

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЧЕДИАКА – ХИГАСИ

Бутуханова И.С.<sup>1,2</sup>, Очирова О.Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт, Улан-Удэ, e-mail: irin-serg64@mail.ru;

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Улан-Удэ

---

В статье приводятся данные клинического наблюдения за пациентом с редким наследственным заболеванием – синдромом Чедиака – Хигаси. Данный синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, основными признаками которого являются: рецидивирующие инфекции, частичный альбинизм, фотофобия, нистагм и наличие цитоплазматических гранул в клетках лейкоцитарного ряда. Заболевание обычно проявляется у детей младенческого возраста, которое может быстро прогрессировать, или иметь нетяжелое, рецидивирующее течение, но у детей старшего возраста переходит в ускоренную фазу с летальным исходом обычно до достижения ими 10-летнего возраста, причиной которого становятся инфекции или злокачественные новообразования. В работе показаны особенности течения заболевания у данного пациента. Установлено, что применение комплекса лечебных мероприятий позволило пациенту достигнуть 19-летнего возраста. В настоящее время у больного регистрируется прогрессирование заболевания и множественные осложнения, что предполагает дальнейший неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: синдром Чедиака – Хигаси, наследственное заболевание, цитоплазматические гранулы, клетки лейкоцитарного ряда, прогрессирование заболевания.

## CASE STUDY OF CHEDIAK – HIGASHI SYNDROME

Butukhanova I.S.<sup>1,2</sup>, Ochirova O.E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Buryat State University, Medical Institute, Ulan-Ude, e-mail: irin-serg64@mail.ru;

<sup>2</sup>Republican clinical hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude

---

The given article deals with the case history of the patient with a rare hereditary disease – Chediak – Higashi syndrome. The given syndrome is a genetic disorder inherited as an autosomal recessive and characterized by recurrent susceptibility to bacterial infections, partial albinism, photophobia, nystagmus and cytoplasmic granules in the white blood cells. The disease usually manifests itself in infancy and may develop quickly or have mild recurrent course but in elder children it develops into accelerated phase with lethal outcome under 10 years caused by infections or cancer. Specific course of the patient's disease has been described in the paper. The use of a therapeutic complex provided an opportunity to survive into age of 19. At present, the disease progression and multiple complications are registered which suggest unfavorable prognosis

Keywords: Chediak – Higashi syndrome, hereditary disease, cytoplasmic granules, white blood cells, the disease progression.

Синдром Чедиака – Хигаси (заболевание названо по имени японского врача Хигаси и кубинского Чедиака) – редкий синдром с генерализованной клеточной дисфункцией с аутосомно-рецессивным типом наследования, который относится к особой группе иммунодефицитов. Страдают в основном дети раннего возраста, смерть, причиной которой становятся инфекции или злокачественные новообразования, часто наступает до достижения ими возраста 10 лет. Заболевание клинически характеризуется тяжелыми гнойными инфекциями, альбинизмом, косоглазием, светобоязнью, нистагмом, прогрессирующей нейропатией, задержкой умственного развития, склонностью к кровотечениям. У большинства больных в течение болезни на фоне бактериальной или вирусной инфекции развивается гемофагоцитарный синдром, который клинически проявляется лихорадкой, отеками, гепатоспленомегалией, желтухой, лимфаденопатией, панцитопенией, судорогами,

комой, коагулопатией [1]. Характерным признаком данного синдрома является наличие гигантских пероксидазоположительных гранул в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах периферической крови и костного мозга, циркулирующих лимфоцитах, цитоплазме нейронов и клетках соединительной ткани периневральной области. Нейтрофилы больных способны нормально фагоцитировать и продуцировать супероксид-анион, но не могут осуществлять внутриклеточное переваривание фагоцитированных микроорганизмов, что проявляется тяжелыми инфекциями бактериальной или грибковой природы. Лимфоциты больных вне гемофагоцитарного синдрома обычно не отличаются от нормальных в реакциях бласттрансформации с митогенами, но контролирующая функция этих клеток почти всегда значительно нарушена [2]. Вышеуказанные нарушения, вероятно, лежат в основе развития гемофагоцитарного синдрома, при котором нарушается контроль над пролиферацией и функцией активированных лимфоцитов и макрофагов. Морфологически проявляется массивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией многих органов и тканей с явлениями гемофагоцитоза.

**Цель исследования:** изучить особенности течения редкого наследственного синдрома Чедиака – Хигаси и оценить влияние комплекса проводимых лечебных мероприятий на продолжительность и качество жизни пациента.

**Материалы и методы.** Исследование основано на данных клинического наблюдения за пациентом, получающим лечение в отделении гематологии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ).

