

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.

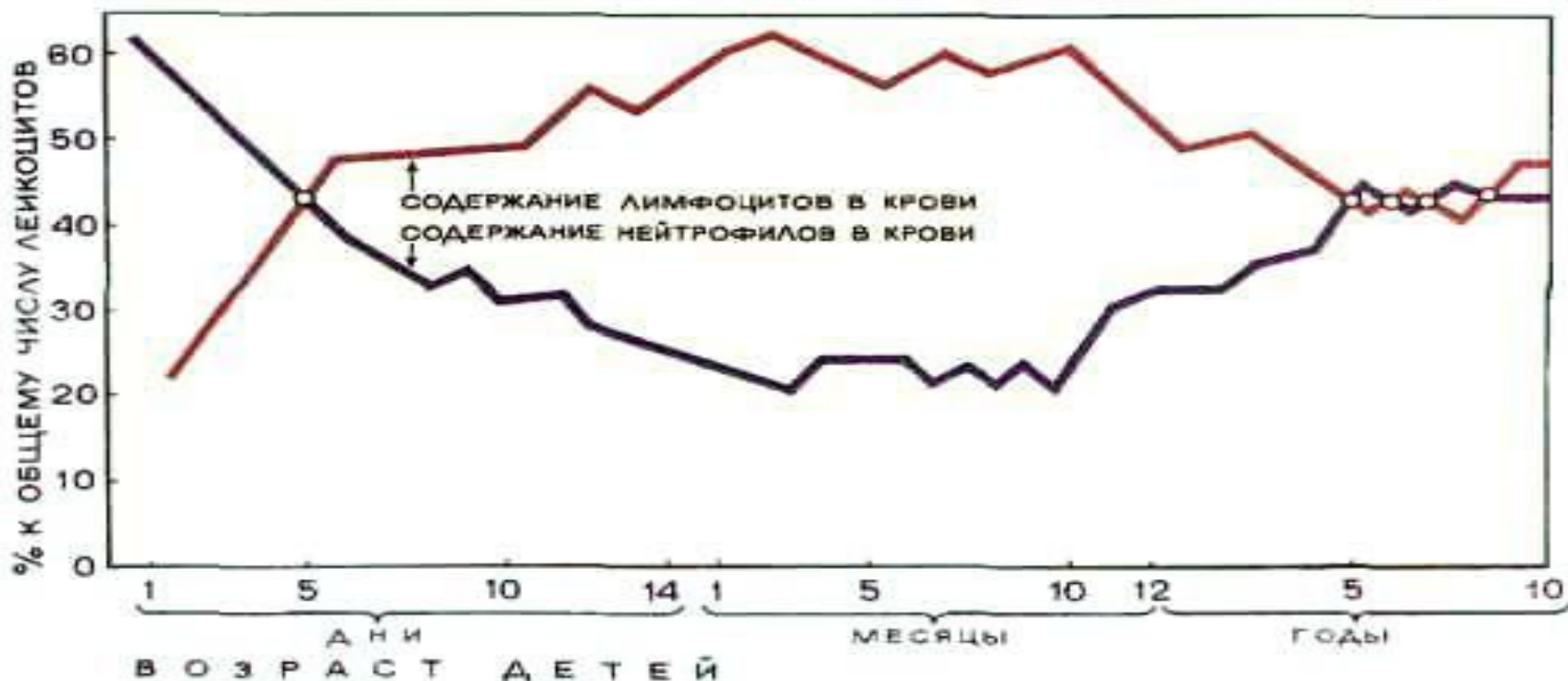
Клинический анализ крови

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

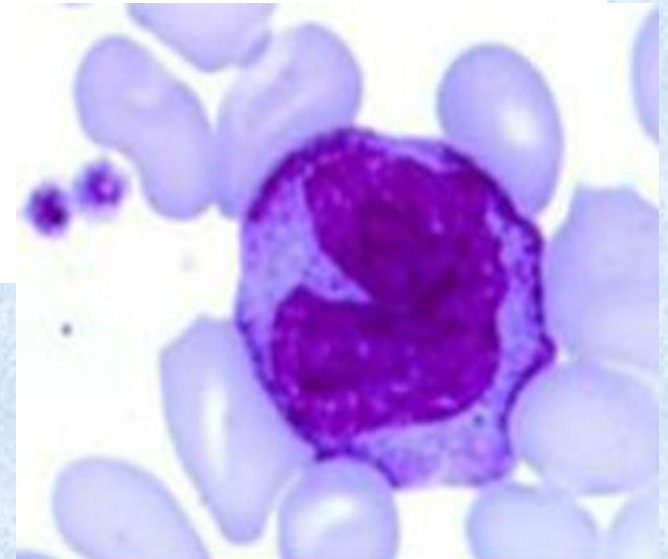
*Результат, выходящий за пределы референсных значений

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	<p>Апластическая анемия.</p> <p>Хроническая идиопатическая нейтропения, включая доброкачественную нейтропению.</p> <p>Циклическая нейтропения.</p> <p>Миелодисплазия.</p> <p>Нейтропения, ассоциированная с дисгаммаглобулинемией. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.</p> <p>Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна).</p> <p>Синдром-ассоциированная нейтропения (например, врожденный дискератоз, гликогеноз 1В типа, синдром Швахмана - Даймонда)</p>
Вторичная нейтропения	<p>Алкоголизм.</p> <p>Аутоиммунная нейтропения, включая хроническую вторичную нейтропению при СПИДе.</p> <p>Замещение костного мозга при раке, миелофиброзе (например, обусловленном гранулемой), болезнь Гоше.</p> <p>Цитотоксическая химиотерапия или облучение.</p> <p>Лекарственно-индуцированная нейтропения.</p> <p>Дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.</p> <p>Гиперспленизм.</p> <p>Инфекции.</p> <p>Т-у-лимфопротрофиеративное заболевание</p>

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 около ротовой 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/мм³)

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 — Гелатит
СПИД — Тиф
Бактериальные — Бруцеллез
Вызванные риккетсиями — Септицемия
Вызванные спирохетами
Вызванные простейшими

5 Химические и физические факторы — Лекарства — Иммуносупрессивные препараты
Химиотерапия — Цитотоксические препараты
Ионизирующее излучение — Противовоспалительные средства
— Антималарийные
— Антибиотики
— Антигистаминные
— Анальгетики
— Противосудорожные
— Анти тиреоидные препараты
— Диуретики
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
9 — Семейная нейтропения
10 — Циклическая нейтропения
11 — Хроническая идиопатическая нейтропения
12 — Нейтропения Костманна

Идиопатическая иммунная нейтропения
Нейтропения неясной этиологии

— Миелокатексис
— Синдром ленивых лейкоцитов

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 лейкопоэза.
- В тяжелых случаях агранулоцитоза к фармакотерапии добавляется плазмоферез. 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 - околопупочная 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^{ут.})
- 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 !

