

УДК 616.428-002-053.2-07-08

**О.І. Дорош^{1,2,3}, М.В. Стегніцька^{1,4}, О.А. Петрончак^{2,6}, О.О. Селезньов⁷,
А.М. Мих^{1,8}, І.П. Мелько^{1,9}, Н.М. Скалецька², Л.П. Середич^{1,10}**

Хвороба Кікучі—Фуджимото: особливості діагностики та клінічного перебігу

¹КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна³Клініка гематології «Doctor Smart», м. Львів, Україна⁴Дитячий центр здоров'я імені Анни Мазуренко, м. Львів, Україна⁵КЗ Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», Україна⁶ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна⁷Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care», м. Київ, Україна⁸Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна⁹Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна¹⁰Приватний медичний центр «МініПоліклініка», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):71-82; doi 10.15574/SP.2019.104.71

For citation: Dorosh OI, Stignitsky MV, Petronchak OA, Seleznyov AA et al. (2019). Kikuchi-Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 71-82. doi 10.15574/SP.2019.104.71

У статті повідомляється про випадок хвороби Кікучі—Фуджимото (ХКФ) в Україні, індукованої Епштейн—Барр вірусом (EBV), у однорічної дівчинки із розповсюдженим лімфопроліферативним синдромом (ЛПС), ентеропатією, запальними проявами ЛОР-органів, гіпертермією, лейкопенією із нейтропенією та тромбоцитопенією, з високими маркерами запалення, із вторинним транзиторним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (ГФЛГ). Емпірично розпочата терапія антибіотиками широкого спектра виявилася неефективною. Проводилася диференціація із гострою лейкоемією (ГЛ), мієлодиспластичним синдромом (МДС), інфекційним процесом та лімфомою. Виконувались аспіраційна, трепанаційна біопсія кісткового мозку (КМ), молекулярно-генетичні дослідження КМ та крові. Діагноз ХКФ верифікований у двох незалежних гістологічних лабораторіях із проведенням гістологічного дослідження та ІГХД ЛВ. У відбитках ЛВ виявлено помірну кількість атипичних лімфоїдних клітин переважно великого розміру з інтенсивно-базофільною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром, схожих на клітини Годжкіна, двоядерні клітини, схожі на клітини Ріда—Штемберга, макрофаги, півмісячні гістіоцити. У гістологічних препаратах ЛВ виявлялася значна кількість макрофагів, ознаки виразного каріорексису та значні некрози без присутності нейтрофільних гранулоцитів, дуже характерні для некротизуючого лімфаденіту. За результатами ІГХД клітини з морфологією імунобластів виявилися позитивними на CD20, PAX-5. Між клітинами пухлини виявлялася велика кількість Т-лімфоцитів (CD3⁺) та макрофагів (CD163, CD68). Також ці клітини були гетерогенно позитивними до CD30, bcl-2, негативними до CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-myc. У клітинах пухлини виявлена експресія CD44, MUM1 та CD43. При молекулярному дослідженні більшість імунобластоподібних клітин, особливо великих атипичних, була позитивною до вірусних білків EBER EBV. При забарвленні на Ki-67 позитивною була більшість цих клітин та майже всі великі атипичні клітини. При забарвленні на p53 виявлено «дикий» тип експресії. За результатами КТ у дитини виявлялися вогнища некрозу у частині ЛВ та в паренхімі селезінки. Позитивного клінічного ефекту (регресія ЛПС, нормалізація гемограми, відсутність лабораторних критеріїв запалення) досягнуто через місяць від початку застосування у лікуванні кортикостероїдів (КС). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кікучі—Фуджимото, Епштейн—Барр вірусна інфекція, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, діти.

Kikuchi—Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course

O.I. Dorosh^{1,2,3}, M.V. Stignitsky^{1,4}, O.A. Petronchak^{2,6}, A.A. Seleznyov⁷, A.M. Mykh^{1,8}, I.P. Melko^{1,9}, N.M. Skaletska², L.P. Seredych^{1,10}¹Communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Ukraine²Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Ukraine³«Doctor Smart» Hematology Clinic, Lviv, Ukraine⁴Anna Mazurenko Children's Health Center, Lviv, Ukraine⁵Municipal institution of Lviv regional council «Lviv regional pathoanatomical bureau», Ukraine⁶Private limited company «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine⁷Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kyiv, Ukraine⁸Center of Medical Innovations «NOVO», Lviv, Ukraine⁹Medical Center of St. Paraskeva, Lviv, Ukraine¹⁰Private Medical Center «Minipoliklinika», Lviv, Ukraine

This article describes a case of Kikuchi—Fujimoto disease (KFD) in Ukraine induced by Virus Epstein—Barr (VEB) in a one year old girl with lymphoproliferative syndrome (LPS), enteropathy, inflammatory manifestations of ENT organs, hyperthermia, leukopenia with neutropenia and thrombocytopenia, high levels of inflammatory markers, secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (SHLH). Empiric antibiotic therapy had no effect. Differentiation diagnosis was used to eliminate acute leukemia (AL), Myelodysplastic syndrome (MDS), infectious process and lymphoma. Bone marrow biopsy and bone marrow aspiration as well as genetic and molecular tests on bone marrow and blood were performed. The diagnosis of KFD was verified by two independent histological laboratories after histology and immunohistochemical testing on LN. A moderate amount of lymphoid cells mostly of a larger size with intensely basophilic vacuolated cytoplasm and large polymorph nucleus similar to Hodgkin cells, binucleate cell similar to Reed—Sternberg cells, macrophages, crescent shaped histiocytes were detected in the LN smears. Histology slides of LN showed a high amount of macrophages, signs of karyorrhexis and severe necrosis with absence of neutrocytes, which are common in cases of necrotizing lymphadenitis. Immunohistochemical testing showed that cells with immunoblast morphology were CD20, PAX-5 positive. Between the cells of the tumor a large amount of T-lymphocytes (CD3⁺) and macrophages (CD163, CD68) was detected. These cells were heterogeneously CD30-, bcl-2-positive and CD15-, CD10-, tdt-, CD38-, CD246-, bcl-6-, c-myc-negative. Expression of CD44, MUM1 та CD43 was detected in the cells of the tumor. Molecular analysis detected that most of the immunoblast cells, especially large atypical ones, were EBER EBV positive. Ki67 test

showed the positivity of most of these cells and almost all of the large atypical ones. The p53 test showed the wild-type expression. The CT detected hotbeds of necrosis in a part of a lymph node and in the parenchyma of the spleen. Positive clinical effect (regression of lymphoproliferative syndrome, normalization of the hemogram, absence of laboratory signs of inflammation) was achieved after 1 month of corticosteroid treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the child's parents was obtained from the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Kikuchi—Fujimoto Disease, Viral infection Epstein—Barr, hemophagocytic lymphohistiocytosis, children.

Болезнь Кикучи—Фуджимото: особенности диагностики и клинического течения

О.И. Дорош^{1,2,3}, М.В. Стегницька^{1,4}, О.А. Петрончак^{2,5}, А.А. Селезнев⁷, А.М. Мых^{1,8}, И.П. Мелько^{1,9}, Н.М. Скалецкая², Л.Л. Середич^{1,10}

¹КНП Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³Клиника гематологии «Doctor Smart», г. Львов, Украина

