке, по клиническим данным кровоточивость слизистых оболочек).

В фенотипе супругов обращали внимание проявления микроангиопатии. Назначено обследование.

Результаты проведенных исследований супруги:

- исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла – обнаружен генотип: ген MTHFR 677 T/T (патологическая гомозигота), ген MTR 2756 G/G (патологическая гомозигота);

- кариотип – 46, XX, G-, C-окраска, 1% хромосомной нестабильности;

- ТСХ аминокислот крови – умеренное повышение уровня аланина, серина, глицина;

- ТСХ углеводов крови – норма;

- биохимический профиль – щелочная фосфатаза 208,4 Ед/л (норма), общий холестерин 5,37 ммоль/л (норма), глюкоза 4,35 ммоль/л (норма), АСТ 18,08 Ед/л (норма), АЛТ 11,75 Ед/л (норма), триглицериды 2,08 ммоль/л (норма 0,41-1,48), мочевины 3,96 ммоль/л (норма), мочевая кислота 2,76 мкмоль/л (норма), кальций 2,53 ммоль/л (норма 2,15-2,5), фосфор 1,29 ммоль/л (норма), КФК 100,26 Ед/л (норма), ЛДГ 275,7 Ед/л (норма до 248), общий билирубин 5,03 мкмоль/л (норма), ГГТ 18,02 Ед/л (норма), общий белок 76,25 г/л (норма), альбумин 43,94 г/л (норма);

- гомоцистеин крови –↑ 29,19 мкмоль/л (норма до 11);

- газовая хроматография мочи – выявлены изменения метаболитов: грибков и дрожжей, бактерий, недостаточности витаминов В2, В5;

- агрегация тромбоцитов – умеренная гиперагрегация;

- УЗИ внутренних органов – признаки ДЖВП, панкреатопатии; косвенные признаки дуоденита; почки – умеренный двусторонний гидрокаликоз, метаболические изменения.

- бак. посев из влагалища – коринобактерии, сапрофитный стафилококк;

- инфектологическое обследование (ПЦР) – выявлена ДНК хламидии, гарднереллы;

- вирусологическое обследование – повышен титр Ig G в ЦМВ.

В связи с выявленной инфекцией пациентке назначено лечение с последующей повторной консультацией.

Результаты проведенных исследований супруга:

- исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла – обнаружен генотип: ген MTHFR 677 C/T (гетерозигота), ген MTRR 66 G/G (патологическая гомозигота);

- кариотип – 46, XY, G-, C-окраска, 1% хромосомной нестабильности;

- ТСХ аминокислот крови – гипераминоацидемия;

- ТСХ углеводов крови – норма;

- биохимический профиль – щелочная фосфатаза 168,6 Ед/л (норма), общий холестерин 6,68 ммоль/л (норма 3,57-6,58), глюкоза 4,24 ммоль/л (норма), АСТ 70,34 Ед/л (норма до 38), АЛТ 119,87 Ед/л (норма до 41), триглицериды 3,5 ммоль/л (норма 0,56-3,01), мочевины 4,37 ммоль/л (норма), мочевины 6,13 ммоль/л (норма), кальций 2,78 ммоль/л (норма 2,15-2,5), фосфор 1,43 ммоль/л (норма), КФК 84,56 Ед/л (норма), ЛДГ 326,01 Ед/л (норма до 248), общий билирубин 5,26 ммоль/л (норма), ГГТ 40,71 Ед/л (норма), общий белок 90,34 г/л (норма 66-87), альбумин 49,85 г/л (норма);

- гомоцистеин крови – ↑ 19,24 ммоль/л (норма до 11);

- газовая хроматография мочи – выявлены изменения метаболитов: снижения метаболитов нейротрансмиттеров, угнетение микрофлоры ЖКТ (грибков и дрожжей), недостаточности ВЗ;

- агрегация тромбоцитов – гиперагрегация;

- УЗИ внутренних органов – умеренная гепатомегалия, полнокровие в системе нижней полой вены, признаки ДЖВП, холецистита, панкреатопатии, косвенные признаки гастрита; почки – метаболические изменения, единичные каликоэктазии, неполное удвоение ЧЛК справа;

- ЯМРТ шейного отдела позвоночника – правосторонняя задне-латеральная протрузия диска С5-6. Задняя протрузия диска С6-7.

