



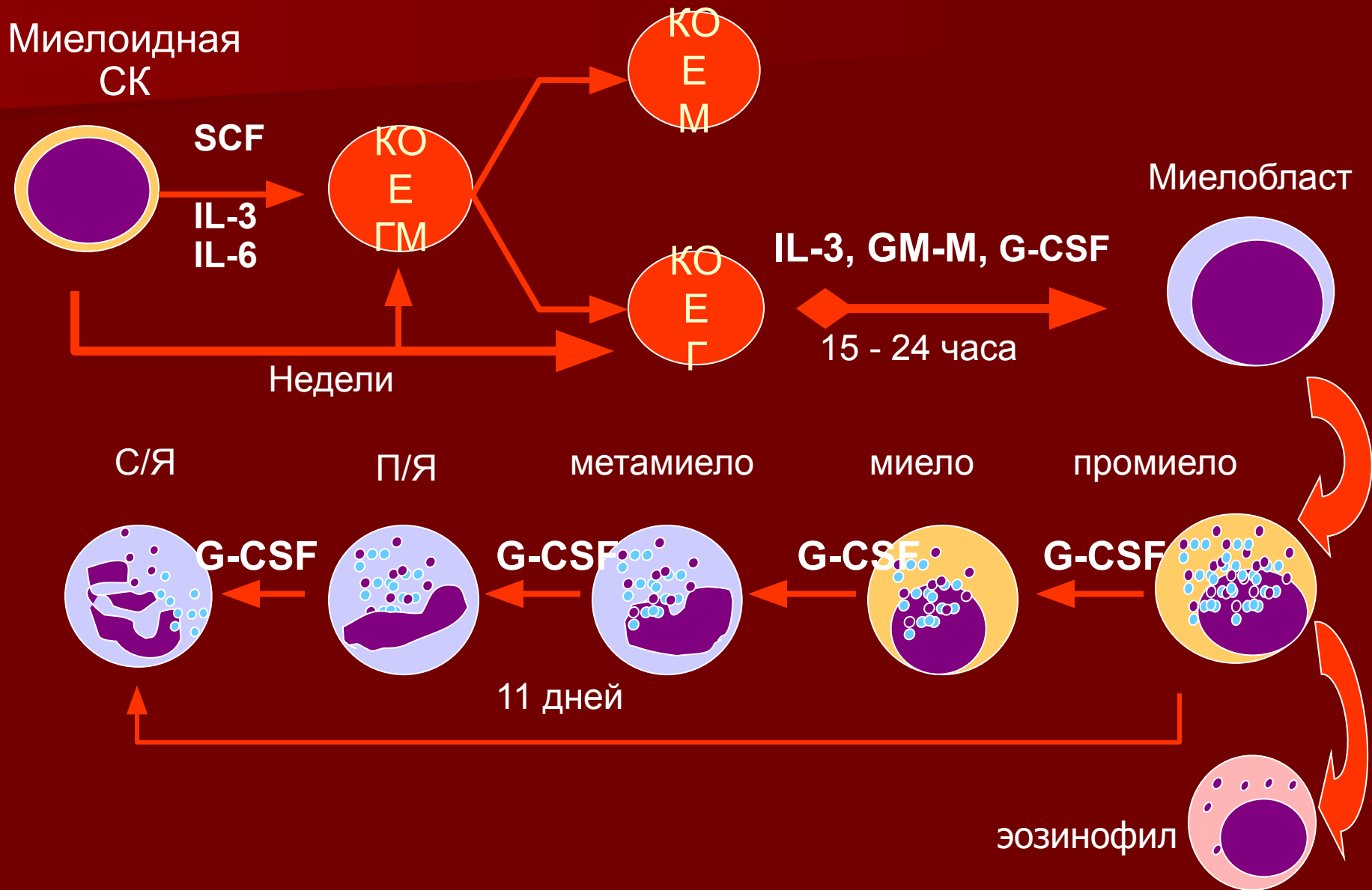
# Нейтропении в практике педиатра

*проф. Щербина А.Ю.  
ФНКЦ Детской Гематологии, Онкологии и  
Иммунологии имени Дмитрия Рогачева  
Москва*

# НЕЙТРОФИЛЫ

- Живут в циркуляции несколько часов
- Нужны для борьбы с пиогенными бактериями, привлечения других клеток в очаг воспаления

