

Нейтропении у детей: этиопатогенез, классификация, диагностика, лечение

Гурова Маргарита Михайловна
д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории
«Медико-социальные проблемы в педиатрии»
СПбГПМУ, зав. отделением абдоминальной
патологии КДЦ для детей

Нейтропения - это синдром, сопровождающийся снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови:

- менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года
- менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых вследствие различных причин и патологических состояний.

Клинические рекомендации
"Приобретенные нейтропении", 2019

Агранулоцитоз - число нейтрофилов
менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

► Задачи педиатра:

- выявить нейтропению
- определить показания для направления пациента к гематологу
- диагностировать и лечить заболевания и патологические состояния, поддерживающие нейтропению

Лейкоциты (нормы)

- ▶ Новорожденный: $10 (12) - 22,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ 1 мес.: $7,0 - 14,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ До 6 мес.: $5,0 - 14,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ От 6 мес. до 1 г.: $5,0 - 12,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ От 1 до 2 лет: $4,0 - 12,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ От 2 до 6 лет: $4,0 - 10,0 \times 10^9/\text{л}$
- ▶ Старше 6 лет: $4,0 - 9,0 \times 10^9/\text{л}$

Особенности лейкоцитарной формулы в детском возрасте

- ▶ Новорождённые (первые дни): нейтрофилы 51-70%; лимфоциты 15-25%
- ▶ 5-6 день - первый перекрест (поровну 45%)
- ▶ 1 мес. и до года - лимфоциты 50-70%, нейтрофилы 15-22%
- ▶ С 1 года до 5 лет - постепенное повышение нейтрофилов на 1-2% в год и понижение лимфоцитов на 1-2% в год.
- ▶ 5-6 лет - нейтрофилы 40-50%, лимфоциты 35-45%
- ▶ 6-12 лет - нейтрофилы 45-55%, лимфоциты 35-45%
- ▶ Эозинофилы - во всех возрастах после 1 года не более 5% (до 1 мес. могут быть до 6%)
- ▶ Моноциты от 4% до 12% до года, до 10% до 3-х лет, у более старших детей - до 8%

Для оценки содержания нейтрофилов решающее значение имеет абсолютное количество нейтрофилов

Вопросы:

- ▶ Диагностика, дифференциальный диагноз нейтропении с заболеваниями, требующими лечения у гематолога
- ▶ Лечение
- ▶ Методы адекватного ведения в амбулаторных условиях - тактика диспансерного наблюдения

Вопросы:

- ▶ Диагностика, дифференциальный диагноз нейтропении с заболеваниями, требующими лечения у гематолога

Виды нейтропений:

- Врожденная (генетически детерминированная)
- Приобретенная (как правило, иммунная)
- Хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста.

Приобретенная нейтропения - заболевание, выражающееся различной степенью снижения уровня нейтрофилов, не сопровождающееся лейкозом, миелодиспластическим синдромом и не носящее врождённый характер.

(Стандарт оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, 2009)

Основные причины нейтропений

(Козинец Г.И. с соав., 2001)

- ▶ Инфекционные заболевания: бактериальные, вирусные, риккетсиозные, протозойные. Все виды генерализованных инфекций у ослабленных пациентов, новорождённых.
- ▶ Химические и физические факторы.
- ▶ Некоторые гематологические заболевания: снижение продукции или неэффективный гранулоцитопоз.
- ▶ Патологические состояния с повышенной деструкцией нейтрофилов: с-м гиперспленизма, СКВ, гемодиализ и др.
- ▶ Кахексия различной природы.
- ▶ Анафилактический шок и ранние реакции на чужеродный белок.

Механизмы развития нейтропений

1. Нарушение продукции, снижение пула костномозгового резерва, и/или гибель в костном мозге
2. Замедление выхода зрелых нейтрофилов в периферическую кровь.
3. Повышенное разрушение (уменьшение времени циркуляции)
4. Перераспределение (увеличение маргинального пула).

Наиболее распространенные механизмы (приобретенные нейтропении)

Механизмы

```
graph TD; A[Механизмы] --> B[Нарушение продукции]; A --> C[Повышенное разрушение];
```

Нарушение продукции

- ✓ Индуцированные приемом лекарственных препаратов
- ✓ Развивается к 15 дню лечения

Повышенное разрушение

- ✓ Острые вирусные инфекции

Практически любая вирусная и некоторые виды бактериальных инфекций могут сопровождаться транзиторным снижением АЧН в периферической крови.