На основании проведенного обследования у супруга установлен диагноз: Репродуктивные

потери в анамнезе (случай младенческой смерти от острого лейкоза). Комбинированная гомоцистинурия (ген MTHFR 677 T/T, ген MTR 2756 G/G). Гипергомоцистеинемия. Псориаз. Урогенитальная инфекция.

У супруга – недостаточность метионинсинтазы редуктазы (ген MTRR 66 G/G). Полиморфизм гена MTHFR 677 C/T (аллель риска). Гипергомоцистеинемия. Урогенитальная инфекция.

Рекомендовано:

- кофакторная диетотерапия (исключить мясные бульоны, говядину, яичный белок; ограничить творог и гречку; обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов В6, В12, фолиевой кислоты);

- витамин В6 по 50 мг в день (1 месяц, утром после еды);

- рибофлавин по 30 мг в день (1 месяц);

- супругу бетаин по 1 капс. в день (1 месяц);

- контроль гомоцистеина крови;

- консультация инфекциониста;

- контрольное обследование на уреaplазмоз;

- предоставить пищевой дневник супругов;

- повторная консультация через 1 месяц.

Однако супруги на прием не пришли, обследование по программе преемконцепционной подготовки не прошли и через 3 месяца наступила вторая беременность (без преемконцепционной подготовки), женщина у врача-генетика не наблюдалась. Ребенок умер в возрасте 1 месяца 5 дней.

Повторно супруги обратились в ХМСМГЦ-ЦР(О)З после смерти второго ребенка для проведения преемконцепционной подготовки.

Супруга предъявляет жалобы на периодические ноющие боли в правой поясничной области, ноющие боли в лучезапястных и голеностопных суставах, при долгом стоянии – боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Страдает хронически двусторонним сальпингоофоритом, псориазом.

Супруг предъявляет жалобы на боли в шейном отделе позвоночника, склонность к артериальной гипертензии, изжогу при употреблении в пищу жареного и острого, часто беспокоят утренние головные боли.

Данные обследования супругов:

- уринолизис – удельный вес более 1030, эритроцитурия, проба на индикан следы (норма отр.), проба на пролин положительная (норма отр.); остальные показатели в пределах нормы;

- биохимический профиль – снижен уровень глюкозы (3,82 ммоль/л при норме 4,22-6,11), повышен уровень ЛДГ (327,4 Ед/л при норме до 248); остальные показатели в норме;

- гомоцистеин крови – ↑27,11 мкмоль/л (норма до 11);

- вітаміни групи В – ↓ снижен уровень рибофлавіна (85,74 нмоль/л при нормі 100-150), ↓нікотінової кислоти (3,98 мкмоль/л при нормі 4,7-8,34), ↓вітаміна В12 (0,170 нмоль/л при нормі 0,2-0,4);

- TORCH-комплекс – підвищен титр імуноглобулінів G к ВПГ, ЦМВ, вірусу краснухи;

- коагулограма – підвищено активізоване частинне тромбопластинне время;

- інфектологічне обстеження (ИФА) – підвищен титр імуноглобулінів G к хлїмидії трахоматис і уреоплазмі уреалітікум;

- УЗІ внутрішніх органів – признаки ДЖВП, панкреатопатії, гіперпневматоз кишечника; почки – двусторонній гідрокалікоз, метаболічні змінення;

- неврологічний статус – без очаговості.

