

© Коллектив авторов, 2014

Т.В. Оксеньчук, Т.Н. Белкова, Л.А. Кривцова, Е.Н. Каташова, Д.В. Храпов,
А.В. Пискалков, А.Е. Любавина

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ЛИМФЕДЕМЫ В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск, РФ

В статье приводится описание проявлений генерализованной аномалии лимфатической системы с развитием врожденного отека и сепсиса, не диагностированного при жизни. Представленный клинический случай является примером особого варианта врожденной лимфедемы с развитием иммунодефицитного состояния, осложнившегося септическим процессом.

Ключевые слова: новорожденные, генерализованная лимфедема, лимфангиодисплазия, лимфангиома, хилоперитонеум, хилоторакс.

The article describes the manifestations of a generalized abnormality of the lymphatic system with the development of congenital edema syndrome and sepsis, not diagnosed during the lifetime. Presented clinical case is an example of a particular variant of congenital lymphedema with the onset of immunodeficiency complicated by septic process.

Key words: newborns, generalized lymphedema, lymphangioma, hiloperitoneum, chylothorax.

Патология лимфатической системы (ЛС) у новорожденных детей – малоизученная проблема в неонатологии, представляющая сложность в дифференциальной диагностике. Наиболее известные аспекты этой проблемы находятся на пересечении учений об иммунитете, инфекциях, врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, патологии лимфоидных органов. Однако патология лимфатического русла, в т.ч. врожденные аномалии лимфатических сосудов, у новорожденных считаются редким заболеванием, и практические врачи зачастую не знакомы с особенностями ее клинической картины.

ЛС является связующим звеном всех жидких сред организма и наряду с сердечно-сосудистой системой играет важную роль в поддержании гомеостаза. ЛС включает в себя лимфатические органы (лимфоузлы, лимфатические фолликулы, миндалины, селезенку, тимус), а также пути транспорта лимфы – лимфатические капилляры, лимфатические сосуды и синусы. Основными функциями ЛС, помимо участия в формировании и поддержании иммунитета, являются также поддержание объема и состава внеклеточной жидкости, всасывание и транспорт липидов и других коллоидных веществ из кишечника в венозную систему, резорбция и транспорт тканевой жидкости, плазменных белков и других крупномолекулярных соеди-

нений из интерстициального пространства в общий кровоток [1, 2].

Среди изученных аномалий лимфатических сосудов наиболее часто упоминается лимфангиома – врожденная доброкачественная опухоль, состоящая из множества кист различных размеров, встречается значительно реже, чем гемангиома, и составляет не более 10–12% от всех доброкачественных новообразований у детей [3]. При этом в подавляющем большинстве случаев лимфангиома располагается в области лица и шеи (95%), на долю абдоминальных лимфангиом приходится не более 2%. Наиболее часто абдоминальные лимфангиомы исходят из брыжейки тонкой кишки и брюшинного пространства. Хотя абдоминальные лимфангиомы являются доброкачественными образованиями, они в случаях больших размеров могут приводить к компрессии витальных органов и асцитозу [4].

Помимо лимфангиом, хорошо известно такое заболевание, как идиопатическая кишечная лимфангиоэктазия (первичная экссудативная энтеропатия), представляющая вариант генерализованной наследственной патологии ЛС. Это патологическое состояние, характеризующееся потерей плазменных белков через желудочно-кишечный тракт, сопровождается признаками нарушения кишечного всасывания, следствием чего является развитие выраженной гипопро-

Контактная информация:

Оксеньчук Татьяна Владимировна – к.м.н., асс. каф. педиатрии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМА

Адрес: Россия, 644043 г. Омск, ул. Ленина, 12

Тел.: (3812) 36-16-478, E-mail: tatyana_oks@mail.ru

Статья поступила 4.02.14, принята к печати 14.11.14.

теинемии, отечного синдрома. Считается, что из-за гипоплазии лимфатических сосудов кишки происходят их переполнение, увеличение давления внутри лимфатических капилляров, приводящее в итоге к лимфангиоэктазии. Гипопротеинемия и стеаторея возникают вследствие разрыва расширенных лимфатических капилляров с истечением лимфы в просвет кишки [5].

