

А.С. Клют¹, Т.Т. Валиев¹, Т.С. Бельшева¹, О.А. Малихова¹, Т.В. Наседкина²,
О.А. Гусарова¹, К.И. Кургизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И ДЕТСКОГО ОНКОЛОГА-ГЕМАТОЛОГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МЗ РФ,
²Лаборатория биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва, РФ



Реактивные изменения крови – это гетерогенная группа патологических состояний, которые могут возникать в ответ на различные состояния: вирусные, бактериальные инфекции, токсины гельминтов, аллергические агенты. Данные реакции зачастую требуют дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями (ЗНО) крови и кроветворных органов (лейкозами, лимфомами). Важно отметить, что только при комплексном обследовании пациента с привлечением детского онколога-гематолога можно исключить ЗНО и провести этиотропное лечение, способствующее нормализации показателей гемограммы. В статье приведены современные данные об этиопатогенезе лейкомоидных реакций, реактивного тромбоцитоза, вторичного эритроцитоза и клиническое наблюдение развития псевдобластной лейкомоидной реакции и реактивного тромбоцитоза на фоне инфекционного процесса у пациента с синдромом Пейтца–Егерса. Статья будет полезна широкому кругу специалистов-педиатров.

Ключевые слова: лейкомоидные реакции, реактивный тромбоцитоз, синдром Пейтца–Егерса, мутация гена *STK11*, диагностика.

Цит.: А.С. Клют, Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева, О.А. Малихова, Т.В. Наседкина, О.А. Гусарова, К.И. Кургизов, С.Р. Варфоломеева. Реактивные изменения крови в практике педиатра и детского онколога-гематолога: обзор литературы и описание клинического наблюдения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (3): 189–196. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-189-196.

A.S. Klyut¹, T.T. Valiev¹, T.S. Belysheva¹, O.A. Malikhova¹, T.V. Nasedkina²,
O.A. Gusarova¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

REACTIVE BLOOD CHANGES IN THE PRACTICE OF PEDIATRIC PHYSICIAN, ONCOLOGIST AND HEMATOLOGIST: BIBLIOGRAPHICAL REVIEW AND CLINICAL CASE

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov with the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, ²Laboratory of Biological Microchips with the V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Reactive blood changes are a heterogeneous group of pathological conditions that can occur in response to various conditions: viral, bacterial infections, helminth toxins, allergic agents. These reactions often require differential diagnosis with malignant neoplasms (MN) of the blood and hematopoietic organs (leukemias, lymphomas). It is important to note that only with a comprehensive examination of the patient with the involvement of a pediatric oncologist and hematologist, it is possible to exclude MN and carry out etiotropic treatment that contributes to the normalization of hemogram parameters. Article represents current data on the etiopathogenesis of leukemoid reactions, reactive thrombocytosis, secondary erythrocytosis and a clinical case observation of the development of a pseudoblast leukemoid reaction and reactive thrombocytosis against the background of an infectious process in a patient with Peutz–Jeghers syndrome, which will be of use to a wide range of pediatric practitioners.

Контактная информация:

Клют Артем Сергеевич – врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
Тел.: (499) 324-24-24
arteom.klyut@yandex
Статья поступила 13.03.23
Принята к печати 15.05.23

Contact Information:

Klyut Artem Sergeevich – Resident, Physician with the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov with the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23
Phone: (499) 324-24-24
arteom.klyut@yandex
Received on Mar. 13, 2023
Submitted for publication on May 15, 2023

Keywords: leukemoid reactions, reactive thrombocytosis, Peutz–Jeghers syndrome, STK11 gene mutation, diagnostics.

For citation: A.S. Klyut, T.T. Valiev, T.S. Belysheva, O.A. Malikhova, T.V. Nasedkina, O.A. Gusarova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva. Reactive blood changes in the practice of pediatric physician, oncologist and hematologist: bibliographical review and clinical case. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023; 102 (3): 189–196. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-189-196.

Реактивные патологические изменения крови – сложная группа состояний, требующих расширенной дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Среди реактивных изменений выделяют лейкоmoidные реакции (ЛР), реактивные тромбоцитозы, вторичные эритроцитозы.

ЛР – патологические реактивные состояния, характеризующиеся изменением клеточного состава крови, напоминающие картину ЗНО системы крови у детей (острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический миелолейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и др.), имеющие вторичный характер и иной патогенез, возникающие на фоне различных заболеваний инфекционного, аллергического, онкологического генеза [1, 2]. Патогенез ЛР определяется в первую очередь этиологией заболевания, из-за которого развилось реактивное изменение состава периферической крови.