⁴Детский центр здоровья имени Анны Мазуренко, г. Львов, Украина

⁵КУ Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», Украина

⁶ООО «Западноукраинская гистологическая лаборатория», г. Львов, Украина

⁷Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», г. Киев, Украина

⁸Медицинский центр Святой Параскевы, г. Львов, Украина

⁹Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

¹⁰Частный медицинский центр «МиниПоликлиника», г. Львов, Украина

В статье сообщается о случае болезни Кикучи—Фуджимото (БКФ) в Украине, индуцированной Эпштейн—Барр вирусом (EBV), у годовалой девочки с распространенным лимфопролиферативным синдромом (ЛПС), энтеропатией, воспалительным процессом ЛОР-органов, гипертермией, лейкопенией с нейтропенией и тромбоцитопенией, с высокими маркерами воспаления, с вторичным транзиторным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ). Эмпирически назначенная начатая терапия антибиотиками широкого спектра была неэффективной. Проводилась дифференциация с острой лейкемией (ОЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС), инфекционным процессом и лимфомой. Выполнялись аспирационная, трепанационная биопсия костного мозга (КМ), молекулярно-генетические исследования КМ и крови. Диагноз БКФ верифицирован в двух независимых гистологических лабораториях вследствие проведения гистологического исследования и ИГХИ ЛУ. В отпечатках ЛУ выявлено умеренное количество атипичных лимфоидных клеток преимущественно большого размера с интенсивно-базофильной вакуолизированной цитоплазмой и большим полиморфным ядром, похожих на клетки Ходжкина, двухядерные клетки, похожие на клетки Рида—Штемберга, макрофаги, полумесячные гистиоциты. В гистологических препаратах ЛУ оказалось значительное количество макрофагов, признаки выраженного кариорексиса и значительные некрозы без присутствия нейтрофилов, характерные для некротизирующего лимфаденита. По результатам ИГХИ клетки с морфологией иммунобластов были положительными на CD20, PAX-5, между клетками опухоли оказалось большое количество Т-лимфоцитов (CD3+) и макрофагов (CD163, CD68). Также эти клетки были гетерогенно положительными к CD30, bcl-2, негативными к CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-myc. В клетках опухоли выявлена экспрессия CD44, MUM1 и CD43. При молекулярном исследовании большинство иммунобластоподобных клеток, особенно крупные атипичные, были положительными к вирусным белкам EBER EBV. При окраске на Ki-67 положительными были большинство этих клеток и почти все крупные атипичные клетки. При окраске на p53 обнаружено «дикий» тип экспрессии. По результатам КТ у ребенка выявлены очаги некроза в части ЛУ и в паренхиме селезенки. Положительный клинический эффект (регрессия ЛПС, нормализация гемограммы, отсутствие лабораторных критериев воспаления) достигнут через месяц от начала применения в лечении кортикостероидов (КС).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Кикучи—Фуджимото, Эпштейн—Барр вирусная инфекция, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дети.

Вступ

Хвороба Кікучі—Фуджимото (ХКФ), також відома як гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт, є доброякісним процесом, що гістологічно характеризується некротичними вогнищами, оточеними гістіоцитарними агрегатами, та відсутністю нейтрофільних гранулоцитів. Хворобу вперше верифіковано в Японії у 1972 р. [25]. Найчастіше хворіють молоді жінки, проте захворювання зустрічається й у дітей різних вікових груп [22,41,48]. Багато дослідників доводять вірусну етіологію ХКФ, пов'язуючи її з вірусами EBV, простого герпесу людини 6-го типу, вітряної віспи, вірусом парагрипу, парвовірусом B19, цитомегаловірусом (CMV) та токсоплазмозом [31,32,50,51]. Ця хвороба проявляється лімфаденопатією і високою температурою та асоціюється із гепато- та сплено-мегалією

з порушеннями тестів функціонування печінки, артралгіями та втратою ваги, змінами у гемограмі [13,15,18,19,22,27,28,32,45,48,49, 53]. Може супроводжуватися ангіною, шлунково-кишковими симптомами або ураженням шкіри [7,27]. Хвороба має тенденцію до спонтанної ремісії із середньою тривалістю до трьох місяців. Деякі вчені виявили зв'язок між ХКФ і системним червоним вовчаком (СЧВ) [12, 34,40,43]. Оскільки ХКФ не має класичних клінічних особливостей та лабораторних характеристик, це може призвести до діагностичної плутанини та помилкового призначення лікування. Клінічна презентація ХКФ може імітувати різні захворювання, включаючи інфекції та лімфоми. Діагноз встановлюється гістологічно на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичних вузлів (ЛВ) [4,7]. Верифікувати захворювання можна лише на підставі типових

морфологічних змін лімфатичного вузла, результатів додаткових імуногістохімічних досліджень (ІГХД) [3,25,29,37,45,46].

Це доволі рідкісна патологія, що частіше зустрічається в Азії, також зафіксовані поодинокі випадки в Америці, Африці та Європі [37], тому обізнаність про неї серед медиків мінімальна. Поінформованість про цю хворобу допомагає запобігти помилкам у встановленні діагнозу та неправильному лікуванню. Тому вважаємо за доцільне повідомити медичну спільноту про випадок ХКФ в Україні, індукований EBV, у однорічної дівчинки із розповсюдженим ЛПС, ентеропатією, запальними проявами ЛОР-органів, гіпертермією, лейкопенією із нейтропенією та тромбоцитопенією, з високими маркерами запалення, із вторинним транзиторним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (ГФЛГ), щоб підкреслити, що раннє розпізнавання захворювання має вирішальне значення у виборі правильної лікувальної тактики та подальший вплив на перебіг хвороби.

Клінічний випадок

Дівчинка віком 1 р. 1 міс. 10.07.2019 р. госпіталізована зі скаргами на: підвищення температури до високофебрильних показників впродовж 10-ти днів, млявість, відмову від їжі, несформовані випорожнення. Дитина захворіла за 14 днів до госпіталізації, коли з'явилося утруднене дихання через ніс зі слизовими виділеннями, через два дні підвищилася температура до фебрильних показників, доєдналися прояви стоматиту. Отоскопічно діагностовано двобічний середній катаральний отит, у загальному аналізі крові (ЗАК) зафіксовано лейкопенію ($3,6 \times 10^9/l$) з нейтропенією ($0,68 \times 10^9/l$), тромбоцитопенією ($60,0 \times 10^9/l$). У терапії амбулаторно отримувала аугментин ES, Фуцис Дт. Ознаки стоматиту регресували, добу не гарячувала. Через день з'явилися ознаки ентероколіту, в гемограмі утримувалася лейкопенія з нейтропенією, тромбоцитопенія. Аугментин ES змінено на сорцеф. Незважаючи на терапію, хвора продовжувала гарячкувати до високофебрильних показників. Гарячка важко піддавалася корекції. 10.07.2019 при повторному амбулаторному візиті у дівчинки виявлено периферичну лімфаденопатію (побільшені пахові та аксиллярні ЛВ), гепатоспленомегалію. Для подальшої діагностики та лікування госпіталізована у педіатричне відділення КНП ЛОР «ЗУСДМЦ». З анамнезу життя відомо, що у віці 15 днів було діагностовано кір. У 3 мі-

сяці — фурункул сідниці. Тричі лікувалася з приводу катарального середнього отиту. Періодично в гемограмі фіксували нейтропенію. Об'єктивно при огляді: загальний стан важкий, зумовлений проявами загальної інтоксикації, свідомість збережена, млява, сонлива, відмовлялася від їжі. Температура тіла $38,7^\circ\text{C}$. Маса тіла 9,4 кг. М'язовий тонус значно знижений. Шкіра бліда, суха, тепла на дотик, на шкірі обличчя, тулуба та верхніх кінцівок плямистий висип, подекуди зливного характеру, без ознак свербіння. Слизові оболонки блідо-рожеві, сухі, чисті. Губи сухі. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Зів без ознак запалення. Підшкірно-жирова клітковина розвинена добре. Пальпувалися шийні, аксиллярні та пахові ЛВ до 1,5–2,0 см в діаметрі, щільної консистенції. Периферичні набряки відсутні. Дихання через ніс утруднене. Аускультативно: над легеньми жорстке дихання, хрипи відсутні. Тони серця ослаблені, ритмічні, частота серцевих скорочень 110 уд/хв. Живіт значно збільшений в обсязі за рахунок гепатоспленомегалії: печінка збільшена +4 см, селезінка +4 см з-під краю реберної дуги. Аускультативно: перистальтика посилена. Випорожнення несформовані, до 5–6 разів на добу. Темп діурезу знижений. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. ЗАК: еритроцити (Er) — $4,11 \times 10^{12}/l$, гемоглобін (Гб) — 105 g/dl, лейкоцити (Le) — $3,4 \times 10^9/l$, базофільні (базо) — 1%, еозинофільні (e) — 1%, паличкоядерні (п) — 3%, сегментоядерні (с) — 3%, лімфоцити (л) — 68%, моноцити (м) — 21%, тромбоцити (Tr) — $35 \times 10^9/l$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 30 mm/h. Ультразвукове дослідження (УЗД) від 10.07.2019: збільшення печінки, селезінки (розмір 83x29 мм), ЛВ: перипортальні до 20 мм, у проекції воріт селезінки до 11 мм, мезентеріальні до 10 мм з виразним підсиленням кровотоку, відсутність вільної рідини у черевній порожнині та плевральних синусах. Запідозрено ГЛ. Проведено пункцію кісткового мозку (КМ). Мієлограма від 11.07.2019: пунктат гіпоклітинний, представлений усіма паростками гемопоезу, бластів 6,2%. Подразнений гранулоцитарний паросток, мінімальні ознаки мієлодисплазії: мікроформи мієлоцитів, гіпогранулярність. Ознак, притаманних ГЛ, не виявлено. Молекулярно-генетичне дослідження: t(3;3)(q21;q26), онкоген MDS EV11; t(8;21)(q22;q22), моносомію 7; делецію 7q-та зміни кількості статевих хромосом не виявлено. Картина гібридизації nuc

