DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-24-30
УДК 616.155.3-053.2-02-092-07-08

Конюшевська А. А., Пархоменко Т. А., Баличевцева І. В., Тимошина О. В., Акимова Л. Г.

НЕЙТРОПЕНІЇ В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Донецький національний медичний університет (м. Маріуполь)
konyshevskaya63@gmail.com

Вступ. Варіанти нейтропенічних станів у дітей дуже численні, вони є компетенцією дитячих гематологів і педіатрів. Гематолог займається вродженими нейтропеніями, нейтропеніями на тлі мієлодиспластичного синдрому і нейтропеніями, пов'язаними зі злоякісним захворюванням. Але першими, хто стикається з цією проблемою є педіатр, його завданням є виявити нейтропенію, провести диференціальну діагностику, визначити показання для направлення до гематолога.

Мета дослідження. Проаналізувати сучасний стан проблеми нейтропенічних синдромів. Висвітлити два 4-х літніх спостереження дітей з нейтропенією різного генезу, особливостями їх діагностики та лікування.

Нейтропенія – є синдром, що виявляється зниженням абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) в периферичній крові: менш 1,0x10^9/л у дітей до 1 року і менш 1,5x10^9/л у дітей старше року і дорослих внаслідок різних причин і патологічних станів [1-5]. Питання патогенезу та діагностики різних форм нейтропеній залишаються актуальними до теперішнього часу.

Кількість нейтрофілів 0,2x10^9/л і менше, яке визначається як *агранулоцитоз,* несе ризик важких, життєзагрозливих інфекцій [1-6]. Тяжкість нейтропенії залежить від АКН в периферичної крові та впливає на частоту і тяжкість інфекційних захворювань у дитини [4-6].

Тривалість життя нейтрофілів 15 діб: проліферація в головному кровотворному органу, вільна циркуляція в потоці периферичної крові та їх фізіологічне руйнування. Порушення одного з цих періодів життєдіяльності нейтрофілів може привести до розвитку тієї чи іншої форми нейтропенії.

Продукція нейтрофільних лейкоцитів, як і всіх інших клітин крові, здійснюється в кістковому мозку. Зрілі нейтрофіли знаходяться в кістковому мозку в середньому 76 годин, і їх кількість в багато разів більше, ніж в периферичній крові. Це важливий резерв нейтрофілів, які виходять на периферію в великих кількостях за потребою в них [1,4,7].

У периферичній крові нейтрофільні лейкоцити знаходяться до 6 годин і далі йдуть в тканини, де і виконують свою головну функцію: захист організму від бактеріальних і грибкових інфекцій шляхом фагоцитозу. Після завершення фагоцитозу нейтрофільні лейкоцити гинуть і метаболізуються [1,4,7]. Нейтропенічні синдроми у дітей патогенетично можуть бути наслідком порушення мієлопоезу в кістковому мозку, наслідком процесу перерозподілу нейтрофілів в пристінному і циркулюючому клітинному пулі, підвищеної деструкції гранулоцитів в периферичній крові. Можливо поєднання цих патогенетичних механізмів [6,8].

Псевдонейтропенії також характеризуються зменшенням нейтрофілів в циркулюючій крові, хоча загальний рівень нейтрофілів залишається незмінним за рахунок великої кількості адгезованних нейтрофілів. Помилкове зниження числа нейтрофілів в загальному аналізі крові може бути пов'язано з тривалою доставкою зразка крові від пацієнта до лабораторії (гранулоцити схильні до клампингу). У частини дітей нейтропенія легкого ступеня в ранковий час є варіантом норми. Ці факти необхідно враховувати при визначенні істинного нейтропенічного стану [1,4,5,7].

Механізми розвитку нейтропеній [1,4,6-8]:

1. Порушення продукції, зниження пулу кістковомозкового резерву, і/або загибель в кістковому мозку.
2. Уповільнення виходу зрілих нейтрофілів в периферичну кров.
3. Підвищене руйнування (зменшення часу циркуляції).
4. Перерозподіл (збільшення маргінального пулу).

Класифікація нейтропеній [3-6]:

За тривалістю перебігу:

• До 3 місяців – гостра (транзиторна).
• Більше ніж 3 місяця – хронічна.

За ступенем тяжкості:

Легка – АКН 1,0-1,5x10^9/л
Середня – АКН 0,5-1,0x10^9/л
Важка – АКН менш 0,5x10^9/л

Види нейтропеній:

• Вроджена (генетично детермінована)
• Придбана (як правило, імунна)
• Хронічна доброякісна нейтропенія дитячого віку.

Серед придбаних нейтропеній виділяють:

1. Імунна нейтропенія (ІН): ізоімунна нейтропенія новонароджених, хронічна аутоімунна нейтропенія, нейтропенія, зумовлену активацією комплементу, секвестрація в селезінці,
2. Інфекційно-асоційована нейтропенія (включаючи СНІД),
3. Нейтропенія на тлі мієлодиспластичного синдрому (МДС),
4. Нейтропенія, пов'язана з харчуванням (дефіцит фолатів, дефіцит вітаміну В12, дефіцит міді та ін.),
5. Лікарсько-індукована нейтропенія,
6. Нейтропения, пов'язана зі злоякісним захворюванням.

