

# ***НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ***

Лекция  
для студентов 6 курса педиатрического факультета

Кафедра госпитальной педиатрии, клинической  
иммунологии и аллергологии ЮУГМУ  
Д.м.н., доц. Спичак И.И.

- **Нейтропения** у детей – это патологическое состояние, характеризующееся пониженным уровнем полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) в крови.
- Нейтрофилы – это белые кровяные клетки, которые вырабатываются головным мозгом. Процесс их созревания занимает 14 дней.
- После этого полиморфноядерные лейкоциты попадают в кровь, где занимаются обнаружением и уничтожением чужеродных агентов (вирусов, инфекций).
- То есть нейтрофилы принимают участие в защите организма от бактериального вторжения. Если их уровень падает, возрастает чувствительность к инфекциям разной этиологии.

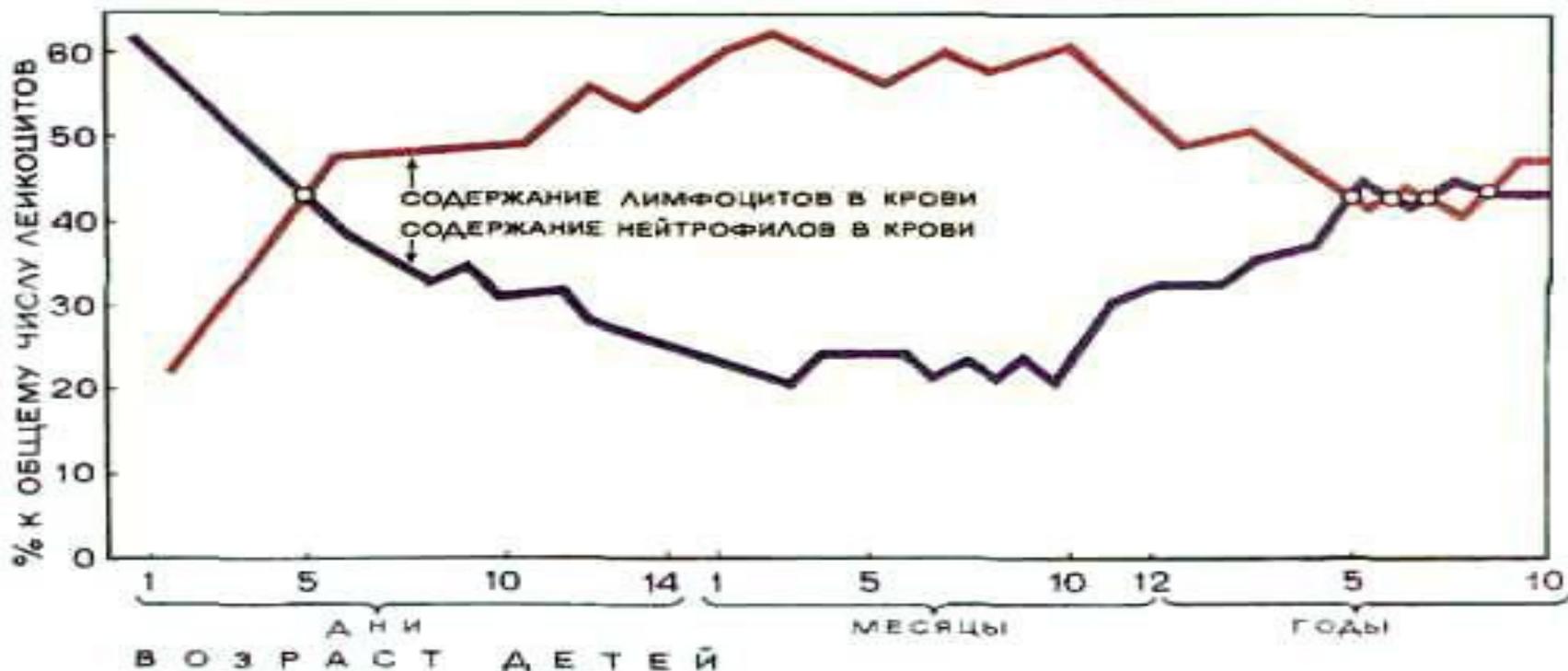
## Клинический анализ крови

Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения
Гематокрит	<b>38.6*</b>	%	39.0 - 49.0
Гемоглобин	<b>13.8</b>	г/дл	13.2 - 17.3
Эритроциты	<b>4.60</b>	млн/мкл	4.30 - 5.70
MCV (ср. объем эритроц.)	<b>83.9</b>	фл	80.0 - 99.0
RDW (шир. распредел. эритроц.)	<b>12.1</b>	%	11.6 - 14.8
MCH (ср. содер. Hb в эр.)	<b>30.0</b>	пг	27.0 - 34.0
MCHC (ср. конц. Hb в эр.)	<b>35.8</b>	г/дл	32.0 - 37.0
Тромбоциты	<b>159</b>	тыс/мкл	150 - 400
Лейкоциты	<b>4.69</b>	тыс/мкл	4.50 - 11.00
Нейтрофилы (общ. число), %	<b>42.5*</b>	%	48.0 - 78.0
Лимфоциты, %	<b>45.6*</b>	%	19.0 - 37.0
Моноциты, %	<b>9.4</b>	%	3.0 - 11.0
Эозинофилы, %	<b>1.9</b>	%	1.0 - 5.0
Базофилы, %	<b>0.6</b>	%	< 1.0
Нейтрофилы, абс.	<b>1.99</b>	тыс/мкл	1.80 - 7.70
Лимфоциты, абс.	<b>2.14</b>	тыс/мкл	1.00 - 4.80
Моноциты, абс.	<b>0.44</b>	тыс/мкл	0.00 - 0.80
Эозинофилы, абс.	<b>0.09</b>	тыс/мкл	0.00 - 0.50
Базофилы, абс.	<b>0.03</b>	тыс/мкл	0.00 - 0.20