# МИЭЛОПОЭЗ



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лейк 5.1

п\я 1%

с\я 10%

мон 8%

эоз 2%

лимф 79%

Нейтр 580

Нормальное содержание -  
1500-6000 в мкл

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лейк 18.1

п\я 1%

с\я 10%

мон 8%

эоз 2%

лимф 79%

$$18\ 100 : 100\% \times 11\% = 1991$$

Нормальное содержание -  
1500-6000 в мкл

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Абсолютного количества нейтрофилов (АКН)  $< 1000$  клеток/мкл у детей до 1 года и
- АКН  $< 1500$  клеток/мкл у детей старше года и взрослых

- **Первичная иммунная:**
- -Изоиммунная нейтропения новорожденных
- -Хроническая аутоиммунная нейтропения
- **Вторичная иммунная:**
- -Синдром Фелти
- -Complement activation-mediated neutropenia
- -Секвестрация селезенки
- **Пароксизмальное ночное гемоглобинурия на фоне МДС**
- **Инфекции, включая СПИД, сепсис**
- **Нейтропения, связанная с питанием:**
- -Дефицит фолатов
- -Дефицит В12
- -Дефицит меди
- **Вызванная радиацией**
- **Лекарственноиндуцированная;**
- -Антибиотики
- -Анальгетики
- -Нейролептики
- -Противосудорожные
- -Антитиреоидные
- -Кардиоваскулярные препараты
- -Антигистаминные
- -Тяжелые металлы
- **Связанные со злокачественным заболеванием:**
- -Лейкемия крупных гранулярных лейкоцитов
- -Острый лимфобластный лейкоз/острый миелобластный лейкоз/ хр. лимфолейкоз/ хронический миелолейкоз
- -Хронический миеломоноцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз/болезнь Ходжкина/Неходжкинская лимфома/ миелома множественная
- **Наследственные/первичные нейтропении**
- -Изолированная тяжелая хроническая нейтропения (синдром Костмана)/
- -Циклическая нейтропения
- **Нейтропении, ассоциированные с гипопигментацией:**
- -Синдром Чедиака – Хигаши
- -Грисцели синдром тип 2
- -Синдром Германского- Пудлака тип 2
- -Дефицит р 14
- -Врожденный дискератоз
- **Без гипопигментации:**
- -Дефицит ростового фактора
- -WHIM синдром
- -X сцепленная агаммаглобулинемия
- -Дефицит IgA
- -Гипер IgM синдром
- -Синдром Швахмана-Даймонда
- -Кохен синдром
- -Барт синдром
- -Дисплазия хряща и волос
- -Гликогеновая болезнь, тип 2
- -Изовалерикацидемия
- -Пропионикацидемия
- -Метилмалониковая ацидемия

# КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ

## По патогенезу

- Нарушение продукции в КМ
- Нарушение соотношения пристеночного и циркуляторного пулов
- Деструкция в периферических органах и тканях

## По происхождению

- врожденная
- приобретенная



# ВРОЖДЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

- Первичные
  - Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН)
  - Циклическая нейтропения (ЦН)
- Другие

# ТЯЖЕЛАЯ ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

- Частота встречаемости – 1-2 случая на 1 млн. населения
- Дебют в периоде новорожденности или в первые месяцы жизни
- Гемограмма - АКН - от полного отсутствия нейтрофилов до 500 клеток/мкл
- Миелограмма – “обрыв созревания” на стадии промиелоцита – миелоцита.

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

## Тип наследования

Аутосомно-  
рецессивное  
(синдром Костмана)