Придбана нейтропенія – одне з найчастіших станів в практиці дитячого гематолога і педіатра. Протікає сприятливо. Найчастіша причина виникнення нейтропеній в дитячому віці – це гострі інфекції [3,5]. Практично будь-яка вірусна і деякі види бактеріальних інфекцій можуть супроводжуватися транзиторним зниженням кількості нейтрофілів в периферич-

ної крові. Одним з головних етіологічних чинників розвитку ізольованої нейтропенії є віруси герпетичної групи, Епштейн – Барр (ВЕБ), цитомегаловірус (CMV), вірус грипу, гепатиту В і С [3,5,9]. Нейтропенія в таких випадках практично ніколи не супроводжується ускладненнями і купірується самостійно. Частота інфікування герпетичними інфекціями дітей раннього віку з нейтропенією достовірно вище, ніж серед дітей без нейтропенії. З огляду на те, що найбільша сприйнятливістьу дітей до герпетичних інфекцій відзначається у віці від 5 місяців до 3 років, і пік діагностики нейтропенії також доводиться на ранній вік [10].

У ряді випадків у дітей хронічна нейтропенія може бути пов'язана з харчуванням, що більш характерно для раннього дитячого віку. Відомо, що дефіцит вітаміну B_{12}, фолієвої кислоти або міді, а також важкий білковий дефіцит можуть впливати на активність мієлопоезу і бути причиною нейтропенії. Але в даному випадку немає ізольованого зниження числа нейтрофілів, і, як правило, розвивається трьохпаросткова цитопения [1,5].

Лікарські-індуковані нейтропенії та агранулоцитоз зустрічаються рідко, але при цьому є важкими ускладненнями фармакотерапії. Багато лікарських препаратів, виступаючи в ролі гаптенов, опосередковують руйнування нейтрофілів або їх попередників з утворенням антитіл до гранулоцитів, також може бути безпосередній цитотоксичний ефект. Після відміни препарату зникнення нейтропенії відбувається зазвичай на 10-14 добу, але при значному пошкодженні мієлоїдного паростка, цей термін може перевищувати 14 діб **(табл. 1).**

У дитячому віці первинні придбані нейтропенії представлені двома формами – хронічними доброякісними нейтропеніями, що включають аутоіммунну нейтропенію немовлят, і аутоімунними нейтропеніями. Імунні або аутоімунні нейтропенії виникають в результаті підвищеної деструкції нейтрофілів під впливом антігранулоцитарних антитіл (АГАТ) [3,10]. Неонатальна ізоімунна нейтропенія виникає у новонароджених внаслідок фето-материнської нейтрофильной несумісності і трансплацентарного надходження материнських антитіл до нейтрофілів новонароджених. Як і в разі інших ІН, процес може вирішуватися спонтанно, через 6-8 тижнів, з елімінацією материнських антитіл, але ізольована нейтропенія середнього або легкого ступеня може зберігатися у дітей до 6-місячного віку [3,5,6,15].

Аутоімунні нейтропенії поділяються на первинні та вторинні. Вторинна ІН розвивається на тлі будь-якого аутоімунного захворювання – системного червоного вовчака, ювенільного ідіопатичного артриту та ін.

Хронічна аутоімунна гранулоцитопения дитячого віку має доброякісний перебіг, і спонтанно проходить в дошкільному віці. У більшості випадків вона починається з фебрильної лихоманки, коли і виявляється нейтропенія в загальному аналізі крові. В подальшому гарячка купірується, а нейтропенія зберігається і вимагає спостереження фахівця. Механізми її виникнення до кінця не відомі. Цікавим є той факт, що на запальні процеси відзначається нейтрофильна реакція, хоча і неадекватна подразнику [1,5]. Важливим в підтвердженні діагнозу ІН є виявлення АГАТ. У більшості дітей визначаються АГАТ [3,10,16]. Однак ряд досліджень показало, що є деяка частка хворих, що мають типову клінічну картину, але при цьому негативні тести на АГАТ [3,5,10,16]. Нейтропенія у таких хворих класифікується як ідіопатична, проте в більшості випадків мається на увазі її імунний механізм. В кістковому мозку клітинні співвідношення збережені, але є обрив дозрівання нейтрофілів на стадії паличкоядерних нейтрофілів. При цьому вкрай рідко бувають значущі інфекційні ускладнення, що вимагають специфічної терапії [3,6].

Клінічні прояви ізольованої нейтропенії різноманітні, в тому числі по частоті інфекційних епізодів. Запалення ротової порожнини (стоматит, гінгівіт), інші загальні інфекційні процеси (синусит, отит, пневмонія, флегмона, сепсис) – всі ці стани вимагають ретельного клінічного аналізу. Важливо пам'ятати, що при нейтропенії загальна відповідь скорочена, типові симптоми запалення (біль, напруга, гіперемія тканин) виражені слабко або взагалі відсутні, тому необхідний постійний контроль клінічного стану пацієнта [3-6].

Клінічна картина залежить від вираженості нейтропенії. Легкі нейтропенії можуть протікати безсимптомно, або у хворих виникають часті ГРВІ, локалізована бактеріальна інфекція, добре піддається стандартним методам лікування. Середньотяжкі форми характеризуються частими рецидивами локалізованої гнійної інфекції, ГРВІ. Але, як правило, важкі нейтропенії супроводжуються вираженою інтоксикацією, лихоманкою, частими важкими бактеріальними і грибковими інфекціями, некротичними ураженнями слизових, деструктив-

Таблиця 1 – Лікарські препарати, здатні викликати нейтропенію і агранулоцитоз [3,11-14]

Група лікарських засобів	Лікарський засіб
Антибіотики	пеніциліни, цефалоспорини, ванкоміцин, гентаміцин, кліндаміцин, лінкоміцин, ципрофлоксацин, кларитроміцин, рокситроміцин, лінезолід, норфлоксацин
Сульфаніламіди, нітрофурани	триметоприм, ко-тримоксазол, нітрофурантоїн, ніфуроксазид
Противірусні препарати	ацикловір, зидовудин, абакавір, індинавір, ганцикловір, валганцикловір
Нестероїдні протизапальні препарати	ацетилсаліцилова кислота, індометацин, ібупрофен, амідопірин, фенілбутазон, диклофенак, амінофеназон, метамізол натрію, напроксен, піроксикам, мефенамінова кислота
Серцево-судинні засоби	прокаїнамід, каптоприл, пропранолол, метилдопа, ніфедипін, пропанорм, аймалин, аміодарон
Протисудомні засоби	карбамазепін, діазепам, фенітоїн, вальпроат натрію
Імунодепресанти, протипухлинні	алкілуючі агенти, антиметаболіти, БАП – рітуксімаб, етанерцепт, інфліксімаб; сульфасалазин

ними пневмоніями, підвищеним ризиком розвитку сепсису і високою летальністю при неадекватній терапії. Але, може бути безсимптомний перебіг агранулоцитозу [3,4,6].