СОЭ (по Вестергрену)	<b>2</b>	мм/ч	< 15

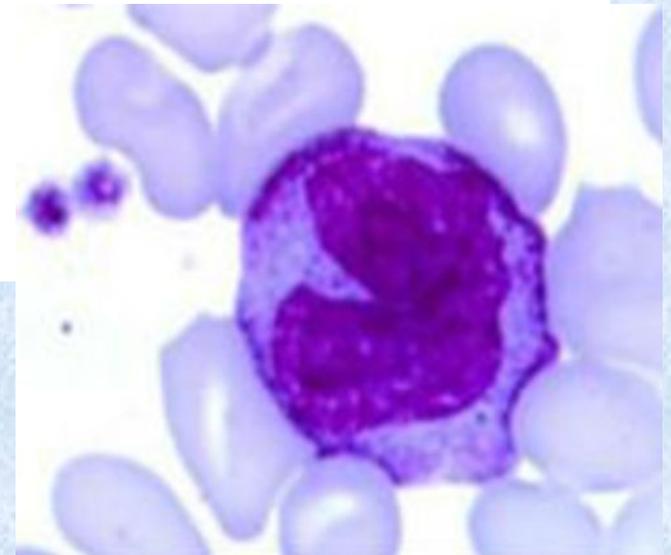
\*Результат, выходящий за пределы референсных значений

Перекрест формулы – явление нормальное, физиологическое. [Иммунитет ребенка](#), недавно появившегося на свет, переживает большую встряску, так как на него сразу же начинает действовать большое количество раздражителей. Постепенно все эти процессы «устаканиваются», и [иммунная система](#) приходит в стабильное состояние. Главное, что нужно, пока ребенок растет – это по возможности обеспечить ему взросление без [стрессов](#): хронических и острых заболеваний, резкой смены климата, далеких путешествий и т.д. К тому же, весьма полезной была бы [поддержка иммунитета](#), с которой детский возраст пройдет без затяжных простуд и частой заболеваемости.

## ПЕРВЫЙ И ВТОРОЙ ПЕРЕКРЕСТ КРИВЫХ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ



- **Нейтропения** - снижение количества нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  - является признаком угнетения гранулоцитопоэза, наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях - вирусный гепатит, брюшной тиф, бруцеллез, краснуха, ветряная оспа, грипп, токсоплазмоз, СПИД.
- Встречается при агранулоцитозе и апластических состояниях, при воздействии физических и химических агентов (ионизирующая радиация, лучевое и цитостатическое лечение, бензол, сульфаниламиды, противосудорожные и антигистаминные препараты, транквилизаторы, люминал и др.).



**Нейтропения: причина или следствие?  
Что следует знать для ответа на данный  
вопрос:**

- Показатели предшествующих клинических анализов крови, включающие лейкоцитарную формулу
- Динамику показателей общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы после перенесенного заболевания и между эпизодами новых ОРЗ.