Классификация нейтропений

1. Врожденные
2. Приобретенные

По длительности течения:

- До 3 мес - острая (транзиторная).
- Более 3 мес - хроническая.

По степени тяжести:

Легкая - АЧН $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$

Средняя - $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$

Тяжелая - менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Приобретенные нейтропении

1. Иммунная нейтропения:

- ▶ Изоиммунная нейтропения новорожденных
- ▶ Хроническая аутоиммунная нейтропения
- ▶ Синдром Фелти
- ▶ Нейтропения, обусловленная активацией комплемента
- ▶ Секвестрация в селезенке

2. Нейтропения на фоне миелодиспластического синдрома

3. Инфекционно-ассоциированная нейтропения (включая СПИД)

4. Нейтропения, связанная с питанием (дефицит фолатов, дефицит витамина B12, дефицит меди и др.)

5. Нейтропения, вызванная радиацией

6. Лекарственно-индуцированная нейтропения

7. Нейтропения, связанная со злокачественным заболеванием

Лекарственные препараты, способные вызвать нейтропению

Группа	Примеры
Противосудорожные средства	Карбамазепин, диазепам, фенитоин, вальпроат натрия
Антипсихотические и антидепрессанты	Галоперидол, клозапин
Сердечно-сосудистые средства	Прокаинамид, каптоприл, пропранолол, гидралазин, метилдопа, нифедипин, пропанорм
Антибиотики, противотуберкулезные антигельминтные, противовирусные препараты	Ко-тримоксазол, пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, хлорамфеникол, гентамицин, клиндамицин, доксициклин, гризеофульвин, линкомицин, нитрофураны, изониазид, ПАСК (пара-аминосалициловая кислота), рифампицин, стрептомицин, этамбутол, мебендазол, левомизол, ципрофлоксацин, зидовудин, ацикловир
Анальгетики	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, амидопирин, фенилбутазон

Какими нейтропениями должен заниматься гематолог?

- ▶ Врожденные нейтропении
- ▶ Нейтропения на фоне миелодиспластического синдрома
- ▶ Нейтропения, связанная со злокачественным заболеванием

Тактика педиатра при выявлении ребенка с лейкопенией

Пациент с нейтропенией

Врожденная?

Консультация и
наблюдение
гематолога

Приобретенная?

Нейтропения связана с
злокачественными
заболеваниями,
миелодиспластическим с-мом?

Да

Нет

Наблюдение
педиатра

Нейтропения: врожденная или приобретенная?

- ▶ Оценить в динамике показатели предшествующих клинических анализов крови, включающие лейкоцитарную формулу
- ▶ Оценить динамику показателей общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы после перенесенного заболевания и между эпизодами новых ОРЗ. *При выявлении нейтропении в ан. крови необходим контроль ежемесячно в течение 3 мес.*

Критерии диагностики врожденных нейтропений:

Клинические:

1. Стигмы дизэмбриогенеза.
2. Начало заболевания в первые месяцы жизни.
3. Отягощенный семейный анамнез (случаи смерти младенцев на фоне переносимых инфекций).
4. Отставание массы тела.

▶ Лабораторные:

1. Постоянная тяжелая нейтропения: $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в 3 и более ан. крови в течение первых 6 мес жизни или $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ в 3 и более анализах в течение первых 6 месяцев при наличии повторных бактериальных инфекций.
2. Моноцитоз (до $1,5-2,5 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилия.
3. Повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов
4. Характерные изменения миелограммы.
5. Отсутствие антигранулоцитарных антител.
6. Мутации генов ELA2 (вр. агранулоцитоз Костмана, циклическая нейтропения, HAX1 G6PС-тяжелая врожденная нейтропения с аутосомно-рецессивным типом наследования, WASP-тяжелая нейтропения с X-сцепленным типом наследования)

Тяжелые хронические нейтропении

- ▶ Врождённые нейтропении: в основе - генетический дефект (в генах *ELA2*, а также *HAX1*, *WASP*, *G6PC*, ген рецептора *G-CSF* и др.)
- ▶ Нейтропении в структуре панцитопении: тяжёлая АА, анемия Фанкони, врождённый дискератоз.
- ▶ Нейтропении, ассоциированные с ИДС: ОВИН, гипер-IgM синдром, СПИД, X-сцепленная гипогаммаглобулинемия, дефицит IgA, синдром Вискотта-Олдрича.
- ▶ Нейтропении, связанные с нарушением обмена веществ: болезнь Гоше, тирозинемия, синдром Швахмана, гликогеноз тип 1в
- ▶ Нейтропении, ассоциированные с врождёнными пороками развития
- ▶ Нейтропении, связанные с недостатком микронутриентов: витамин B12, медь, α олеиновая кислота
- ▶ Нейтропении, связанные со злокачественными новообразованиями: лейкозы, лимфомы, МДС
- ▶ Нейтропении, связанные с аутоиммунными заболеваниями и/или с антинейтрофильными антителами.

