

Т.А. Протасова, Н.М. Орлова, Н.М. Орлов

Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровское областное патологоанатомическое бюро,
г. Кемерово

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КОСТМАННА У РЕБЕНКА

Болезнь Костманна относится к наследственным заболеваниям, суть болезни – нарушение созревания зрелых гранулоцитов. Больным рекомендуется пожизненное введение ростовых факторов (лейкомакс, нейпоген, граноцит). У ребенка с наследственной нейтропенией Костманна развились сепсис, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность.

Ключевые слова: наследственная нейтропения Костманна, ростовые факторы, сепсис.

Illness of Kostman concerns to hereditary diseases. Essence of illness – infringement of maturing mature granulocytes. The patient recommends lifelong introduction growth factors (Leycomax, Neupogen, Granocit). At the child with hereditary neutropenia Kostmann the sepsis, DIS-syndrome, polyorganic insufficiency has developed.

Key words: hereditary neutropenia of Kostmann, growth factors, sepsis.

Болезнь Костманна (*202700, в т.ч. дефект рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов [138971, 1p35-p34.3, ген CSF3R], р, ассоциация, с экспрессией HLA-B12) — тяжелая врожденная нейтропения, относится к наследственным заболеваниям, передается аутосомно-рецессивным путем.

Наследственная нейтропения впервые описана в Швеции (Kostmann, 1956). Суть болезни — нарушение созревания зрелых гранулоцитов, которое проявляется выраженным снижением нейтрофилов в периферической крови, что дает клинику агранулоцитоза.

Патогенез заболевания неясен. Вероятно, в основе нарушения созревания нейтрофилов лежит дефицит факторов, ответственных за дифференцировку клеток на стадии промиелоцитов или более ранних клеток. Характеризуется тяжелыми воспалительными процессами и инфекциями уже с первых дней жизни ребенка. Клинически болезнь можно заподозрить тогда, когда у ребенка раннего возраста повторно появляются гнойнички на теле и оставляют после себя рубцы, напоминающие оспенные. В дальнейшем на первый план выступает альвеолярная пирея — симптом настолько постоянный, что сам по себе должен стать основанием для исследования крови. Дети заболевают повторными пневмониями, у них могут развиваться абсцессы легких.

Картина крови: нейтрофилов или нет совсем, или они представлены 1-2 % при нормальном лейкоцитозе. В крови и костном мозге отмечаются эозинофилия и моноцитоз. Количество тромбоцитов и эритроцитов не изменено. Увеличение содержания моноцитов в крови может явиться источником диагностических ошибок, которым способствует «молодость» этих моноцитов: структура ядра несколько гомогенна, иног-

да видна нуклеола. Настоящих бластных клеток нет, поэтому предположение об остром лейкозе должно быть отброшено. Исследование костного мозга, помимо эозинофилии и молодых клеток моноцитарного ряда, обнаруживает обрыв созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов, процент которых резко возрастает (до 20-30), цитоплазма содержит обильную зернистость. Описываются варианты постоянной нейтропии, где созревание нейтрофилов обрывается на стадии миелоцитов. Клиническая картина болезни при этом существенно не меняется. Многие пациенты умирают от сепсиса в детском возрасте. Использование в последние годы с лечебной целью препаратов ростовых факторов (нейпоген, граноцит, лейкомакс) позволяет продлить жизнь таких больных. Прогноз при данном заболевании крайне неблагоприятный.

В мировой литературе имеются единичные описания данной болезни, в связи с этим мы представляем наш случай.

Больной С., дата рождения 3.04.2005 года, впервые поступил в отделение острых респираторных инфекций ГУЗ КОКБ в возрасте 6 месяцев с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр в течение 5 дней, гноетечение из слуховых проходов, снижение аппетита.

Анамнез заболевания: ребенок болен с рождения, перенес дважды кишечную инфекцию, двухстороннюю пневмонию, фурункул левого слухового прохода, рецидивирующий гнойный отит.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей с гестозом во второй половине. Роды в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 3740 г, длина 55 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. К груди приложен на

вторые сутки, взял активно. Матери 28 лет, страдает хроническим пиелонефритом, отцу 24 года, здоров. Наследственность неотягощена. Ребенок находился на естественном вскармливании.