В нашей практике мы наблюдали ребенка с патологией ЛС, которая изначально трактовалась как врожденный нефротический синдром с развитием врожденной неиммунной водянки плода; диагностический поиск был очень широким и включал в себя прежде всего дифференциальный диагноз отечного синдрома плода. Ниже приводим описание нашего наблюдения.

Ребенок Д. (мальчик), от III беременности, матери 34 года, без вредных привычек, наследственность не отягощена, из заболеваний – гепатит А в детстве, хронический пиелонефрит (вне обострения во время беременности), анемия легкой степени. Группа крови матери O (I) резус-положительная (у ребенка группа крови также O (I) резус-положительная). Из гинекологических заболеваний у матери – эрозия шейки матки.

Акушерско-гинекологический анамнез отягощен: I беременность в 2003 г. закончилась преждевременными родами в 32 недели живой девочкой с массой тела 2500 г (данная масса для гестационного срока 32 недели является избыточной), которая умерла в первые сутки жизни (со слов мамы, причина смерти – почечная патология). II беременность в 2007 г., срочные роды, девочка с массой тела 3500 г, со слов – здорова; III беременность – настоящая.

Настоящая беременность протекала неблагоприятно. Первая половина беременности, со слов матери, без особенностей, изменений пренатального скрининга (биохимического, ультразвукового) не отмечалось. Вторая половина беременности протекала на фоне анемии со снижением гемоглобина до 98 г/л, лечение сорбифером. В 32 недели при ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены острое многоводие, утолщение плаценты, асцит, гидроторакс, гидроцеле у плода. За месяц до родов отмечался быстрый рост размеров окружности живота, чрезмерная прибавка массы тела (по 2,2–2,4 кг в неделю), в связи с чем женщина была госпитализирована в родильный дом областной клинической больницы (ОКБ). При поступлении отмечались отеки голеней, впервые зарегистрировано повышение артериального давления до 130/90 мм рт. ст. По совокупности показаний осуществлено досрочное родоразрешение. Диагноз акушерский: роды III индуцированные преждевременные при беременности 33–34 недели. Острое многоводие. Неиммунная водянка плода (асцит, гидроторакс, гидроцеле). Гестоз легкой степени, классический вариант. Анемия легкой степени. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Сугубо осложненный акушерский анамнез. Абсолютная короткость пуповины. Родовозбуждение окситоцином. Амниотомия. Продолжительность I периода – 5 ч 35 мин, II периода – 20 мин. Безводный промежуток 8 ч 55 мин, объем околоплодных вод – 3000 мл, воды светлые.

Родился живой недоношенный мальчик с массой тела при рождении 2990 г (крупный для гестационного возраста), длина тела при рождении 45 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Крик после санации верхних дыхательных путей и тактильной стимуляции, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В динамике отмечалось нарастание дыхательной недостаточности (ДН), в связи с чем ребенок переведен в отделение реанимации новорожденных (ОРИТН).

Состояние при поступлении тяжелое за счет преимущественно ДН, угнетения ЦНС на фоне недоношенности. По причине нарастающей ДН через 30 мин после рождения интубирован, находился на ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции (A/C). Тепло самостоятельно не удерживал, реакция на осмотр негативная, общая гиперестезия; на осмотр, манипуляции – снижение оксигенации до 75–80%. Общая мышечная гипотония, двигательная активность низкая, гипорефлексия.

С рождения отмечались выраженные отеки лица, туловища, конечностей. Живот с рождения увеличен в размерах, пальпации слабо доступен из-за выраженной отечности передней брюшной стенки, печень до 2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. В первые сутки мочился (моча по катетеру), однако потеря в массе за первые 3 суток составила 20 г (менее 1% от массы тела при рождении).

В динамике на фоне сохраняющихся симптомов ДН, угнетения ЦНС отмечалась симптоматика почечной недостаточности: олигурия (диурез 0,5 мл/кг/ч), сохранялся выраженный отечный синдром, требовалась инотропная поддержка. В биохимическом анализе крови отмечались гипопротеинемия (29 г/л), гипоальбуминемия (20 г/л). Отеки расценены как гипоонкотические, проводилась коррекция альбумином, стимуляция диуреза фуросемидом 1 мг/кг с кратковременным эффектом. В общем анализе мочи – протеинурия до 1,07 г/л, гематурия (на 2-е сутки жизни), которая в динамике купировалась. Экстубирован на 7-е сутки жизни.