**Результаты и их обсуждение.** Больной У., 19 лет диагноз: Агранулоцитоз. Первичный иммунодефицит. Синдром Чедиака – Хигаси. Афтозный стоматит. Хронический тонзиллит. Синдром Крампи. Нейропатия. Глазной альбинизм. Миопатический астигматизм. Косоглазие содружественное расходящееся. Анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения II степени тяжести, геморрагический синдром. Анасарка. Состояние после торакотомии слева, ревизии левой плевральной полости, перикардотомии, дренирования полости перикарда и плевры от 14.04.2016 года.

Из анамнеза известно, что родители пациента здоровы, ребенок от первой беременности, которая протекала без осложнений. На первом году жизни рос без особых отклонений от нормы, со второго года жизни отмечались частые ОРВИ, бронхиты, инфекционные заболевания (инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, пневмонии, остеомиелит). В 1999 году находился на обследовании и стационарном лечении в Детской областной клинической больнице г. Иркутска с диагнозом: анемия смешанного характера, псевдофурункулез. Был выписан с улучшением на фоне лечения препаратами железа, антибактериальными препаратами. В ноябре 2000 года в отделении гематологии Детской

республиканской клинической больницы был поставлен диагноз: синдром Чедиака – Хигаси, выявлена анемия тяжелой степени тяжести, ускорение СОЭ, в миелограмме обнаружены включения в цитоплазму нейтрофилов. Состоял на диспансерном учете у гематолога и иммунолога и ежегодно получал стационарное лечение в Детской республиканской клинической больнице. В июне 2013 года был направлен для дообследования и лечения в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева в Москве. Больной получил терапию антибактериальными, противогрибковыми, колониестимулирующими, местными антисептическими препаратами и был выписан со значительным улучшением с рекомендациями: пожизненного приема ГКСФ (грануоцитарный колониестимулирующий фактор) 300 мкг п/к через день, постоянного приема бисептола 960 мг. в сутки. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия не была показана и рекомендована. Пациент после достижения 18-летнего возраста находится под наблюдением гематологов и получает регулярно амбулаторное и стационарное лечение во взрослом гематологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко.

С ноября 2015 года терапия колониестимулирующими препаратами была прервана из-за их отсутствия. С марта 2016 года отмечалось резкое ухудшение состояния больного, вероятно спровоцированное перерывом в приеме колониестимулирующего препарата, на фоне чего отмечается развитие гемофагоцитарного синдрома, что подтверждается клиническими и лабораторными данными [3]. В связи с тяжестью состояния больной в экстренном порядке был госпитализирован в гематологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко. При поступлении отмечалась выраженная слабость, одышка смешанного характера в покое, усиливающаяся при незначительной двигательной активности, утомляемость, геморрагическая сыпь по телу, на конечностях, светобоязнь, боли в костях, вздутие и боли в животе, увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей, отсутствие аппетита, выраженная мышечная слабость – больной не может себя обслуживать, повышение температуры тела до 38 °С. При осмотре отмечено – состояние по заболеванию тяжелое. Сознание ясное, положение вынужденное – лежит в постели, контакту доступен, критичность снижена. Правильного телосложения, астенического типа, кахексия. Рост – 177 см, вес – 54 кг, ИМТ – 17. Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, обычной влажности, обильная мелкоточечная геморрагическая сыпь на коже верхних, нижних конечностей, туловище, на передней брюшной стенке гематома диаметром 4,0 см., фиолетового цвета. В крестцовой области и в области тазобедренных суставов имеются пролежни в диаметре до 3 см. Слизистые оболочки бледные, умеренной влажности, склеры иктеричные, отмечается субъконъюнктивальное