Частота тяжёлых нейтропений 1-2 случая на 1 млн населения.
Подозрение на тяжёлую нейтропению - повторные бактериальные инфекции у детей в первый год жизни (омфалит, парапроктит, абсцессы, отиты, бронхопневмонии, гингивиты, стоматиты)

Как заподозрить взаимосвязь нейтропении со злокачественными заболеваниями

(нейтропении, как симптом при аплазиях кроветворной ткани, МДС, лейкоза, метастазах опухолей, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и др.)

Симптомы тревоги:

- ▶ Наличие в клинической картине геморрагического синдрома, некротических изменений на коже и слизистых, лимфоаденопатии в сочетании с гепатоспленомегалией
- ▶ В клиническом анализе крови, кроме нейтропении, наличие других видов цитопений: тромбоцитопении, нормохромной анемии (гипорегенераторной!)
- ▶ Повторные эпизоды нейтропении, с прогрессирующей отрицательной динамикой и признаками интоксикации неясного генеза

У детей с ЖДА (анемия гипохромная, норморегенераторная, микроцитарная) в 10% случаев отмечается сопутствующая нейтропения легкой степени
Не требует самостоятельного лечения
Купируется в процессе нормализации обмена железа

Критерии диагностики приобретенных нейтропений

Дополнительные:

1. Связь с перенесенной инфекцией или другими факторами.
2. Стойкое присутствие плазматических клеток в периферической крови и характерная динамика.
3. Другие иммунные цитопении.
4. *Стойкая ремиссия от лечения глюкокортикоидами.*

Основной:

Наличие антигранулоцитарных антител (АГАТ)

В.В! Отсутствие АГАТ не исключает приобретенную нейтропению

Хр. иммунная н-я у детей раннего возраста имеет доброкачественное течение, проходит в 3-5 лет (ср. длительность 17-20 мес.). У старших детей с аутоиммунной формой надо исключать вр. иммунопатологию

Нейтропения ассоциированная с инфекцией

Нейтропения при вирусной, хламидийной грибковой и других внутриутробных инфекциях – самая распространённая в настоящее время.

По патогенезу – они приобретенные

По течению: купирующиеся по мере лечения основного заболевания, или продолжительные.

В кл.ан.крови часты изменения: тромбоцитоз, плазматические клетки, анемия и др.

В отдельных случаях возможен исход в тяжёлую панцитопению и реактивный гемофагоцитарный синдром.

Дифференциальный диагноз

(Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Москва, 2009)

Приобретенные нейтропении необходимо дифференцировать:

- ▶ С неоплазиями в костном мозге (о.лейкоз, лимфомы, МДС)
- ▶ Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
- ▶ Врождёнными нейтропениями

Нейтропении новорождённых. Причины

1. Изоиммунные (фето-материнская нейтрофильная несовместимость: полиморфизм или генетический дефицит рецепторов FcγIIIb нейтрофилов у матери-Н.В.Юдина, Н.В.Брежнева, 2015г.)

▶ Трансиммунные

▶ Первичная аутоиммунная анемия младенцев,

Все иммунные формы разрешаются через 6-8 нед., но лёгкая изолированная нейтропения м. б. до 6 мес.

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)

Этапы диагностики детей с нейтропенией:

- ▶ 1.Скрининговая диагностика нейтропений
- ▶ 2.Дифференциальная диагностика нейтропений с другими заболеваниями.
- ▶ 3.Уточнение формы нейтропении.
- ▶ 4.Исследование механизмов развития нейтропении у данного больного.