Длительно сохранялся общий отечный синдром (асцит, выраженное гидроцеле, умеренные отеки мягких тканей), из особенностей необходимо отметить преимущественно полостную локализацию отеков.

Учитывая отягощенный анамнез, выраженный отечный синдром на фоне гипопротеинемии, был предположен врожденный нефротический синдром, ребенок консультирован нефрологом. Однако данный диагноз был отвергнут, так как для врожденного нефротического синдрома характерны более выраженные гипоальбуминемия и протеинурия, а также отсутствие положительной динамики без глюкокортикоидной терапии [6], чего не отмечалось у данного пациента: гипопротеинемия была умеренной, протеинурия не постоянной (в динамике без назначения глюкокортикостероидов практически купировалась), в связи с чем был сделан вывод, что гипопротеинемия и отечный синдром имеют непочечное происхождение.

Кардиальные причины отечного синдрома были исключены путем ЭХОКГ (удовлетворительная сократительная способность миокарда).

Иммунная водянка исключена на основании совпадения групп крови матери и ребенка, отсутствия антиэритроцитарных антител (отрицательная проба

Кумбса), отсутствия признаков гемолиза по результатам общего анализа крови (ОАК), особенностей течения желтушного синдрома (протекал по типу конъюгационной гипербилирубинемии).

Инфекция парвовирус В 19 также может протекать с клиникой неиммунной водянки плода, однако для нее характерен тяжелый анемический синдром с рождения (который и является причиной отеочного синдрома), чего не наблюдалось у нашего пациента.

Было проведено генетическое исследование: кариотип 46 XY[10]/46XY,t (7;14) (q36;q13) [2]. Ребенок консультирован генетиком, выявлен мозаицизм по сбалансированной транслокации с 7 на 14 хромосому.

При абдоминальном УЗИ, помимо признаков асцита, увеличения в размерах желчного пузыря, повышенной эхогенности паренхимы печени и почек, визуализировалось кистозное образование брюшной полости с тонкостенными полостями, в связи с чем была предположена абдоминальная лимфангиома. Явления асцита и гидроцеле были расценены как результат компрессии лимфангиомой внутрибрюшных вен с нарушением оттока.

На 12-е сутки жизни в связи с выраженным нарастанием асцита, по совокупности показаний, проведен лапароцентез, по дренажу выделилось одномоментно 500 мл белой жидкости, биохимически подтвержден хилоперитонеум. Диагноз абдоминальной лимфангиомы стал наиболее вероятным, ребенок готовился к переводу в хирургический стационар для оперативного лечения.

Однако в динамике стала нарастать ДН, появились одышка с выраженным втяжением уступчивых мест грудной клетки, ослабление дыхания в правом легком. На рентгенограмме органов грудной клетки – картина гиповентиляции правого легкого. После осмотра хирургом проведен торакоцентез, получено 70 мл хилезной жидкости. Таким образом, помимо хилоперитонеума развилась клиника хилоторакса.

Для уточнения диагноза была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной и брюшной полостей, на которой определялась свободная жидкость в плевральных и брюшной полостях, однако кистозное образование брюшной полости не было выявлено.

Учитывая необходимость хирургической помощи, ребенок в возрасте 24 суток жизни был переведен в хирургический стационар с диагнозом:

– основной: врожденная аномалия лимфатических сосудов?

– осложнения: правосторонний хилоторакс (дренирован), хилоперитонеум (дренирован). Анемия тяжелой степени (гемотрансфузия);

– сопутствующий: церебральная ишемия II степени, синдром угнетения ЦНС. Аневризма межпредсердной перегородки. Ангиопатия сетчаток обоих глаз. Внутриутробная инфекция? Конъюгационная гипербилирубинемия, выздоровление;

– фоновое: недоношенность 34 недели. ПКВ 37 недель 1 день.

Группа риска по гнойно-септической инфекции, анемии, тугоухости.