# Классификация нейтропений

## По течению:

- острые,
- хронические,
- рецидивирующие;

## По тяжести:

- от с мягким течением - количество нейтрофилов колеблется 2499 до 1800 в 1 мкл;
- с умеренным течением - количество нейтрофилов колеблется от 1799 до 500 в 1 мкл;
- с тяжелым течением - количество нейтрофилов меньше 500 в 1 мкл;
- агранулоцитоз - количество нейтрофилов меньше 100 в 1 мкл;

## Классификация по степени тяжести.

**Лёгкая нейтропения:**  $1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ , у младших детей  $1,0-0,7 \times 10^9/\text{л}$ , изменения эпизодические  
может быть бессимптомной

**Средней тяжести:**  $1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$

Постоянная, с эпизодами более глубокого агранулоцитоза, анемия, возможен тромбоцитоз, частые повторные воспалительные заболевания, стоматиты, гингивиты (без некрозов)

**Тяжёлая нейтропения:** менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или  $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ , но с длительной лихорадкой и некротическими очагами воспаления или клиника среднетяжёлой формы, но с упорным агранулоцитозом – более 1 мес

## Причины

Выделяют следующие причины снижения показателей нейтрофилов:

- инфекции;
- разнообразные воспаления;
- прием некоторых лекарственных средств;
- химиотерапия для лечения онкологических заболеваний;
- заболевания костного мозга;
- недостаточность витаминов;
- наследственный фактор (патогенез до конца не изучен).

# Классификация нейтропений

## По этиологии:

### Врожденные:

- тяжелые врожденные нейтропении;
- редкие врожденные синдромы с нейтропенией;
- нарушения метаболизма с нейтропенией;
- расовые, этнические или семейные нейтропении;

### Приобретенные:

- идиопатические;
- вторичные;
- полученные вследствие воздействия химических соединений.

## Классификация нейтропений

Классификационная категория	Этиология
Нейтропения, обусловленная внутренним дефицитом костномозгового созревания миелоидных клеток или их предшественников	Апластическая анемия. Хроническая идиопатическая нейтропения, включая доброкачественную нейтропению. Циклическая нейтропения. Миелодисплазия. Нейтропения, ассоциированная с дисгаммаглобулинемией. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна). Синдром-ассоциированная нейтропения (например, врожденный дискератоз, гликогеноз 1В типа, синдром Швахмана - Даймонда)
Вторичная нейтропения	Алкоголизм. Аутоиммунная нейтропения, включая хроническую вторичную нейтропению при СПИДе. Замещение костного мозга при раке, миелофиброзе (например, обусловленном гранулемой), болезнь Гоше. Цитотоксическая химиотерапия или облучение. Лекарственно-индуцированная нейтропения. Дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты. Гиперспленизм. Инфекции. Т-у-лимфопролиферативное заболевание

## Врожденные болезни

Существует ряд врожденных заболеваний, при которых снижается уровень нейтрофилов:

- **Иммунодефициты.** Снижение всех классов иммуноглобулинов, X-сцепленный гипер-IgM синдром, снижение числа В-лимфоцитов и низкое содержание антител из-за нарушения в X-хромосоме.
- **Миелокахексия.** При этом нарушается проходимость костномозгового канала, выпускающего белые кровяные тельца, что приводит к уменьшению их выработки. Параллельно с этим возрастает синтез моноцитов, что и позволяет выявить патологию. Такое состояние нередко бывает предвестником развития лейкоцитоза.
- **Ацидемия.** Развивается в результате увеличения содержания кислот в крови ребенка.
- **Гликогеноз.** Болезнь, при которой нарушается работа ферментов, отвечающих за синтез и распад гликогена. Вследствие этого он начинает накапливаться в органах и тканях организма.
- **Врожденный дискератоз.** Это тяжелое заболевание кожи со множеством осложнений.
- **Метафизарная хондродисплазия.** Болезнь, возникающая вследствие скелетной дисплазии и приводящая к карликовости с короткими конечностями.
- **Синдром Костмана.** Наследственный дефект на генном уровне, нарушающий функции костного мозга. Он приводит к тяжелой степени нейтропении, требующей ежедневных инъекций препаратов, стимулирующих производство белых кровяных телец. Заболевание неизлечимо и нередко вызывает другие патологии крови, такие, как лейкоз.

