

ЗНАЧИМОСТЬ «МАЛЫХ» КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ «ТЯЖЕЛЫХ» ПАТОЛОГИЯХ У ДЕТЕЙ

Т. В. Русакова¹, В. В. Бобкова¹, М. А. Кислов^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», Москва

²Кафедра судебной медицины ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Аннотация: Статья посвящена редкому случаю обнаружения на секции морфологических признаков лимфопролиферативного заболевания у «здорового» ребенка, смерть которого наступила в стационаре от полиорганной недостаточности при не диагностированном при жизни случае онкологического эксцесса. В статье доложен случай из судебно-медицинской практики Пушкинского судебно-медицинского отделения ГБУЗ МО «Бюро СМЭ».

Ключевые слова: детская онкология, лимфома, патоморфологические особенности

THE VALUE OF «MINOR» CLINICAL IMPLICATIONS OF «DIFFICULT» PATHOLOGIES IN CHILDREN

T. V. Rusakova, V. V. Bobkova, M. A. Kislov

Abstract: The article focuses on the rare case of detection on the post-mortem examination of morphological signs of the lymphoproliferative disease of a «healthy» child, whose death occurred in the hospital from multiorgan failure having an oncological process undiagnosed in life. The article reports a case from the forensic practice of the Pushkin branch of the Bureau of Forensic examination of the Moscow Region.

Keywords: children's oncology, lymphoma, patomorphological features

<http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-1-36-39>

За пятилетний период с 1 января 2012 по 31 декабря 2017 года в судебно-медицинские отделения ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» на судебно-медицинское исследование были направлены 64 трупа несовершеннолетних, умерших от злокачественных новообразований. Из них в 2012 году – 5 трупов, в 2013 г. – 7, в 2014 г. – 13, в 2015 г. – 17 (при этом одному из умерших было менее одного года), в 2016 г. – 9 (из них один ребенок также не достиг возраста одного года) и в 2017 г. – 13, в том числе описанный в нашей статье неординарный случай смерти ребенка от лимфомы. Из указанных случаев смерти детей от злокачественных новообразований двое несовершеннолетних скончались в стационарах, где в обоих случаях период госпитализации составил менее суток. Таким образом, несмотря на относительную редкость случаев смерти несовершеннолетних от злокачественных новообразований, необходимость и готовность к «находкам» такой патологии должна быть у эксперта при исследовании трупов детей [1, 2].

Лимфомы представляют собой группу гематологических злокачественных опухолей, включающих в себя лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы, различающиеся между собой определенными субстратами опухолевых клеток. Неходжкинские лимфомы составляют около 12% всех злокачественных новообразований детского возраста, объединяют в себе множество различных по клинике, цитологическому составу и прогнозу нозологических форм, в том числе Т- и В-клеточные лимфомы [3, 4].

До сих пор нет научного объяснения тому, почему у ребенка развивается данная патология. Возникновение лейкоза, очевидно, многофакторный процесс, причем внешние факторы (например, облучение и инфекции) взаимодействуют с конституциональными или генетическими особенностями. Однако роль генетических факторов можно установить лишь у небольшого количества больных лейкозом. У потомков больных, которые пережили детский лейкоз или другие злокачественные заболевания, не наблюдают повышения частоты наследственных или неопластических болезней. Вместе с тем отмечено

увеличение частоты острого лейкоза при некоторых генетически детерминированных нарушениях, таких как анемия Фанкони, синдром Блума, агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия, синдром Дауна [5].

В основе патогенеза лимфом лежит патологическая мутация в структуральном гене полипотентной стволовой клетки, которая приводит к созданию клонов с нестабильным геномом, то есть возникает дисбаланс процессов пролиферации и дифференцирования в классе стволовых кроветворных клеток. Клинически отмечается: отсутствие аппетита, слабость, повышенная утомляемость, снижение массы тела, увеличение периферических лимфоузлов, бледность, возможны абдоминальные боли, однако эти симптомы неспецифичны. Кроме того, часты катаральные явления носоротоглотки, а также гепато- и спленомегалия. При локализации опухоли в переднем средостении с поражением внутригрудных лимфатических узлов и вилочковой железы заболевание сначала течет бессимптомно; возможно случайное обнаружение во время профилактического обследования, затем появляется кашель, одышка, затрудненное дыхание. На передней грудной стенке выражена венозная сеть, «синдром верхней полой вены» с резким нарушением дыхания, отеком и синюшностью шеи и лица. В судебно-медицинской практике редко встречаются подобные находки (детская онкология) на секции – учитывая данный факт, необходимо рассказывать о них.

В ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» было произведено экспертное исследование трупа ребенка Т., 14 лет, доставленного из реанимационного отделения городской больницы. Из направительного документа: «...Видимых признаков насильственной смерти не обнаружено». Вместе с постановлением для производства судебно-медицинской экспертизы были представлены медицинские документы (медицинская карта амбулаторного больного детской поликлиники, медицинская карта ребенка для образовательных учреждений дошкольного, начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования,

учреждений начального и среднего профессионального образования, детских домов и школ-интернатов, медицинская карта стационарного больного детской больницы на имя Т., 2002 года рождения, без рентгенологических снимков) и копии материала проверки по факту его смерти.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился доношенным, массой 3700 г, ростом 55 см, по шкале Апгар 8–9 баллов. В период новорожденности в роддоме у ребенка отмечались: физиологическая желтуха, умеренные признаки высокого внутричерепного давления и отека синдрома. Была рекомендована консультация инфекциониста, так как у матери при обследовании в роддоме выявлен гепатит В. Впервые переболел острой респираторной вирусной инфекцией в 11 месяцев, был болен в течении двух недель. В физическом развитии ребенка отмечена гармоническая гиперсомия (высокий рост). Ежегодно переносил простудные заболевания с нарастающей тяжестью, длительность болезни увеличивалась от одной до трех недель. В период обучения в школе ребенок ежегодно проходил школьные диспансерные осмотры, по результатам которых видимой патологии по внутренним органам не выявлено.

С 2016 года у ребенка отмечались частые простудные заболевания, протекавшие в основном без гипертермии, сопровождавшиеся ринитом и кашлем «лающего» характера, с тенденцией к затяжному течению. В январе 2017 года мама пальпаторно определила наличие «узелка» мягкоэластичной консистенции в области яремной ямки. В том же месяце состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, и ночью, когда из-за одышки ребенок не мог уснуть, родители вызвали на дом участкового врача, который предложил госпитализацию ребенка. От предложенной госпитализации находившиеся дома с ребенком родственники отказались, однако спустя час родители самостоятельно привезли ребенка в приемное отделение. В приемном отделении состояние подростка оценено как тяжелое, в медицинских документах сделаны записи с указанием на умеренную гипертермию, одышку до 32–36 в минуту, сатурацию кислородом – 94%, тахикардию до 105 ударов в минуту и умеренное увеличение печени (пальпаторно). В больнице были установлены кубитальный и периферический катетеры, начата инфузионная терапия, оксигенотерапия через маску. Однако примерно через 10 минут после внутривенного введения преднизолона и эуфиллина состояние ребенка значительно ухудшилось – ребенок побледнел, потерял сознание. Были начаты реанимационные мероприятия, не принесшие эффекта, констатирована биологическая смерть.

В посмертном эпикризе из медицинской карты стационарного больного имеется указание на «участие в дыхании вспомогательной мускулатуры (межреберной, надключичной), набухание вен шеи». Также в карте имеются результаты лабораторных исследований, таких как общий анализ крови – без отклонений от нормы; в биохимическом анализе крови отмечено значительное увеличение концентрации аминотрансфераз, креатинина, мочевины и глюкозы, снижение концентрации общего белка. Основным клиническим диагнозом указаны «Внебольничная пневмония? Дыхательная недостаточность 2 ст.», в рубрике осложнения – «Миокардит?». В стационаре подросток провел 3 часа 7 минут.

При анализе представленных медицинских документов отмечено, что ребенок довольно часто болел простудными заболеваниями, которые с 2009 года протекали более тяжело с присоединением вторичной инфекции (острый гнойный риносинусит, правосторонний буллезный отит), что требовало стационарного лечения; кроме того, в том же году отмечалась однократная гиперреакция при производстве

реакции Манту (по поводу чего ребенок был поставлен на учет к врачу-фтизиатру с диагнозом «тубинфицированность»), и только в последние три года отмечено, что имеет место гипореакция, без указания диаметра пятна и каких-либо записей специалиста в представленной медицинской документации. В анализах крови постоянно отмечался лимфоцитоз (количество лимфоцитов составляло от $46 \times 10^9/\text{л}$ до $54 \times 10^9/\text{л}$, при норме менее $37 \times 10^9/\text{л}$) при нормальных значениях остальных показателей крови, что оставлялось без внимания. Помимо этого, у ребенка отмечался нарастающий дефицит массы тела: так, в 7 лет при росте 118 см масса ребенка составила 20,0 кг; в 10 лет при росте 138,5 см масса тела – 33 кг; в 12 лет при росте 145 см масса тела – 37 кг.