Данні обстеження супруга:

- уринолізис – удельний вес более 1030, тест с магнезним розчином коричневий (норма отр.), проба на пролін полож. (норма отр.), інші показателі в нормі;

- біохімічний профіль – підвищен рівень АСТ (70,81 Ед/л при нормі до 38), АЛТ (135,75 Ед/л при нормі до 41), ЛДГ (301,6 Ед/л при нормі до 248), загального білка (81,84 г/л при нормі 60-78), інші показателі в нормі;

- гомоцистеин крови – ↑25,95 мкмоль/л (норма до 11);

- вітаміни групи В – підвищен рівень фолієвої кислоти (127,58 нмоль/л при нормі 52,55-119,59); інші показателі в нормі;

- коагулограма – підвищено активізоване частинне трмбопластинне время, міжнародне нормалізоване відношення; снижен протромбіновий індекс;

- спермограма – снижен індекс Фаррїса (97% при нормі более 200%);

- УЗІ внутрішніх органів – неоднорідна структура піджелудочної залізи, периваскулярна інфільтрація в селезінці; почки – умеренний гідрокалікоз, метаболічні змінення;

- неврологічний статус – двустороння пірамідна недостатність.

У пацієнтки выставлен діагноз:Репродуктивні втрати в анамнезі (2 випадки дитинчої смерті від гострого лейкоза і гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза). Комбінована гомоцистинурія (ген MTHFR 677 T/T, ген MTR 2756 G/G). Гіпергомоцистеїнемія. Дефіцит В12, В2, В3. Псоріаз. Урогенітальна інфекція.

У супруга – недостатність метіонінсинтази редуктази (ген MTRR 66 G/G). Поліморфізм гена MTHFR 677 C/T (аллель рїска). Гіпергомоцистеїнемія. Урогенітальна інфекція.

Була розроблена індивідуальна тактика ведення супругів, котра включала санацію очагів інфекції. Коррекцію виявлених метаболічних порушень с послідуєчим проведенням прекоцепційної профілактики.

На фоні корекції виявлених метаболічних порушень, санації очагів інфекції і проведення прекоцепційної профілактики наступила третя вагітність (від проведення інвазивної пренатальної діагностики супруги відказались), котра закончилась народженням здорової дівчинки.

ВИВОДИ

Таким образом, учитывая анамнез, схожесть клінічної картини у першого і другого дитинки, молниеносне течення захворювання можна говорити про сімейну форму гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза.

Тяжесть стану, поліорганність ураження, молниеносне течення захворювання у першого дитинки не дозволили провести стерильну пункцію і уточнити характер гематологічних змін і уточнити діагноз. Увагаючи данні проведенного обстеження пробанда, схожесть клінічної картини с молниеносним теченням і летальним іходом в періоді новонародженості у першого дитинки, можна передположити сімейну форму гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза, скоріє всего, обумовлену мутацією гена перфортїна для котрого характерно не тільки розвиток сімейної форми гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза, но і лейкоїї.

Обнаруженная гіпергомоцистеїнемія у пробанда і його родителів, поліморфні варіанти генів ферментів фолатно-метіонінового циклу і асоційованих с тромбофіліїчними станами дозволяють передположити порушення процесів метїлювання, вовлеченність епігенетических механїзмів в розвиток і формірування клінічної картини захворювання. Можно говорити об епігенетическої патології і синтропії, включаюєчїї сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз і комбіновану гомоцистеїнемію (ген MTHFR 677 T/T, ген MTR 2756 G/G).

Тригером розвитку патології можна считать урогенітальну інфекцію.

Обстеження родителів, коррекція виявлених метаболічних порушень, санація очагів інфекції, проведення прекоцепційної профілактики, дозволили родити здорового

ребенка. Наш опыт показывает эффективность прекоцепционной профилактики даже при высокой степени генетического риска в семье.

