

**А.М. ОЖЕГОВ**

Ижевская государственная медицинская академия

## Нейтропении у детей

**A.M. OZHEGOV**

## Neutropenia at children

**Ожегов Анатолий Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии

426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: (3412) 68-21-46

Нейтропении встречаются в виде синдрома или диагностируются как первичное заболевание нейтрофильных лейкоцитов и/или их предшественников.

Критерием нейтропении является абсолютное уменьшение количества нейтрофилов (палочкоядерные + сегментоядерные): у детей до 1 года ниже 1 тыс. в 1 мкл, после 1 года — менее 1,5 тыс. в 1 мкл крови.

### Причины нейтропений:

I. Нарушение продукции нейтрофилов в костном мозге вследствие дефекта клеток-предшественниц и/или микроокружения, или миграция нейтрофилов в периферическое русло (наследственные нейтропении, синдром нейтропении при апластической анемии).

II. Нарушение соотношения циркулирующих клеток и пристеночного пула, накопление нейтрофилов в очагах воспаления — перераспределительные нейтропении.

III. Деструкция нейтрофилов в периферическом русле и в различных органах фагоцитами — иммунные нейтропении и гемофагоцитарные синдромы, секвестрация при инфекциях, воздействие других факторов.

Могут быть сочетания различных вышеуказанных этиологических факторов.

Синдром нейтропении характерен для многих заболеваний крови (острый лейкоз, апластическая анемия, синдром Швахмана-Дайемонда, миелодиспластический синдром), соединительной ткани, первичных иммунодефицитов (X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленный гипер Ig M, общая вариабельная иммунологическая недостаточность), вирусных и некоторых бактериальных инфекций.

**Нейтропении делят на первичные и вторичные, наследственные и приобретенные.**

Среди первичных нейтропений выделяют генетически детерминированные (наследственные), иммунные и хрониче-

скую доброкачественную нейтропению детского возраста.

Клиническая картина обусловлена прежде всего выраженностью нейтропении, а течение болезни зависит от ее причины и формы. Легкие нейтропении могут протекать бессимптомно, или у больных возникают частые ОРВИ, локализованная бактериальная инфекция, хорошо поддающаяся стандартным методам лечения.

Среднетяжелые формы характеризуются частыми рецидивами локализованной гнойной инфекции, ОРВИ, рецидивирующей инфекцией ротовой полости (стоматит, гингивит, пародонтоз). Может быть бессимптомное течение, но с агранулоцитозом.

Тяжелые нейтропении сопровождаются выраженной интоксикацией, лихорадкой, частыми тяжелыми бактериальными и грибковыми инфекциями, некротическими поражениями слизистых, режее кожи, деструктивными пневмониями, повышенным риском развития сепсиса и высокой летальностью при неадекватной терапии.

### Диагностика:

- 1) развитие болезни, отягощенный семейный анамнез;
- 2) клиническая симптоматика;
- 3) гемограмма в динамике с подсчетом количества тромбоцитов еженедельно в течение месяца (2-3 раза в неделю в течение 2-х месяцев при подозрении на циклическую форму);
- 4) миелограмма при тяжелой и среднетяжелой нейтропении;
- 5) определение сывороточных иммуноглобулинов;
- 6) исследование титра антигранулоцитарных антител (АГАТ) в сыворотке крови больного с определением антител к мембране и цитоплазме нейтрофилов с помощью моноклональных антител — по показаниям (характерно для вирусассоциированных форм);
- 7) по показаниям — специальные тесты (культуральные, цитогенетические, молекулярно-биологические).



### Лечение

Больному с абсолютным количеством нейтрофилов менее 500 в мкл и лихорадкой, независимо от предполагаемой причины нейтропении, немедленно должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия. Дальнейшая тактика определяется характером и течением нейтропении.

### Наследственные нейтропении

Среди первичных наследственных нейтропений выделяют:

- 1) хронические нейтропении с нарушением созревания нейтрофилов в костном мозге на уровне про- и миелоцитов («с высоким обрывом созревания»), включая болезнь Костмана;
- 2) циклические нейтропении;
- 3) хроническая нейтропения с нарушением выхода гранулоцитов из костного мозга (миелокахекия).