По классификации И.А. Кассирского (1962) в редакции Б. Джульбеговича (1992) [3], ЛР подразделяются на реакции миелоидного и лимфоидного типа (рис. 1).

Миелоидные ЛР (МЛР) характеризуются лейкоцитозом от $10 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, а также увеличением абсолютного числа нейтрофилов в гемограмме $>8 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, при этом в крови имеются все промежуточные формы миелопоэза. МЛР могут развиваться на фоне интоксикации эндогенного и экзогенного происхождения, при онкологических заболеваниях негематологической природы (при метастазировании в костный мозг), но наиболее частая причина – инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной этиологии. При развитии бактериальной инфекции происходит высвобождение воспалительных цитокинов (интерлейкин 1 – ИЛ-1, фактор некроза опухолей – ФНО), в результате возникает стимуляция продукции Т-клетками и стромальными клетками костного мозга гемопоэтических факторов роста, усиливаются пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников гранулоцитов и увеличивается продукция нейтрофилов.



Рис. 1. Типы лейкоmoidных реакций (авторский рисунок).

Эозинофильная ЛР (ЭЛР) характеризуется увеличением эозинофилов в крови свыше 15%. ЭЛР подразделяют на малую эозинофилию, при которой происходит увеличение эозинофилов до 35%, и большую эозинофилию – увеличение эозинофилов свыше 35%. Достаточно часто эти реакции встречаются при инфекциях паразитарной этиологии (гельминтозы, амебиаз, лямблиоз); врожденной (семейной) эозинофилии (связана с мутацией в хромосоме 5 (q31–q33) [4]; аллергических реакциях; ряде заболеваний кожи (псориаз, ихтиоз, экзема); могут отмечаться при болезни кошачьих царапин. В основе патогенеза ЭЛР, как правило, лежит гиперпродукция Т-хелперами ИЛ-5, а также аутокринная стимуляция путем выработки ИЛ-1, ИЛ-5, фактора активации тромбоцитов и TGF-альфа.

При базофильной ЛР (БЛР) происходит увеличение абсолютного числа базофилов в периферической крови более $0,2 \times 10^9/\text{л}$. БЛР у детей встречается достаточно редко. Базофилии могут быть обусловлены течением язвенного колита, инфекционным заболеванием, но наиболее частой причиной являются аллергические реакции. Достаточно распространенной причиной базофилии выступают IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности. После попадания аллергена в организм человека происходит его взаимодействие с IgE-рецепторами на мембране базофилов с последующей их дегрануляцией, высвобождение гистамина, лейкотриенов, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-4 (который, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на выработку IgE и способствует пролиферации тканевых базофилов).

Псевдобластная ЛР (ПЛР) – крайне редкий тип ЛР, для которого характерно увеличение бластов в костном мозге, а также в периферической крови. Как правило, при исследовании гемограммы в случаях ПЛР на долю бластов в периферической крови приходится не более 3%. Патогенез ПЛР схож с МЛР, основным отличием является гиперпродукция бластных клеток в костном мозге, с последующим выходом бластов в периферическую кровь.

Лимфатическая ЛР (ЛЛР) – наиболее частый тип ЛР, который характеризуется повышением уровня лимфоцитов в лейкоцитарной формуле в ряде случаев свыше 70%. В периферической крови могут обнаруживаться атипичные формы лимфоцитов (широкоплазменные, атипичные мононуклеары, а также лимфоциты с азурофильной зернистостью). Данный тип ЛР наиболее часто встречается на фоне вирусного инфекционного заболевания (корь, краснуха, ветряная оспа, энтеровирусная, аденовирусная инфекции, вирус гриппа, вирус парагриппа, вирус новой коронавирусной инфекции и ряд других возбудителей). При проникновении вируса в организм хозяина распознается антиген, который несет вирус, и проис-

Дифференциальная диагностика ЛР и онкогематологических заболеваний [9]

Критерии	Лейкемоидные реакции	Онкогематологические заболевания
Клиническая картина	Соответствует основному заболеванию	Анемический синдром, геморрагический синдром, может быть гепато- и/или спленомегалия, общие симптомы (повышение температуры тела, слабость, утомляемость) и др.
Бластные клетки в периферической крови	Незначительное количество бластных клеток, редко превышает 3%	Может быть значительное увеличение бластов в периферической крови
Морфология лейкоцитов	В большинстве случаев не изменена, может отмечаться наличие токсической зернистости	Незрелые лейкоциты, возможно наличие атипичии, токсической зернистости не отмечается
Анемия	Чаще всего слабо выражена или отсутствует	Носит прогрессирующий характер
Уровень тромбоцитов	Чаще всего остается в норме	Снижен
Костный мозг	Гиперплазия лейкоцитарного ростка без злокачественной трансформации	Бластная метаплазия костного мозга
УЗИ/КТ	Изменения соответствуют основному заболеванию	Чаще всего отмечаются увеличение лимфатических узлов, гепато- и/или спленомегалия