Клінічний випадок № 1. Дитина Д., 01.07.2016 р. н. з Хронічною доброякісною нейтропенією дитячого віку, тривалість спостереження 4 роки. Дитина Д., 01.07.2016 року народження, спостерігається з 3-х місячного віку, коли батьки вперше звернулися до педіатра з питань вигодовування дитини і частих зригувань.

З анамнезу життя: дитина від 1-ї вагітності, ускладненої токсикозом 2-й половини, від 1-х передчасних пологів, патологічних, з передчасним відшаруванням плаценти, прееклампсією вагітної важкого ступеня, кесарів розтин на 33 тижні. Народився з масою тіла 1300 г, довжиною 40 см, за шкалою Апгар 6/6 балів. Перебував на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених «МТМО Здоров'я дитини і жінки» Маріуполя з діагнозом: Недоношеність 2 ст., 33 тижні, перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром пригнічення, ателектатична пневмонія, $ДН_2$, затримка внутрішньоутробного розвитку по гіпотрофічному типу.

На першому півріччі першого року життя відзначалися часті відрижки (найімовірніше у зв'язку з незрілістю сфінктерів). Грудне вигодовування до 2,5 місяців, потім змішане і штучне (суміш Хумана, антірефлюксная суміш). Спостерігається на «D» обліку у міського дитячого невролога з приводу синдрому пірамідної недостатності. У 10-місячному віці лікувався в м. Трускавці в Міжнародній клініці відновного лікування з діагнозом: Незначна затримка статико-кінетичного розвитку, синдром пірамідної недостатності. Регулярно проводилися курси масажу, ЛФК до 1,5 років. ЕхоКГ – Відкрите овальне вікно до 3,6 мм, але у 7 місяців ЕхоКГ норма. УЗД вилочкової залози в 1,5 року – збільшення розмірів вилочкової залози, в 3 роки – норма. УЗД органів черевної порожнини без особливостей. Не щеплена. Дитячий сад не відвідує. ГРВІ хворіє не часто – 3-4 рази на рік.

Вперше в січні 2017 року віці 5 місяців на тлі ГРВІ виявлені зміни в аналізі крові – нейтропенія (L-5,8 × 10^9/л, п-3%, з-3%), АКН склало 0,37 × 10^9/л. У лютому 2017 року – в аналізі крові – L-8,2 ^{г}/л., п-1%, з-6%, АКН – 0,57×10^9/л. У наступних аналізах коливання АКН в 2017 році – від агранулоцитозу (0,2 × 10^9/л) до нейтропенії середнього ступеня тяжкості (0,88 × 10^9/л). У 2018, 2019 роки коливання АКН від 0,70 × 10^9/л до 1,22 × 10^9/л. Звертає на себе увагу, що при ГРВІ, ГКІ, відзначається підвищення індексу АКН до 2,13-3,2-4,2 × 10^9/л. У 2020 році (вік дитини – 4 роки) коливання АКН від 1,0 × 10^9/л (легкого ступеня тяжкості) до норми (1,73-2,26×10^9/л). В загальному аналізі крові при зниженні числа гранулоцитів відзначатися помірний моноцитоз (12-17%) і еозинофілія (5-13%). У батьків аналіз крові в межах норми. Виключена циклічна нейтропенія, закономірність зміни кількості нейтрофілів не визначена.

В імунограмі відхилень не виявлено, рівні Ig A, M, G, E, комплемент в межах вікової норми. Обстежено (ПЛР крові) на гепатити А, В, С, токсоплазмоз, ВЕБ – не виявлено. АТ до ВІЛ – негативні. При обстеженні на герпетичну групу інфекцій виявлено АТ до CMV – 110 ED мл. (Норма до 6 ED/мл), ПЛР крові, слини до CMV в 2017 році – позитивна. Також позитивна ПЛР крові, слини до герпесу 6 типу. У матері дитини позитивна ПЛР крові і слини до CMV. Важливим в підтвердженні діагнозу ІН є виявлення АГАТ, проте це дослідження не проводилося у зв'язку з тим, що в лабораторіях Донецького регіону воно не виконується.

Дитина хворіє ГРВІ не часто, дитячий колектив не відвідує. Подряпини, порізи, зі слів батьків, гояться швидко.

Встановлений діагноз: Хронічна доброякісна нейтропенія дитячого віку, хронічна ЦМВ-інфекція. Дитина не потребує проведення медикаментозної терапії, необхідно спостереження, регулярний щомісячний контроль аналізу крові, дозволено відвідування дитячого колективу поза епідемічним періодом, при рівні АКН вище 0,5х10^9/л; протипоказана вакцинація живими вакцинами, вакцинація інактивованими вакцинами можлива за умови стійкого підвищення рівня нейтрофілів.

