

Пельгеровская аномалия: определение, дифференциальная диагностика, клиническое значение

Аномалия Пельгера-Хьюэта (АПХ) – доброкачественное наследственное состояние, при котором нарушена сегментация ядер гранулоцитов. Следует различать истинную пельгеровскую аномалию, наследуемую по аутосомно-доминантному типу, и приобретенную (псевдопельгеризацию, или пельгероид), ассоциированную с рядом заболеваний и патологических состояний.

Дифференциальная диагностика между наследственной и приобретенной формами базируется на тщательном изучении морфологических изменений лейкоцитов при микроскопии мазка крови, клинических проявлений и семейного анамнеза. Хотя истинная АПХ – редкое явление, способность распознавать ее имеет важное практическое и клиническое значение в ситуациях, когда требуется исключить или подтвердить омоложение гранулоцитарного роста или нейтрофильный сдвиг влево.

Впервые характерные морфологические изменения клеток (с пенисообразными бисегментными ядрами) были описаны в 1928 г. голландским врачом Карлом Пельгером, который наблюдал их в мазках периферической крови двух пациентов с тяжелой диссеминированной формой туберкулеза. Эти больные вскоре скончались, что побудило доктора Пельгера определить негативное прогностическое значение находок и назвать их угрожающие признаки. Карл Пельгер продолжал исследования этого уникального морфологического явления, но, к сожалению, умер, не успев довести изыскания до широкой научной общественности. В 1932 г. соотечественник Пельгера Г. Хьюэт обнаружил подобные изменения нейтрофилов как у пациентов с тяжелыми инфекциями, так и у здоровых людей, затем установил аутосомно-доминантный путь наследования этого феномена. Состояние, которое в дальнейшем назвали аномалией Пельгера-Хьюэта, характеризуется следующими признаками:

- гипосегментацией ядер гранулоцитов (круглые, овальные или двудольчатые ядра);
- грубоглыбчатой пикнотичной структурой хроматина в нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах;
- нормальным созреванием цитоплазмы;
- одинаковыми изменениями в большинстве клеток.

В относительно редких случаях гомозиготной формы АПХ большинство нейтрофилов содержат круглые или бобовидные (с небольшим вдавлением) ядра с хорошо конденсированным хроматином, так что неопытный лаборант может

ошибочно идентифицировать их как миелоциты и метамиелоциты. Кроме того, при АПХ наблюдается увеличенный процент палочкоядерных нейтрофилов, что также может ввести в заблуждение клинициста. Морфологически сходные изменения, не связанные с наследственной природой (пельгероид), описаны при ряде патологических состояний и заболеваний (табл. 1). Поскольку присутствие незрелых или дегенеративно измененных лейкоцитов в крови имеет большое диагностическое значение, важность распознавания истинной и псевдопельгеровской аномалии очевидна.

Механизм развития истинной АПХ связывают с генетическим дефектом рецептора ядерной мембраны (LBR) на хромосоме 1q41-43. Белок LBR отвечает за распределение гетерохроматина по периферии ядерной мембраны и поддержание формы ядра, участвуя таким образом в динамической организации архитектуры ядра. Было показано, что нарушение сегментации нейтрофилов наблюдалось в тех случаях, когда количество белка LBR составляло примерно половину от нормального содержания (у гетерозигот) и полностью отсутствовало при гомозиготной мутации гена. Исследователи не обнаружили практически никаких изменений функциональных свойств нейтрофилов при АПХ. Их способность к хемотаксису и фагоцитозу, бактерицидная активность, продолжительность жизни и циркуляции в крови не отличались от таковых нормальных зрелых лейкоцитов. Единственный функциональный дефект, отмеченный в литературе, касается сниженной способности пельгеровских клеток к диапезу, что подтверждается связью АПХ с частотой инфекций мягких тканей у носителей

пельгеровской аномалии. Частота возникновения угрожающих жизни инфекций, продолжительность жизни, реакции на кровопотери у носителей АПХ сопоставимы с таковыми у популяции здоровых людей.

Относительно патогенеза приобретенной формы АПХ существует несколько гипотез. Согласно одной из них предполагается клональная пролиферация лейкоцитов с приобретенной мутацией гена LBR, что связано с неоплазиями. Другая теория базируется на изучении псевдопельгеровских клеток с помощью электронной микроскопии. Исследования продемонстрировали, что в 98% случаев в клетках были обнаружены признаки апоптоза, а не нарушения созревания. Эти данные согласуются с тем фактом, что у лиц с тяжелыми инфекциями или гематологическими диспластическими процессами микроокружение костного мозга продуцирует избыток проапоптотических цитокинов, включая ФНО α и ИФН γ . Еще один возможный механизм псевдопельгеризации предложили авторы исследования, обнаружившие в пельгеровских клетках пациентов с острым миелодиспластическим синдромом делецию 17p.