ходит активация лимфоцитов. В-клетки начинают синтезировать специфические антитела, Т-хелперы координируют иммунный ответ путем контактных межклеточных взаимодействий с выделением в межклеточную среду цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют выработку В-клетками антител. В свою очередь, клетки, пораженные вирусом, уничтожаются цитотоксическими Т-лимфоцитами. Данный процесс сопровождается формированием клеток памяти для наиболее быстрого и эффективного иммунного ответа при повторной встрече с возбудителем. Значительно реже ЛЛР могут возникать и на фоне бактериальной инфекции, а также аллергических реакций.

Моноцитарно-макрофагальная ЛР (ММЛР) характеризуется моноцитозом в периферической крови $>0,8 \times 10^9$ /л и увеличением числа промоноцитов в костном мозге более 2–4%. ММЛР может возникать у детей с наследственной формой нейтропении; у детей с хроническим гранулематозом; неспецифическим язвенным колитом; при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, а также при ряде инфекционных заболеваний (иерсиниоз, инфекционный эндокардит, вялотекущий сепсис, туберкулез и др.). При попадании инфекционного агента макрофаг распознает внутриклеточные патогены благодаря наличию у микроорганизмов патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, после чего макрофагами синтезируется и выделяется ряд медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, интерферон- α , ФНО- α и др., благодаря чему развивается иммунный ответ.

Помимо реактивных (неопухолевых) изменений лейкоцитарного ростка кровотворения выделяют реактивные тромбоцитозы и вторичные эритроцитозы.

Реактивные тромбоцитозы – повышение количества тромбоцитов более 500×10^9 /л в периферической крови. Данные состояния возникают после массивных кровотечений, приема некоторых лекарственных средств (азтреонам, цефтазидим, ибупрофен, адрена-

лин, глюкокортикоиды), железодефицитных анемических состояний, после спленэктомии, а также на фоне воспалительных реакций (как бактериальной, так и вирусной этиологии) [5–7]. Увеличение числа тромбоцитов при воспалительной реакции связано с повышением пролиферации мегакариоцитов в ответ на повышение продукции ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6.

Вторичные эритроцитозы – повышение уровня эритроцитов более 6×10^{12} /л, чаще всего связанное с повышением образования эритропоэтина в почках на фоне хронической гипоксии. У детей данная патология встречается при наличии врожденных пороков сердца, а также различных генетических механизмов, включая мутации в генах оксидативного пути, с появлением гемоглобина, обладающего высоким сродством к кислороду, и мутации в гене *BPG*, из-за которого повышается выработка эритропоэтина, что приводит к эритроцитозу [8].

Дифференциальную диагностику ЛР необходимо проводить с солидными онкологическими заболеваниями, которые могут метастазировать в костный мозг, но наиболее часто – с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) [9] (таб. 1).

Следовательно, только комплексная оценка состояния больного педиатром с привлечением аллерголога, иммунолога, инфекциониста, дерматолога позволит правильно интерпретировать изменения в клиническом статусе и периферической крови больного.

В ряде случаев ЛР обусловлены наличием у ребенка генетических заболеваний, в частности синдрома Дауна, при котором могут наблюдаться транзиторные реакции бластного типа, при этих реакциях отмечается увеличение количества циркулирующих бластных клеток, что связано с приобретенной N-концевой мутацией в ключевом гематопоэтическом гене фактора транскрипции *GATA1*. Данные состояния проходят самостоятельно, без применения лекарственной терапии и наиболее часто купируются в течение 2 недель. Помимо этого, дети с синдромом Дауна имеют

повышенный риск (примерно в 150 раз) развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) по сравнению с детьми без синдрома Дауна. Происходит нарушение кроветворения плода, что связано с трисомией хромосомы 21, в результате чего обеспечивается идеальный клеточный контекст для второго этапа трансформации гемопоэтических клеток плода приобретенными N-концевыми усекающими мутациями в гене *GATA1* с образованием клинического синдрома транзиторного аномального миелопоэза (ТАМ). В то время как большинство случаев ТАМ разрешаются без осложнений по мере потери мутации *GATA1*, около 10% детей имеют остаточные *GATA1*-мутантные клетки, которые затем, на третьем этапе, приобретают мутации в дополнительных онкогенах, приводящие к развитию ОМЛ [10, 11]. Это в очередной раз доказывает увеличение вероятности развития опухолей у детей с наличием различных генетических синдромов.