Схема обследования детей с нейтропенией (1)

- ▶ Сбор анамнеза: наличие у ребенка и в семье оппортунистических инфекций, условия возникновения и динамика нейтропении, и нейтропения у других членов семьи, случаи смерти детей «от инфекции», наличие у ребенка пороков развития, малых аномалий, отставания физич. развития, анализ плаценты мамы
- ▶ Клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов (плазматические клетки!)
- ▶ Ан. крови на в/кл. возбудители, в том числе ВЭБ, ЦМВ и др. (ИФА, ПЦР), гепатиты, ВИЧ, парвовирус.
- ▶ Посевы и ан. ПЦР других сред (слюна, смыв из носоглотки и др.)
- ▶ Биохимический ан. крови (показатели активности, АЛТ, АСТ)
- ▶ Кровь на иммуноглобулины А, М, G + фенотипирование лимф.
- ▶ УЗИ брюшной полости и других отделов - по показаниям
- ▶ Консультации специалистов: кл. иммунолога, гематолога, инфекциониста, невролога (дети до года) и других - по показаниям

Схема обследования детей с нейтропенией (2)

- ▶ Исследования по индивидуальным показаниям: кровь на антитела к нейтрофилам: к HNA1a HNA2b
- ▶ Миелограмма (расширенное иммунологическое обследование) - определение субпопуляций нейтрофилов и лимфоцитов. Фенотипирование лимфоцитов для исключения нейтропении, ассоциированной с первичным ИДС
- ▶ Оценка функциональной активности нейтрофилов
- ▶ Генетическое обследование: выявление мутаций генов ELA2, HAXI, WASP, G6PC; наличие мутации гена Г-КСФ указывает на риск злокач.заб-я!

Вопросы:

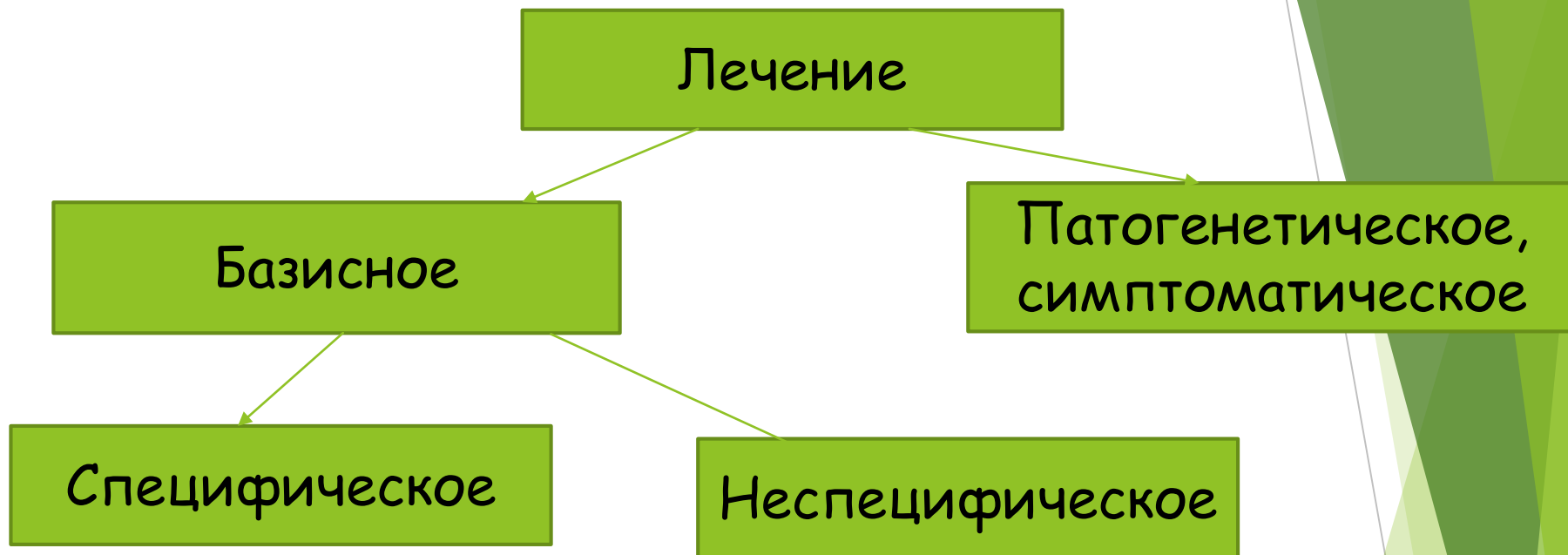
- ▶ Лечение

Терапевтические подходы при приобретенной нейтропении

(Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Москва, 2009)

- ▶ Многие пациенты с приобретенной нейтропенией не имеют тяжёлых инфекционных осложнений и в терапии не нуждаются. Необходимо наблюдение до нормализации числа нейтрофилов.
- ▶ При инфекционной и вторичной иммунной нейтропении - достаточно терапии основного заболевания
- ▶ **Лечение необходимо**, если: за последние 6 месяцев отмечалось 3 и более значимых инфекционных эпизодов и/или имеется клиника тяжёлой инфекции (пневмония, сепсис, менингит и др.)