Сейчас псевдопельгеризация нейтрофилов рассматривается гематологами как наиболее ранний предиктор миелодиспластических состояний и значимый маркер неблагоприятного прогноза. Более того, некоторые авторы полагают, что пельгеровские клетки могут появляться в периферической крови задолго до манифестации гемобластозов и миелодиспластического синдрома. Таким образом, Карл Пельгер оказался прав, связывая возникновение аномальных клеток с неблагоприятным прогнозом для пациента.

Оценивать морфологию лейкоцитов крови необходимо в мазках, приготовленных из свежего образца, собранного в пробирку с антикоагулянтом не ранее чем за 3 ч до исследования. При более длительном хранении крови (особенно при комнатной температуре) в клетках прогрессируют дегенеративные изменения ядер (пикноз) и цитоплазмы (вакуолизация), что может значительно повлиять на идентификацию и дифференциацию пельгеровских клеток. Важность соблюдения временного интервала, а также качества приготовления, фиксации и окраски мазков сложно переоценить.

Изменения, связанные с истинной АПХ, присутствуют в лейкоцитах всех ростков, включая нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты. Однако в нейтрофилах эти изменения наиболее заметны и имеют ряд признаков, позволяющих уверенно предположить наличие у пациента АПХ. Как правило, ядерно-цитоплазматическое соотношение в нейтрофилах при АПХ меньше, чем в нормальных клетках. Структура

хроматина грубоглыбчатая, пикнотическая. При гомозиготном варианте АПХ у большинства лейкоцитов имеется одно несегментированное ядро, круглое, овальное, почковидное или сходное по форме с ядрами палочкоядерных нейтрофилов. В отличие от обычных нейтрофилов палочковидное ядро пельгеровских клеток короче и толще. Также встречаются ядра с намечающейся перетяжкой посередине, напоминающие по форме гимнастическую гирию, пенсне. Кроме того, наблюдаются двудольчатые (бисегментные) ядра; формы с тремя сегментами встречаются очень редко. Как бисегментные, так и трисегментные ядра отличаются короткими перемычками и комковатым строением хроматина, одинаковой формой сегментов («зеркальным отражением»). У части пельгеровских нейтрофилов имеет место крупная, обильная зернистость, у других она мелкая, скудная. Соотношения одно-, би- и трисегментных нейтрофилов при гомозиготной и гетерозиготной формах АПХ неодинаковы (табл. 2).

Дифференциальная диагностика истинной доброкачественной АПХ и пельгероида обычно не представляет трудностей и основана на изучении морфологии лейкоцитов, клинической ситуации и семейного анамнеза. Морфологическая идентификация предполагает оценку зрелости хроматина и цитоплазмы пельгеровских клеток, количества, формы ядерных сегментов и соотношения различных типов нейтрофилов; выявление характерных для истинной АПХ особенностей хроматина. Отличительным признаком истинной АПХ является также однотипность изменений во всех нейтрофилах – они похожи друг на друга как близнецы. Во избежание ошибочной трактовки анализа клиницистом врач клинико-диагностической лаборатории обязан дать заключение о том, что описанная картина крови характерна для аномалии лейкоцитов Пельгера. Исходя из клинической ситуации для уточнения носительства АПХ у пациента может потребоваться исследование крови родственников первой степени родства. Это позволит избежать ошибочного толкования картины крови как нейтрофильного сдвига влево и постановки неправильного диагноза у носителя пельгеровской аномалии при любом заболевании (например, при подозрении на аппендицит в случае абдоминального болевого синдрома). В то же время пельгероид как один из маркеров ряда тяжелых гематологических заболеваний также не должен игнорироваться. Обнаружение псевдопельгеровских изменений должно побудить врача к оценке вторичных причин аномалии, в первую очередь миелодиспластического синдрома, хронического миелолейкоза, хронических системных заболеваний.

Таким образом, недооценка значения морфологических находок, характерных для истинной и приобретенной АПХ, в тех или иных ситуациях может привести как к гипердиагностике с последующими неоправданными лечебно-диагностическими вмешательствами, так и гиподиагностике, что может негативно повлиять на прогноз заболевания, качество и продолжительность жизни пациента.

Подготовила **Александра Яковец**

Прием лекарственных препаратов	Гематологические заболевания	Негематологические заболевания
Мофетил микофенолат Вальпроаты Ганцикловир Ибупрофен Паклитаксел и доцетаксел Сульфизоксазол Такролимус Флуконазол Сульфаниламиды	Истинная полицитемия Болезнь Ходжкина Множественная миелома и плазмодитомы Острый и хронический миелолейкоз Миелофиброз Анемия Фанкони Мегалобластная анемия Эритромиелоз Тромбоцитопеническая пурпура Неходжкинские лимфомы Миелодиспластический синдром	Малария Грипп Системная красная волчанка Микседема Туберкулез ВИЧ-ассоциированные заболевания Микоплазменная пневмония

Пациенты	Несегментированное ядро		Количество сегментов (долей)			
	круглое	палочковидное	2	3	4	5
Здоровые, %	0	5-20	4-35	49-60	15-25	1-5
Носители гомозиготной АПХ, %	94-96	4-6	0	0	0	0
Носители гетерозиготной АПХ, %	0-4	6-40	55-93	1-10	0-0,3	0