Синдром Пейтца–Егерса (СПЕ) – орфанное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу, характеризуется образованием гамартоматозных полипов, образующихся на протяжении всего желудочно-кишечного (ЖКТ), мочеполового, дыхательного тракта. Помимо этого, у больных с СПЕ отмечается лентигиноз – гиперпигментированные пятна красной каймы и кожи губ, слизистой оболочки полости рта, кожи кистей и стоп, реже – перианальной области, кожи век и слизистой оболочки конъюнктивы, а также предрасположенность к развитию онкологических заболеваний, особенно ЖКТ [12].

Распространенность СПЕ составляет от 1:25 тыс. до 1:280 тыс. новорожденных.

Развитие СПЕ связано с мутацией гена *STK11*, который кодирует серин/треонинкиназу, расположенного на коротком плече хромосомы 19 в регионе 19p13.3. Мутация в гене *STK11* обнаруживается в 70–94% случаев, при этом могут встречаться нонсенс-, миссенс-мутации, небольшие делеции/инсерции, а также большие делеции. Примерно в 50% случаев образование мутации носит характер *de novo* и в 50% передается по аутосомно-доминантному типу наследования [13–16].

Клинические проявления СПЕ

Наиболее ранним и клинически заметным симптомом заболевания является лентигиноз преимущественно красной каймы нижней губы, перiorальной области (95% случаев), кожи кистей и стоп (70% случаев) и др. В связи с образованием полипов в ЖКТ может отмечаться кишечная непроходимость, появиться кровь в кале в результате желудочно-кишечного кровотечения, в общем анализе крови может отмечаться анемия.

Диагностические критерии СПЕ:

1. Два или более патоморфологически подтвержденных полипа Пейтца–Егерса.
2. Любые полипы Пейтца–Егерса и отягощенный семейный анамнез по СПЕ.
3. Характерная пигментация, затрагивающая красную кайму и кожу губ, носа, слизистые оболочки полости рта и конъюнктивы, аногенитальную область, кисти и стопы, с отягощенным семейным анамнезом по СПЕ.
4. Любые полипы Пейтца–Егерса у пациентов с

типичной для данного синдрома пигментацией кожи и слизистых оболочек [17].

Наличие одного из перечисленных диагностических критериев позволяет выставить диагноз СПЕ.

Данный синдром можно подтвердить при помощи контрастной рентгенографии желудка с использованием бариевой смеси, ультразвукового и эндоскопического исследования, но основным методом является гистологический анализ полипа, что позволяет производить дифференциальную диагностику с другими новообразованиями, своевременно выявить малигнизацию и начать лечение. Генетический анализ (next generation sequencing, NGS), в свою очередь, позволяет обнаружить мутацию гена *STK11*.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ц., 5 лет. В сентябре 2020 г. появились частые носовые кровотечения, по поводу которых в январе 2021 г. проходила стационарное лечение в отделении оториноларингологии в Республиканской детской клинической больнице по месту жительства с диагнозом: «Варикозное расширение вен носовой перегородки». Получила местную гемостатическую терапию (гемостатической губкой) и системную терапию (транексамовой кислотой). Эффект от терапии умеренный. В дальнейшем продолжалось амбулаторное наблюдение педиатром по месту жительства.

17.09.2021 ребенок был направлен педиатром на консультацию к гематологу по поводу частых носовых кровотечений. Гематологом установлен диагноз: «Железодефицитная анемия легкой степени тяжести, смешанного генеза в процессе нерегулярного лечения, рецидивирующие носовые кровотечения», было назначено лечение препаратами железа. Гематологом выявлены гиперпигментированные пятна красной каймы нижней губы.

По поводу предположительного диагноза «пигментный невус красной каймы нижней губы» направлена на консультацию в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где 19.09.2021 ребенок осмотрен дерматоонкологом. Со слов матери ребенка, пигментные пятна на нижней губе появились в возрасте 2 лет. На основании осмотра и дерматоскопического исследования нельзя было исключить лентигиноз красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта в рамках СПЕ. Ребенок был консультирован генетиком, выполнено высокопроизводительное секвенирование ДНК (NGS) и обнаружена герминальная мутация в гетерозиготном состоянии в гене *STK11*, приводящая к замене аспарагина на лизин в положении 181, в результате чего ребенку установлен диагноз СПЕ. Семейный анамнез по СПЕ не отягощен. Проведен сегрегационный анализ – обследованы родители и сibs пациентки, мутация не обнаружена. Ребенок отправлен под наблюдение педиатра по месту жительства.