кровоизлияние. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна. Мышечная система и подкожно-жировая клетчатка выражены слабо. Килевидная деформация грудной клетки. Обе половины грудной клетки одинаково участвуют в акте дыхания. Нижние границы легких смещены вверх на 2 см. При перкуссии грудной клетки легочный звук, в нижних отделах притупленный. Дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, хрипов нет. ЧДД 22–24 в минуту. Визуально область сердца не изменена, верхушечный толчок не визуализируется, при пальпации расположен по левой срединноключичной линии. Границы относительной тупости сердца расширены влево: правая – IV м/р у правого края грудины, верхняя – III ребро по левой окологрудинной линии, левая – V м/р по левой срединноключичной линии. Границы абсолютной тупости сердца: правая – IV м/р у левого края грудины, верхняя – IV м/р по левой окологрудинной линии, левая – V м/р по левой срединноключичной линии. Тоны сердца ритмичные, слегка приглушены, ЧСС – 100 уд. в мин, PS – 100 в мин, АД – 130/90 мм рт. ст. Полость рта: слизистые гиперемированы. Миндалины увеличены до 1 ст., гиперемированы. Задняя стенка глотки гиперемирована, налета нет. Язык влажный, на кончике языка имеется афтозная язва размерами 0,3 x 0,4 мм. Живот увеличен в размерах за счет асцита, гепатоспленомегалии, при пальпации умеренная болезненность по всему животу. Печень +3см от края реберной дуги, при пальпации – болезненность. Селезенка пальпируется + 5 см из-под края реберной дуги, умеренная болезненность при пальпации. Стул регулярный, кашицеобразный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая, суточный диурез считают, по объему достаточный. Выраженные отеки стоп и до нижней трети голени. В дальнейшем наблюдалось ухудшение состояния больного в виде прогрессирования анемического, отечно-асцитического, гемофагоцитарного синдрома, развития полисерозита. При пункции плевральной полости и перикарда эвакуировано значительное количество жидкости с примесью крови до 1200–1500 мл. В связи с ухудшением состояния с 12.04. по 19.04. 2016 г. пациент находился в отделении интенсивной терапии. По поводу состояния больного неоднократно проводились врачебные консилиумы. Пациент продолжал получать лечение антибактериальными, противогрибковыми средствами, инфузионную терапию, препараты иммуноглобулина – пентаглобин 50 мг в/в, нутритивную и респираторную поддержку, трансфузии донорской крови и ее компонентов, мочегонные средства. 14.04.2016 г. пациенту с письменного согласия родителей было произведено оперативное вмешательство: боковая торакотомия слева с ревизией левой плевральной полости, перикардотомия, установлены дренажи в полости плевры и перикарда. Ежедневно по дренажам отделялось примерно 1000–1200 мл жидкости с примесью крови, в дальнейшем серозного характера. Оперативное вмешательство больной перенес

удовлетворительно, в послеоперационный период болевой синдром умеренный, анемия не нарастала, температура периодически фебрильная. 19.04.16 г. в связи со стабильным состоянием и некоторой положительной динамикой больной был переведен в отделение гематологии. С 20 апреля появилась возможность получать колониестимулирующий препарат лейкостим в дозе 2,0 мл подкожно 1 раз в день. На фоне приема данного препарата отмечалась незначительная эскалация лейкоцитов до  $1,3 \times 10^9$ . В дальнейшем, на фоне проводимой комплексной терапии, наметилась положительная динамика в состоянии больного в виде купирования геморрагического, анемического, отечно-асцитического синдромов. Субъективно у больного несколько улучшилось общее состояние, прошла одышка, появился аппетит, больной стал активен, стал присаживаться, несколько уменьшились симптомы интоксикации, уменьшилась лихорадка. Дренажи были удалены вследствие уменьшения выпота в полостях, а также из-за высокого риска присоединения вторичной инфекции и развития гнойных осложнений и решения консервативного ведения больного. 16.05.2016 года по просьбе пациент выписан домой с рекомендациями продолжения терапии амбулаторно и повторной госпитализации в отделение гематологии через одну неделю.

Данные результатов обследований при поступлении:

В клиническом анализе крови цитопения периферической крови, с вовлечением 2–3-х ростков кроветворения анемия – уровень гемоглобина от 55 г/л, тромбоцитопения  $111 \times 10^9$ , лейкопения – от  $0,52 \times 10^9$ , СОЭ до 55 мм/ч.

В коагулограмме выявлена изолированная гипофибриногенемия, гипокоагуляция. В биохимическом анализе крови обращает внимание гипоальбуминемия до 35 г/л, гипертриглицеридемия, гипонатриемия, повышение уровня АСТ до 90, АЛТ до 50, билирубина до 107 мкмоль/л, показатели ЛДГ в пределах нормы – до 354 ед/л, повышен уровень щелочной фосфатазы до 687 ед/л, уровень креатинина в пределах нормальных величин, мочевиная кислота – 160 мкмоль/л, сахар крови – 4,7 ммоль/л. Характерно также повышение концентрации ферритина сыворотки (1355,4). В общем анализе мочи изменения не значительны.

По ЭКГ от 04.04.16 г.: имелась отрицательная динамика: синусовая тахикардия, ЧСС 120 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в верхушке и боковой стенки левого желудочка.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 04.04.16 г.: была выявлена двухсторонняя полисегментарная пневмония, двухсторонний гидроторакс. По МСКТ органов грудной клетки выявлены двухсторонний плеврит, гидроторакс, гидроперикард, фиброзные изменения нижней доли слева. По данным ЭХО-КГ от 07.04.16 г. выявили

большое количество жидкости в перикарде. Угроза тампонады. Размеры левых отделов у верхней границы нормы. Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана. Митральная недостаточность I ст. По данным УЗИ органов брюшной полости от 04.04.16 г. определялась гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, селезенки. Свободная жидкость в брюшной полости во всех отделах. В цитологических анализах выпотной жидкости плевральной полости атипичные клетки не обнаружены, общий анализ выявил наличие белка до 24,3 г/л, эритроциты сплошь, положительную пробу Ривальта. В проведенных бактериологических анализах и КУМ трехкратно крови, плевральной жидкости роста микрофлоры и КУМ не обнаружили. При обследовании на маркеры гепатита, УМСС, онкомаркеры получены отрицательные результаты.