Аутосомно-  
доминантное

X-сцепленное

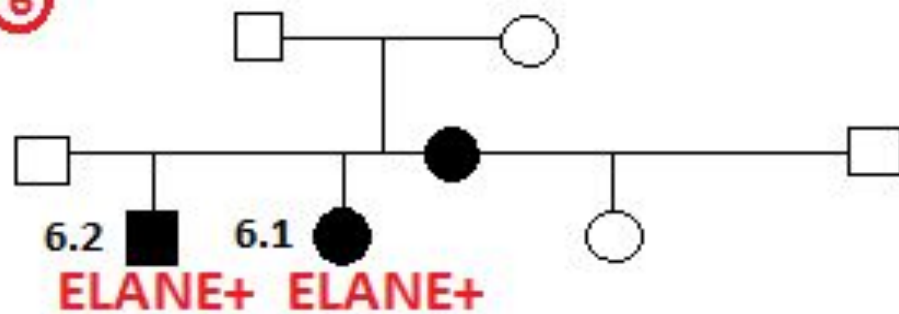
## Гены

**HAH1**, G6PC3 и др.

**ELA2** (70%), Gfi1 и  
др

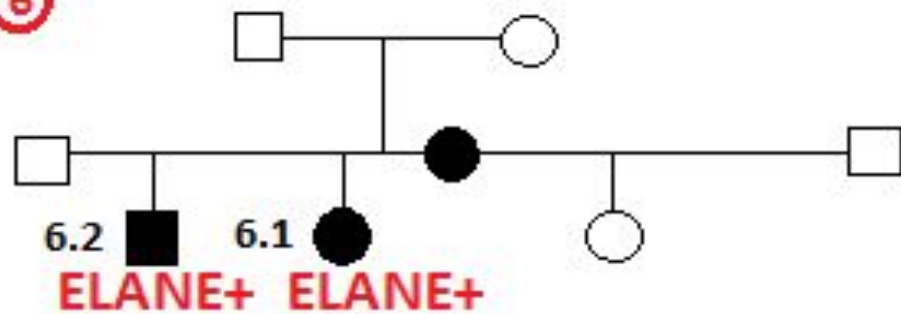
WASP

6

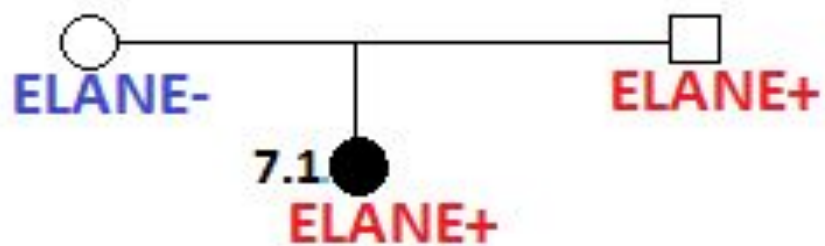


**ТВН: неполная  
пенетрантность, разная степень  
тяжести**

6



7



# ЛАБОРАТОРНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ТВН

- Постоянная нейтропения с рождения
- Нет подъема нейтрофилов при инфекции
- Обрыв созревания в костном мозге на уровне промиелоцитов\тотальное обеднение гранулоцитарного ростка

Клеточные элементы	норма	
	%	%
Недифференцированные бластные клетки	0,1-1,1	1,6
Миелобласты	0,2-1,7	1,1
Промиелоциты	1,0-4,1	2,3
Миелоциты	6,9-12,2	2,0
Метамиелоциты	8,0-14,9	0,8
Палочкоядерные лимфоциты	12,8-23,7	1,0
Сегментоядерные нейтрофилы	13,1-24,1	1,1
Сумма нейтрофилов		9,3



# РЕДКИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ПРАВИЛ:

Клеточные элементы	норма	
	%	%
Недифференцированные бластные клетки	0,1-1,1	1,6
Миелобласты	0,2-1,7	0,6
Промиелоциты	1,0-4,1	0,8
Миелоциты	6,9-12,2	7,6
Метамиелоциты	8,0-14,9	6,9
Палочкоядерные лимфоциты	12,8-23,7	9,1
Сегментоядерные нейтрофилы	13,1-24,1	8,8
Сумма нейтрофилов	54,7-68,9	33,8

# ELANE\НАХ -среднее АКН

- 10 чел 1 мес жизни - 1841 (от 50 до 4100 кл)

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТВН

Тяжелые бактериальные инфекции

Практически не зависят от этиологии, зависят от АЧН и длительности существования нейтропении

## Высокий риск

гранулоциты  $< 500$  /мкл

## Очень высокий риск

гранулоциты  $< 100$ /мкл

## Экстремальный риск (бактериемия $> 20\%$ )

гранулоциты  $< 100$ /мкл в течение  $> 10-14$  дней

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Слабый локальный воспалительный ответ
- Небольшое число локализаций (пневмонии, целлюлиты, периодонтиты, синуситы, реже - сепсис)
- Самое частое проявление - лихорадка неясной этиологии
- Склонность к фульминантному течению



Пневмония

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



Лимфаденит

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



Омфалит



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



Флегмона

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



Сепсис+гангрена

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



Гингивит, стоматит

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИЙ



## Злокачественная трансформация при тяжелой врожденной нейтропении

За 10 лет наблюдения 21 % пациентов с ТХН развили лейкемию.