Таблиця 1

Загальний аналіз крові

Дата	Ер, $1 \times 10^{12}/l$	Гб, g/dl	Ле, $1 \times 10^9/l$	базо %	е, %	п, %	с, %	л, %	м, %	Тр, $1 \times 10^9/l$	ШОЕ, мм/х	атипові мононуклеари, %	мета-мієлоцити, %
10/07	4,63	11,7	3,1	—	—	—	—	—	—	29	30	—	—
12/07	4,17	10,6	2,99	—	0	4	8	70	11	45	42	7	—
15/07	3,87	9,7	2,32	—	0	6	18	65	10	48	45	1	—
17/07	3,55	8,9	3,08	—	—	14	12	48	22	33	42	4	—
18/07	3,56	8,7	3,19	—	0	6	17	70	5	58	45	1	1
19/07	3,56	8,7	3,19	—	0	6	17	70	5	58	45	1	1
22/07	3,47	8,7	3,12	—	0	12	18	52	18	44	62	—	—
23/07	5,33	13,3	3,27	0	0	18	29	38	10	27	57	3	2
26/07	5,09	13,0	5,5	—	—	—	—	—	—	35	34	—	—
31/07	5,12	12,6	3,42	—	1	5	34	39	21	34	51	—	—
02/08	5,26	13,1	5,25	0	0	6	39	31	24	78	43		
09/08	5,19	12,9	4,2	0	1	5	36	36	22	307	14		
14/08	5,41	13,4	6,71	0	1	3	58	24	14	253	10		
23/09	5,06	12,6	7,87	0	2	1	24	62	11	218	8		

ish8q21.3(RUNX1T1x2)21q22(RUNX1[2])[100] та nuc ish (DXZ1[2])[100]. Рентгенографія органів грудної клітки (КТГ ОГК), ехокардіографія (ЕхоКГ) без патологічних змін.

На другу добу перебування у стаціонарі наростали ознаки загальної інтоксикації, гепатоспленомегалія, у біохімічному аналізі крові (БАК): гіпертрансфераземія, з'явилась екзантема (макуло-папульозна висипка), утримувалася злоякісна гіпертермія, у ЗАК двопаросткова цитопенія, атипові мононуклеари (табл. 1).

Такі клініко-лабораторні зміни дали підстави вважати, що у дитини наявний активний інфекційний процес, найбільш імовірно викликаний EBV. Клітинний та гуморальний імунітет відповідали віковій нормі, ВІЛ (СНІД), CMV, парвовірус В19 — не виявлено, позитивний результат на EBV ($4,7 \text{ Lg}/10^5$ вірусних копій). Стан дитини не покращувався, спостерігалися нічна пітливість, загальна м'язова гіпотонія, анорексія, дитина відмовлялася сидати, перестала ходити. У результатах аналізів утримувалася тромбоцитопенія ($27,0 \times 10^9/l$), зросла ШОЕ — 58–62 мм/х, поглиблювалася анемія (Гб — 8,7 g/dl), лейкопенія. У пацієнтки були наявні такі клініко-лабораторні ознаки ГФЛГ: спленомегалія, панцитопенія, гіпертрансфераземія, гіпертригліцеридемія, гіперферитинемія, гіпофібриногенемія (табл. 2) [11,14,23,26,31,33,36,50].

Призначено метилпреднізолон (у дозі 2 мг/кг). Оскільки у дитини спостерігалось блювання як реакція на медикамент, через три доби його замінено на преднізолон. Клінічно утримувалася високофебрильна гарячка, виразна пітливість, наростав ЛПС: задньощийні та підщелепні ЛВ до 3,0 см з обох боків,

аксиллярні — до 2,0 см, підключичні — до 1,0 см з обох сторін, пахові — 2,0–3,0 см, парастернально справа у 2–3 міжребер'ї структура подібна до ЛВ $9 \times 8 \times 4$ мм, за даними УЗД констатовано наростання гепатомегалії (права частка +35 мм, ліва +80 мм) та спленомегалії (102×33 мм), лімфаденопатія: перипортальна до 25 мм, по ходу портальної вени до 10 мм, у воротах селезінки до 14 мм, парапанкреатично до 20 мм, зліва паравертебрально на рівні 4–5-го грудних хребців у товщі грудної стінки вузлоподібні структури до 6 мм. У лівому плевральному синусі незначна кількість акустично прозорої рідини до 10 мм. ЕхоКГ: надлишкова рідина в перикарді по передньому контуру до 4 мм, по задньому — до 3 мм. Електрокардіограма (ЕКГ): відносно здовження А-В провідності, функціональне перевантаження малого кола кровообігу. Комп'ютерна томографія голови, грудної клітки, порожнини тазу і черевної порожнини від 20.07.2019: поширений ЛПС зі збільшенням шийних, очеревинних, заочеревинних, параортальних, клубових, пахових ЛВ, гепатоспленомегалія, у частині ЛВ та в паренхімі селезінки виявлялися вогнища некрозу (рис. 1–6). Запідозрено лімфому.

Починаючи з 5-ї доби терапії КС: зростання числа нейтрофільних гранулоцитів ($0,96 \times 10^9/l$ – $1,48 \times 10^9/l$), проте утримувалася цитопенія. На 11-у добу (23.07.2019) виконано відкриту біопсію пахових ЛВ, пункційну та трепанаційну біопсію КМ. У відбитках ЛВ виявлено помірну кількість атипових лімфоїдних клітин переважно великого розміру з інтенсивно-базофільною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром, деякі клітини схожі на клітини Годжкіна

Таблиця 2

Біохімічний аналіз крові

Параметри	Дата										
	10.07	12.07	17.07	18.07	26.07	30.07	7.08	19.08	23.09	13.11	Норми
Загальний білок, г/л	64,0	65,0	73,0	68,6	72,9	87,0	84,	74,0	72,0	74,0	65,0–86,0
Альбумін, (г/л)	41,0	—	—	31,8	—	40,0	43,7	45,0	—	49,0	35,0–50,0
Сечовина, мМоль/л	4,1	1,3	—	2,8	3,7	—	5,4	4,0	2,1	5,9	2,0–7,0
Креатинін, мкМоль/л	55,0	40,0	—	58,9	48,5	—	35,0	35,0	36,0	35,0	44,0–88,0
Білірубін загальний, мкМоль/л	4,9	—	—	15,3	—	11,2	6,3	6,0	—	—	1,7–20,0
АЛТ, МО/л	32,0	145,0	349,0	630,0	448,0	128,0	48,0	34,0	22,0	54,0	8,9–57,8
АСТ, МО/л	68,0	388,0	560,0	906,0	404,0	63,0	30,0	27,0	52,0	62,0	13,0–52,0
Гамма-ГТ, МО/л	—	—	550,0	—	945,0	1345,0	410,0	92,0	10,0	—	0–130,0
Лужна фосфатаза, МО/л	333,0	—	990,0	1377,0	1882,0	—	371,0	207,0	370,0	471,0	100,0–600,0
ЛДГ, МО/л	—	—	550,0	670,0	513,0	197,0	188,0	234,0	350,0	290,0	0,0–248,0
Сечова кислота, мкМоль/л	358,0	—	—	250	—	—	—	—	—	—	155,0–357,0
Тригліцериди, мМоль/л	—	1,7	2,5	3,5	7,9	4,6	2,2	2,0	3,8	1,6	0,5–1,7
Холестерин, мМоль/л	—	2,1	—	2,4	—	—	—	—	—	—	3,6–6,48
Сироваткове залізо, мкМоль/л	—	—	3,7	—	—	—	—	—	10,3	—	6,1–27,0
Фібриноген, г/л	—	2,13	2,0	1,27	2,8	2,3	2,5	—	3,0	—	2,0–4,0
Глюкоза, мкМоль/л	4,2	—	—	—	—	—	—	—	4,6	—	3,3–5,8
Кальцій, мМоль/л	—	—	2,18	—	—	—	—	—	2,56	2,42	2,0–2,6
Калій, мМоль/л	—	—	4,4	—	4,8	4,4	5,0	4,4	4,4	—	3,4–5,0
Натрій, мМоль/л	—	124,0	131,0	2,21	132	136,0	134,0	137,0	137,0	—	130,0–156,0
Феритин, нг/мл	—	—	540,0	788,0	—	—	—	—	50,0	—	13,0–150,0
Прокальцитонін (нг/мл)	—	—	—	0,10 ⁵	—	—	—	—	0,0	—	—
ANA, IFT-метод, титр	—	—	—	—	—	—	—	—	<1:100	—	<1:100
EBV, ПЛР кількість вірусних копій, Lg/10 ⁵	—	—	4,7	—	—	—	—	—	2,21	—	—
ДНК копій	—	—	5,06x10 ⁴	—	—	—	—	—	1,64x10 ²	—	—

(рис. 7 а, б), двоядерні клітини, які схожі на клітини Ріда–Штемберга (рис. 8 а, б), макрофаги (рис. 9), півмісячні гістіоцити (рис. 10 а, б).