8.10.2021 возник очередной эпизод носового кровотечения длительностью 1 ч. Машинной «скорой помощи» ребенок доставлен в Республиканскую детскую клиническую больницу, где пациентка была осмотрена оториноларингологом, произведена передняя тампонада левой половины носа и взят клини-

Данные анализа крови пациентки Ц. 18–19.10.2021

Даты	HGB	PLT	WBC	Ne
18.10.2021	107 г/л	1269×10 ⁹ /л	10,43×10 ⁹ /л	2,2×10 ⁹ /л
19.10.2021	90 г/л	1329×10 ⁹ /л	7,43×10 ⁹ /л	2,8×10 ⁹ /л

HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; WBC – лейкоциты; Ne – нейтрофилы.

ческий анализ крови. По результатам гемограммы отмечались тромбоцитопения – тромбоциты $25 \times 10^9/\text{л}$, анемия средней степени тяжести (гемоглобин 77 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $15 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (нейтрофилы $7 \times 10^9/\text{л}$), бластные клетки составляли 2%. По биохимическому анализу крови клинико-диагностических отклонений от нормы не было.

С подозрением на онкологическое заболевание системы крови ребенок был госпитализирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

На момент поступления 18.10.2021 состояние средней тяжести. Мама ребенка предъявляла жалобы на выраженную слабость у девочки. При осмотре на кожных покровах верхних и нижних конечностей визуализировались малочисленные элементы сыпи геморрагического характера в стадии регресса. В области красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта отмечались пигментные пятна (лентиги), размером 0,2–0,4 см, темно-коричневого цвета, округлых и неправильных очертаний. В легких дыхание везикулярное, хорошо проводилось во все отделы, хрипов нет. Пальпаторно отмечались паховые и подчелюстные лимфатические узлы до 1 см, подвижные, эластичной консистенции, безболезненные, не спаянные между собой. Печень и селезенка увеличены не были.

По данным анализов крови за период с 18.10.2021 по 19.10.2021 отмечались анемия легкой степени тяжести, гипертромбоцитоз. Бластных клеток в периферическом анализе крови не обнаружено (табл. 2).

С целью исключения злокачественного заболевания проведена пункция костного мозга. Пунктат ближе к средноклеточному, полиморфный. Бластные клетки 2,2%, количество лимфоцитов увеличено – 35,4%. Гранулоцитарный росток сужен и составлял 38%, преобладали зрелые формы. Эритроидный росток уменьшен до 14,6%.

В рамках дообследования выполнено УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства – дополнительного объемного образования, увеличенных лимфатических узлов не обнаружено.

Учитывая наличие у ребенка СПЕ, 25.10.2021 выполнены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), тотальная колоноскопия. По данным ЭГДС, в теле желудка определялись эпителиальные образования на широком основании размерами от 4 до 13 мм в диаметре, при осмотре в узкоспектральном режиме – картина гиперпластической перестройки (рис. 2 и 3), множественные эрозии в антральном отделе желудка, а также единичное эпителиальное образование двенадцатиперстной кишки (рис. 4 и 5). В толстой кишке органической патологии не выявлено. Из наиболее крупных эпителиальных образований тела желудка

выполнена щипцовая биопсия. По данным морфологического исследования – гиперпластические полипы тела желудка, лимфоидная гиперплазия желудка.

26.10.2021 отмечалось развитие инфекционного синдрома: сухой кашель, повышение температуры



Рис. 2. Результаты ЭГДС наблюдаемой пациентки: гиперпластический полип на широком основании, располагающийся по передней стенке в верхней трети тела желудка (осмотр в белом свете без увеличения), сосудистый рисунок определяется в виде изолированных кружевных сосудов, характерных для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка, размер гиперпластического полипа 1,3 см.

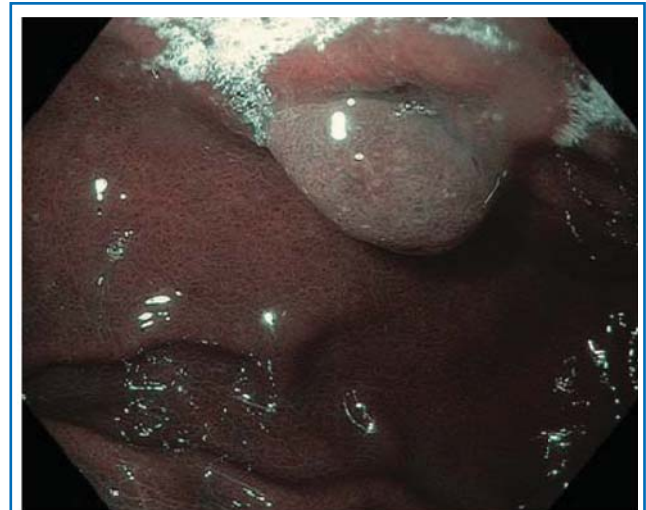


Рис. 3. Результаты ЭГДС наблюдаемой пациентки: гиперпластический полип на широком основании, располагающийся по передней стенке в верхней трети тела желудка (осмотр в узкоспектральном режиме без увеличения), сосудистый рисунок определяется в виде изолированных кружевных сосудов, характерных для гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка, которые четко визуализируются при осмотре в узком спектре света; размер гиперпластического полипа 1,3 см.