Анализ периферической крови от 6.10.05 г.: эритроциты — $3,02 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 75 г/л, ретикулоциты — 16 %, СГЭ — 24,8 пг, тромбоциты — $752 \times 10^9/л$, лейкоциты — $6,8 \times 10^9/л$, базофилы — 2, эозинофилы — 20, нейтрофилы палочкоядерные и сегментоядерные — отсутствуют, лимфоциты — 59, моноциты — 19, СОЭ — 72 мм/ч.

Миелограмма (в %): бластные — 2,6, миелоциты — 8,0, палочкоядерные — 0,1, сегментоядерные — 0,1, эозинофилы — 17,9, лимфоциты — 13,7, моноциты — 7,5, плазматические клетки — 8,3, проэритробласты — 2,2, эритробласты базофильные — 4,7, эритробласты базофильные — 34,4, эритробласты оксифильные — 0,5, лейкоэритроидное соотношение — 1,3 : 1, индекс созревания нейтрофилов — 40, индекс созревания эритробластов — 0,8. Заключение: Костный мозг гиперклеточный с раздражением эритроидного ростка. В гранулоцитарном ряду задержка созревания на стадии миелоцита. Увеличение эозинофилов 17,9, плазматическая реакция 8,3, редко плазматические клетки в скоплениях.

Рентгенограмма антрумов: левосторонний антрит.

На основании клинических проявлений заболевания, картины периферической крови, данных миелограммы был выставлен **клинический диагноз**: Наследственная нейтропения Костманна.

Был проведен курс антибактериальной терапии (цефтриаксон, сульперазон), внутривенно вводился иммуноглобулин. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: ребенок перестал лихорадить, исчезло гноетечение из слуховых проходов, улучшилось самочувствие.

В течение последующих двух месяцев ребенок наблюдался амбулаторно, периодически рецидивировал гнойный отит.

С января 2006 года, в течение 10 месяцев, у ребенка отмечались фебрильная температура, кашель; рентгенологически сохранялись двухсторонние инфильтративные изменения в легких, ребенок прогрессивно терял в массе. В анализе периферической крови постоянно сохранялись изменения в виде нейтропении. Больной получал курсы антибактериальной терапии (цефалоспорины 3-4 поколения, аминогликозиды).

В июне 2006 года проводился курс лечения нейпогеном — 6 млн $\times$ 1 раз в день, подкожно, № 5. На фоне лечения был достигнут кратковременный эффект: количество гранулоцитов увеличилось до 12 %. Клинически ребенок продолжал фебрильно лихорадить, сохранялись кашель, проявления дыхательной недостаточности.

11.10.06 г. мальчик поступил в отделение реанимации КОКБ с жалобами на кашель, одышку, повышение температуры, снижение массы тела (за последние 3 месяца потеря массы тела составила 1600 г), отказ от еды, бледность кожи, слабость.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, вялый, адинамичный. Кожные покровы бледные, чистые. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Подкожно-жировой слой отсутствует, тургор тканей снижен. Носовое дыхание свободное. Проявления остеидной гиперплазии. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно укорочение звука с двух сторон, ослабление дыхания в месте укорочения, рассеянные влажные хрипы с обеих сторон. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Гемодинамика стабильная. Живот увеличен в объеме, печень выступала из-под края реберной дуги на 6 см. Селезенка не пальпировалась. Стул 3-4 раза в день, кашицеобразный. Диурез адекватный.

Анализ периферической крови от 11.10.06 г.: эритроциты — $3,27 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 83 г/л, СГЭ — 25,3 пг, ретикулоциты — 22 %, тромбоциты — $464 \times 10^9/л$, лейкоциты — $4,1 \times 10^9/л$, базофилы — 1, эозинофилы — 25, палочкоядерные нейтрофилы — 1, лимфоциты — 58, моноциты — 15, СОЭ — 53 мм/ч; от 8.11.06 г. гемоглобин — 75 г/л, ретикулоциты — 3 %, тромбоциты — $60 \times 10^9/л$, лейкоциты — $4,1 \times 10^9/л$, эозинофилы — 3, сегментоядерные нейтрофилы — 3, лимфоциты — 70, моноциты — 24.