Найбільш важкими, хоча і вкрай рідкісними станами є вроджені нейтропенії (ВН) [3,7,17,18]. До вроджених захворювань, які супроводжуються нейтропенічним синдромом, відносять: первинні імунодефіцитні стани (хвороба Брутона, що зцеплена з Х-хромосомою, дісгамаглобулінемія, ретикулярний дизгенез і ін.), генетично обумовлений агранулоцитоз, хвороби накопичення (ацидемія, глікогеноз), фенотипічні аномалії (вроджений дискератоз). Однак під терміном «важка вроджена нейтропенія» (ТВН) мається на увазі ізольована, несиндромальна форма нейтропенії [2,8,17,18]. Приблизно в 20% випадків ВН ускладнюється розвитком МДС/або гострого мієлолейкозу (ГМЛ), в зв'язку з цим необхідний регулярний контроль мієлограми і цитогенетичних порушень [2,19]. ТВН в 10% випадків закінчується смертельно [17].

До головних генів пошкоджених при ТВН, відносяться ELANE (аутосомно-домінантний тип спадкування), HAX (аутосомно-рецесивний тип спадкування), WASP (Х-зчеплений тип успадкування) і деякі інші [2,17,20-22]. Однак мутації в гені ELANE, успадковані за аутосомно-домінантним типом, виявляються у 60-80% пацієнтів з ТВН/ЦН, часто характеризуються особливо тяжким перебігом захворювання, резистентністю до терапії гранулоцитарним-колонієстимулюючим фактором (Г-КСФ) і розвитком МДС [23].

Найбільш важкою формою спадкової нейтропенії є *синдром Костмана (дитячий генетичний агранулоцитоз),* який характеризується аутосомно-рецесивною передачею дефектного гена. Цей синдром описаний в 1956 р. R. Kostmann у 14 дітей, батьки яких перебували в кровній спорідненості. Всі ці діти померли до 1 року життя від бактеріальних інфекцій. Найбільш важкими проявами хвороби є генералізований септичний процес. Розвиток синдрому Костмана пов'язують з мутацією гена HAX [3,4,6,7,17,24-26]. В основі синдрому лежить порушення дозрівання нейтрофілів в кістковому мозку. У мієлограмі присутній тільки проліферуючий пул (мієлобласти, промієлоцити, мієлоцити), зрілі клітини поодинокі. У лікуванні рекомендується довічно використовувати Г-КСФ. Діти з синдромом Костмана відносяться до групи ризику по ГМЛ і МДС.

Рідкісною формою спадкового нейтропенічного синдрому, що спостерігається в дитячому віці, є *ци-*

клічна нейтропенія (ЦН), яка успадковується як рецесивним шляхом, так і домінантним. Вперше ЦН описана в 1910 р. M. Leale у дитини з рецидивуючим фурункульозом. Циклічною ця нейтропенія називається, так як має чіткі часові рамки дебюту чергового кризу (в середньому 4-5 діб) і чіткий період між нападами (2-4 тижні) [3,4,6,7,17,27]. В основі хвороби лежить порушення регуляції гранулоцитопоеза, мутація гена, що кодує синтез еластази нейтрофілів. Клінічні прояви зводяться до регулярно агранулоцитозу, що повторюється, з інтервалом частіше в 3 тижні. У периферичній крові в цей період спостерігаються лейкопенія, поодинокі нейтрофіли, моноцитоз, еозинофілія. У мієлограмі відсутні зрілі нейтрофіли, збільшено число моноцитів, еозинофілів. Кількість нейтрофілів починає знижуватися за 1-3 дні до клінічних проявів, агранулоцитоз тримається 3-5 днів, після чого йде зростання нейтрофільних лейкоцитів. За 2-3 дні до розвитку агранулоцитозу рекомендується вводити Г-КСФ до нормалізації аналізу периферичної крові. Крім того, при агранулоцитозі необхідна антибактеріальна терапія (АБТ) і, в дуже важких випадках, введення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВІГ). Клінічно ЦН протікає більш сприятливо, інфекції виникають в період гематологічного кризу, але смертність від інфекцій при ЦН доходить до 12% [6,17,27].

Клінічний випадок № 2. Дитина Д., 20.07.2016 р. н. з Первинним імунодефіцитом – важка вроджена нейтропенія (D72.0), обумовлена патогенною гетерозиготною мутацією в гені ELANE. Лімфопенія неуточнена. Тривалість спостереження 4 роки.

Скарги: на часті інфекції, зміни в аналізах крові.

Анамнез життя: від І-ї вагітності, що протікала нормально, і фізіологічних пологів на 39 тижні. Маса тіла при народженні 3950 г, довжина 48 см. На 1-му році життя – в 2,5 місяці переніс ГРВІ, гострий бронхіт; в 3,5 місяці – ГРВІ, в 5 місяців – грип, ускладнений пневмонією (перебував на госпіталізації, отримував АБТ), в 8 місяців – фурункул на носі (госпіталізація, АБТ), повторні ячмені. Фурункул на верхній губі. Після 1-го року життя переніс інфекції: повторні стоматити (механічне травмування), абсцес верхньої губи. З 1,5 років повторні ангіни – 4 епізода (кожен раз отримував цефтріаксон по 5-7 днів). У 1 рік 10 місяців переніс інфекційний мононуклеоз, підтверджений лабораторно; в 2 роки – аденовірусна інфекція, ускладнена позалікарняною пневмонією. Спадковий анамнез обтяжений: у батька ЦН (цикл кожні два тижні).

Відхилення в лабораторних тестах – *від агранулоцитозу до важкої нейтропенії 2700 кл/мкл,* лімфопенія, легка анемія. В імунограмі від 25.11.19 лімфоцити 2200 кл/мкл, значна CD4 лімфопения 22% -484 кл/мкл, помірне зниження В-лімфоцитів. ВІЛ – негативний.

З 25.11.2019 р. дитина обстежувалась в Київській міській дитячій лікарні 1.