Лечение нейтропений



- КСФ
- Высокодозные ИГ
- ТСК

- Антибиотики,
- Противомикробные средства
- ИФ

Лечить не анализ крови, а пациента с конкретными клиническими проявлениями

Патогенетическая терапия врожденных нейтропений

- ▶ Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор - Г-КСФ единственное доступное эффективное средство в лечении тяжелых врожденных форм: филграстим, ленограстим.
- ▶ 10-15% больных не отвечают на эту терапию. В последние годы - схемы комбинированной терапии Г-КСФ (начальная доза 5мг/кг и далее по эффекту её повышение до 50-60мг/кг) + никотинамид (витамин В3) 20мг/кг до 4-х недель
- ▶ ТКМ - миелотрансплантация

Патогенетическая терапия приобретенных нейтропений

1. Высокодозный внутривенный иммуноглобулин
2. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор - Г-КСФ.
3. Глюкокортикоиды в средних и высоких дозах

Показания к применению ВВИГ

- ▶ Зарегистрированные показания в РФ, странах Евросоюза и США: заместительная терапия, в том числе при первичных и вторичных ИДС; тяжёлые бактериальные инфекции, сепсис.
- ▶ Разрешены при ряде аутоиммунных заболеваний в качестве иммуномодуляторов: ИТП, хроническая полинейропатия и др.
- ▶ Применение по показаниям за пределами инструкции: злокачественные новообразования с дефицитом АТ, энтеропатии с потерей белка, профилактика инфекций при миеломной болезни, ожоговой болезни, аутоиммунные анемия, нейтропения, неонатальная ТПП, геморрагический васкулит, СКВ, ГУС и др.

Высокодозный внутривенный иммуноглобулин

- ▶ Путь введения - внутривенно-капельный
- ▶ Доза разовая - 1г/кг
- ▶ Доза курсовая 2-3 г/кг в течение 2-5 дней
- ▶ Длительность введения - 100 мг/кг в час
- ▶ Премедикация - обычно не требуется, но по показаниям в/в введение преднизолона 1мг/кг

Эффект - повышение нейтрофилов отмечается через 48 часов и достигает максимума к 7-10 дню.

При отсутствии эффекта использование препаратов Г-КСФ

Препараты ВВИГ



октагам (Австрия),
интраглобин (Германия),
иммуновенин (Россия),
инратект (Германия),
габриглобин (Россия),
гамимун, гамунекс (США),
Флебогамма 5% (Испания),
Привиджен, Биовен и др.

Пентаглобин (Германия),
цитотект,
гепатект (Германия),
неогепатект

Концентрация препаратов:

1. 5% - большинство существующих препаратов ВВИГ
2. 10% - Гамунекс, Октагам, Привиджен (позволяют вдвое уменьшить нагрузку объемом, используются в России с 2010 г.)

Антибактериальная терапия

- ▶ Профилактическое назначение - терапия выбора.
 - ▶ Ампициллин в дозе 50 мг/кг в сутки или ципрофлоксацин 15 мг/кг в сутки на весь период существования нейтропении
 - ▶ противогрибковый препарат флуконазол 5мг/кг/сутки в 2 приёма

Гематологические осложнения при использовании антибиотиков по данным различных авторов составляют 0,03-1% от числа детей, получающих этот вид лечения

Особенности лечебной тактики участкового врача у детей с нейтропениями

- ▶ Наличие фебрильной лихорадки более суток у ребенка с предшествующей нейтропенией - показание к назначению антибиотика.
- ▶ При гипертермии антибиотик назначается сразу, пациент госпитализируется
- ▶ При наличии острых лихорадочных состояний у ребенка с нейтропенией и отсутствием эффекта от лечения в сроки более 2-х дней - госпитализация (по показаниям - в более ранние сроки). Лихорадка у ребенка с агранулоцитозом требует лечения в стационаре

Выбор жаропонижающего средства

Рекомендуемые средства:

- ▶ Питье, физическое охлаждение
- ▶ Парацетамол - разовая доза 10-15мг/кг (суточная 60 мг/кг): суспензия, сироп, свечи.
- ▶ Ибупрофен- 5 (7,5) -10 мг/кг (2,5-5мл суспензии на прием)

Антипиретики принимать **не более 4 раз в сутки** с интервалом **не менее 4 часов** в течение 1-3 суток!