тела до фебрильных значений (38° С). Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой в легких обнаружены множественные участки инфильтрации, преимущественно в нижних отделах обоих легких с участками пониженной воздушности по типу «матового стекла», что свидетельствовало о двусторонней пневмонии. Проводили противомикробную терапию: пиперацillin/тазобактам из расчета 90 мг/кг 4 р/сут; амикацин 15 мг/кг 1 р/сут; флуконазол 12 мг/кг нагрузочная доза в 1-й день, далее 6 мг/кг 1 р/сут. с 26.11.2021 по 6.12.2021.

Достигнута положительная динамика в течении пневмонии по клиническим и инструментальным данным. 3.12.2021 по результатам КТ очаговые и инфильтративные изменения в легких не определялись. За время стационарного лечения наблюдалась тенденция к нормализации гемограммы. К моменту выписки в клиническом анализе периферической крови: гемоглобин 107 г/л, тромбоциты 586×10^9 /л, лейкоциты $4,36 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $1,1 \times 10^9$ /л. Во время всей госпитализации ребенок продолжал получать железа (III) гидроксид полимальтозат в возрастной дозировке 40 капель 1 раз в сутки.

Учитывая стабильное состояние пациентки, отсутствие данных за онкогематологическое заболевание, выписана по месту жительства под наблюдение педиатра, детского онколога-гематолога. Рекомендовано продолжить прием железа (III) гидроксид полимальтозат в возрастной дозировке, контроль общего анализа крови 1 раз в неделю, УЗИ органов брюшной полости через 2 недели.

В ходе динамического наблюдения за пациенткой на 1.02.2023 клинический статус и показатели общего анализа крови без патологических отклонений.

Обсуждение

Реактивные изменения крови традиционно являются сложными клинико-лабораторными состояниями в практике педиатра. Необходим тщательный сбор анамнеза, детальный клинический осмотр пациента с привлечением смежных специалистов. В представленном клиническом наблюдении у пациентки в общем анализе крови отмечалось изменение показателей по трем росткам кроветворения, а именно: тромбоцитопения IV степени (тромбоциты 25×10^9 /л), анемия средней степени тяжести – гемоглобин (77 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты 15×10^9 /л), нейтрофилез (нейтрофилы 7×10^9 /л), бластоз 2%. Учитывая изменения в общем анализе крови и клинические данные (наличие симптомов интоксикации, геморрагическая сыпь на теле), был заподозрен острый лейкоз, проведена пункция костного мозга, по результатам которой опухолевое заболевание системы крови было исключено. В ходе комплексного обследования была диагностирована двусторонняя пневмония, приведшая к реактивным изменениям гемограммы: гипертромбоцитоз до 1329×10^9 /л. После противомикробной терапии, полной редукции двусторонней пневмонии постепенно происходила нормализация картины крови. Наличие у ребенка характерных пигментных пятен (лентиго) в области красной каймы губ и слизистой оболочки

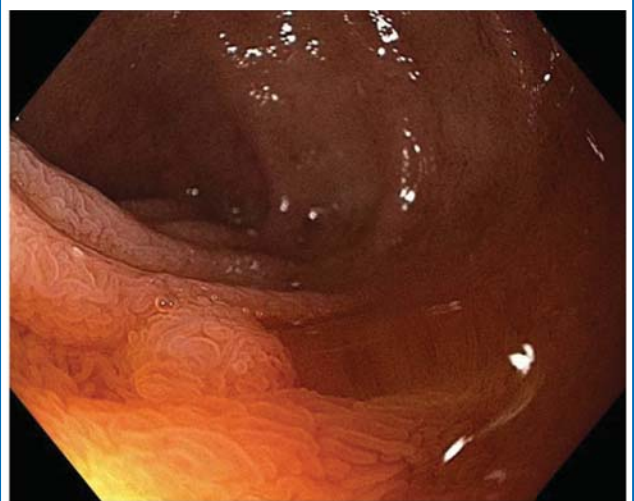


Рис. 4. Результаты ЭГДС наблюдаемой пациентки: гиперпластический полип на широком основании, располагающийся в вертикальном отделе двенадцатиперстной кишки (осмотр в белом свете без увеличения), размер гиперпластического полипа 4 мм.