На основании медицинских документов, предоставленных на судебно-медицинское исследование, были сделаны предположения о причинах смерти. Так, нарастание вызывала картина крови, не соответствующая возрастной норме, частые простудные заболевания с «лающим» кашлем, что характерно для локализации патологического процесса в грудной полости, нехарактерная клиническая картина эпизода «респираторной инфекции», потребовавшая госпитализации, и несоответствие выставленного диагноза и тяжести состояния. Все это навело на мысли о «тяжелой» патологии, определившей объем дополнительных методов исследования.

При судебно-медицинском исследовании установлено, что у ребенка на момент наступления смерти имелся дефицит массы тела: при росте 167 см – масса 49 кг (указанная в медицинской карте стационарного больного), толщина жировой клетчатки на груди и животе до 1 см, отсутствие жировых депо внутренних органов. На слизистой глотки, в области грушевидных карманов – разрастания опухолевой ткани в виде мягко-эластичных, возвышающихся овальных бляшек, размерами до $2,0 \times 1,0 \times 0,6$ см, с гладкой, блестящей поверхностью и хорошо видимым сосудистым рисунком, на разрезе бляшки имели розовато-фиолетовый цвет и однородную поверхность. В области передней поверхности шеи (в проекции щитовидной железы) и переднего средостения, в верхней трети (в проекции вилочковой железы) отмечено наличие мягкоэластичного, бугристого образования (рис. 1), при исследовании которого четко определялись увеличенные доли щитовидной и вилочковой желез, без выраженной дольчатости, на разрезе отмечалась однотипная морфологическая картина – ткань фиолетового цвета с темно-серым крапом и участками серо-желтой по типу жироподобной ткани, при сдавливании из некоторых участков скудно выделялся гноевидный секрет. Нарушения анатомической структуры костного мозга не отмечено, однако буроватый оттенок его настораживал.