Коагулограмма: АПТВ — 41 сек, ПТИ — 76 %, фибриноген — 2 г/л, РФМК — 16 мг%, агрегация тромбоцитов на универсальный агрегант — 100 %, тромбиновое время — 24 с, антитромбин III — 30 %, протеин С — 54 %.

Анализ крови на микобактерии туберкулеза методом ПЦР отрицательный.

Посевы на стерильность: в крови *Klebs. pneumoniae* 10^4 , в мазке из зева *Ps. aeruginosa* 10^3 , в мазке из трахеи *Klebs. pneumoniae* 10^4 , *Acitenobacter* 10^6 .

Кровь на ВИЧ: отрицательный.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения в печени, паренхиме почек.

Мочевой осадок: микропротеинурия, лейкоцитурия.

Рентгенография легких: инфильтративные изменения с двух сторон, больше справа в верхней доле.

Рентгенография антрумов: левосторонний антрит.

Иммунограмма: СД₃ — 378 или 50 %, СД₄ — 257 или 34 %, СД₈ — 189 или 25 %, IgJ — 16,3 г/л, IgA — 3,7 г/л, IgM — 1,5 г/л.

Ребенку проводилось лечение: тиенам 8 дней, максипим 16 дней, амикацин 8 дней, рифампицин 13 дней, орзид 10 дней, микосист 8 дней, дифлазон 14 дней, иммуноглобулин внутривенно 1 г/кг на курс, свежемороженая плазма, отмытые эритроциты, нейпоген в дозе 1 млн/кг (6 млн 1 раз в день подкожно), затем доза была увеличена вдвое, но эффекта от лечения не было.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, нарастал синдром интоксикации, ребенок продолжал фебрильно лихорадить, прогрессивно терял в массе, нарастали проявления полиорганной недостаточности.

13.11.06 г. произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия были неэффективны, констатирована смерть.

Из протокола патологоанатомического вскрытия № 493 от 14.11.06 г.:

Макроскопически: кахексия, множественные кровоизлияния в коже, в серозных и слизистых оболочках. Печень на 10 см выступает из-под края реберной дуги, застойно-полнокровная. В плевральных полостях плотные, фиброзные спайки, на листках плевры наложения фибрина, слизистая дыхательных путей гиперемирована, в просветах трахеи, бронхов — обтурирующие вязкие слизисто-гнойные массы. В легких множественные хронические абсцессы (наибольший из них диаметром 7 см в верхней доле справа), содержимое полостей абсцессов уплотненно-творожистое, густое. Миокард дрябловатый, надпочечники истончены. Тимус атрофирован, с жировым перерождением. Выражен отек головного мозга.

При микроскопическом исследовании костный мозг клеточный, полиморфного состава, практически полностью заполняет костно-мозговые пространства, костные балки тонкие. Очаговый миелосклероз, очаговые кровоизлияния, полнокровие, расширение мелких сосудов. Костный мозг представлен эритроидным и миелоидным ростками. В эритроидном ростке, в основном, преобладают незрелые формы, но есть и зрелые эритроциты. Миелоидный росток представлен только незрелыми формами — миелобластами, миелоцитами, зрелых гранулоцитов нет. Мегакарициты единичные в срезах, также незрелые юные формы небольших размеров (рис. 1).

В легких хронические абсцессы разных размеров, с фиброзом по периферии, выраженной пролиферацией фибробластических клеток и выраженной клеточной воспалительной инфильтрацией в виде густого «вала» из лимфоцитов, гистиоцитов, большого количества плазмочитов, эозинофилов, макрофагов, в том числе местами в виде скопления ксантомных клеток. Нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов в инфильтрате практически нет. В просвете абсцессов большое количество тканевого некротического детрита с клетками-теньями, фибрином, колониями микробов и нитями грибов рода *Candida* в различном количестве. Строение легких грубо нарушено из-за выраженных фиброзных изменений с очаговыми кровоизлияниями и гемосидерозом, участками карнификации (рис. 2).

