

НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

В лекции представлены основные варианты первичных, генетически детерминированных нейтропений, их клиника, диагностика и лечение.

Ключевые слова: дети; лейкопения; нейтропения.

Kazakova L.M.

Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo

GRANULOCYTOPENIA AT CHILDREN

The lecture presents the basic variants of initial genetically determined granulocytopenia, its clinic diagnostics and treatment.

Key words: children; leucopenia; granuloctopenia.

Нейтропении относятся к частым гематологическим синдромам у детей. Они могут протекать на фоне нормального содержания лейкоцитов в периферической крови, либо на фоне лейкопении.

В норме содержание лейкоцитов у детей раннего возраста варьирует в пределах $10,0-8,79 \times 10^9/\text{л}$, после 3-х лет — $7,19-5,74 \times 10^9/\text{л}$. Лейкопенией принято считать снижение числа лейкоцитов менее $4,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей раннего возраста и менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше 3-х лет. Количество нейтрофильных лейкоцитов (палочкоядерные и сегментоядерные) до 4-5 лет в лейкограмме составляет 28-41 %, в последующие периоды жизни — 55-60 %, что в пересчете на абсолютные цифры составляет 2000-4000 в 1 мкл.

Нейтропения диагностируется при снижении нейтрофильных гранулоцитов до 1000/мкл и ниже у грудных детей и до 1500/мкл и ниже у детей старше 1 года.

Продукция нейтрофильных лейкоцитов, как и всех остальных клеток крови, идет в костном мозге. Морфологически распознаваемым предшественником гранулоцитов служит миелобласт, число которых в миелограмме в норме менее 5 %. Все клетки гранулоцитарного ряда в миелограмме делятся на пролиферирующий пул (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) и созревающий пул (метамиелоциты палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы). Содержание в миелограмме каждой клеточной популяции возрастает по мере созревания и макси-

мально в ней представлены палочкоядерные (16-23 %) и сегментоядерные (17-20 %) нейтрофилы.

Зрелые нейтрофилы находятся в костном мозге от 67 до 102 часов, в среднем 76 часов, и их количество в 20-50 раз больше, чем в периферической крови. Это важный резерв нейтрофильных гранулоцитов, которые выходят на периферию при их потребности, иногда в больших количествах (при бактериальных инфекциях). В периферической крови нейтрофильные лейкоциты находятся от нескольких минут до 6 часов и далее уходят в ткани, где и выполняют свою основную функцию: защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций путем фагоцитоза. После завершения фагоцитоза нейтрофильные лейкоциты погибают и метаболизируются.

В сосудистом русле нейтрофильные гранулоциты делятся на два пула: циркулирующий и маргинальный, в которых содержится одинаковое количество клеток и это контролируется вегетативной нервной системой. При ваготонии (ацетилхолин) увеличивается маргинальный пул нейтрофилов, а при симпатикотонии (адреналин) — циркулирующий. При заборе капиллярной крови на анализ мы исследуем циркулирующий пул нейтрофилов.

Нейтропении могут развиваться в результате снижения их продукции костным мозгом, либо путем разрушения на периферии, либо путем перераспределения в циркуляции за счет роста маргинального пула.

У детей нейтропении делят на наследственные и приобретенные.

Наследственные нейтропении:

Синдром Костманна.

Семейная доброкачественная нейтропения.

Циклическая нейтропения.

Синдром «ленивых лейкоцитов» или миелокахексия.

Корреспонденцию адресовать:

Казакова Любовь Михайловна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГОУ ВПО «Кемеровская государственная
медицинская академия»,
Тел. раб.: 8 (3842) 39-64-35.

Приобретенные:

Иммунные нейтропении.
Доброкачественная лейкопения.

СИНДРОМ КОСТМАННА

Впервые описан в 1956 г. R. Kostmann у 14 детей, родители которых состояли в кровном родстве. Все эти дети умерли до года от бактериальных инфекций. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Позже были описаны спорадические случаи, у некоторых из них выявлена мутация гена, ответственного за синтез эластазы нейтрофилов.