У цитологічних препаратах КМ при зниженій кількості клітинних елементів виявлено атипові клітини переважно великого розміру з інтенсивно-базальною вакуолізованою цитоплазмою та великим поліморфним ядром (7,2%). Гранулоцитарний паросток збережений, еритроїдний – розширений, з ознаками диспоезу. Мегакаріоцитарний паросток дещо звужений. Відносна кількість бластних клітин – 2,0%.

Гістологічне дослідження: у ЛВ виявилось значне порушення будови, лімфоїдні фолікули відсутні, вся площа зайнята паракортикальною зоною, представленою малими лімфоцитами, великою кількістю макрофагів, скупченням клітин типу імунобластів. Також зустрічалися клітини, які дуже схожі на клітини Годжкіна, але типових клітин Рід–Штернберга не виявлено. Виявляються великі поля некрозу, які зливаються між собою. У некротичних масах виявляються каріоректичні базофільні маси. Навколо вогнищ некрозу відсутній чіткий вал з макрофагів (рис. 11–13).

Для верифікації діагнозу проведено ІГХД у двох гістологічних лабораторіях. ІГХД

№1 CD20cy (Clone L26) вогнищева позитивна реакція в частині клітин збереженої клітинної популяції. CD 30 Ab-1 (Clone Ber-H2) – позитивна реакція в клітинах типу імунобластів; CD3 (CloneSP7) – позитивна реакція в малих лімфоцитах. CD4 (Clone4B12) – позитивна реакція в незначній кількості малих лімфоцитів; CD8 (cloneSP16) – позитивна реакція в переважній частині малих лімфоцитів; CD68 (Clone Ab-4) – позитивна реакція в гістіоцитах; Myeloperoxidase (MPO) Ab-1 – позитивна реакція в гістіоцитах; Kappa light chain ab-2(Rabbit polyclonal. Thermo scientific) – позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах; Lambda light chain ab-2 (Rabbit polyclonal. Thermo scientific) – позитивна реакція в поодиноких плазматичних клітинах.

ІГХД №2 (рис. 14–18): CD3 (ДАКО, поліклональні) – негативна реакція в імунобластоподібних клітинах, позитивна реакція в малих лімфоцитах; CD20 (ДАКО, клон L26) – позитивна реакція в клітинах; CD30 (ДАКО, клон Ber-H2) – гетерогенна позитивна реакція в клітинах пухлини, переважно в клітинах з імунобластною морфологією; В-клітинспецифічний активаційний протеїн (BSAP, PAX-5) (ДАКО, клон DAK-Pax5) – сильна позитивна реакція в клітинах пухлини; CD15 (ДАКО,



Рис. 1. Комп'ютерна томографія: збільшені клубові та пахові ЛВ, паховий вузол зліва з центральним некрозом.



Рис. 2. Комп'ютерна томографія: вогнищеве ураження селезінки

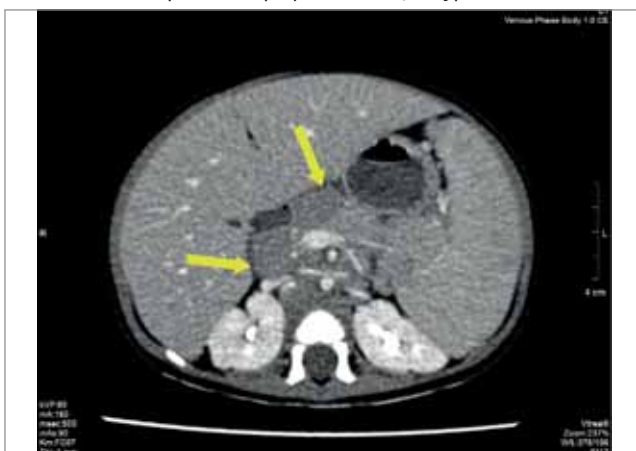


Рис. 3. Комп'ютерна томографія: очеревинна, заочеревинна лімфаденопатія



Рис. 4. Комп'ютерна томографія: збільшені пахові ЛВ, лівий з некрозом

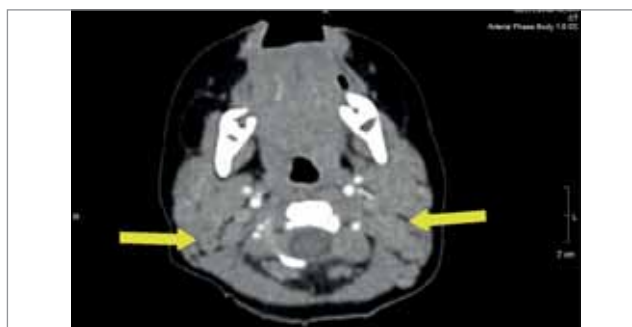


Рис. 5. Комп'ютерна томографія: шийна лімфаденопатія



Рис. 6. Комп'ютерна томографія: гепатоспленомегалія, вогнищеве ураження селезінки, парааортальна лімфаденопатія

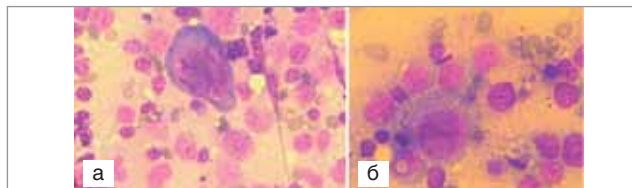


Рис. 7. У цитологічному препараті відбитків пахового ЛВ на фоні лімфоцитів зустрічаються клітини з інтенсивно забарвленою базофільною цитоплазмою із перинуклеарною реакцією, схожі на клітини Годжкіна

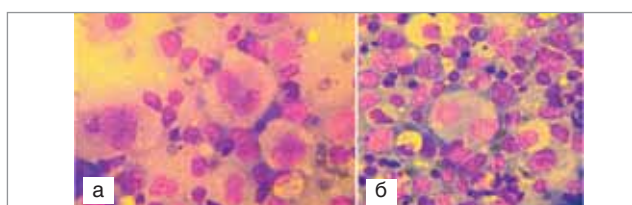


Рис. 8. У препараті відбитків ЛВ зустрічаються двоядерні клітини, схожі на клітини Ріда—Штемберга