## Виды и причины

Причин этой болезни может быть достаточно много. В некоторых случаях их даже не удастся установить. Рассмотрим самые распространенные подвиды этой патологии и вызывающие ее нарушения:

- **Относительная.** Переход значительного количества нейтрофилов из циркулирующего в маргинальный пул. Иногда при воспалительном процессе наблюдается и обратная картина. А поскольку анализ крови берется из циркулирующего пула, количество выявленных телец будет неверным.
- **Врожденная.** Нарушение выработки нейтрофилов вследствие дефектов в исходных клетках костного мозга одновременно с миграцией лейкоцитов в периферическую кровеносную систему (то есть вне сосудов, например, во внутренние органы).
- **Циклическая.** Это периодическое снижение, а затем восстановление уровня нейтрофилов, вызванное нарушением в одном из генов. Бывает как врожденным (мутация во время внутриутробного развития), так и наследственным (наследуется по аутосомно-доминантному признаку, то есть достаточно одного больного родителя). Периодичность колебаний содержания телец при циклической нейтропении в среднем составляет 3 недели.
- **Иммунная.** Разрушение отдельных нейтрофилов в периферии или нарушение их структуры под действием антилейкоцитарных антител. Механизмами ее запуска могут быть вирусный гепатит, полиомиелит, инфекционный мононуклеоз и другие.
- **Транзиторная.** Наблюдается у новорожденных и грудных детей. Может передаваться от матери, болеющей аутоиммунной нейтропенией. Нормальное количество нейтрофилов обычно восстанавливается в течение месяца. Этот срок увеличивается при передаче антигенов с грудным молоком.
- **Доброкачественная.** У детей до года подобное заболевание встречается довольно часто и обычно протекает в легкой форме. Доброкачественная нейтропения детского возраста характеризуется циклическим падением и восстановлением уровня нейтрофилов. Обычно к 2 — 3 годам состояние малыша приходит в норму.
- **Аутоиммунная.** Нередко образуется на фоне [лимфоцитоза](#). Обычно, если одновременно обнаружены падение уровня нейтрофилов и лимфоцитоз, можно заподозрить развитие какого-либо скрытого недуга.
- **Фебрильная.** Помимо нейтрофилов, наблюдается резкое уменьшение количества белых кровяных телец в периферической кровеносной системе. Всегда протекает в тяжелой форме, сопровождаясь высокой температурой, падением давления, тахикардией.
- При лечении противовирусными медикаментами может наблюдаться легкая форма заболевания, но по окончании курса терапии количество клеток должно прийти в норму. Если же низкий уровень держится дольше недели, пора бить тревогу, поскольку возможно ухудшение состояния с сопутствующими осложнениями – болезни крови, системы дыхания и так далее.
- Также нейтропения может быть спровоцирована следующими заболеваниями:
  - инфекционные болезни (грипп, краснуха, корь и другие);
  - патологии костного мозга;
  - нарушения в работе селезенки;
  - заболевания крови;
  - недостаток витаминов.

# Нейтропении новорождённых

- 1. Иммуные (изо- и трансиммунные, первичная аутоиммунная анемия младенцев)
- 2. Нейтропения при ВУИ (часто сочетается с другими изменениями анализа крови)
- 3. Нейтропения при гипертензии у матери
- 4. Нейтропения при бактериальном сепсисе
- 5. Врождённые, генетически обусловленные (очень редки в периоде новорождённости)
- 6. ХДНДВ – описана в единичных наблюдениях



# Циклическая нейтропения

- **Причина:** Циклическое изменение количества нейтрофилов; цикл обычно 21 день
- **Клиника:** язвы околоротовой полости (на фоне снижения количества нейтрофилов); ухудшение самочувствия перед падением числа нейтрофилов; совпадение эпизодов инфекции с низким уровнем нейтрофилов (их количество может быть менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ )
- **Лечение:** Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (уменьшает степень падения числа нейтрофилов, но не отменяет его; уменьшает цикл до 14 дней); антибактериальная терапия (ко-тримоксазол).

# Клиническая картина

Собственных специфических проявлений нейтропении не имеет. Клиника связана с заболеванием, вызвавшим понижение гранулоцитов, либо инфекцией, которая развилась из-за снижения иммунитета. Длительность и тяжесть протекающей болезни будет зависеть от этиологического фактора, формы и длительности нейтропении.

**Легкая степень** обычно протекает бессимптомно, но возможны эпизоды вирусной или бактериальной инфекции, хорошо поддающейся стандартной терапии.