### Общими диагностическими критериями наследственных нейтропений являются:

- отягощенная наследственность;
- манифестная клиническая картина с первых месяцев жизни;
- постоянная или циклическая нейтропения (200-1000 нейтрофилов в мкл) в сочетании с моноцитозом и в половине случаев с эозинофилией;
- изменения в миелограмме определяются формой заболевания;
- АГАТ отсутствуют;
- молекулярно-биологические методы могут выявить генетический дефект.

Синдром Костмана (детский генетически детерминированный агранулоцитоз) — наиболее тяжелая форма наследственной нейтропении. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, но могут быть спорадические случаи и доминантный тип наследования.

Дебют заболевания в первые месяцы жизни или в период новорожденности в виде тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций — стоматита, гингивита, пневмонии, в том числе деструктивной. У ребенка выраженный агранулоцитоз: количество нейтрофилов менее 300 в 1 мкл. Миелограмма: только промиелоциты и/или миелоциты, увеличено число эозинофилов и моноцитов. В промиелоцитах встречаются атипичные ядра, крупные азурофильные гранулы и вакуоли в цитоплазме. У части больных (преимущественно при спорадических случаях) выявляется мутация гена (ген ELA-2), кодирующего образование эластазы нейтрофилов. В процессе жизни часть больных синдромом Костмана (13-27%) приобретают точечную мутацию гена рецептора — G-CSF. Эти пациенты относятся к группе высокого риска по развитию острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома.

### Лечение:

- 1) колониестимулирующие факторы (КСФ) — G-CSF (филграстим и ленограстим) в суточной терапевтической дозе 6-10 мкг/кг подкожно. Поддерживающая доза индивидуальная, она необходима для поддержания абсолютного количества нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Применяется пожизненно;
- 2) в период обострения инфекций — антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты;
- 3) в крайне тяжелых случаях показаны трансфузии донорских гранулоцитов;
- 4) при резистентности к лечению КСФ или появлении мутации гена рецептора G-CSF показана аллогенная трансплантация костного мозга.

Без специального лечения больные раньше погибали в раннем возрасте.

### Циклическая нейтропения (ЦН)

ЦН — редкое (1-2 случая на 1 млн населения) аутосомно-рецессивное заболевание. Семейные варианты имеют доминантный тип наследования и дебютируют, как правило, на первом году жизни. Встречаются спорадические случаи — в любом возрасте. В основе ЦН лежит нарушение регуляции гранулоцитопоэза с нормальным, даже повышенным содержанием КСФ — в период выхода больного из криза.

Клинически заболевание проявляется регулярно повторяющимися с определенной периодичностью нейтропеническими кризами, во время которых у больных возникает лихорадка, стоматиты, гингивит, фарингиты, лимфадениты и другие очаги локализованной бактериальной инфекции, редко могут быть абсцессы в легких и септицемия. Вне криза состояние больных нормализуется. Развитие инфекций обусловлено падением числа нейтрофилов до единичных; кроме того, в гемограмме отмечается моноцитоз и эозинофилия. Длительность криза — 3-10 дней, после чего показатели гемограммы нормализуются. Интервалы между кризами составляют 21 день (14 дней — 3 месяца). Диагноз ЦН документируется результатами анализов крови 2-3 раза в неделю в течение 8 недель.

### Лечение:

- 1) G-CSF 3-5 мкг/кг подкожно. Препарат вводят за 2-3 дня до криза и продолжают до нормализации гемограммы. Другая тактика — постоянная терапия КСФ ежедневно или через день 2-3 мкг/кг. Этого достаточно, чтобы поддерживать число нейтрофилов более 500 в мкл, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни;
- 2) при развитии инфекций — антибиотики и местная терапия.

### Хроническая генетически детерминированная нейтропения с нарушением выхода нейтрофилов из костного мозга (миелокахекия)

**Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.** Нейтропения обусловлена двумя дефектами: укорочением жизни нейтрофилов, их ускоренным апоптозом на территории костного мозга и снижением хемотаксиса. Кроме того, снижена фагоцитарная активность нейтрофилов.

Клиника: на первом году рецидивирующая локализованная бактериальная инфекция (пневмония, стоматиты, гингивит). В периферической крови нейтропения и лейкопения в сочетании с моноцитозом и эозинофилией. На фоне бактериальных осложнений — нейтрофильный лейкоцитоз, который через 2-3 дня сменяется лейкопенией. Миелограмма: костный мозг нормо- или гиперклеточный, увеличен гранулоцитарный ряд с нормальным соотношением клеточных элементов и преобладанием зрелых клеток. Наблюдается гиперсегментация ядер сегментоядерных нейтрофилов костного мозга, вакуолизация цитоплазмы, количество гранул снижено.