(Rosenberg PS, 2006г.)

У 80% из них была обнаружена приобретенная мутация гена рецептора G-CSF.

(Germeshausen M , 2007г.)

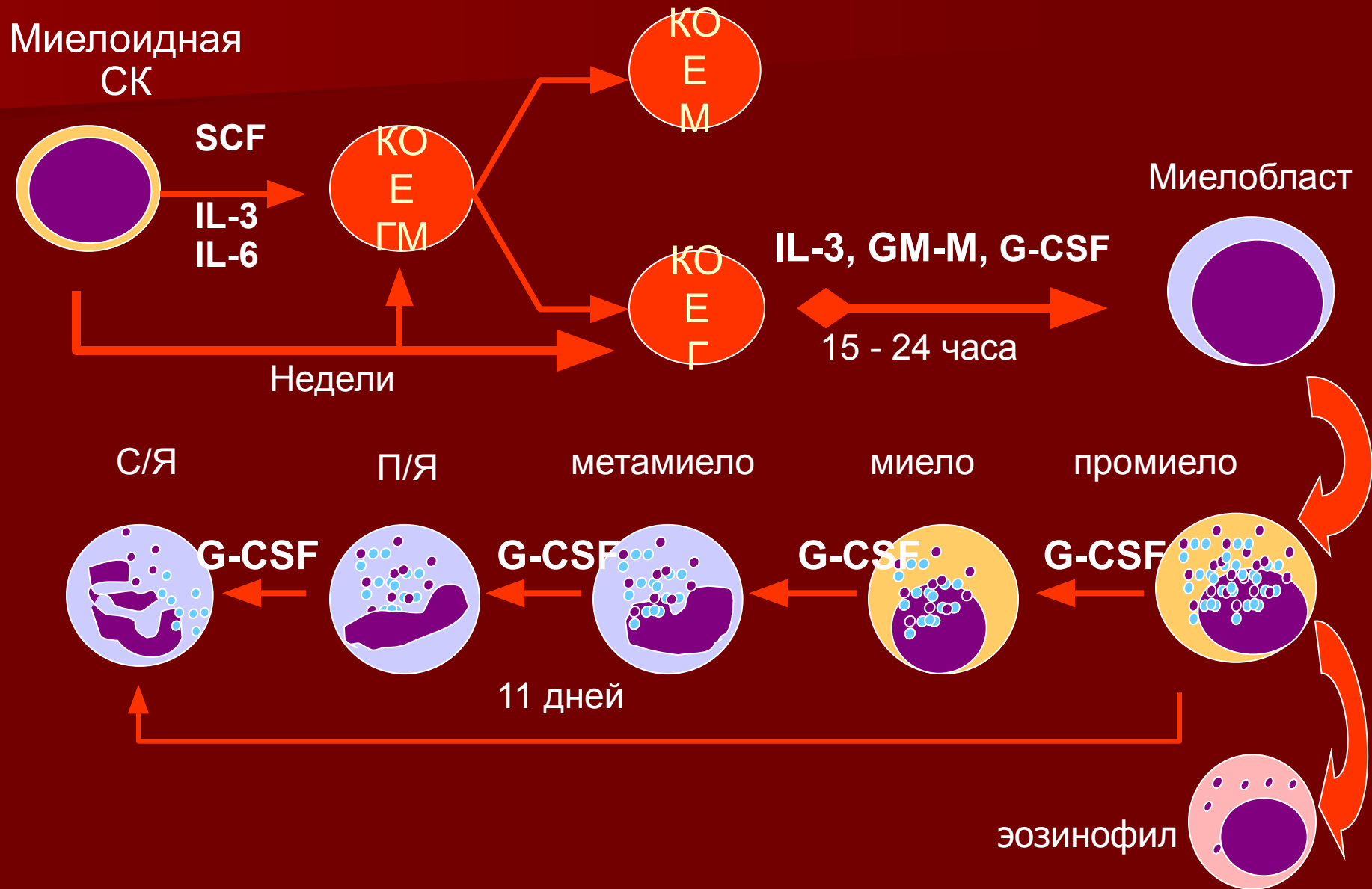
# ТЕРАПИЯ

- Препараты Г-КСФ - Филграстим, Ленограстим (с 5 мкг\кг ежедневно)
- Цель – число гранулоцитов не менее 1000 в мкл
- При достижении эффекта –титрование дозы\кратности до минимальных

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ\ПОВЫШЕНИЕ ДОЗЫ

- При неэффективности – повышение дозы до (100) 60 мкг\кг
- Когда?