Данные результатов обследований при выписке:

По данным ЭХО-КГ от 12.05.16 г. выявлено незначительное количество жидкости в перикарде. Размеры левых отделов у верхней границы нормы. Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана. Митральная недостаточность I ст.

По МСКТ органов грудной клетки от 13.05.16 г. выявлены признаки двухстороннего плеврита, фиброзные изменения нижней доли слева, свободная жидкость 100 мл слева, 120 мл справа.

УЗИ органов брюшной полости от 13.05.16 г. определялась гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, селезенки. Свободная жидкость в брюшной полости около 150 мл (в сравнении с предыдущими обследованиями отмечается значительное уменьшение).

В клиническом анализе крови отмечается повышение уровня гемоглобина до 111 г/л, тромбоцитопения  $64 \times 10^9$ , без геморрагического синдрома, эскалация лейкоцитов достигла  $1,3 \times 10^9$ , повышение уровня нейтрофилов, СОЭ – 25мм/ч. В биохимическом анализе отмечается увеличение общего белка до 60 г/л.

Пациент соответствует критериям для постановки данного диагноза: анамнеза, объективных и дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. С марта 2016 года у пациента отмечается резкое ухудшение состояния, вероятно, спровоцированное перерывом в приеме колониестимулирующего препарата, на фоне чего отмечается ухудшение состояния больного и развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, что подтверждается клиническими и лабораторными данными: длительной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, спленомегалией, отечным синдромом, геморрагическим синдромом, гепатоспленомегалией. [4]. По литературным данным заболевание начинается остро. Триггером клинической манифестации заболевания

являются банальные инфекции (особенно герпес, вирусные). Физическое и психомоторное развитие пациента до момента развития гемофагоцитарного синдрома обычно не страдает, как и в случае с данным пациентом. Сохраняется лихорадка, прогрессирует гепатоспленомегалия, появляется и нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, судороги, менингеальные знаки. Лабораторные проявления включают цитопению периферической крови – анемию, тромбоцитопению, лейкопению и нейтропению. Характерно развитие коагулопатии, реже – тотальной гипокоагуляцией, обусловленной печеночно-клеточной недостаточностью. Среди показателей биохимического анализа крови наиболее специфичным является гипертриглицеридемия, развитие которой обусловлено ингибированием липопротеинлипазы. Метаболические аномалии часто включают гипоальбуминемию, гипонатриемию, повышение уровня маркеров гепатоцеллюлярного повреждения: аланин и аспартатаминотрансферазы (соответственно, АЛТ и АСТ) билирубина, лактатдегидрогеназы. Характерно повышение содержания ферритина сыворотки. Все вышеперечисленные данные подтверждаются у наблюдаемого пациента [5].

**Заключение.** Данный клинический случай интересен в плане наблюдения за пациентом с редким наследственным заболеванием – синдромом Чедиака – Хигаси и достижением пациентом 19-летнего возраста. По-видимому, адекватная и своевременная терапия, наблюдение за пациентом гематологами позволило достичь указанного возраста.

Гемофагоцитарный синдром, развившийся у больного, серьезно осложнил заболевание с неблагоприятным прогнозом. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия не была показана и рекомендована данному пациенту. Существует единственный радикальный метод лечения – аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-идентичных родственников или доноров, совместимых по локусу D. В данном случае нашему пациенту было отказано в трансплантации костного мозга в связи с отсутствием доноров-сиблингов и была рекомендована симптоматическая терапия.

### Список литературы

1. Гундорова Л.В. Синдром Чедиака – Хигаси с гемофагоцитарным синдромом / Л.В. Гундорова, В.П. Нажимов, А.А. Масчан // Вестник Российского университета дружбы народов, серия: Медицина, 2000. – № 2. – С. 38–41.
2. Каракина М.Л. Анализ генеалогических данных у взрослых с первичным иммунодефицитом / М.Л. Каракина, В.Н. Шершнева, И.А. Тузанкина // Пульмонология, 2015. – № 2. – С. 2003–2010.

3. Масчан М.А., Новичкова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Вопросы современной педиатрии. – М., 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 66–75.
4. Новичкова Г.А., Минков М., Масчан М.А., Чернов В.М. Гистиоцитозы // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – М., 2007.
5. Тузанкина И.В., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичного иммунодефицита у взрослых // Медицинская иммунология, 2014. – № 4. – С. 364–374.
6. Arcesi R.J. When T-cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // Curr. Opin. Hematol. – 2012. – V. 15, № 4. – P. 359–367.
7. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH72004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – V. 48, № 2. – P. 124–131.