Мієлограма від 26.11.19.: препарати помірно гіпоцелюлярні (домішки периферичної крові), звужений мієлоїдний паросток, підвищено вміст бластних клітин (7,2%), гетерогенних за морфологічними ознаками; підвищений вміст моноцитів, промоноцітів і еозинофілів. Зустрічаються двохядерні форми плазматичних клітин **(табл. 2).**

Імунноцитологічне дослідження кісткового мозку від 26.11.2019: мієлобласти CD45low/CD34+/CD33+/CD19-/CD7-, що становлять 1,76%, попередники В-лімфопоезу CD45 low/SS low//CD34+/CD19+/CD33-/CD7, що складають – 1,99%, зрілі моноцити – 8,2%, промоноціти – 6%.

Імунограма. Загальний вміст лімфоцитів помірно знижено за рахунок пропорційного помірного зниження кількості В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів. В Т-клітинному ланцюзі відзначається значне зниження кількості CD4 + Т-лімфоцитів (в 2 рази нижче нижньої межі норми) зі зниженням CD4+/CD8+ співвідношення до 0,61. Зміст натуральних кілерів межах норми. Експресія антигену HLA-DR на моноцитах не знижена **(табл. 3).**

Результати генетичного обстеження в лабораторії Invitae (США) від 23.12.2019: One Pathogenic variant identified in ELANE. ELANE is associated with autosomal dominant neutropenia.

Повторна госпіталізація в Київську міську дитячу клінічну лікарню № 1 в січні 2020 р. Моніторинг загального аналізу крові наведений в **табл. 4.** Інфекції: 21.01.2020 – фебрильна нейтропенія, гострий тонзиліт, гострий аденоїдит; 14.02.2020 – фебрильна нейтропенія, реактивний лімфаденіт, агранулоцитоз, отримував цефалоспорини III покоління; 16.02.2020 – Г-КСФ, часткова відповідь (з 42 до 64 кл/мкл). Через 24 години повторно Г-КСФ – нейтрофіли підвищилися до 1558 кл/мкл. Отримував ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут за триметопримом, ністатин, зарсіо (філграстім) 0,3 мл 300 мкг/0,5 мл 16.02.2020; 17.02.2020.

Таблиця 2 – Пунктат кісткового мозку від «26» листопада 2019 року

Клітинний елемент		%	Норма	Клітинний елемент		%	Норма
Бласти		**7,2**	0.1-1,1	Моноцити		18,4	0,7-3,1
Промієлоцити		*2,0*	*1,0-4.1*	Лімфоцити		31,8	4,3-13,7
Нейтро-фільні грануло-цити	мієлоцити	0,6	7,0-12,2	Плазматичні клітини		0,4	0,1-0,18
	метамієлоцити	0,6	8,0-15.0	Макрофаги			
	паличкоядерні	6,4	12,8-23.7	Еритробласти			*0.2-1,1*
	сегментоядерні	9,6	13.1-24,1	Нормо-бласти	Базофільні	0,2	1,4-4,6
Еозинофільні гранулоцити		5,4	0,5-5,8		Поліхромато-фільні	6,0	8,9-16,9
Базофільні гранулоцити		0,4	0,0-0,5		Оксифільні	11,0	08,-5,6
Усі гранулоцитарні елементи		**25,0**		Усі еритроїдні елементи		17,2	
Індекс дозрівання нейтрофілів		0,2	0,6-0,8	Індекс дозрівання еритрокаріоцитів		*0,99*	*0,8-0,9*
Лейко-еритроїдне співвідношення		4,8	3,5-4:1,0	Кістковомозковий ретікулюм		+	
Кількість мегакариоцитів		11/ преп	35-40/ преп.	Целюлярніть препарату		Помірно знижена	

У дитини був діагностований *Первинний імунодефіцит – важка вроджена нейтропенія (D72.0), обумовлена патогенною гетерозиготною мутацією в гені ELANE. Лімфопенія неуточнена.*

Рекомендовано:

1. Клініко-лабораторно-інструментальний моніторинг: контроль гемограми

не рідше 1 раза в тиждень, контроль мієлограми раз на півроку (ризик MDS/ OML).

2. Створення безпечних умов проживання (заборонені тварини, рослини в горщиках). Заборонено приймати пробіотики.

3. Заборонені щеплення живими вакцинами (БЦЖ, КПК, вітряна віспа).

4. Ко-тримоксазол 5 мг/кг/день за триметопримом в 2 прийоми 3 рази в тиждень (3 дні поспіль) до нормалізації лімфоцитів.

5. Г-КСФ 10 мкг п/к, при кількості нейтрофілів менше 1000 кл/мкл – 0,3 мл зарсіо (філграстім) (300 мкг/0,5 мл) 3 рази на тиждень. Контроль гемограми щотижня перед введенням Г-КСФ для корекції дози і кратності введення.

Лабораторна діагностика. При виявленні нейтропенії в загальному аналізі крові необхідно щомісячне повторне (не менше 3-х разів) дослідження числа нейтрофілів. Дослідження кісткового мозку проводять при ізольованій нейтропенії тяжкого та середнього ступеня тяжкості для визначення глибини мієлосупресії, виключення ГМЛ, перед початком терапії Г-КСФ. Молекулярно-генетичне дослідження необхідно для виявлення генетичних випадків нейтропеній [10,12].

Дослідження АГАТ може допомогти в діагностиці аутоімунної нейтропенії, але обов'язково необхідно враховувати клінічні дані та результати дослідження кісткового мозку, тому, що ці тести можуть бути як хибнопозитивними, так і помилково негативними [9,12]. Інші лабораторні тести можуть включати дослідження ДНК і РНК інфекцій методом ПЛР, дослідження концентрації вітаміну В12, фолієвої кислоти, міді [12].