Рис. 5. Результаты ЭГДС наблюдаемой пациентки: гиперпластический полип на широком основании, располагающийся в вертикальном отделе двенадцатиперстной кишки (осмотр в узкоспектральном режиме без увеличения), размер гиперпластического полипа 4 мм.

полости рта размером 0,2–0,4 см, темно-коричневого цвета, округлых и неправильных очертаний, позволило заподозрить СПЕ. После дообследования, согласно диагностическим критериям, а также учитывая наличие герминальной мутации в гетерозиготном состоянии в гене *STK11*, установлен диагноз СПЕ.

Наличие полипов ЖКТ опасно в отношении развития острой хирургической патологии – инвагинации, кровотечения, воспалительного процесса. Это определяет необходимость динамического наблюдения гастроэнтеролога, контрольных обследований (ЭГДС, колоноскопии). По достижении 18-летнего возраста у пациентов с СПЕ возрастает риск развития злокачественных опухолей ЖКТ, яичников, матки, молочных желез, поджелудочной железы, яичек [18, 19]. В связи с этим необходимо динамическое наблюдение за пациентами с СПЕ в течение всей жизни для своевременного выявления онкологического заболевания и лечения.

Детям с рождения проводят осмотр и УЗИ яичек 1 раз в 2 года (при наличии клинических показаний –

чаще); не позднее возраста 8 лет (в описанном случае – начиная с 5 лет) показано исследование состояния ЖКТ – выполняют ЭГДС, ректосигмоколоноскопию (при отсутствии полипов исследования повторяют каждые 2–3 года; при обнаружении полипов – каждые 6 месяцев; при отсутствии полипов, но с генетически подтвержденным СПЕ – каждые 1–2 года). С 13 лет проводят осмотр и пальпацию молочных желез, пациенток осматривает гинеколог [18, 20].

Заключение

В педиатрической, гематологической и онкологической практике необходима дифференциальная диагностика реактивных состояний крови и ЗНО, чтобы своевременно установить диагноз и начать лечение согласно основному заболеванию.

Знание генетических синдромов, предрасполагающих к развитию ЗНО, – условие ранней диагностики злокачественных опухолей и их профилактики. При подозрении на СПЕ необходима консультация генетика, а при подтверждении диагноза – наблюдение гастроэнтеролога и онколога. Также при установлении диагноза проводят медико-генетическое консультирование родителей ребенка, поскольку заболевание часто наследуется по аутосомно-доминантному типу, что следует учитывать при планировании следующей беременности.

Вклад авторов: концепция и дизайн: Клют А.С., Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т.; сбор и обработка данных: Клют А.С., Бельшева Т.С., Малихова О.А., Гусарова О.А., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т.; предоставление материалов исследования: Клют А.С., Малихова О.А., Гусарова О.А., Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т.; анализ и интерпретация данных: Клют А.С., Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т.; подготовка рукописи: Клют А.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р., Бельшева Т.С., Наседки-

на Т.В., Валиев Т.Т.; окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' Contribution: Klyut A.S., Belysheva T.S., Nasedkina T.V. and Valiev T.T. – research concept and design; Klyut A.S., Belysheva T.S., Malikhova O.A., Gusarova O.A., Nasedkina T.V. and Valiev T.T. – data collecting and processing; Klyut A.S., Malikhova O.A., Gusarova O.A., Belysheva T.S., Nasedkina T.V. and Valiev T.T. – provision of the research materials; Klyut A.S., Belysheva T.S., Nasedkina T.V. and Valiev T.T. – data analysis and interpretation; Klyut A.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R., Belysheva T.S., Nasedkina T.V. and Valiev T.T. – manuscript draft preparation. All of the Authors have made a significant contribution to the Article, have read and approved the manuscript final revision prior to its publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Klyut A.S.  0000-0003-3452-1560

Valiev T.T.  0000-0002-1469-2365

Belysheva T.S.  0000-0001-5911-553X

Malikhova O.A.  0000-0003-0829-7809

Nasedkina T.V.  0000-0002-2642-4202

Gusarova O.A.  0000-0001-6179-1115

Kirgizov K.I.  0000-0002-2945-284X

Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

Список литературы

1. Мещеряков А.А. Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2009; 2 (1): 56–58.
2. Святков Д.И., Цыган В.Н., Анчел В.Я. и др. Реактивность системного кровообращения при распространенных формах онкологических заболеваний. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 1 (37): 49–54.
3. Decision Making in Hematology. B. Diulbegovic, ed. New York NY Churchill Livingstone, 1992.
4. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? Blood. 2004 Jun 1; 103 (11): 4050–4055. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3850. PMID: 14988154.
5. Rokkam VR, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 32809645.
6. Mishra D, Das AK, Chapagain RH, et al. Thrombocytosis as a Predictor of Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. J. Nepal Health Res. Counc. 2019 Jan 28; 16 (41): 401–404. PMID: 30739929.
7. Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. Br. J. Hosp. Med. (Lond.). 2017 Oct 2; 78 (10): 558–564. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.10.558. PMID: 29019736.
8. McMullin MF. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. Genes (Basel). 2021 Jul 28; 12 (8): 1151. DOI: 10.3390/genes12081151.
9. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, et

al. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. Eur. J. Intern. Med. 2006 Oct; 17 (6): 394–398. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.004. PMID: 16962944.

10. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, et al. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2016 Oct; 11 (5): 333–341. DOI: 10.1007/s11899-016-0338-x. PMID: 27510823. PMCID: PMC5031718.

11. Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, et al. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with GATA1 mutation. Haematologica. 2021 Feb 1; 106 (2): 635–640. DOI: 10.3324/haematol.2019.242693. PMID: 32354872. PMCID: PMC7849752.

12. Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. J. Clin. Med. 2021; 10 (3): 473. DOI: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864.

13. Choi HS, Park YJ, Park JG. Peutz–Jeghers syndrome: a new understanding. J. Korean Med. Sci. 1999 Feb; 14 (1): 2–7. DOI: 10.3346/jkms.1999.14.1.2. PMID: 10102516. PMCID: PMC3054160.

14. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, et al. Dégénérescence inaugurale d'un polype hamartomateux au cours du syndrome de Peutz–Jeghers: à propos d'un cas avec revue de la littérature [Peutz–Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature]. Gastroenterol. Clin. Biol. 2008 Mar; 32 (3):

250–254. French. DOI: 10.1016/j.gcb.2008.01.009. PMID: 18456106.

15. Taguchi T, Suita S, Taguchi S, et al. Peutz–Jeghers syndrome in children: high recurrence rate in short-term follow-up. *Asian J. Surg.* 2003 Oct; 26 (4): 221–224. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60308-0. PMID: 14530109.

16. Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, et al. Peutz–Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 13; 13 (20): 5121. DOI: 10.3390/cancers13205121. PMID: 34680270. PMCID: PMC8533703.

17. Aaltonen LA, Jarvinen H, Gruber SB, et al. Tumours of the small intestine: Peutz–Jeghers syndrome. In *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon, France, 2000.

18. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т. и др. Синдром Пейтца–Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (4): 95–102. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102>.

19. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, et al. Peutz–Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008; 32 (3): 250–254. DOI: 10.1016/j.gcb.2008.01.009.

20. Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В. и др. Синдром Пейтца–Егерса в детской дерматологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (2): 123–129. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-123-129.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-196-202
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-3-196-202>

В.С. Фоминых, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, И.А. Назаренко,
К.И. Кургизов, С.Р. Варфоломеева

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У БЛИЗНЕЦОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва, РФ



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – наиболее распространенное гистиоцитарное заболевание у детей, характеризующееся патологической клональной экспансией клеток, морфологически и фенотипически схожих с клетками Лангерганса. ГКЛ считается спорадическим заболеванием, наследственные факторы развития его не описаны. Тем не менее нельзя отрицать наследственную предрасположенность к развитию данной патологии. Описаны случаи развития ГКЛ у близнецов, как монозиготных, так и дизиготных. В статье представлен обзор литературы о семейных формах ГКЛ и приведено клиническое наблюдение развития ГКЛ у девочек-близнецов.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, близнецы, дети.

Цит.: В.С. Фоминых, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, И.А. Назаренко, К.И. Кургизов, С.Р. Варфоломеева. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у близнецов: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023; 102 (3): 196–202. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-196-202.

V.S. Fominykh, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, I.A. Nazarenko,
K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN TWINS: BIBLIOGRAPHICAL REVIEW AND CLINICAL CASE

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Контактная информация:

Фоминых Валерия Сергеевна – врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: Россия, 115478, г. Москва,

Каширское шоссе, 23

Тел.: (499) 323-56-22

valeryafominih@yandex.ru

Статья поступила 27.03.23

Принята к печати 15.05.23

Contact Information:

Fominykh Valeriya Sergeevna – Pediatric Hematologist with the Pediatric Oncology and Hematology Department №2 (Chemotherapy of Hemoblastoses) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov with the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23

Phone: (499) 323-56-22

valeryafominih@yandex.ru

Received on Mar. 27, 2023

Submitted for publication on May 15, 2023