При средней степени тяжести отмечаются частые рецидивы гнойной инфекции. Ослабление защитных сил организма приводит к частым ОРВИ, ангинам и другим острым заболеваниям вирусной или бактериальной природы возникновения.

**Тяжелая форма – агранулоцитоз** – характеризуется язвенно-некротическими процессами, тяжелыми вирусными, грибковыми или бактериальными поражениями, симптомами интоксикации. Повышается риск развития сепсиса и смертности за счет неадекватно подобранной терапии.

# Клиническая картина

Симптомы напрямую зависят от стадии нейтропении и причин ее возникновения. Легкая и средняя формы практически протекают бессимптомно, или возникают нечастые рецидивы инфекционных заболеваний.

**Тяжелая степень нейтропении** имеет яркие клинические проявления:

- интоксикация организма;
- повышенная температура от 38 °С;
- постоянные рецидивирующие грибковые, бактериальные болезни;
- болезни ротовой полости — стоматит, пародонтоз, гингивит;
- пневмония;
- лихорадка, повышенная потливость.

**Тяжелая форма** — угроза для жизни, и если не начать адекватную терапию, то возникает высокий риск смерти пациента.

- **Тяжелая наследственная нейтропения – синдром Костмана** – уже в первый год жизни приводит к постоянным бактериальным инфекциям, склонным к рецидивированию. Клиническая картина различна: от множества гнойников на теле, до частых тяжелых пневмоний. Малыши с нейтропенией Костмана входят в группу риска по заболеваемости миелопластическим синдромом или миелобластным лейкозом.

Осложнения нейтропении:

перитонит;

- перфорация кишечника, мочевого пузыря, мягкого неба, влагалища (зависит от месторасположения процесса);
- сепсис;
- гангрена легкого;
- острый гепатит;
- абсцессы;
- медиастинит.

# Диагностика

Главное исследование, направленное на определение уровня нейтрофилов, – клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. Если анализ делается «вручную», т. е. подсчет всех показателей производится лаборантом с помощью микроскопа, то определяется и вписывается в бланк абсолютное число лейкоцитов, а базофилов, эозинофилов, миелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и других – относительное. Удобнее, когда анализ делался с помощью автоанализатора. В этом случае производится автоматический подсчет как абсолютных, так и относительных величин (процентов).

При умеренной степени часто выявляется гранулоцитопения, умеренная анемия, лейкопения, при тяжелой – выраженный агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Для определения точной причины нейтропении, а также локализации очага требуется ряд других исследований:

биопсия костного мозга с последующей миелограммой;

- анализ с подсчетом титра антигранулоцитарных антител к цитоплазме нейтрофилов;
- трехкратные посевы крови на стерильность;
- биохимический анализ крови;
- ПЦР-диагностика;
- анализ на определение антител к вирусам гепатита (HBsAg, Anti-HAV-IgG и т. п.);
- иммунограмма;
- цитологическое, микробиологическое, культуральное исследование;
- анализ кала на выявление патогенных энтеробактерий.
- Подбор методов обследования пациента производится относительно заболевания. Может потребоваться бактериологические исследования мокроты, мочи, рвотных масс или других биологических жидкостей человека, а также рентген легких, МРТ или КТ различных органов и так далее.

**1** **Нейтропения**  
(количество нейтрофилов < 1500/мм<sup>3</sup>)

**2** **Сбор анамнеза и объективное обследование**

Патологии не выявлено

**6** **Провести исследование костного мозга**

**13** **Костный мозг нормален**

Спленомегалия

Селезенка не пальпируется

3 Коллагенозы — Синдром Фелти  
Системная красная волчанка (СКВ)

Гиперспленизм — Синдром Банти  
Болезнь Гоше  
Застойная спленомегалия (цирроз печени)

4 Инфекции — Вирусные — Гепатит  
СПИД — Тиф  
Бруцеллез  
Септицемия  
Бактериальные  
Вызванные риккетсиями  
Вызванные спирохетами  
Вызванные простейшими

5 Химические и физические факторы — Лекарства — Иммуносупрессивные препараты  
Цитотоксические препараты  
Противовоспалительные средства  
Антималарийные  
Антибиотики  
Антигистаминные  
Анальгетики  
Химиотерапия — Противосудорожные  
Антитиреоидные препараты  
Диуретики  
Ионизирующее излучение — Сердечные средства — Антиаритмические  
Гипотензивные  
Пероральные гипогликемические препараты