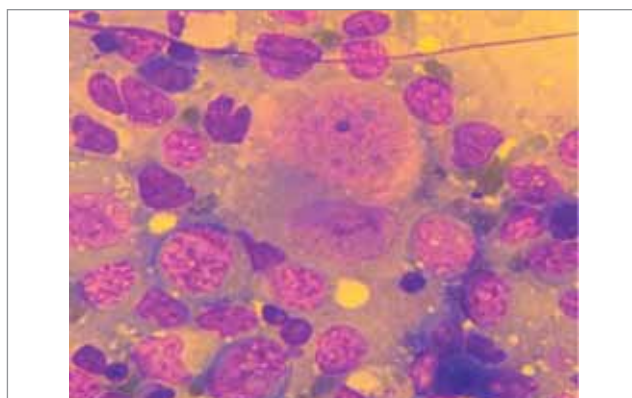


Рис. 9. У препараті відбитків ЛВ лімфоцити та макрофаги

клон Carc-3) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в нейтрофілах, вогнищах некрозу; p53 (ДАКО, клон DO-7) — гетерогенна реакція в клітинах з морфологією імунобластів — «дикий тип забарвлення»; CD163 (Cell Marque, клон MRQ-26) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція у великій кількості клітин між пухлинними клітинами; CD68 (ДАКО, клон KP1) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція у великій кількості клітин між пухлинними клітинами; bcl-2 (ДАКО, клон 124) — гетерогенна експресія в клітинах пухлини від негативної до сильної позитивної; більшість великих клітин позитивні; c-мус (Cell Marque, клон EP121) — позитивна реакція приблизно в 20% клітин пухлини — статус негативний; CD44 (Cell Marque, клон MRQ-13) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD43 (ДАКО, клон DF-T1) — позитивна реакція в клітинах пухлини та в малих лімфоцитах; CD38 (Cell Marque, клон SP149) — негативна реакція; CD10 (ДАКО, клон 56C6) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в нейтрофілах, вогнищах некрозу; термінальна дезоксинуклеотиділтрансфераза (tdt) (ДАКО, клон EP266) — негативна реакція; CD20 (ДАКО, клон L26) — позитивна реакція в збільшеній кількості клітин, які розташовуються дрібними вогнищами навколо судин та поодинокі в інтерстиціумі; MUM1 (ДАКО, клон MUM1p) — позитивна реакція в клітинах пухлини; CD246 (ALK-протеїн) (ДАКО, клон ALK1) — негативна реакція; bcl-6 (Diagnostic Biosystems, клон LN22) — негативна реакція в клітинах пухлини, позитивна реакція в поодиноких малих лімфоцитах; Ki-67 (ДАКО, клон MIB-1) — позитивна реакція приблизно в 60% клітин пухлини, більшість великих клітин — позитивні.

Молекулярні дослідження: дослідження експресії РНК вірусних білків EBER-1 і EBER-2 вірусу Епштейн—Барр (набір реактивів: ZytoVision ZytoFast® EBV-CISH System) (рис. 19). При молекулярному дослідженні більшість імунобластоподібних клітин, особливо великі атипові, позитивні на вірусні білки EBER вірусу Епштейн—Барр. Дані імуногістохімічного і молекулярного дослідження відповідають некротизуючому лімфаденіту. Наявність експресії білків EBV підтвердила етіологічний чинник EBV-інфекції.

Враховуючи обтяжений інфекційний анамнез та лабораторні ознаки ГФЛГ, виключено

спадковий ГФЛГ молекулярно-генетичним дослідженням у американській молекулярно-генетичній лабораторії «Invitae» з виконанням діагностичного тесту з оцінкою 21-го гена, властивого цій патології (ген / транскрипт: ADA / NM_000022.2; AP3B1 / NM_003664.4; BLOC1S6 / NM_012388.3; BTK / NM_000061.2; CD27 / NM_001242.4; IL2RA / NM_000417.2 IL2RG / NM_000206.2; ITK / NM_005546.3; LYST / NM_000081.3; MAGT1 / NM_032121.5; MVK / NM_000431.3; PNP / NM_000270.3; PRF1 / NM_001083116.1; RAB27A / NM_004580.4; SH2D1A / NM_002351.4; SLC7A7 / NM_001126106.2; STX11 / NM_003764.3; STXBP2 / NM_006949.3; UNC13D / NM_199242.2; WAS / NM_000377.2; XIAP / NM_001167.3).

Дівчинка отримувала антибактеріальну (цефтріаксон, амікацин, цiproфлосацин, меропенем) та антимикотичну (дифлюкан) терапію, трансфузії тромбоконцентрату №2 та еритромаси №1. Терапія преднізолоном у дозі 2 мг/кг тривала 28 днів, з подальшою поступовою відміною медикаменту.

Динаміка стану на тлі терапії КС: тривало високофебрильно гарячувала, лише на 14-й день було одноразове підвищення температури до фебрильних цифр, з 16-ї доби температура тіла нормалізувалася, периферична лімфаденопатія регресувала, зменшилися в розмірах печінка та селезінка (печінка +2,5 см та селезінка+ 2 см з-під краю реберної дуги), відновився апетит, активність, тонус м'язів покращився. ЗАК: Ер — $5,17 \times 10^{12}/\text{l}$, Гб — $12,7 \text{ g/dl}$, Ле — $6,6 \times 10^9/\text{l}$, Тр — $79 \times 10^9/\text{l}$, ШОЕ — 48 mm/h . Через місяць регресія ЛПС: нормалізація розмірів селезінки, залишкова перипортальна лімфаденопатія (до 13 мм), відзначено нормалізацію показників гемограми та БАК (табл. 2). Враховуючи дані наукових досліджень щодо зв'язку ХКФ та СЧВ [12,35,41,44], лабораторно виключено СЧВ (ANA IFT-методом — негативні). Дитина перебуває під постійним спостереженням педіатра та гематолога.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Обговорення

ХКФ є відносно рідкісною патологією, що характеризується підгострим некротизуючим

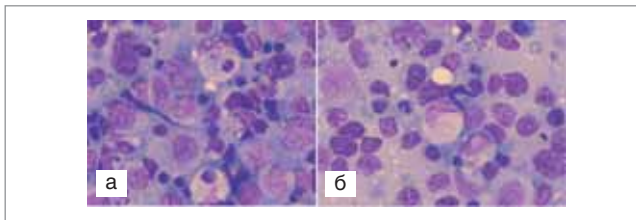


Рис. 10. У препараті відбитків ЛВ лімфоцити, гістіоцити із ядром у вигляді півмісяця, зустрічаються поодинокі макрофаги

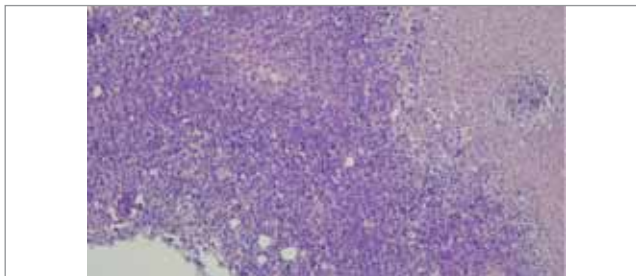


Рис. 11. Лімфовузол з великою ділянкою некрозу з чіткими межами, але без формування капсули або валу з макрофагів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x 100

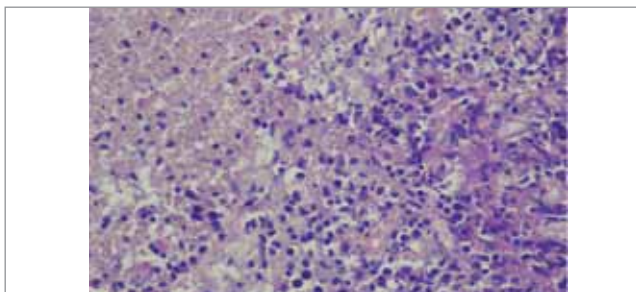


Рис. 12. Межа ділянки некрозу. Наявність ознак каріорексису, відсутність валу з макрофагів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x 400

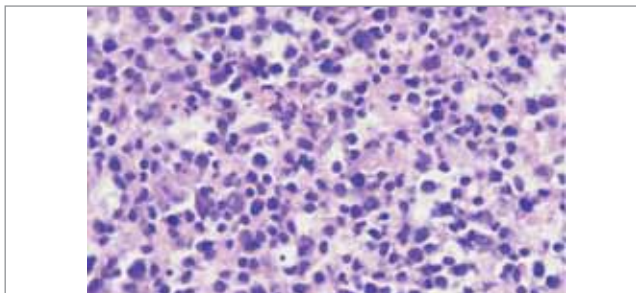


Рис. 13. Лімфоїдна тканина складається з малих лімфоцитів, імунобластів, макрофагів з напівмісячними ядрами, плазмочи-тоїдних клітин. В інфільтраті відсутні нейтрофіли. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x 600

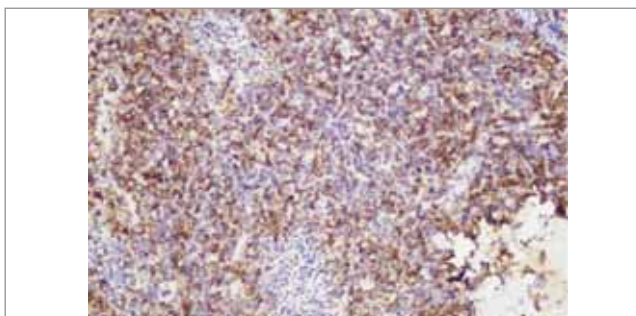


Рис. 14. В інфільтраті наявна помірна кількість Т-лімфоцитів малого і середнього розміру. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD3, x 200