Лікування ізольованої нейтропенії [9,13]. Терапія ізольованих нейтропеній залежить від наявності та тяжкості інфекційного епізоду. У випадках придбаної легкої і помірної нейтропенії ризик розвитку важких інфекційних захворювань мінімальний, тому доцільна вичікувальна тактика ведення пацієнта, в більшості випадків нейтропенія вирішується самостійно. У випадках тяжкої нейтропенії та агранулоцитозу показана госпіталізація дитини в стаціонар, лікування спрямоване на боротьбу з інфекційними ускладненнями.

Лікування нейтропеній включає:

1. Базисну терапію: неспецифічну і специфічну.

Неспецифічна – антибіотики, протимікробні засоби.

Специфічна – Г-КСФ, високодозовий ВІГ, трансплантація стовбурових клітин (ТСК).

Таблиця 3 – Імунноцитологічне дослідження субпопуляції лімфоцитів периферичної крові від 25.11.2019 р.

Показник	Значення			
	%	Норма, % (1-6 років)	Абсол. зн. ×10⁹/л	Норма, ×10⁹/л
Лімфоцити	40	38-53	2,2	2,9-5,1
В- лімфоцити (CD19+/ CD20+)	25	21-28	**0,55**	0,7-1,3
Т-лімфоцити (CD3+)	64	62-69	**1,408**	1,8-3,0
Т-хелпери (CD3+/CD4+)	**22**	30-40	**0,484**	1,0-1,8
Т-супресори/цитотоксичні клітини (CD3+/CD8+)	**36**	25-32	**0,792**	0,8-1,5
CD3+/gamma/delta+	7,11 усього CD3+кл	1,6-8,9% від усіх CD3+кл		
CD3+/4+/8+ (double positive T-cells)	0,48 усіх CD3+кл	0-1,0% від усіх CD3+кл		
Т-NK-(CD16/56+/3+)	**6,86**	2-4	0,151	0,04-0,4
Натуральні кілери (CD16/56+/3-)	8,3	8-15	0,183	0,2-0,6
Співвідношення CD4/ CD8			**0,61**	1,0-1,6
CD3+/HLA-DR клітини (активовані Т-лімфоцити)	**12,3**	2-10	0,271	0,32-0,48
Моноцити (CD14+/ HLA-DR+)	96%	**Більше 88%**		

2. Патогенетична терапія.

3. Симптоматична терапія (жарознижуючі та ін.).

Патогенетична терапія вроджених нейтропеній:

1. Г-КСФ (філграстім, ленограстім) – єдиний доступний ефективний засіб, залишається «золотим стандартом» лікування пацієнтів з ТВН [3,4,9,11,28]. Але 10-15% хворих не відповідають на цю терапію. Терапія Г-КСФ спрямована на підтримку рівня нейтрофілів понад 1000 в 1 мкл. Дозування і кратність введення підбирається індивідуально. Початкова доза 5 мкг/кг маси тіла 1 раз в день. При відсутності відповіді кожні 7 днів доза збільшується на 5-10 мкг/кг/сут до того часу, коли кількість нейтрофілів в периферичній крові досягне 1,0-1,5/10^9л. В останні роки використовують схеми комбінованої терапії Г-КСФ (початкова доза 5 мг/кг і далі по ефекту її підвищення до 50-60 мг/кг) + нікотинамід (вітамін B_3) 20 мг/кг до 4-х тижнів [3,4,12,28].

2. При відсутності ефекту – міелотрансплантація (ТКМ).

Патогенетична терапія придбаних нейтропеній [9]:

1. Високодозовий ВІГ: внутрішньовенно-крапельно, доза разова – 1 г/кг, курсова 2-3 г/кг протягом 2-5 днів. Підвищення нейтрофілів відзначається через 48 годин і досягає максимуму до 7-10 дня. Препарати ВІГ: октагам (Австрія), інтраглобін, пентаглобин (Німеччина), іммуновенін (Росія), гамімун (США), біовен моно (Україна) та ін.

2. Г-КСФ.

3. Глюкокортікоіди в середніх і високих дозах.

Таблиця 4 – Моніторинг загального аналізу крові в лютому 2020 року

Дата	L, 10^9/л	п %	с %	Ганул кл/мкл	э %	б %	м %	л %	Лімф кл/мкл	Ер, 10^{12}/л	Нв г/л	Тр, 10^9/л	ШОЕ мм/ч
14.02.	4,2	0	1	42	4	1	69	25	1050	3,7	112	350	12
17.02*	8,0	3	5	640	5	1	67	19	1520	3,7	110	330	36
18.02*	8,2	5	14	1558	6	1	45	29	2378	3,7	112	300	26
20.02*	4,8	1	18	912	12	1	31	36	1728	3,7	112	300	18

Примітка. * На фоні введення Г-КСФ.

Використання Г-КСФ патогенетично обгрунтовано в разі тяжкої нейтропенії та агранулоцитозу [3,28]. Введення Г-КСФ для підтримки числа гранулоцитів ≥1,0×10^9/л досить для забезпечення проти інфекційного захисту для багатьох пацієнтів [9,11]. Режим введення Г-КСФ може бути різним (щодня або через день, протягом багатьох років) [11,12]. Пегілірований (з пролонгованою дією) Г-КСФ має певні переваги в лікуванні нейтропеній, тому що одна його доза замінює цілий курс ін'єкцій непегілірованного Г-КСФ, але досить дорогий, використовується у підлітків і дорослих. Тривале використання Г-КСФ при лікуванні хронічної ВН підвищує ризик розвитку ГМЛ. Пацієнти, що не відповідають на терапію Г-КСФ, вимагали підвищення дози більш ніж 8 мкг/кг/сут, мали більший ризик розвитку ГМЛ, ніж пацієнти, які отримували менші дози [10]. Терапія Г-КСФ забезпечує добру якість життя у пацієнтів. На сьогоднішній день немає альтернативних лікарських засобів аналогічної ефективності [11,28,29].