В реанимационном отделении ОДКБ, куда был переведен ребенок по хирургическим показаниям,

состояние с момента поступления оставалось очень тяжелым. В связи с тем, что не исключалось наличие лимфангиомы брюшной полости, проведена операция – диагностическая лапароскопия. При осмотре брюшной полости опухолевидные образования не определяются. Печень темно-желтого цвета. В брыжейке, ближе к краю кишки, видны белесоватые структуры (лимфатические сосуды).

Состояние ребенка на протяжении всего периода оставалось очень тяжелым. Сохранялась выраженная отеочность туловища, конечностей, которая в динамике нарастала. Живот увеличен в размерах, плотный. Дренированы обе плевральные полости и брюшная полость, по дренажам отходила лимфа с разной степенью интенсивности. При этом на фоне кормления хилезное отделяемое увеличивалось (до 60 мл из брюшной полости), ребенок перестал усваивать энтеральное питание.

В динамике состояние прогрессивно ухудшалось: тяжелая ДН, требующая проведения ИВЛ, прогрессирование отеочного синдрома, снижение диуреза вплоть до анурии. Все время сохранялась гипопроотеинемия, несмотря на трансфузии альбумина. Проводилась посиндромная интенсивная терапия, ребенок переведен на полное парентеральное питание, однако отмечалось прогрессирование полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, в возрасте 2 месяцев 2 дней констатирована биологическая смерть.

Диагноз посмертный:

Комбинированное заболевание по типу сочетанного: основное: 1) врожденный порок развития лимфатической системы, двусторонний хилоторакс, хилоперитонеум; 2) внутриутробная инфекция неуточненной этиологии; сопутствующее: анемия тяжелой степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II степени, подострый период. Аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно. Неонатальная желтуха. Ишемическая нефропатия. Острая почечная недостаточность в анамнезе. Иммунодефицит вторичный. Фон: недоношенность 33–34 недели.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание – множественные врожденные пороки развития (Q 89.7):

1) лимфатической системы: лимфангиоэктазии в легких, тимусе, селезенке, почках, подкожно-жировой клетчатке; мальформация, эктазия лимфатических сосудов брыжейки кишечника; двусторонний хилоторакс, хилоперитонеум, анасарка;

2) кровеносной системы: мальформация сосудов подслизистого слоя желудка;

3) иммунной системы: несвоевременная жировая трансформация тимуса, редукция фолликулов селезенки, опустошение лимфоузлов брыжейки.

Фоновое состояние: недоношенность 33–34 недели.

Осложнения основного заболевания:

Сепсис: панкардит, гнойный менингоэнцефалит, вентикулит, очаговая серозно-десквамативная пневмония, плеврит, тромбы различной степени давности в легких, периспленит, колонии бактерий в сосудах легких, селезенки, в очагах некроза в стенке желудка. Некронефроз. Некроз слизистой оболочки, подслизистого слоя стенки желудка в зоне мальформации сосу-

дов. Отек мозга. Дистрофические, дисциркуляторные изменения внутренних органов.

Клинико-анатомический эпикриз: основным заболеванием недоношенного Д., 2 мес, явились врожденные пороки развития лимфатической, кровеносной, иммунной систем, осложнившиеся развитием сепсиса, полиорганной недостаточности, которую следует считать непосредственной причиной смерти.

Таким образом, у данного пациента имелись множественные врожденные пороки развития ЛС, не только лимфатического русла (лимфангиоэктазии), но и лимфоидных органов, что проявилось развитием сепсиса. Однако необходимо заметить, что при жизни у ребенка не отмечалось ни клинических, ни лабораторных признаков гнойно-септической инфекции, и инфекционные изменения в органах, выявленные на аутопсии, стали неожиданной находкой. Возможно, наличие иммунодефицитного состояния и тяжесть общих проявлений не позволили выявить инфекционные осложнения при жизни.

Анализируя литературные данные, посвященные проблеме лимфангиодисплазий [2, 5, 7, 8], можно отметить, что у нашего пациента, несмотря на то, что лапароскопически был подтвержден диагноз кишечной лимфангиоэктазии, клиническое течение отличалось от классической экссудативной энтеропатии. Так, для экссудативной энтеропатии характерна потеря белка преимущественно в просвете кишечника, у данного ребенка выпот был внутрисплетной и генерализованный.