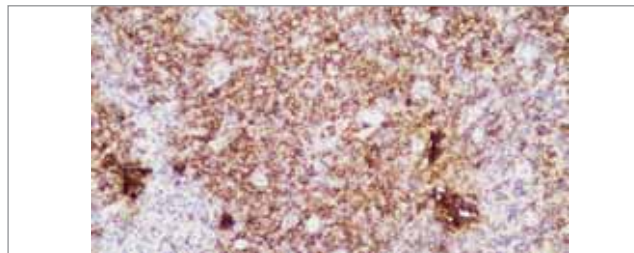


Рис. 15. В інфільтраті наявна помірна кількість В-лімфоцитів мало-го, середнього розміру, поодинокі імунобласти великого розміру. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD20, x 200

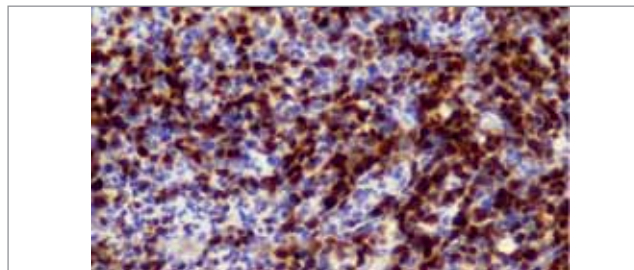


Рис. 16. В інфільтраті наявна помірна кількість В-лімфоцитів мало-го, середнього розміру, поодинокі імунобласти великого розміру. Усі В-лімфоцити сильно експресують PAX-5. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до PAX-5, 400

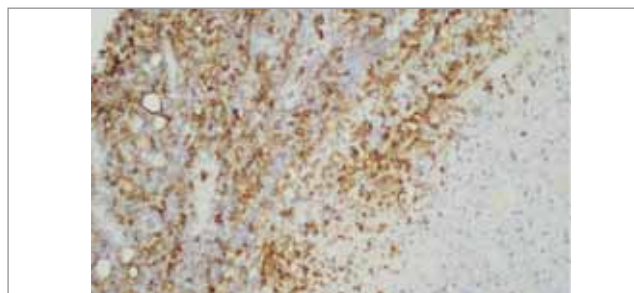


Рис. 17. В інфільтраті наявна велика кількість макрофагів. Імуногі-стохімічне забарвлення з антитілами до CD163, 200

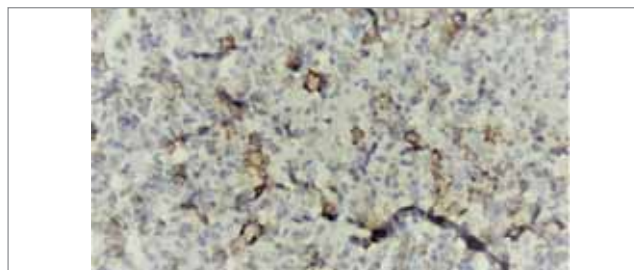


Рис. 18. В інфільтраті наявна помірна кількість імунобластів, пози-тивних до CD30. Імуногістохімічне забарвлення з антитілами до CD30, 400



Рис. 19. Експресія в деяких імунобластах мРНК білків EBEB-1 і EBEB-2 вірусу Епштейн—Барр. Хромогенна гібридизація *in situ* (CISH) на мРНК вірусних білків EBEB-1 і EBEB-2 вірусу Епштейн—Барр

регіонарним лімфаденітом. Найпоширенішим клінічним проявом хвороби є шийна лімфаденопатія, що супроводжується гіпертермією, міалгією, нейтропенією та висипом у третині випадків [1,7,12,17,21,31,41]. Захворювання зустрічається по всьому світу за різними етнічними ознаками, частіше в країнах Азії [7,17,37,38,48,49,54]. За більшістю повідомлень, жінки страждають удвічі частіше, ніж чоловіки [22,41,48]. Окремі вчені виявляли суттєву перевагу ХКФ у жінок у співвідношенні 4:1 [13,35]. Деякі дослідження з азіатських країн звітують про однакову частоту патології, незалежно від статі (1:1) [29,32]. ХКФ може виникати в будь-якій віковій групі, вражає широкий віковий діапазон від 10 місяців до 75 років, із середнім віком пацієнтів до 30 років [21]. У пацієнтів найчастіше виявляється задньошийна лімфаденопатія (60–90% випадків), часто із супутнім ураженням пахвових [2,6,12,16] та/або надключичних ЛВ; рідше спостерігається генералізоване збільшення ЛВ (у 1–22% випадків) [38]. Лімфаденопатія, зазвичай, асоціюється із гіпертермією (35–77% випадків). У пацієнтів з ХКФ спостерігають втрату ваги, нудоту та блювання, діарею, слабкість, цефалгію, артралгію, нічну пітливість, симптоми ураження верхніх дихальних шляхів та біль у горлі [37]. Неврологічні прояви зустрічаються рідко, але у деяких осіб можуть розвиватися асептичний менінгіт, гостра мозочкова атаксія, енцефаліт. В.Е. Khishfe та співавт. (2014) повідомляють, що хворих на ХКФ з асептичним менінгітом турбує головний біль, але вони не мають характерних менінгеальних симптомів: ригідності потиличних м'язів або позитивних симптомів Керніга [24]. Можливе залучення екстранодальних ділянок [9]. У деяких пацієнтів можуть уражатись наступні екстранодальні ділянки: КМ, міокард, судинна оболонка очного яблука, щитоподібна і привушні залози, суглоби: як прояв – симетричний поліартрит, ентезит і дактиліт пальців ніг [42]. Гепатомегалія та спленомегалія трапляються рідко (менше ніж у 5% випадків) [27]. Із екстранодальних проявів найчастіше зустрічається ураження шкіри (у 5–30% пацієнтів) [7,28,46]. Здебільшого вражається шкіра обличчя та верхня частина тіла і проявляється поліморфними висипами: нодулярними, еритематозними папулами, мультиформною еритемою та еритематозними макулопапульозними [3,7,27,37,44,51,52]. У нашої пацієнтки окрім ЛПС зафіксовані: тривала гіпертермія, анорек-

сія з втратою ваги, виразна пітливість, особливо вночі, ентеропатія, на шкірі обличчя, тулуба та верхніх кінцівках спочатку висип плямистий, місцями зливного характеру, без ознак свербіння, згодом – макуло-папульозний.

Лабораторно у частини осіб, хворих на ХКФ, спостерігаються легка анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфоцитоз, тромбоцитопенія та підвищені значення ШОЕ та С-реактивного протеїну [40]. Лейкопенія реєструється у 25,5–58,3% [32] (особливо гранулоцитопенія – у 20–58% випадках) [30]. У 2–5% осіб можливий лейкоцитоз, у третини пацієнтів повідомляється про наявність у периферичній крові атипичних лімфоцитів (мононуклеарів) [4,5,10,12,15,19,45]. Частина вчених вважає, що тромбоцитопенія при ХКФ є рідкістю [12,54]. Серед інших лабораторних порушень у частини пацієнтів виявляють підвищення сироваткової лактатдегідрогенази (ЛДГ) та амінотрансфераз [12]. Хоча деякі автори повідомляють, що підвищення печінкових ферментів зустрічається нечасто [16]. У нашої хворої зі згаданих змін у аналізах виявлялися трипаросткова цитопенія, включно з нейтропенією, атипичні мононуклеари, гіпертрансфераземія та підвищене значення ЛДГ.