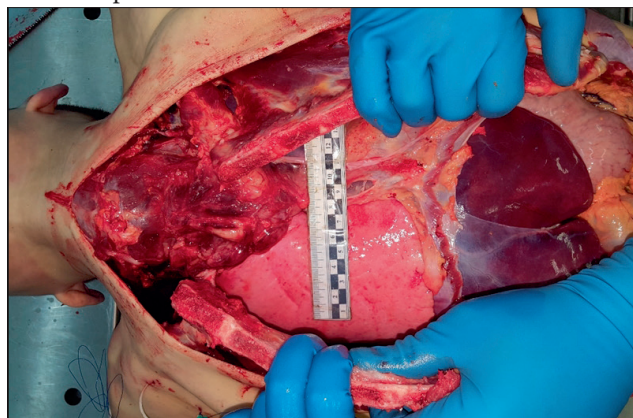


Рис. 1. Вид опухолевого узла на передней поверхности шеи

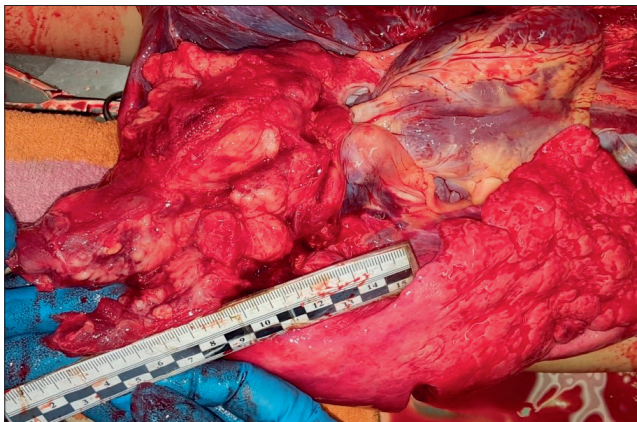


Рис. 2. Вид опухолевого узла на передней поверхности шеи на разрезе

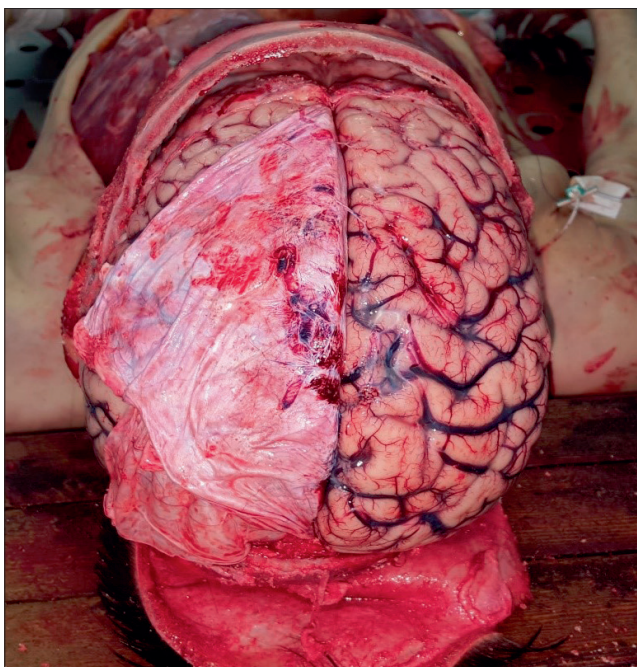


Рис. 3. Фиброз мягких мозговых оболочек

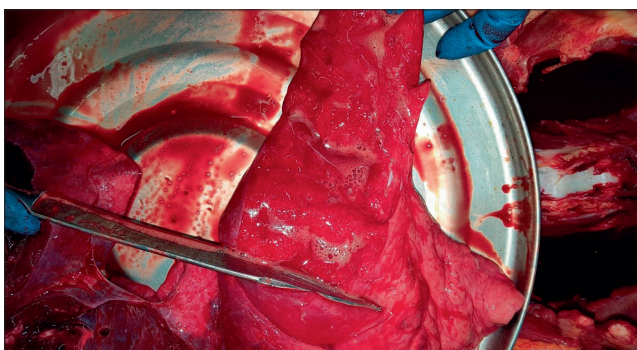


Рис. 4. Выраженный отек легких

Кроме того, обращало на себя внимание наличие неравномерно увеличенных лимфатических узлов в области корней легких, от 1,5×1,0×1,0 см до 2,0×1,5×1,2 см, и значительно увеличенных лимфоузлов в подключичной, надключичной областях и области шеи (рис. 2). Помимо этого, был установлен выраженный фиброз мягких мозговых оболочек (рис. 3), кардиосклероз, при интактных коронарных артериях, спленомегалия (масса селезенки 240 г), признаки хронического тонзиллита; отмечено выраженное венозное полнокровие, выраженный отек и набухание головного мозга (масса 1690 г), выраженный отек легких (масса легких 890 г и 756 г) (рис. 4), а также двусторонний гидроторакс (250 мл в правой плевральной полости и 300 мл – в левой), гидроперитонеум (100 мл). По окончании исследования был взят материал на вирусологическое, бактериологическое, биохимическое, гистологическое, химическое исследование и кровь на антитела к ВИЧ-инфекции.

С целью не только поставить точный диагноз, но и определить степень злокачественности процесса и возможности подбора специфической терапии при лечении пациентов с подобным заболеванием в дальнейшем было проведено иммуногистохимическое исследование ткани лимфатического узла. При исследовании установлена стертость нормальной структуры распределения лимфоидных клеток за счет массивного опухолевого инфильтрата с высокой митотической активностью, при этом клетки инфильтрата имели цитологию бластов, с высокой митотической и апоптотической активностью. Клетки инфильтрата ткани лимфатического узла при иммуногистохимическом исследовании были представлены CD3/TdT/CD4/CD8/CD99 позитивными Т-лимфоцитами, экспрессия CD20, CD79a, Pax5, CD34, CD38, PCK отсутствовала, уровень экспрессии составлял Ki67–100% [6, 7]. Из заключения иммуногистохимического исследования следовало, что у подростка выявлена Т-лимфоцитарная лимфома.

В результате исследований были выявлены признаки лимфопролиферативного заболевания с мультифокальным поражением внутренних органов – неходжкинская лимфома средостения.

Выявленная при макроскопическом, гистологическом и биохимическом исследованиях картина выраженной полиорганной недостаточности, а также клинически подтвержденные прогрессивно нарастающие симптомы заболевания и значительное ухудшение состояния больного свидетельствовали о кризисном течении заболевания.

Таким образом установлено, что смерть Т., 14 лет, наступила от злокачественного заболевания – Т-клеточной неходжкинской лимфомы с мультифокальным поражением вилочковой железы, щитовидной железы, лимфатических узлов, трахеи и бронхов.

♦ ВЫВОДЫ

Обычно при экспертном судебно-медицинском исследовании трупа иммуногистохимическое исследование не проводится, поскольку перед судебно-медицинским экспертом не стоит задача о тактике лечения пациента, и для установления причины наступления смерти и формулировки судебно-медицинского диагноза не требуется определения степени злокачественности опухолевого процесса. Однако в случае, описанном в нашей статье, данное иммуногистохимическое исследование было проведено, в первую очередь – с целью помочь лечащим врачам. При сопоставлении статуса пациента, морфологии при аутопсическом исследовании и данных иммуногистохимического исследования вырисовывается картина тяжелой патологии, однако и при таком уровне экспрессии (Ki67–100%) вовремя начатое лечение могло

вызвать стойкую ремиссию и продлить жизнь ребенка на неопределенно длительный период.