Глюкокортикостероїди підвищують число нейтрофілів, але не стимулюють їх продукцію, при цьому вони знижують протиінфекційний імунітет і збільшують ризик розвитку інфекцій. Показаннями до їх призначення можуть бути рецидиви імунного агранулоцитозу [2]. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може бути розглянута як метод радикальної терапії лише у виняткових випадках (ВН тяжкого ступеня) [12].

Висновки. Кожен випадок нейтропенії потребує проведення ретельної диференціальної діагностики, визначення патогенетичного механізму розвитку нейтропенії у дитини, що необхідно для коректної постановки діагнозу, вибору правильної тактики ведення хворого і проведення оптимальної терапії. Несвоєчасність в постановці точного діагнозу, особливо ТВН, пізній початок патогенетичної терапії призводить до важких інфекційних ускладнень і смерті пацієнтів.

Тільки співдружність педіатрів, дитячих гематологів, імунологів, неонатологів і створення єдиного реєстру хворих з нейтропенією сприятимуть як подальшому вивченню цієї проблеми, так і оптимізації алгоритму діагностики та індивідуального підходу до лікування різних форм нейтропенії у дітей.

Література

1. Rumjanceva AG, Maschana AA, Zhukovskoj EV, redaktor. Detskaja gematologija. Moskva: GJeOTAR-Media; 2015. 656 s. [in Russian].
2. Deordieva EA. Strategija terapii detej s vrozhdennoj nejtropeniej v zavisimosti ot klinicheskih i molekuljarno-geneticheskih osobennostej [avtoreferat]. Moskva: NMIC DGOI im. Dmitrija Rogacheva; 2018. 23 s. [in Russian].
3. Deordieva EA, Shherbina AJu. Nejtropenii v praktike detskogo gematologa/onkologa. Onkogematologija. 2015;1:46-52. DOI: 1 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52 [in Russian].
4. Il'chenko SI, Korenjuk ES, Fialkovskaja AA. Nejtropenija u detej: klinicheskie maski i vrachebnaja taktika. Zdorov'e rebenka. 2018;4(13):387-93. DOI: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137025 [in Russian].
5. Judina NB, Brezhneva NV. Izolirovannaja nejtropenija u detej: ot pediatra k gematologu (obzor literatury). Ros. zhurn detskoj gematologii i onkologii. 2015;1:75-80. [in Russian].
6. Ozhegov AM. Nejtropenii u detej. Prakt medicina. 2009;7(39):92-4. [in Russian].
7. Kazakova LM. Nejtropenii u detej. Mat' i Ditja v Kuzbasse. 2010;1(40):3-6. [in Russian].
8. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):198-206.
9. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectiousetiologies of transient neutropenia in previously healthy children. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jun;31(6):575-7. DOI: 10.1097/INF.0b013e318250084a
10. Lavrent'eva IN, Finogenova NA, Mamedova EA, Polovceva TV, Karazhas NV, Kalugina MJu, i dr. Vlijanie ificirovannosti gerpesvirusami na dlitel'nost' cirkuljacii antigranulocitarnyh antitel i sroki nastuplenija remissii nejtropenii u detej rannego vozrasta. Pediatrija. 2015;1(94):57-61. [in Russian].
11. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Kravchenko EV. Lekarstvenno-inducirovannye nejtropenija i agranulocitoz. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2020;8(3):109-22. Dostupno: https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122 [in Russian].
12. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. Curr Opin Hematol. 2008;15(1):15-21. Available from: https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9
13. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007;146(9):657-65. Available from: https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009
14. Huber M, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(3):339-45. Available from: https://doi.org/10.1007/s00228-013-1618-1
15. Volodin NN, Rumjancev AG, Shherbina AJu. Diagnostika i lechenie nejtropenii u novorozhdennyh. Vopr. prakt. pediatrii. 2012;7(1):33-9. [in Russian].
16. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. Presse Med. 2014;43(4.2):105-18.
17. Rumjancev AG, Maschan AA, Shherbina AJu. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju detej s vrozhdennoj nejtropeniej. Moskva: Standartinform; 2015. 23 s. [in Russian].
18. Tirali RE, Yalçınkaya Erdemci Z, Çehreli SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. Turk J Pediatr. 2013 May;55(3):241-5.
19. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol. 2010;150(2):196-9.
20. Borregaard N. Severe congenital neutropenia: new lane for ELANE. Blood. 2014;123(4):462-3.
21. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. Curr Opin Pediatr. 2011;23(1):21-6.
22. Boztug K, Klein C. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Feb;27(1):43-60.
23. Deordieva EA, Varlamova TV, Rajkina EV, Shherbina AJu. Geneticheskie prediktory neblagoprijatnogo techenija tjazheloj vrozhdennoj nejtropenii u pacientov s mutaciej v gene ELANE. Vopr. gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2016;1:41-5. [in Russian].
24. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. Turk Pediatri Ars. 2015 Sep 1;50(3):136-44.
25. Dale DC. ELANE-related neutropenia [Internet]. University of Washington, Seattle (WA): Gene Reviews TM; 2002. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK1533/ [updated 14 July 2011].
26. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer A, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet. 2007;39(1):86-92.
27. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res. 2011;157:97-108.
28. Touw IP, Palande K, Beekman R. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling: implications for G-CSF responses and leukemic progression in severe congenital neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Feb;27(1):61-73.
29. Skrypnik KA, Kosorukov VS. Chelovecheskij granulocitarnyj koloniestimulirujushhij faktor v klinicheskoj praktike. Ros. bioterapevt. zhurn. 2011;2(10):19-24. [in Russian].