Выявлена патология

7 Апластическая анемия (смотри стр. 158)  
Миелодиспластические синдромы  
Острый лейкоз  
Заболевания, приводящие к миелофтизу — Опухоль  
Гранулема  
Фиброз

8 Тяжелое недоедание  
Врожденные заболевания  
СПИД

9 Семейная нейтропения  
10 Циклическая нейтропения  
11 Хроническая идиопатическая нейтропения — Миелокатексис  
Синдром ленивых лейкоцитов  
12 Нейтропения Костманна

Идиопатическая иммунная нейтропения  
Нейтропения неясной этиологии

# ДИАГНОСТИКА

## **Анамнез**

- При сборе семейного анамнеза врожденную нейтропению можно заподозрить при склонности родственников к частым тяжелым инфекционным заболеваниям, ранней потере зубов у членов семьи, наличие в семейном анамнезе случаев смертей детей в раннем возрасте от инфекций. Близкородственный брак между родителями увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.
- При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний у ребенка (омфалита, парапроктита, кожных абсцессов, острых лимфаденитов, стоматитов, гингивитов, отитов, бронхопневмоний и инфекций других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Опросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.
- При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента уточнить возраст, когда было впервые обнаружено снижение АЧН в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении.

Все клинические анализы крови пациента желательно представить в виде таблицы.

# ДИАГНОСТИКА

## **Физикальное обследование**

- Оценка физического развития.
- Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии.
- Термометрия.
- Из-за инфекций возможно повышение температуры тела.
- Осмотр кожных покровов.
- Важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов.
- Оценка состояния слизистой полости рта, зубов
- Стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов.
- Пальпация групп периферических лимфоузлов
- Оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов.
- Из-за частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии.
- Пальпация селезенки
- Спленомегалия иногда развивается при длительном применении Г -КСФ у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией.

# ДИАГНОСТИКА

## *Лабораторная диагностика*

- - Клинический анализ крови
- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ.
- В каждом анализе рассчитывать АКН (абс. кол-во нейтрофилов).
- Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции.
- При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель.
- Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы.
- Серологическое исследование на гепатиты А, В, С, D, ВИЧ, ВЭБ, парвовирус. При необходимости для верификации инфекции возможно использование ПЦР-диагностики.
- Посевы с определением антибиотикочувствительности из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике).
- Копрология при подозрении на болезни обмена.
- Морфологическое исследование костного мозга.
- Костный мозг аспирируется из 1 -2 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.
- При циклической нейтропении пункцию костного мозга проводить во время НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ.
- Определения наличия антинейтрофильных антител.
- Проведение молекулярно-генетического анализа
- Анализ на выявление мутации гена ELA2 проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов.
- При отсутствии мутации необходим анализ на выявление мутации генов HAX1, WASP, G6PC.

# ДИАГНОСТИКА

## **Инструментальная диагностика**

- Ультразвуковое исследование брюшной полости.
- При наличии соответствующей симптоматики - рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа, или компьютерная томография этих локализаций
- Другие инструментальные исследования - при наличии соответствующих клинических показаний.

## **КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА**

- АКН  $< 0.5 \cdot 10^9/\text{л}$  в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни.
- АКН  $< 1.0 \cdot 10^9/\text{л}$  в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни и при наличии клиники повторных бактериальных инфекций.
- В миелограмме - обрыв созревания на уровне промиелоцита.
- Для циклической нейтропении - наличие циклического падения уровня нейтрофилов в периферической крови (обычно с интервалом 21 день)
- Отсутствие у пациента острого лейкоза, миелодиспластического синдрома, апластической анемии.
- Выявление мутации гена ELA2, NAX и других подтверждают диагноз.

## **Дифференциальный диагноз следует проводить:**

- С приобретенными нейтропениями
- С гемобластозами (острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром)

# ЛЕЧЕНИЕ

Прямых лекарственных препаратов, регулирующих число нейтрофилов, не существует. Лечение заключается в устранении причины, борьбе с основным заболеванием, приведшим к понижению числа гранулоцитов, и присоединившимися инфекциями.

Подбор комбинации препаратов и их дозировок составляется исходя из тяжести заболевания и общего состояния больного, а также наличия и выраженности ассоциированных инфекций.