В основе синдрома лежит нарушение созревания нейтрофилов в костном мозге. В миелограмме присутствует только пролиферирующий пул (миелобласты, промиелоциты, миелоциты), зрелые клетки единичные, отмечается увеличение эозинофилов и моноцитов. В периферической крови — нейтропения на фоне выраженной лейкопении. Абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов — 200-300/мкл, моноцитоз, эозинофилия. Клинически с первых месяцев жизни появляются стоматиты, гингивиты, отиты, повторяющиеся пневмонии, сепсис.

В лечении рекомендуется пожизненно использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ):

- Филграстим (нейпоген) в дозе 6-100 мкг/кг в сутки, подкожно. Эффект дозозависимый. Суточная доза подбирается индивидуально, на которой количество нейтрофильных гранулоцитов будет выше 1000/мкл;
- Ленограстим (граноцит) в дозе 1-10 мкг/кг в сутки, максимально 40 мкг/кг в сутки.

При наличии мутации гена, кодирующего синтез эластазы, лечение Г-КСФ не показано. При резистентности к Г-КСФ имеет смысл пойти на пересадку стволовых клеток. При наличии бактериальных инфекций необходимо назначение антибиотиков широкого спектра.

СЕМЕЙНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Впервые описана в 1939 г. H. Huber и в 1941 г. M. Gansslen. Аутосомно-доминантный тип наследования. Характеризуется доброкачественным течением. Бактериальные инфекции протекают в более легкой форме, чем при синдроме Костманна и не сопровождаются летальностью.

В основе заболевания лежит нарушение созревания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге на стадии метамиелоцитов. В периферической крови лейкопения, достигающая иногда $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропения, может быть моноцитоз. С возрастом число нейтрофилов повышается.

В клинике редкие стоматиты, гингивиты, рецидивирующий фурункулез и другие инфекции, требующие антибактериальной терапии. В лечении Г-КСФ эти дети не нуждаются. Исключение составляет появление тяжелых инфекций.

ЦИКЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Впервые описана в 1910 г. M. Leale у ребенка с рецидивирующим фурункулезом. Частота синдрома 1-2 на 100000 населения. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В основе болезни лежит нарушение регуляции гранулоцитопоэза, имеется мутация гена, кодирующего синтез эластазы нейтрофилов.

Клинические проявления сводятся к регулярно повторяющемуся агранулоцитозу с интервалом чаще в 3 недели, но может и через 30-45 дней. Во время агранулоцитоза появляются лихорадка, стоматит, гингивит, ангина, абсцессы в легких, сепсис, увеличиваются лимфатические узлы в подчелюстной и шейной областях. В периферической крови в этот период наблюдаются лейкопения, единичные нейтрофилы, моноцитоз, эозинофилия.

В миелограмме отсутствуют зрелые нейтрофилы, увеличено число моноцитов, эозинофилов.

Количество нейтрофилов начинает снижаться за 1-3 дня до клинических проявлений, агранулоцитоз держится 3-5 дней, после чего идет рост нейтрофильных лейкоцитов.

Лечение: за 2-3 дня до развития агранулоцитоза рекомендуется вводить Г-КСФ до нормализации анализа периферической крови. Кроме того, во время агранулоцитоза необходима антибактериальная терапия и, в очень тяжелых случаях, введение иммуноглобулина внутривенно.

СИНДРОМ «ЛЕНИВЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ» («LAZY-LEUKOCYTE» SYNDROME)

Первое описание синдрома принадлежит Zulzer в 1964 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В основе заболевания — нарушение хемотаксиса нейтрофилов из-за дефекта клеточной мембраны (патология белка). Кроме того, в костном мозге повышается апоптоз клеток. В миелограмме наблюдается гиперклеточность всех элементов, в том числе зрелых гранулоцитов, но они не выходят в периферическую кровь из-за угнетения хемотаксиса. В связи с этим на периферии выявляют лейкопению и нейтропению в сочетании с моноцитозом и эозинофилией.

В клинике наблюдаются частые инфекции верхних дыхательных путей, стоматиты, гингивиты, пневмонии уже на первом году жизни. На фоне бактериальных инфекций появляется нейтрофильный лейкоцитоз, который через 2-3 дня сменяется лейкопенией. Активная терапия проводится в период бактериаль-

Сведения об авторах:

Казакова Любовь Михайловна, доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

ных инфекций антибиотиками широкого спектра. В тяжелых случаях используют Г-КСФ.

ПРИБРОБЕТЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Среди приобретенных нейтропений преобладают **иммунные формы**, особенно у детей первых 2-х лет жизни. Выделяют транссиммунные, аллоиммунные и аутоиммунные формы.

Первые две формы наблюдаются у новорожденных.

Транссиммунные нейтропении развиваются в тех случаях, когда беременная страдает аутоиммунной нейтропенией. Антитела к нейтрофилам относятся к классу IgG. Они проходят через плаценту и оседают на нейтрофилах плода, приводя их к гибели.

При **аллоиммунных вариантах** антигены нейтрофильных лейкоцитов матери и плода не совпадают. При попадании лейкоцитов плода в материнский кровоток вырабатываются антитела к ним, которые переходят к плоду, вызывая нейтропению. Частота аллоиммунных нейтропений у новорожденных — 2 на 1000 живорожденных. В лечении они не нуждаются.

Выздоровление при этих двух вариантах наступает через 3-4 месяца.

Аутоиммунные формы могут провоцироваться вирусными инфекциями, приемом медикаментов (сульфаниламиды, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты др.), реже — вакцинацией.

По течению они делятся на острые (до 4-х месяцев) и хронические (нейтропения держится более 4-х месяцев).

Острый агранулоцитоз чаще развивается у детей старшего возраста, сопровождается лихорадкой, некротической ангиной, стоматитом, гингивитом, пневмонией, сепсисом. Миелограмма при этом соответствует норме, а в периферической крови выражена нейтропения (менее 500 клеток в 1 мкл), при этом общее число лейкоцитов может быть в норме за счет лимфоцитов, отмечается плазматизация последних.

Хронические нейтропении чаще бывают легкими и не требуют лечения. При среднетяжелых и тяжелых нейтропениях (число нейтрофилов от 1500 до 500 клеток в 1 мкл) возникают бактериальные инфекции, свойственные дефициту нейтрофильных гранулоцитов.

Диагностика иммунных форм нейтропений базируется на выявлении антител к нейтрофилам.

Лечение: при острых агранулоцитозах назначают антибиотики широкого спектра действия, иммуноглобулины внутривенно в курсовой дозе 1,5-2 г/кг. При хронических среднетяжелых и тяжелых формах назначается преднизолон в дозе 2-5 мг/кг в сутки и Г-КСФ. При бактериальных инфекциях необходимо назначение антибиотиков и иммуноглобулинов.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ЛЕЙКОПЕНИЯ (LEUCOPENIA INNOCENS)

Эта форма лейкопении относится к перераспределительным лейкопениям в связи с увеличением мар-

гинального пула лейкоцитов за счет циркулирующего. Чаще встречается у лиц на фоне преобладания влияния парасимпатической иннервации, в пользу чего свидетельствуют тенденция к брадикардии, артериальная гипотония, стойкий красный дермографизм. Нередко она диагностируется у спортсменов. В целом доброкачественная лейкопения регистрируется у 20-120 человек на 1000. Она не сопровождается развитием бактериальных инфекций и является случайной находкой при исследовании анализа периферической крови.

В миелограмме отклонения от нормы не наблюдаются. В крови отмечаются лейкопения ($2.0-3.6 \times 10^9/\text{л}$) и нейтропения (900-1800 клеток в 1 мкл). Иногда число лейкоцитов нормальное, а нейтрофильные гранулоциты снижены до 1500 клеток в 1 мкл.

Для диагностики доброкачественной нейтропении используется адреналиновая проба (проба Frey). Перед проведением пробы исследуется периферическая кровь и, если имеется нейтропения, вводят подкожно 0,1 % раствор адреналина в возрастной дозе. Через 30 минут исследуется периферическая кровь и, с интервалом в 30 минут, еще дважды проводится подсчет лейкоцитов и нейтрофилов. При доброкачественной нейтропении на введение адреналина число нейтрофилов увеличивается на 50-350 % по сравнению с исходными цифрами. Через 2-3 часа количество лейкоцитов и нейтрофилов возвращается к прежним цифрам.

НЕЙТРОПЕНИЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Необходимо помнить, что, помимо наследственных и иммунных, так называемых первичных форм, нейтропения наблюдается при многих соматических заболеваниях. В частности, это обязательный гематологический синдром при остром лейкозе, апластической анемии и миелодиспластическом синдроме; часто встречается при системной красной волчанке и других болезнях соединительной ткани.

Первичные иммунодефицитные состояния также нередко протекают с нейтропенией (болезнь Брутона, сцепленная с X-хромосомой, дисгаммаглобулинемия, ретикулярный дисгенез, гипоплазия лимфоидной ткани и др.).

Спленогенные нейтропении наблюдаются при спленомегалии, обусловленной портальной гипертензией.

При синдроме Швахмана, наряду с нейтропенией, имеют место кистозный фиброз поджелудочной железы с нарушением ее экзокринной функции, диарея, отставание в физическом развитии, метафизарная хондродисплазия.

Тяжелая алиментарная дистрофия также может сопровождаться нейтропенией.

Прием цитостатических препаратов нередко приводит к развитию миелотоксической лейко- и нейтропении.

Все названные заболевания имеют свою клиническую картину, свои диагностические критерии, позволяющие отличить их от генетически детерминирован-

ных первичных нейтропений, для которых характерны тяжелые бактериальные инфекции с обязательным вовлечением в процесс слизистых ротовой полости (стоматиты, гингивиты) и типичные изменения в миелограмме и периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Румянцев, А.Г. Гематология детского возраста /Румянцев А.Г. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 520 с.
2. Финогенова, Н.А. Практическое руководство по детским болезням М.: Медпрактика, 2004. – Т. IV. – 287 с.
3. Кассирский, И.А. Физиологические нормы лейкоцитов и проблемы Leucopenia innocens /Кассирский И.А., Денщикова Д.И. – М.: Медицина, 1974.
4. Нормальные показатели периферической крови и костного мозга у здоровых детей: метод. пособие. /Казакова Л.М., Малаховский Ю.Е., Ворожцова Н.Я., Садовский К.М. – Кемерово, 1970.
5. Уиллоуби, М. Детская гематология /Уиллоуби М. – М.: Медицина, 1981. – 348 с.

ВРАЧИ СОВЕТУЮТ ЖЕНЩИНАМ РОЖАТЬ ДО 35 ЛЕТ ВО ИЗБЕЖАНИЕ ПРОБЛЕМ С ЗАЧАТИЕМ РЕБЁНКА

Женщинам следует рассмотреть возможность создания семьи и материнства до 35 лет, иначе в более старшем возрасте они рискуют остаться бездетными. По словам медиков из Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Лондон), оптимальный возраст для зачатия ребёнка у женщин - от 20 до 35 лет.

После 35 лет вероятность успешного зачатия снижается, а риски выкидыша, кесарева сечения, рождения мёртвого младенца и осложнённых родов двойни или тройни, наоборот, повышаются. Акушеры обеспокоены распространённой во многих странах тенденцией, когда женщина решает стать матерью только в 30-40 лет, в большинстве случаев из-за стремления получить образование, построить карьеру и не связывать себя узами брака с партнёром. Врачи не советуют "бросать вызов природе" и разумно планировать деторождение, чтобы, в том числе, защитить здоровье своего потомства, так как старший возраст матери ассоциируется с различными проблемами детского развития, включая гипертонию и синдром Дауна. Возраст, когда женщины впервые становятся мамами, продолжает увеличиваться. Если ещё 20 лет назад поздними родами считались роды, когда возраст матери составлял 30-35 лет, то в настоящее время возрастной материнский порог в западных странах повышен до 45 лет. Гинекологи предупреждают, что чем старше женщина, тем быстрее снижается качество яйцеклеток в яичниках: до 10 % женщин страдают от раннего старения яичников. Биологические факторы, определяющие репродуктивное старение, не изменились с развитием технологий, поэтому медицина по-прежнему не может обмануть природу. Например, шанс на успешное искусственное оплодотворение для женщин старше 35 лет составляет 31 %, а в возрасте старше 42 лет - менее 5 %.

Источник: Ami-tass.ru