### Лечение:

антибиотики, КСФ, донорские гранулоциты.

### Хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста

Возникает спонтанно на 1-2 году жизни, разрешается самостоятельно к 2-5 годам. Протекает в нетяжелой форме. Количество нейтрофилов 500-1000 в 1 мкл. В пунктате костного



мозга снижено количество сегментоядерных нейтрофилов, повышено число палочкоядерных нейтрофилов.

Лечение стандартное. Профилактические прививки проводятся по возрасту при абсолютном числе нейтрофилов более 800 в 1 мкл.

### Приобретенные нейтропении

*Иммунные нейтропении:*

1) первичные:

— трансиммунная — при наличии у матери аутоиммунной нейтропении;

— изоиммунная (аллоиммунная);

— аутоиммунная.

2) вторичные:

— диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, склеродермия);

— лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз);

— гистиоцитозы.

Первичные иммунные нейтропении встречаются преимущественно у детей первых двух лет жизни.

Изоиммунная (аллоиммунная) нейтропения возникает у плода вследствие антигенной несовместимости нейтрофилов его и матери. Изоантитела матери (Ig G) проникают через плаценту и разрушают нейтрофилы плода.

Частота — 2 на 1000 новорожденных. Течение бессимптомное или нетяжелое, редко — тяжелое. Диагноз ставится в периоде новорожденности или в первые 3 месяца жизни. В сыворотке крови ребенка выявляют изоантитела.

При отсутствии инфекций лечения не требуется. В случае их наличия — антибиотики, при среднетяжелой форме дополнительно внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ G), тяжелой — G-CSF в сочетании с ВВИГ G и антибиотиками широкого спектра действия.

Аутоиммунная нейтропения (АИН) составляет 65% от первичных нейтропений.

### Критерии диагностики:

— наличие аутоантигранулоцитарных антител в сыворотке крови больного — основной критерий;

— связь с перенесенной инфекцией (чаще вирусной) и/или с приемом лекарств (сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства и др.);

— повышение уровня плазматических клеток в периферической крови;

— другие иммунные цитопении.

По течению выделяют острые (до 4-х мес.) и хронические (более 4-х мес.) аутоиммунные нейтропении; по степени тяжести — легкие, среднетяжелые и тяжелые.

У детей раннего возраста преобладают острые нетяжелые нейтропении. Абсолютная нейтропения составляет 500-1000 в 1 мкл. У детей старшего возраста чаще развивается острая тяжелая АИН — это острый иммунный агранулоцитоз. Клинически проявляется лихорадкой, фарингитом, стоматитом, пневмонией, при неадекватной терапии быстро развивается сепсис с высокой летальностью.

### Лечение

Легкие формы лечения не требуют. При среднетяжелой и тяжелой форме АИН назначают кортикостероиды из расчета 2-5 мг/кг/сутки, а также ВВИГ G в курсовой дозе 1,5-2 г/кг. Препаратами выбора являются G-CSF 8-10 мг/кг/сутки в сочетании с базисной терапией (антибиотики, противогрибковые и противовирусные средства). При хронической АИН эффективны G-CSF и ВВИГ G.

Профилактические прививки рекомендуются через год. При тяжелых формах и хроническом течении тактика индивидуальная.

### Лекарственные нейтропении

У детей развиваются редко, чаще в старшем возрасте. Механизм развития: иммунный или цитотоксический. Может быть лекарственная идиосинкразия, обусловленная ферментопатией или расстройством метаболизма у пациента. В качестве лечения рекомендуется отменить препарат или уменьшить дозу. В тяжелых случаях назначаются КСФ и проводится посиндромная терапия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.Л. Лейкопении. Л.: Медицина, 1981. 240 с.
2. Практическое руководство по детским болезням: гематология/онкология детского возраста. Под общей ред. Коколиной В.Ф. и Румянцевой А.Г. М.: Медпрактика, 2004. 791 с.
3. Резник Б.Я., Зубаренко А.В. Практическая гематология детского возраста. Киев.: Здоровья, 1989. 400 с.
4. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева А.И. М.: Медицина, 1985. 447 с.