Медикаментозная терапия включает:

- антибиотики;
- антимикотики;
- глюкокортикостероиды;
- в/в трансфузия гамма- и иммуноглобулина, плазмы, гранулоцитарной, тромбоцитарной или лейкоцитарной массы, растворов кристаллоидов;
- стимуляторы лейкопоза.
- В тяжелых случаях агранулоцитоза к фармакотерапии добавляется плазмаферез. Больного обязательно помещают в бокс, где созданы асептические условия (частичная или полная изоляция от посетителей, регулярное кварцевание и т. д.) для предотвращения присоединения инфекций и развития осложнений.

## Терапевтическая стратификация Г-КСФ.

- Все больные с врожденной нейтропенией нуждаются в терапии препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), выпускаемые в формах филграстим или ленограстим. Около 10-15% больных не отвечают на терапию Г-КСФ. У таких больных необходимо проведение профилактической антибактериальной терапии и рассмотрения вопроса о трансплантации гематopoэтических стволовых клеток.

**1. Терапия Г-КСФ** направлена на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально.

- Обычно препарат вводится в начальной дозе 5 мкг на кг массы тела один раз в день.
- При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается на 5-10 мкг/кг/сут. до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет  $1.0-1.5 \cdot 10^9$ /л. Максимальная доза 100 мкг/кг/сутки. Такая подобранная доза используется длительно.
- При циклической нейтропении дозировка препарата 5 -10 мкг/кг/сут. может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно.
- Препарат вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций - околоручная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуется чередовать места инъекций.
- К побочным реакциям относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

**2. При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне тяжелой нейтропении возможно применение инфузии донорских гранулоцитов.** Гранулоциты изолируются из АВО совместимой крови здоровых доноров, имеющих тот же ЦМВ статус, что и реципиент.

- Для мобилизации гранулоцитов как правило используется сочетание Г-КСФ в дозе 4-8 мкг/кг с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15-18 часов после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в тот же день в дозе не менее 10 000. Терапия как правило проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

**3. Деконтаминация :** При отсутствии эффекта от терапии Г -КСФ терапией выбора является назначение профилактической антибактериальной терапии ампициллином в дозе 50 мг/кг/сутки или ципрофлоксацином 15 мг/кг в сутки в два приема на весь период существования нейтропении, а также противогрибковой терапии флюконазолом 5 мг/кг в сутки в два приема.

## 4. Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК)

Показания к ТГСК :

- Отсутствие ответа у пациента (АКН на повышается до 1000-1500/мкл при
- использовании препарата в дозе 100 мкг/кг<sup>ут.</sup>)
- Трансформация врожденной нейтропении в МДС или острый лейкоз.
- Обнаружение мутации гена Г -КСФ рецептора и/или цитогенетических аномалий в КМ (трисомия 7 и делеция 7q, моносомия 5 и делеция 5q).

### ПРИМЕЧАНИЯ:

- При проведении терапии необходимо мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы при терапии Г-КСФ ежедневно забор крови производится через 18 часов после введения, при более редком введении - в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4-6 недель лечения или до подбора адекватной дозы Г-КСФ.
- При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой необходимо немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы

## Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Тщательное, не менее 15 минут, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
- Ежедневное мытье под душем.
- При образовании ран, порезов, мацераций - обработка мест ранений раствором бриллиантовой зелени.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток; для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользящие и плоские» зубные нити.
- При возникновении афт во рту: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan), при дефектах слизистой полости рта исключить использование зубных щёток и нитей.
- Питание: использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду
- Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными, исключение посещения людных мест.
- Избегать употребление ректальных свечей, у девушек использование гигиенических прокладок вместо тампонов.

## **Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.**

- Лечение пациентов может проводиться амбулаторно под контролем врача-гематолога.
- Однако первоначальное обследование и подбор терапии рекомендовано проводить в стационарном ЛПУ, которое должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача.
- Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

## **Прогноз**

- При наличии ответа на Г-КСФ и при условии адекватной пожизненной терапии прогноз хороший.
- У подгруппы больных с врожденной нейтропенией на фоне терапии Г-КСФ отмечается развитие лейкоза. Показано, что выявление мутации гена рецептора Г-КСФ говорит о высоком риске злокачественного заболевания.

## **Диспансерное наблюдение**

- После установления диагноза, подбора дозы препарата Г-КСФ пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность - гематолога) по месту жительства.
- Терапия препаратами Г-КСФ проводится амбулаторно, длительно/пожизненно.
- Больные и члены их семей должны быть обучены навыкам подкожных инъекций и правилам индивидуальной гигиены.