НЕЙТРОПЕНІЇ В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Конюшевська А. А., Пархоменко Т. А., Баличевцева І. В., Тимошина О. В., Акимова Л. Г.

Резюме. Статтю присвячено проблемі діагностики та лікування нейтропенічних станів у дітей. Зроблено літературний огляд сучасного уявлення про етіологію, патогенетичні варіанти, класифікацію, перебіг, клініку, спостереження та лікування нейтропенічних станів. Уточнені ступені тяжкості нейтропенії, включаючи агранулоцитоз. Обговорено види нейтропеній: вроджена (генетично детермінована), набута і хронічна доброякісна нейтропенія дитячого віку. Проведено розмежування компетенції педіатричної та гематологічної служб. Проаналізовано поняття псевдонейтропенічного синдрому. Викладено причини придбаних нейтропеній. Підкреслено, що придбану нейтропению необхідно диференціювати насамперед з ізоімунною нейтропенією новонароджених, з нейтропенією на тлі мієлодиспластичного синдрому; інфекційно-асоційовану (включаючи СНІД); пов'язану з харчуванням (дефіцит фолатів, дефіцит вітаміну B_{12}, дефіцит міді, та ін.); викликану радіацією; лікарсько-індуковану; пов'язану зі злоякісним захворюванням. Наведено власне клінічне 4-х річне спостереження пацієнта з Хронічною доброякісною нейтропенією дитячого віку. Дана характеристика вродженим нейтропеніям та нейтропенічним синдромам, освітлена їх лабораторна і генетична діагностика. Наведено власне клінічне, так само 4-х літнє, спостереження дитини з Первинним імунодефіцитом – важкою вродженою нейтропенією (D72.0), обумовленою патогенною гетерозиготною мутацією в гені ELANE з неуточненою лімфопенією. Обговорені диференціальна діагностика, лікування та план нагляду за пацієнтом. Висвітлено загальні принципи лікування пацієнтів з нейтропенією.

Ключові слова: нейтропенія, діти, вроджена, набута, лікування.

НЕЙТРОПЕНИИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Конюшевская А. А., Пархоменко Т. А., Балычевцева И. В., Тимошина О. В., Акимова Л. Г.

Резюме. Статья посвящена проблеме диагностики и лечения нейтропенических состояний у детей. Сделан литературный обзор современного представления об этиологии, патогенетических вариантах, классификации, течении, клинике, наблюдении и лечении нейтропенических состояний. Уточнены степени тяжести нейтропении, включая агранулоцитоз. Обсуждены виды нейтропений: врожденная (генетически детерминированная), приобретенная и хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста. Проведено разграничение компетенции педиатрической и гематологической служб. Проанализировано понятие псевдонейтропенического синдрома. Изложены причины приобретенных нейтропений. Подчеркнуто, что приобретенную нейтропению необходимо дифференцировать прежде всего с изоиммунной нейтропенией новорожденных, с нейтропенией на фоне миелодиспластического синдрома; инфекционно-ассоциированную (включая СПИД); связанную с питанием (дефицит фолатов, дефицит витамина B_{12}, дефицит меди и др.); вызванную радиацией; лекарственно-индуцированную; связанную со злокачественным заболеванием. Приведено собственное клиническое 4-х летнее наблюдение пациента с Хронической доброкачественной нейтропенией детского возраста. Дана характеристика врожденным нейтропениям и нейтропеническим синдромам, освещена их лабораторная и генетическая диагностика. Приведено собственное клиническое, так же 4-х летнее, наблюдение ребенка с Первичным иммунодефицитом – тяжелой врожденной нейтропения (D72.0), обусловленной патогенной гетерозиготной мутацией в гене ELANE и неуточненной лимфопенией. Обсуждена дифференциальная диагностика, лечение и план наблюдения пациента. Освещены общие принципы лечения пациентов с нейтропениями.

Ключевые слова: нейтропения, дети, приобретенная, врожденная, лечение.

NEUTROPENIA IN PEDIATRIC PRACTICE: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Koniushevska A. A., Parkhomenko T. A., Balychevtseva I. V., Tymoshyna O. V., Akymova L. G.

Abstract. The article is devoted to the problem of diagnosis and treatment of neutropenic conditions in children. A literary review of the modern understanding of the etiology, pathogenetic variants, classification, course, clinical picture, observation and treatment of neutropenic conditions is made. The severity of neutropenia, including agranulocytosis, has been clarified. The types of neutropenia are discussed: congenital (genetically determined), acquired and chronic benign neutropenia of childhood. The differentiation of the competence of pediatric and hematological services has been made. The concept of pseudoneutropenic syndrome is analyzed. The causes of acquired neutropenia are stated. It is emphasized that acquired neutropenia must be differentiated primarily by isoimmune neutropenia of newborns, neutropenia against the background of myelodysplastic syndrome; infectious-associated (including AIDS); nutritional (folate deficiency, vitamin B12 deficiency, copper deficiency, etc.); caused by radiation; drug-induced; associated with a malignant disease. The article presents its own clinical 4-year observation of a patient with Chronic benign neutropenia of childhood. The characteristics of congenital neutropenia and neutropenic syndromes are given, their laboratory and genetic diagnostics are highlighted. The article presents its own clinical, as well as 4-year-old, observation of a child with primary immunodeficiency – severe congenital neutropenia (D72.0), caused by a pathogenic heterozygous mutation in the ELANE gene and unspecified lymphopenia. Differential diagnosis, treatment, and patient follow-up are discussed. The general principles of treating patients with neutropenia are highlighted.

Key words: neutropenia, children, acquired, congenital, treatment.

Рецензент – проф. Похилько В. І.
Стаття надійшла 10.11.2020 року