Описанный в статье случай является показательным в отношении клинического мышления на всех этапах диспансерного и лечебного процессов. Также случай будет интересен и морфологам, так как тяжелая патология у ребенка была выявлена на фоне «полного здоровья» лишь на секции, при том что предвестники заболевания были отмечены в медицинской документации задолго до эксцесса – но клинически не оценены.

◇ ЛИТЕРАТУРА

- Итоги судебно-экспертной деятельности Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2016 году: датированный ежегодник / [Клевно В. А., Кучук С. А., Зазулин В. А. и др.]; под ред. проф. В. А. Клевно М.: Ассоциация СМЭ, 2017. 70 с., ил.
- Итоги судебно-экспертной деятельности Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2017 году: датированный ежегодник / [Клевно В. А., Кучук С. А., Максимов А. В. и др.]; под ред. проф. В. А. Клевно. М.: Ассоциация СМЭ, 2018. 84 с., ил.
- Валиев Т. Т., Шолохова Е. Н., Маякова С. А. и др. Кликоморфоиммунологические особенности неходжкинских лимфом у детей // Иммунология гемопоза. 2009. № 2. С. 8–45.
- Практические вопросы онкоморфологии. Дифференциальная морфология лимфом. Available from: http://bono-esse.ru/blizzard/Lab/Onko/igh_12.html.
- Майданник В. Г. Педиатрия: учебник для студентов высших мед. учеб. заведений III–IV уровней аккредитации. 2-е изд., испр. и доп. Харьков: Фолио, 2002. 1125 с.
- Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. CD (Cluster Differentiation) система. М.: РГМУ МЗ и СР РФ, 2005. 82 с.
- Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. Казань: РИЦ «Титул», 2004. 456 с.
- Огнерубов Н. А., Чанг В. Л., Блохин А. В., Гумарева Г. Е. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при неходжкинских лимфомах: клинимоρφологические особенности // Вестник ТГУ. 2017. Т. 22. Вып. 2. ISSN 1810–0198.

◇ REFERENCES

- Results of judicial and expert activity of Bureau of forensic medical examination of the Moscow region in 2016: the dated year-book [Klevno V. A., Kuchuk S. A., Zazulin V. A., et al.] Moscow: Association of FME, 2017. 70 p. (In Russian)
- Results of judicial and expert activity of Bureau of forensic medical examination of the Moscow region in 2017: the dated year-book [Klevno V. A., Kuchuk S. A., Maksimov A. V., et al.] Moscow: Association of FME, 2018. 84 p. (In Russian)
- Valiev T. T., Sholokhova E. N., Mayakova S. A., et al. Clinikomorphoimmunological features of Non-Hodgkin's lymphoma at children. *Haematopoiesis Immunology*. 2009;2:8–45. (In Russian)
- Practical questions of oncomorphology. Differential morphology of lymphoma. Available from: http://bono-esse.ru/blizzard/Lab/Onko/igh_12.html. (In Russian)
- Maydannik V. G. Pediatrics: the textbook for students of the higher medical studies. The 2nd ed. Kharkiv: Folio, 2002. 1125 p. (In Russian)
- Kovalchuk L. V. Anti-gene markers of cages of the immune system of the person. CD (Cluster Differentiation) system. Moscow: RGMU MZ and SR Russian Federation, 2005. 82 p. (In Russian)
- Guide to immunohistochemical diagnosis of tumors. The 3rd ed., added and processed. Ed. S. V. Petrov, N. T. Raykhlin. Kazan: Title, 2004. 456 p. (In Russian)
- Ognerubov N. A., Chiang V. L., Blokhin A. V., Gumareva G. E. The index of proliferative activity Ki-67 at Non-Hodgkin's lymphoma: clinikomorphological features. *Tambov University Review*. 2017;22(2). (In Russian) ISSN 1810–0198.

Для корреспонденции

РУСАКОВА Татьяна Валерьевна – заведующая Пушкинским СМО ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», врач – судебно-медицинский эксперт • 111401, г. Москва, ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1 • rusakova@sudmedmo.ru

БОБКОВА Виктория Вячеславовна – врач – судебно-медицинский эксперт Пушкинского СМО ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» • 111401, г. Москва, ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1 • bobkova@sudmedmo.ru

КИСЛОВ Максим Александрович – д.м.н., заведующий танатологическим отделом ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», врач – судебно-медицинский эксперт, профессор кафедры судебной медицины ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского • 111401, г. Москва, ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1, ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» • kislov@sudmedmo.ru