На думку Н.У. Lee (2010), поєднання ХКФ та ГФЛГ у дітей спостерігається рідко [31]. ГФЛГ є доброякісною проліферацією гемофагоцитарних клітин моноцитомакрофагогістіоцитарної лінії, яка призводить до неконтрольованого фагоцитозу нормальних кровотворних клітин, що може бути спровоковано різноманітними агентами (бактеріями, вірусами тощо). Встановлення діагнозу ГФЛГ вимагає дотримання п'ятих із восьми клінічних та лабораторних критеріїв, які включають: гарячку, спленомегалію, цитопенію щонайменше двох клітинних ліній, гіпертригліцеридемію або гіпофібриногенемію, підвищення рівня феритину (≥ 500 нг/мл), рецепторів інтерлейкіну-2 (IL-2) ($sCD25 \geq 2400$ ОД/мл), зниження або відсутність активності НК-клітин у сироватці крові та наявність гемофагоцитів у КМ, спинномозковій рідині чи ЛВ [11,14,23,26,31,33,36,50]. У наведеному випадку лабораторні дані та результати біопсії ЛВ сумісні з діагнозом ХКФ та також виявлені: лейкопенія з нейтропенією, тромбоцитопенія, анемія, гемофагоцитоз у КМ, гіпертригліцеридемія, підвищення феритину та спленомегалія, що відповідали критеріям ХЛГ. Ми не визначали рівень рецепторів IL-2 та актив-

ність НК-клітин у сироватці крові. За допомогою ПЛР у крові та за наявності експресії білків EBV на гістологічних препаратах ЛВ нами встановлено етіологічний чинник ХКФ та ГФЛГ – EBV (рис. 19). Хвороба мала доброякісний перебіг із регресією ЛПС при застосуванні КС. Наш випадок свідчить, що первинна інфекція EBV з ХКФ може перейти до ГФЛГ, і прогноз при цьому не є поганим.

ХКФ може клінічно та гістологічно імітувати хворобу Годжкіна або іншу високозлоякісну лімфому. Диференційний діагноз ХКФ включає також інфекційний лімфаденіт різної етіології, аутоімунну лімфаденопатію, системний червоний вовчак (СКВ) [12]. При перегляді цитоморфологічних препаратів відбитків ЛВ до отримання результатів гістологічного та ІГХД досліджень нами припускалася ймовірність лімфоми Годжкіна або великоклітинної лімфоми. З метою визначення поширеності хвороби нами застосовувалися різні методи візуалізації – РТГ ОГК, УЗД та КТ [30,41]. КТ імітувала лімфому. У дитини виявлено поширений ЛПС по обидва боки діафрагми: збільшення шийних, очеревинних, заочеревинних, параортальних, клубових, пахових ЛВ, гепатоспленомегалію, у частині ЛВ та в паренхімі селезінки виявлялися вогнища некрозу. Розміри ЛВ були різними, але не перевищували 3,0 см у найбільшому розмірі, більшість вузлів була в діапазоні від 1,0 до 2,0 см (рис. 1–6), а також цитологічне і гістологічне дослідження ЛВ, КМ виявило характерні при ХКФ цитологічні прояви, включно із наявністю серповидних гістіоцитів, плазмоцитів (рис. 10 а, б) [44].

ХКФ також описана у поєднанні з низкою системних захворювань, найчастіше аутоімунних станів, таких як СКВ, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, хвороба Стілла тощо [38,44]. У дослідженні Dumas та співавт. (2014), яке включало 91 пацієнта із КФД, 11(12%) осіб мали в анамнезі СКВ [13]. М. Імамура та співавт. [18] припускали, що ХКФ може являти собою обмежене, СЧВ-подібне аутоімунне порушення, спровоковане вірусами та іншими інфекційними агентами. На відміну від хворих на СКВ, в осіб із ХКФ серологічні тести (такі як ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла та антитіла до дволанцюгових ДНК) є стабільно негативними [8,17,37]. Слід зазначити, що у нашому клінічному випадку ANA-антитіла були негативними. Незважаючи на негативну серологію при ХКФ, існує певний ступінь клінічного та морфологічного пере-

криття між ХКФ та СЧВ, що потребує особливої уваги.

Оскільки специфічних лабораторних тестів на ХКФ немає, діагноз встановлюється виключно за допомогою біопсії ЛВ. Це захворювання гістопатологічно має три фази розвитку: проліферативну, некротизуючу та ксантоматозну із специфічними імуногістохімічними особливостями [7,44]. У даному клінічному випадку у гістологічних препаратах ЛВ виявлялись значна кількість макрофагів, ознаки виразного каріорексису та значні некрози без наявності нейтрофільних гранулоцитів. За результатами ІГХД клітини з морфологією імунобластів виявилися позитивними до CD20, PAX-5, між клітинами пухлини виявлялася велика кількість Т-лімфоцитів (CD3+) та макрофагів (CD163, CD68). Ці клітини були гетерогенно позитивними до CD30, bcl-2, негативними до CD15, CD10, tdt, CD38, CD246, bcl-6, c-тус. У клітинах пухлини виявлена експресія CD44, MUM1 та CD43. Описані нами патоморфологічні зміни (рис. 11–13) та результати ІГХД (рис. 14–18) відповідають змінам при ХКФ, описаним у світових дослідженнях [29,37,46].

Лікування ХКФ спрямоване на полегшення больового та гіпертермічного синдромів із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Призначення КС (преднізолон) рекомендується при важкій екстранодальній або генералізованій ХКФ, при неврологічному ураженні (асептичний менінгіт, мозкова атаксія), ураженні печінки, підвищенні рівня ЛДГ та при синдромі СЧВ (за наявності позитивних титрів антиядерних антитіл (ANA)) [4,43]. J.S. Chen та його колеги (2000) рекомендували розширити показання до застосування КС у менш важких випадках перебігу хвороби [11]. Вони вводили преднізолон пацієнтам із гарячкою, що тривала понад два тижні, незважаючи на терапію НПЗП, при рецидивному перебігу захворювання та пацієнтам, які бажали швидшого повернення до роботи. У випадках стероїдорезистентної та рецидивної ХКФ описують успішне застосування гідроксихлорохіну та внутрішньовенного імуноглобуліну [4].

ХКФ майже завжди має доброякісний перебіг та сприятливий прогноз, а також низький показник рецидиву (від 3% до 4%) [7,18,38]. Летальні випадки – рідкість. В осіб, у яких ХКФ розвинулася після трансплантації органів або трансформувалась у СЧВ, значно збіль-

шується ризик смерті [47]. Зазвичай, збільшення ЛВ регресує впродовж одного місяця після початку захворювання, хоча збільшені вузли можуть триматися довше. Застосування преднізолону у нашої пацієнтки було абсолютно виправдане клініко-лабораторною презентацією хвороби (тривала гіпертермія, симптомокомплекс ГФЛГ, генералізований ЛПС, екстранодальне ураження та виразні ознаки інтоксикації, неврологічні зміни — м'язова гіпотонія та інше). Через місяць з часу застосування КС ми спостерігали регресію ЛПС, при утриманні парапанкреатичних ЛВ, нормалізацію лабораторних тестів.