В зарубежной литературе описан сходный клинический случай генерализованной лимфангиодисплазии у ребенка 10 месяцев с развитием хилоторакса, проявляющегося клиникой ДН; при радиологическом исследовании (системная лимфангиография) был выявлен генерализованный лимфангиоматоз с поражением легких (легочная лимфангиоэктазия), который проявлялся общим отеком и респираторными нарушениями. Сообщается, что данное заболевание подлежит только паллиативному лечению (разгрузочные пункции), несколько облегчающему состояние и улучшающему качество жизни пациента, однако радикальная коррекция этой патологии в настоящее время не разработана [7].

Этиология данного заболевания также окончательно не изучена. В литературе имеются сообщения о генетических аспектах врожденной первичной лимфедемы [8]. Наследственная лимфедема была

описана более чем 100 лет назад М. Нонне, а затем В. Мильроем. Упоминается, что при первичной лимфедеме имеют место кишечная телеангиоэктазия, асцит, плевральный выпот, легочные лимфангиоэктазии. Первоначально причины болезни были неизвестны, однако успехи в развитии генетики позволили доказать, что в основе этиологии и патогенеза первичной лимфедемы лежат мутации генов, регулирующих лимфангиогенез. На сегодняшний день описаны различные формы лимфедем и для некоторых из них установлены конкретные гены, заболевания внесены в каталог наследственных болезней Маккьюсика с установленной этиологией. Так, генетические исследования выявили ассоциацию болезни Мильроя с мутацией в локусе, расположенном в области теломеры хромосомы 5q – здесь расположен ген рецептора фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-3. Установлено, что рецептор фактора роста эндотелия сосудов необходим для развития ЛС. Уже описано немало наследственных синдромов, одним из признаков которых является лимфедема. При этих синдромах наблюдаются не только значительные нарушения циркуляции лимфы, но и врожденные аномалии, нарушения структуры и функции органов. Патогенетические механизмы описанных синдромов известны не до конца, а число синдромов, при которых наблюдается лимфатический отек, с каждым годом увеличивается. Таким образом, существование большого числа разнообразных синдромов лимфедемы (фенотипическая гетерогенность) связана с наличием разнообразных мутаций генов, кодирующих факторы, регулирующие лимфангиогенез. При этом во многих случаях семейной лимфедемы не прослеживается связь с известными локусами, что свидетельствует также и о генетической гетерогенности заболевания.

В описанном клиническом случае также были выявлены генетические изменения, однако объяснить наличие данной патологии только лишь хромосомной абберацией в виде сбалансированной транслокации не представляется возможным. Представленный клинический случай является примером особого варианта врожденной лимфедемы с развитием иммунодефицитного состояния, осложнившегося септическим процессом. Возможно, данное наблюдение поможет практическим врачам осуществлять целенаправленный диагностический поиск и лечебные мероприятия при врожденной неиммунной водянке плода неясного генеза.

Литература

1. Миннебаев М.М., Мухутдинова Ф.И., Тагирова Д.Р. и др. Современные представления о функционировании лимфатической системы в норме и патологии. Казанский медицинский журнал. 2006; 87 (1): 43–47.
2. Петренко В.М. Рекомбинационный морфогенез лимфатической системы в пренатальном онтогенезе человека. Успехи современного естествознания. 2011; 1: 20–26.
3. Неонатальная хирургия. Ю.Ф. Исаков, Н.Н. Володин, А.В. Гераскин, ред.. М.: Династия, 2011: 680 с.
4. Лимфангиома у плода [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medicalplanet.su>.
5. Поляков С.И., Потапов А.С., Щербаков П.Л. и др. Первичная лимфангиоэктазия тонкой кишки. Клиническая медицина. 2005; 9: 62–65.
6. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: руководство. Санкт-Петербург: Питер, 2002: 448 с.
7. Hamamoto R, Nishimori A, Izaki T, et al. Drainage of subcutaneous lymphatic fluid for the management of respiratory distress in a case of generalized lymphangiectasia in an infant. *Pediatr. Surg. Int.* 2003; 19: 204–206.
8. Повещенко А.Ф., Нимаев В.В., Любарский М.С. и др. Медицинские и генетические аспекты лимфедемы. Медицинская генетика. 2010; 9: 3–9.