В сердце отек межуточной стромы, очаговые периваскулярные кровоизлияния, белковая дистрофия кардиомиоцитов, разволокнение мышечных волокон, контрактуры и очаговые разрывы волокон (рис. 3). В головном мозге отек оболочек и вещества мозга, дистрофия нейронов и дегенерация глии. Расстройство микроциркуляции с мелкими кровоизлияниями (рис. 4). В почках межуточный нефрит, тромбы в клубочках. В печени картина межуточного гепатита, белковая дистрофия гепатоцитов (рис. 5).

Патологоанатомический диагноз: Наследственная нейтропения Костманна.

Осложнения: Сепсис, септицемия, вызванная *Klebs. pneumoniae*, двухсторонняя абсцедирующая пневмония (в посевах из легких присутствуют синегнойная

Рисунок 1
Костный мозг

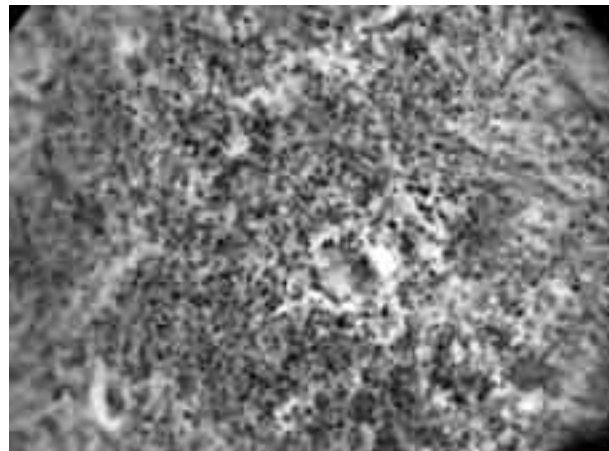


Рисунок 2
Легкие

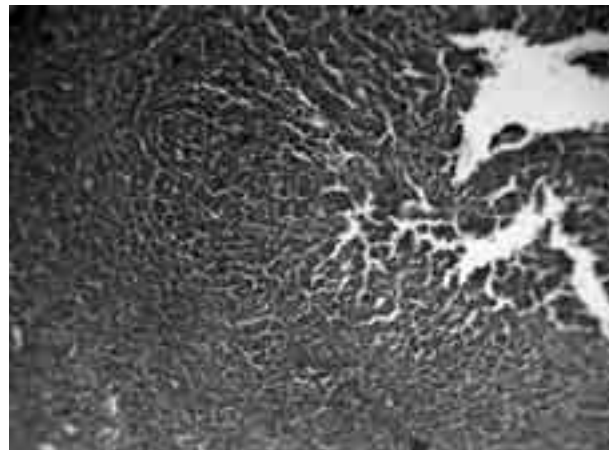
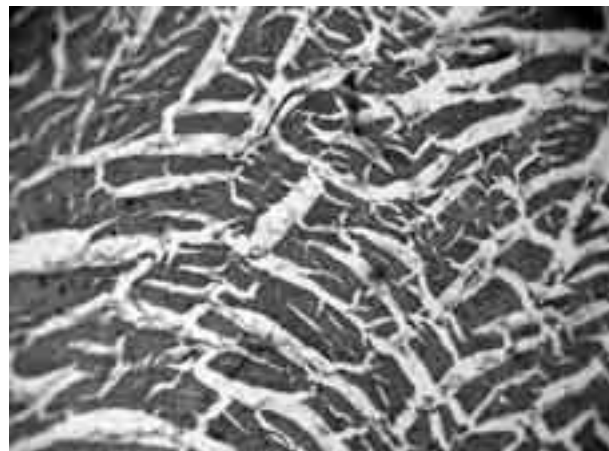


Рисунок 3
Сердце



палочка и грибы рода *Candida* — выявлены при гистологическом исследовании), межуточный гепатит, межуточный нефрит, серозный левосторонний антрит. ДВС-синдром. Белковая дистрофия паренхима-