## **Лабораторные исследования**

- После подбора дозы и кратности введения препарата Г-КСФ общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в 1-2 месяца. Анализ крови следует проводить не ранее 18 часов после последнего введения препарата Г-КСФ.
- Пункция костного мозга с морфологическим и цитологическим исследованием костномозговых клеток проводится при тяжелой врожденной нейтропении - ежегодно, при циклической нейтропении - при подозрении на развитие онкогематологического заболевания.
- Посевы из инфекционных очагов - при инфекционных заболеваниях до назначения антибиотиков.
- Общий анализ мочи - 2 раза в год и при интеркуррентных заболеваниях

## Инструментальные исследования.

- • ЭКГ - 1 раз в год
- • УЗИ брюшной полости - 1 раз в год
- • Денситометрия - 1 раз в год
- • Рентгенография грудной клетки - по показаниям
- Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию.
- Гематолог, проводивший лечение, после подбора индивидуальной дозы и кратности введения препаратов Г -КСФ, осматривает пациента 1 раз в 3 месяца. При снижении АЧН менее 1000 /мкл, возникновении инфекционного заболевания - чаще.
- Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.
- Осмотр хирурга - 1 раз в год
- Осмотр стоматолога - 1 раз в год
- Осмотр ЛОР врача - 1 раз в год

## Вакцинация

Вакцинация живыми вакцинами возможна при уровне гранулоцитов стойко выше 500 кл\мкл,, по возможности необходима замена на инактивированные. Вакцинация инактивированными вакцинами проводится по стандартному графику.

## Возможность хирургического вмешательства

- Возможно проведение оперативного вмешательства при получении адекватной дозы Г-КСФ и при АКН более 1000/ мкл и/или на фоне упреждающей антибактериальной терапии.

## Возможность ортодонтического лечения.

- При получении адекватной терапии возможна постановка ортодонтического аппарата при отсутствии на нем острых краев и шероховатых поверхностей

## Основные положения при развитии других заболеваний.

- В случае лихорадки и/или очагов инфекции - срочная госпитализация в стационар, немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия и коррекция дозы и частоты введения препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

## Рекомендации по оформлению и инвалидности

- Рекомендовано оформление инвалидности

## Социальная и психологическая реабилитация

- Возможность пребывания в организованном коллективе: После подбора дозы и кратности введения возможно пребывание в детском коллективе при условии соблюдении пациентами правил личной гигиены и гигиены полости рта.
- Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента и возможностью получать препарат Г-КСФ.
- Возможность нагрузок и занятий спортом: Физические нагрузки противопоказаны в период инфекционных заболеваний. Возможны при условии АКН  $> 1000$ /мкл.
- Выбор профессии: При уровне АКН  $> 1000$ /мкл. ограничений нет.

## Отношение к рождению детей.

- В связи с тем, что данные по применению Г -КСФ во время беременности ограничены, не рекомендуется использование этого препарата в первом триместре беременности.
- Возможна замена на профилактическую антибактериальную терапию.

# Наследование

- При врожденной нейтропении с аутосомно - доминантным типом наследования и при циклической нейтропении риск развития заболевания у ребенка составляет 50%.
- При врожденной нейтропении с аутосомно - рецессивным типом наследования риск развития заболевания у ребенка составляет 25%.
- Необходимо планирование беременности и проведение пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика и генетическое консультирование.
- Мутация гена ELA2 характерна для пациентов с циклической нейтропенией и части пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией с аутосомно-доминантным типом наследования
- Мутация генов HAX1, G6PC - причина тяжелой врожденной нейтропении с аутосомно- рецессивным типом наследования
- Мутация гена WASP - причина тяжелой врожденной нейтропении с X-сцепленным типом наследования

# Алгоритм применения антипиретиков у детей

Повышение  
аксиллярной  
температуры

Дети с хроническими  
заболеваниями легких, сердца,  
ЦНС и судорогами

Дети без хронических  
заболеваний легких, сердца,  
ЦНС и судорог

> 38°C

< 38°C

Наблюдение

< 38,5°C

> 38,5°C

Эффективен

Парацетамол

Неэффективен  
Непереносимость

Эффективен

Ибупрофен

Неэффективен  
Непереносимость

Метамизол (?)

Спасибо за внимание !