Учитывая аутосомно-рецессивный характер патологии, необходимо проведение прекоцепционной профилактики с учетом выявленных метаболических нарушений, вовлеченности фолатно-метионинового цикла и проведение молекулярно-генетического анализа в случае наступления беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукина Е.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Медицинская иммунология-2002, Т.4, №1.- С.5-10
2. 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. – 22 с.
3. Охотникова Е.Н., Меллина К.В., Усрва Е.И., Поночевная Е.В., Дорошенкова А.С., Донская С.Б., Иванова Т.П., Кочнева О.Н., Зарудняя О.Ф. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике (обзор литературы) // Журнал «Здоровье ребенка»-2008- 4(13)- С. 131-138
4. Atherya V.H. Is macrophage activation syndrome a new entity? // Clin. Exp. Rheumatol. – 2000. – 20(2). – P. 121-123.
5. Clementi R. et al. Six novel mutations in the PRF1 gene in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis // J. Med. Genet. – 2001. – № 38. – P. 643-646.
6. Egeler R.M., Shapiro R., Loechelt B. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis // J. Pefiatr. Hematol. Oncol.-1996.- Vol.18-P.304
7. Farguhar J.W. Familial haemphagocytic reticulosis / J.W. Farguhar, A.E. Chaireaux // Arch. Dis. Childh. – 1952. – № 27. – P. 519.
8. Feldmann J. et al. Functional consequences of Perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis // Br. J. Haematol. – 2003. – № 117. – P. 965-972.
9. Henter J.I., Horn A.C. et al. Hematopoetic stem cell transplantation in 90 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Results of the HLH-94 study // Blood. – 2002. – № 100. – Abstract 144.
10. Henter J.I., Samuelson-Horn A.C., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation // Blood. – 2002. – № 100. – P. 2367-2373.
11. Imashuku S. et al. Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients // Eur. J. Pediatr. – 2005. – № 164. – P. 315-319.
12. Ishii E. et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions // Blood. – 2005. – № 105. – P. 3442-3448.
13. Kagi D., Odermatt B., Mak T.W. Homeostatic regulation of CD8+ T cells by perforin // Eur. J. Immunol. – 1999. – № 29. – P. 3262-3272.
14. Kimberly A. Risma, Robert W. Frayer, Alexandra H. Filipovich, and Janos Sumegi. Aberrant maturation of mutant perforin underlies the clinical diversity of hemophagocytic lymphohistiocytosis // J. Clin. Invest. – 2006. – № 116(1). – P. 182-192.
15. Matloubian M., Suresh M., Glass A., Galvan M., Chow K., Whitmire J.K., Walsh C.M., Clark W.R., Ahmed R. A role for perforin in downregulating T-cell responses during chronic viral infection // J. Virol. – 1999. – № 73. – P. 2527-2536.
16. Molleran Lee S. et al. Characterization of diverse PRF1 mutations leading to decreased natural killer cell activity in North American families with hemophagocytic lymphohistiocytosis // J. Med. Genet. – 2004. – № 41. – P. 137-144.
17. Russell J.H., Ley T.J. Lymphocyte-mediated cytotoxicity // Ann. Rev. Immunol. – 2002. – № 20. – P. 323-370.
18. Schaer D.J., Schaer C.A., Schoedon G., Imhof A., Kurrer M.O. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis // Eur. J. Haematol. – 2006. – № 77(5). – P. 432-436

Л.В. Молодан, О.Я. Гречаніна, С.В. Лесняк

ДІАГНОСТИКА КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПРИКЛАДІ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛІМФОГІСТІОЦИТОЗУ ТА КОМБІНОВАНОЇ ГОМОЦИСТИНУРІЇ

Резюме. *В роботі наведено випадок репродуктивних втрат в родині, що були зумовлені поєднання гемофагоцитарного лімфогістіоцитоза та комбінованої гомоцистинурії, показана ефективність прекоцепційної профілактики.*

Ключові слова: *гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, комбінована гомоцистинурія, коморбідна патологія.*

L.V. Molodan, E. Ya. Grechanina, S.V. Lesnyak

DIAGNOSIS OF COMBINATION STATES AT THE EXAMPLE OF HEMOPHAGOCYtic LYMPHOGYSTIocytosis AND COMBINED HOMOCYSTINURIA

Summary. *The work presents a case of reproductive losses in the family due to the combination of hemophagocytic lymphohistiocytosis and combined homocystinuria, and the effectiveness of preconceptional care is shown.*

Key words: *hemophagocytic lymphohistiocytosis, combined homocystinuria, comorbid pathology.*

Надійшло до редакції 29.03.2018 р.
Підписано до друку 02.04.2018 р.