Рисунок 4
Головной мозг

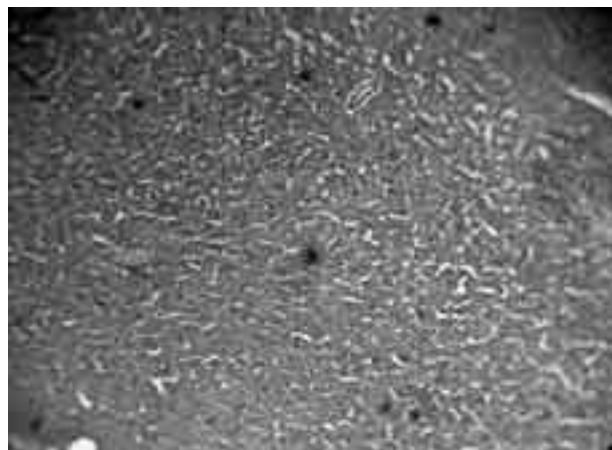
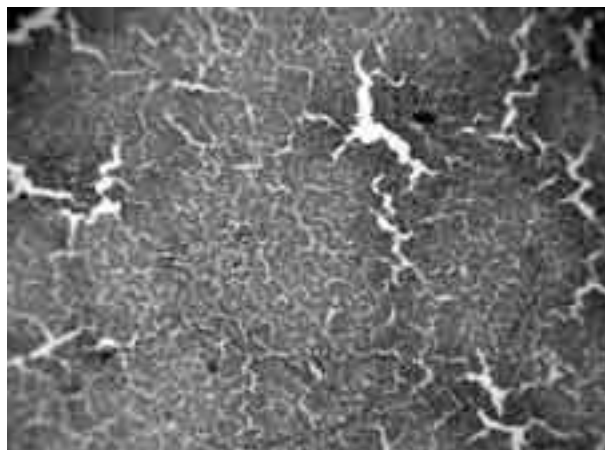


Рисунок 5
Печень



тозных органов. Отек головного мозга. Вторичный иммунодефицит.

Патологоанатомическое заключение:

У ребенка С., 1 г. 7 мес., страдавшего наследственной нейтропенией Костманна, развился сепсис, вызванный *Klebs. pneumoniae*, с наиболее выраженными изменениями в легких в виде двухсторонней абсцедирующей пневмонии смешанной этиологии. Смерть наступила от полиорганной недостаточности.

Описанный клинический случай интересен редкостью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / Воробьев А.И. – М., 1985. – 442 с.
2. Исаков, Ю.Р. Сепсис у детей / Исаков Ю.Р., Белобородова Н.В. – М., 2001. – 365 с.



ДОМАШНЯЯ ПЫЛЬ ЗАЩИЩАЕТ ДЕТЕЙ ОТ АЛЛЕРГИИ?

Эндотоксин, вещество, входящее в состав мембраны грамотрицательных бактерий, снижает заболеваемость аллергическими заболеваниями у детей младше 3 лет. Грамотрицательные бактерии часто вызывают болезни. Эндотоксин высвобождается, когда бактерия погибает, он часто встречается в составе обычной домашней пыли.

По данным нового исследования, чем меньше эндотоксина в доме или квартире, где живет ребенок, тем более вероятно, что он заболеет атопическим дерматитом или астмой к 3 годам. Чем больше эндотоксина в жилище, тем меньше вероятность аллергических заболеваний к 3 годам. "Мы пытаемся понять, почему эндотоксин снижает заболеваемость у маленьких детей", - говорит автор исследования Melisa Celaya (Аризонский Центр Респираторных Заболеваний, США). Авторы исследования выяснили, что концентрация эндотоксина выше в домах, построенных более 30 лет назад, в домах, не отвечающих стандартным требованиям, в помещениях, застеленных коврами, имеющих запах плесени, следы протечки на стенах.

У 484 детей младше 5 лет были взяты образцы крови. "Мы хотим найти связь между концентрацией эндотоксина в жилище и уровнем цитокинов в крови. Это поможет понять, почему дети, меньше сталкивающиеся с эндотоксином, чаще болеют аллергией", - говорит Melisa Celaya. Ученые планируют исследовать также генетическую предрасположенность к той или иной реакции на факторы внешней среды.

По материалам 2American Thoracic Society 2007 International Conference2.

Источник: www.medlinks.ru