Висновки

Хвороба Кікучі–Фуджимото має значні діагностичні проблеми для клініцистів та патологів. З клінічної точки зору лікарі мають бути обізнаними з цим захворюванням, щоб уникнути неправильної діагностики, зокрема лімфоми, що може призвести до зайвої та агресивної терапії. Ексцизійна біопсія ЛВ є оптимальним методом для діагностики ХКФ, із гістологічним й ІГХД. Дана хвороба має доброякісний перебіг.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ade AS, Soares JM, de Sa Santos MH, Martins MP, Salles JM. (2010). Kikuchi-Fujimoto disease: three case reports. Sao Paulo Med J. 128(4): 232–235.
- Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, Basnet RB, Shrestha PK, Shrestha HG. (2003). Kikuchi–Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. Arch Pathol Lab Med. 127: 1345–1348.
- Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. (2008). Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. J Am Acad Dermatol. 59(1): 130–136.
- Bagri PK, Beniwal S, Jaxhar SL, Kapoor A. (2014). Kikuchi–Fujimoto disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Cancer Investig J. 3: 254–256.
- Bakhshi GD, Shenoy SS, Jadhav KV, Tayade MB, Pawar DS, Tejaswini D, Singh AK. (2014). Kikuchi's disease: a case report. IJMAS. 3(1): 10–15.
- Baskota DK. (2006). Kikuchi–Fujimoto disease: a rare cause of cervical lymphadenopathy. Nepal Med Coll J. 8(1): 63–64.
- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. (2004). Enigmatic Kikuchi–Fujimoto disease: a comprehensive review. Am J Clin Pathol. 122: 141–152.
- Bosch X, Guilabert A. Kikuchi–Fujimoto disease. (2006). Orphanet J Rare Dis. 1:18.
- Dalugama C, Gawarammana IB. (2017). Fever with lymphadenopathy — Kikuchi Fujimoto disease, a great masquerader: a case report J Med Case Rep. 11: 349.
- Chatterjee SS, Sengupta K, Mukhopadhyay P, Bandyopadhyay D, Chaudhury SR. (2014). A case of Kikuchi–Fujimoto disease. JACM. 15(3–4): 224–226.
- Chen JS, Chang KC, Cheng CN. (2000). Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. Haematologica. 85: 998–1000.
- Cheng CY, Sheng WH, Lo YC, Chung CS, Chen YC, Chang SC. (2010). Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. J Microbiol Immunol Infect. 43(5): 366–371.
- Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L et al. (2014). Kikuchi–Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 93: 372–382.
- Fahmi YK, Morad NA, Fawzy Z. (2007). Kikuchi's disease associated with hemophagocytosis. Chang Gung Med J. 30: 370–373.
- Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, Simone CD. (2003). Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: case report and literature review. Am J Hematol. 74: 60–63.
- Graham LE. (2002). Kikuchi–Fujimoto disease and peripheral arthritis: a first! Ann Rheum Dis. 61(5): 475.
- Hutchinson CB, Wang E. (2010). Kikuchi–Fujimoto disease. Arch Pathol Lab Med. 134 (2): 289–293.
- Imamura M, Ueno H, Matsuura A, et al. (1982). An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. Am J Pathol. 107(3): 292–299.
- Ingle SB, Hinge CR, Chopra S. (2012). A rare case of Kikuchi's disease — case report. Indian J Med Case Rep. 1(1): 1–3.
- Jamal AB. (2012). Kikuchi–Fujimoto disease. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 5: 63–66.
- Kang HM, Kim JY, Choi EH, Lee HJ, Yun KW, Lee H. (2016). Clinical Characteristics of Severe Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi–Fujimoto Disease) in Children. J Pediatr. 171: 208–212.e1.
- Kaur S, Mahajan R, Jain NP, Sood N, Chhabra S. (2014). Kikuchi's Disease — A Rare Cause of Lymphadenopathy and Fever. J Assoc Physicians India. 62(1): 54–57.
- Kelly J, Kelleher K, Khan MK. (2000). A case of haemophagocytic syndrome and Kikuchi–Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female. Int J Clin Pract. 54: 547–549.
- Khishfe BF, Krass LM, Nordquist EK. (2014). Kikuchi disease presenting with aseptic meningitis. Am J Emerg Med. 32(10): 1298.e1-e2.
- Kikuchi M. (1972). Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi. 35: 379–380.
- Kim YM, Lee YJ, Nam SO. (2003). Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. J Korean Med Sci. 18: 592–594.
- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E et al. (2007). Kikuchi–Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. Clin Rheumatol. 26(1): 50–54.
- Kuo TT. (1990). Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Am J Surg Pathol. 14(9): 872–876.
- Kuo TT. (1995). Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. Am J Surg Pathol. 19(7): 798–809.
- Kwon SY, Kim TK, Kim YS, Lee KY, Lee NJ et al. (2004). CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. AJNR Am J Neuroradiol. 25: 1099–1102.
- Lee HY, Huang YC, Lin TY, Huang JL, Yang CP, Hsueh T, Wu CT, Hsia SH. (2010). Primary Epstein–Barr virus infection associated with Kikuchi's

- disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 43(3): 253—257.
32. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. (2003). Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 128(5): 650—653.
 33. Mahadeva U, Allport T, Bain B. (2000). Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol.* 53: 636—638.
 34. Martins SS, Buscatti IM, Freire PS, Cavalcante EG, Sallum AM, Campos LM, Silva CA. (2014). Kikuchi—Fujimoto disease prior to childhood-systemic lupus erythematosus diagnosis. *Rev Bras Reumatol.* 54(5): 400—403.
 35. Masab M, Farooq H. (2017). Kikuchi Disease. *Clin Rheumatol.* 27(8): 1073—1075.
 36. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. (2003). Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 36: 306—312.
 37. Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. (2016). Kikuchi—Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica.* 108(3): 120—129.
 38. Perry AM, Choi SM. (2018). Kikuchi—Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med.* 142(11): 1341—1346.
 39. Ramanan AV, Wynn RF, Kelsey A. (2003). Systemic juvenile idiopathic arthritis, Kikuchi's disease and haemophagocytic lymphohistiocytosis—is there a link? Case report and literature review. *Rheumatology.* 42: 596—598.
 40. Ruaro B, Sulli A, Alessandri E, Fraternali—Orcioni G, Cutolo M. (2014). Kikuchi—Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: difficult case report and literature review. *Lupus.* 23(9): 939—944.
 41. Shim EJ, Lee KM, Kim EJ, Kim HG, Jang JH. (2017). CT pattern analysis of necrotizing and nonnecrotizing lymph nodes in Kikuchi disease. *PLoS One.* 12(7): e0181169.
 42. Singh YP, Agarwal V, Krishnani N, Misra R. (2008). Enthesitis—related arthritis in Kikuchi—Fujimoto disease. *Mod Rheumatol.* 18(5): 492—495.
 43. Sopena B, Rivera A, Chamorro A et al. (2017). Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 47(1): 46—52.
 44. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. (1999). The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (necrotizing lymphadenitis): a report of five cases. *Am J Surg Pathol.* 23(9): 1040—1047.
 45. Sudhakar MK, Sathyamurthy P, Indhumathi E, Rajendran A, Vivek B. (2011). Kikuchi's disease: a case report from South India. *IJCRI.* 2(2): 15—18.
 46. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, et al. (1992). Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 62 (4): 263—269.
 47. Tsai MK, Huang HF, Hu RH et al. (1998). Fatal Kikuchi—Fujimoto disease in transplant recipients: a case report. *Transplant Proc.* 30(7): 3137—3138.
 48. Tyczynska A, Giza A, Kalicka A, Pikiel P, Kowalski J, Lesniewski—Kmak K et al. (2014). Kikuchi—Fujimoto disease: report of two new Polish cases and review of the current literature. *Acta Haematol Pol.* 45: 101—106.
 49. Viallard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL. (2007). Subacute necrotizing lymphadenitis or Kikuchi—Fujimoto disease. *Presse Med.* 36(11:2): 1683—1693.
 50. Wano Y, Ebata K, Masaki Y. (2000). Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi—Fujimoto's disease) accompanied by hemo-phagocytosis and salivary gland swelling in a patient with systemic lupus erythematosus. *Japan J Clin Hematol.* 41: 54—60.
 51. Yasukawa K, Matsumura T, Sato—Matsumura KC et al. (2001). Kikuchi's disease and the skin: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 144(4): 885—889.
 52. Yen HR, Lin PY, Chuang WY, Chang ML, Chiu CH. (2004). Skin manifestations of Kikuchi—Fujimoto disease: case report and review. *Eur J Pediatr.* 163(4—5): 210—213.
 53. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T. (1997). Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol.* 96: 868—871.
 54. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. (2009). Childhood Kikuchi—Fujimoto disease. *Indian J Pediatr.* 76(9): 959—962.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії та відділення консультативної поліклініки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; клініка гематології «Doctor Smart». Адреса: м. Львів, вул. Чупринки, 56; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>; Scopus Author ID: 23027201900

Стегніцька Мар'яна Василівна — лікар-педіатр, дієтолог відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Дитячий центр здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9393-1207>

Петрончак Орест Атанасович — лікар-патологоанатом КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 52; ТОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77, корпус 38. <https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>

Селезньов Олександрович — к.мед.н., доц., лікар-патологоанатом патоморфологічної лабораторії «CSD Health Care».

Адреса: м. Київ, вул. Васильківська, 45. <https://orcid.org/0000-0002-9950-9418>

Мих Ала Миколаївна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Медичний центр Святої Параскеви. Адреса: м. Львів, вул. Заводська, 7. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>

Мелько Ірина Петрівна — лікар-радіолог відділення променевої діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; Центр медичних інновацій «NOVO». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9849>

Скалецька Наталія Михайлівна — к.мед.н., асистент каф. радіології та радіаційної медицини Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>; Researcher ID G-2040-2019; Scopus Author ID: 57200088326

Середич Ліля Петрівна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; гол. лікар, педіатр приватного медичного центру «МініПоліклініка». Адреса: м. Львів, вул. Пасічна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>

Стаття надійшла до редакції 13.08.2019 р., прийнята до друку 24.11.2019 р.