Средства, не рекомендуемые, как жаропонижающие у детей

- ▶ Аспирин (до 15 лет) - развитие синдрома Рея
- ▶ Анальгин - агранулоцитоз, аплазии, коллапс
- ▶ Цефикон-М (с амидопирином)
- ▶ Найз, Нимулид - ингибитор ЦОГ-2, гепатотоксичность.

Вопросы:

- ▶ Диспансерное наблюдение

Задачи диспансерного наблюдения детей с нейтропениями

- ▶ Дифференциальный диагноз между различными видами нейтропений
- ▶ Диагностика циклических нейтропений
- ▶ Профилактика повторных заболеваний у детей с нейтропениями
- ▶ Профилактика рецидивов нейтропении у детей при повторных инфекционных заболеваниях

План диспансерного наблюдения детей с нейтропениями

- ▶ **Сроки наблюдения:** врожденные в течение всего детства (гематолог), приобретенные - 2 года (педиатр, конс.гематолог)
- ▶ **Программа наблюдения:**
- ▶ Осмотр 1 раз в месяц до окончания лечения и 1 раз в 3 месяца - после лечения.
- ▶ Клинический анализ крови при осмотрах, а также во время и после переносимых заболеваний, перед прививками, при ухудшении состояния.
- ▶ УЗИ, ЭКГ - 1 раз в год и дополнительные методы лабораторного обследования по индивидуальным показаниям.
- ▶ Лечение всех сопутствующих заболеваний, санация очагов инфекции, нормализация микробиоценоза кишечника.
- ▶ Составление индивидуального плана прививок; при врождённых формах допустимо при нейтрофилах более $0,5 \times 10^9 / \text{л}$ инактивированными вакцинами

План диспансерного наблюдения детей с нейтропениями (продолжение)

- ▶ Курсы адаптогенной терапии 4-7 в год по 20-30 дней с интервалом 1-4 недели с использованием 4 препаратов: антиоксидантов, ангиопротекторов, средств, стимулирующих функцию гранулоцитов и гранулоцитопоз.
- ▶ При наличии острых лихорадочных состояний с отсутствием эффекта от лечения более 2-х дней - госпитализация (по показаниям - в более ранние сроки).
- ▶ Специального ограничения физ.нагрузок при легких и среднетяжелых формах не требуется.
- ▶ Консультация гематолога при присоединении других цитопенических синдромов, осмотры специалистов ЛОР-врача, стоматолога 3-4 раза в год, прочих - по состоянию

Нейтропения и ЧБД

- ▶ Все мероприятия по выявлению и санации хр. очагов инфекции, рациональному питанию, режиму, закаливанию и т.д.
- ▶ Терапия проводится по плану лечения ЧБД

Вакцинация детей с нейтропениями:

основные принципы

- ▶ **Врожденные формы** - при тяжелых формах ПИДС противопоказаны живые вакцины (основные - коревая, краснушная, паротитная, пероральная полиомиелитная).
- ▶ Не противопоказаны инактивированные, генно-инженерные вакцины и анатоксины, предусмотренные национальным календарём прививок. (2014г.-предложено вакцинировать при $AKH > 0,5$)
- ▶ **Приобретенные формы** - вакцинация при достижении минимальных границ нормы (минимальная продолжительность ремиссии по стандарту 1 год), учитывается форма нейтропении - при аллоиммунных нейтропениях новорождённых вакцинировать можно с момента нормализации нейтрофилов; сопутствующие заболевания, индивидуальный подбор схемы вакцинации (2014г.-предложено вакцинировать при $AKH > 0,8$) Живые вакцины рекомендуется использовать при достижении AKH более $1,0 \times 10^9/л$
- ▶ Сочетанное введение вакцин.
- ▶ Дополнительная иммунизация: от всего, что возможно
- ▶ Использование до вакцинации полиоксидония усиливает иммунный ответ.
- ▶ Иммуностропные средства могут быть использованы до вакцинации и после - по схеме (интерфероны, индукторы интерферона).

Здоровье – есть высочайшее богатство
человека

Гиппократ