# МИЭЛОПОЭЗ





# ТЕРАПИЯ

- Оценка эффективности в течении 10-14 дней
- Забор крови не раньше чем через 18 часов после введения G-CSF

# ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ\ЧАСТИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

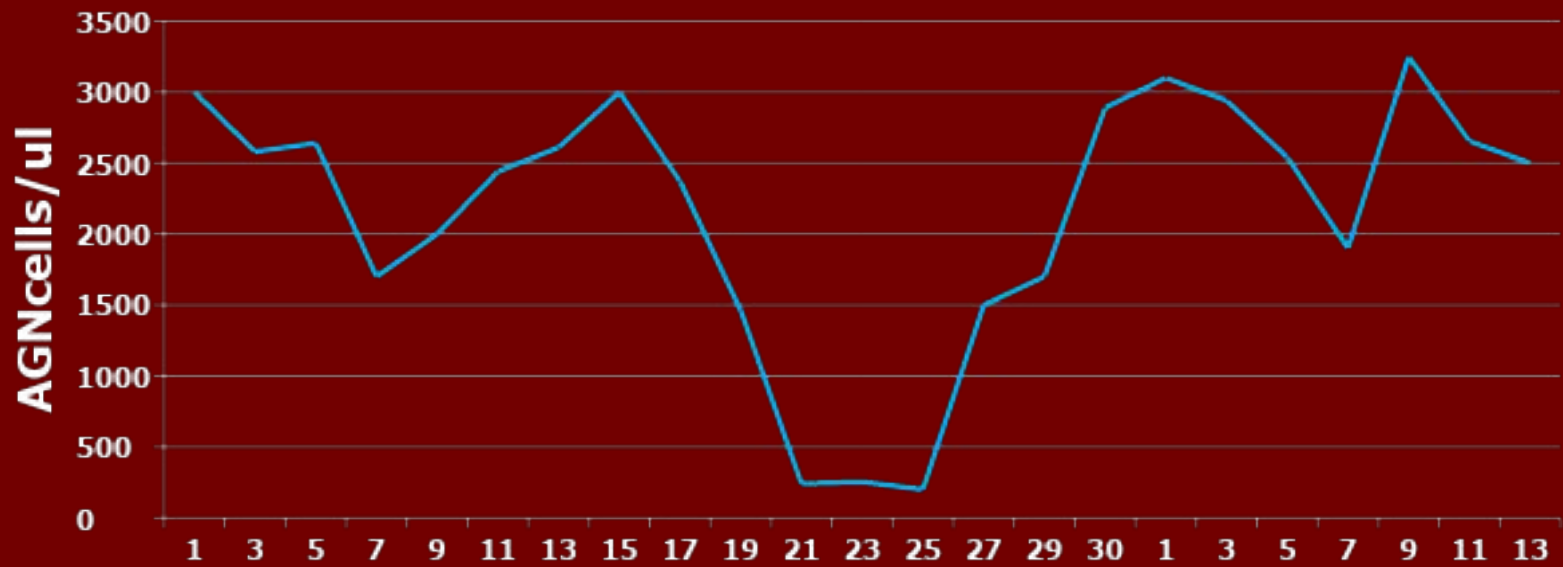
- Антибактериальная терапия
- При сохранении инфекций - ТГСК

# Циклическая нейтропения

- Мутация гена ELA2 и др
- Цикл 14-36 дней, 3-6 дней
- Частый симптом – лихорадка неясного генеза, стоматит
- Смерть от инфекции 10 %

# Циклическая нейтропения

- Подтверждение – тест на цикличность (3 ОАК в неделю 6 нед)



# ЦИКЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ: ТЕРАПИЯ

Требует меньшей дозировки и кратности введения Г-КСФ:

2-3 мкг/кг в день, через день или реже

# ТЕРАПИЯ ТВН\ЦН

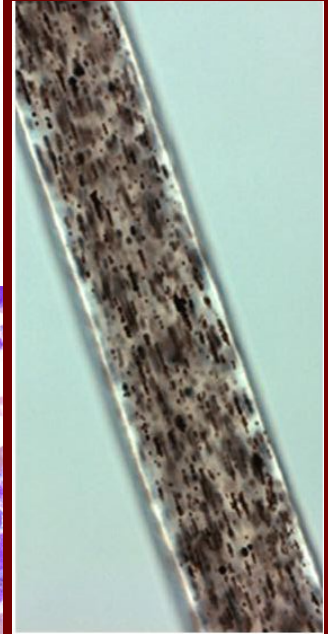
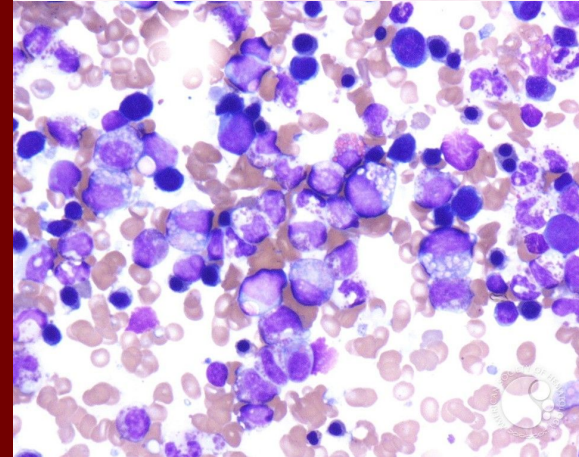
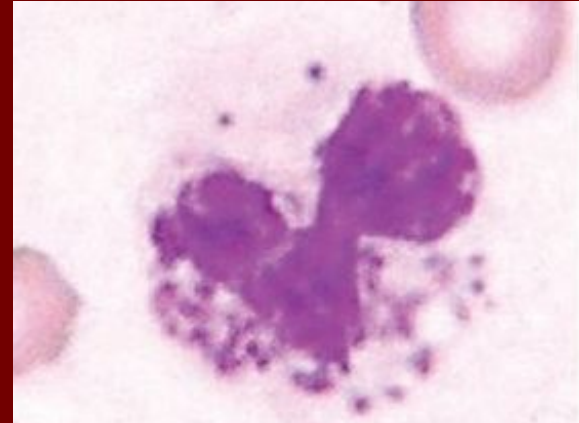
Регулярность введения

Контроль АКН

# СИНДРОМЫ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

- Иммунологические нарушения (лимфопения, гипогаммаглобулинемия)
- Другие цитопении
- Фенотипические особенности





**Д-з: ПИДС: синдром Чедиака-Хигаши**

# ПРИОБРЕТЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

- Инфекционно-ассоциированные
- Лекарственные
- Ассоциированные с гематоонк. заболеваниями
- Имунные
- Идиопатические
- Другие

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

- Антибиотики
- НПВС
- Нейролептики
- Противосудорожные
- Антитиреоидные
- Кардиоваскулярные
- Антигистаминные
- Тяжелые металлы

# ИНФЕКЦИОННО-АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

- Острые вирусные инфекции
- Купируются самопроизвольно в короткие сроки
- Не требуют терапии
- Не требуют вирусологического обследования!!!

# ИММУННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

- К.п. дебют в 5-15 мес
- Наличие АН АТ – не всегда !
- КМ – гипер- или нормоклеточный, с нормальным или пониженным количеством зрелых нейтрофилов
- Благоприятное течение, к.п. спонтанная ремиссия
- Терапия только при наличии инфекционного синдрома

# ИММУННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ: ТЕРАПИЯ

- Высокодозовый ВВИГ 1-2 г\кг – повторные курсы
- Пульс-терапия ГКС – повторные курсы



Эффективность менее 30%, рецидив

- Г-КСФ

# ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

- Встречается в раннем возрасте
- Нередко – те же иммунные механизмы, но без обнаружения АТ
- Большая часть – доброкачественная нейтропения детского возраста
- К.п. не требует терапии

# Лечить или нет?

- Приобретенный генез нейтропении
- Отсутствие значимой инфекционной симптоматики и хронических очагов



**НЕТ**



# Лечить или нет?

- ТВН и циклическая нейтропения (генетически подтвержденная)
- Другие врожденные и приобретенные нейтропении + значимые инфекции

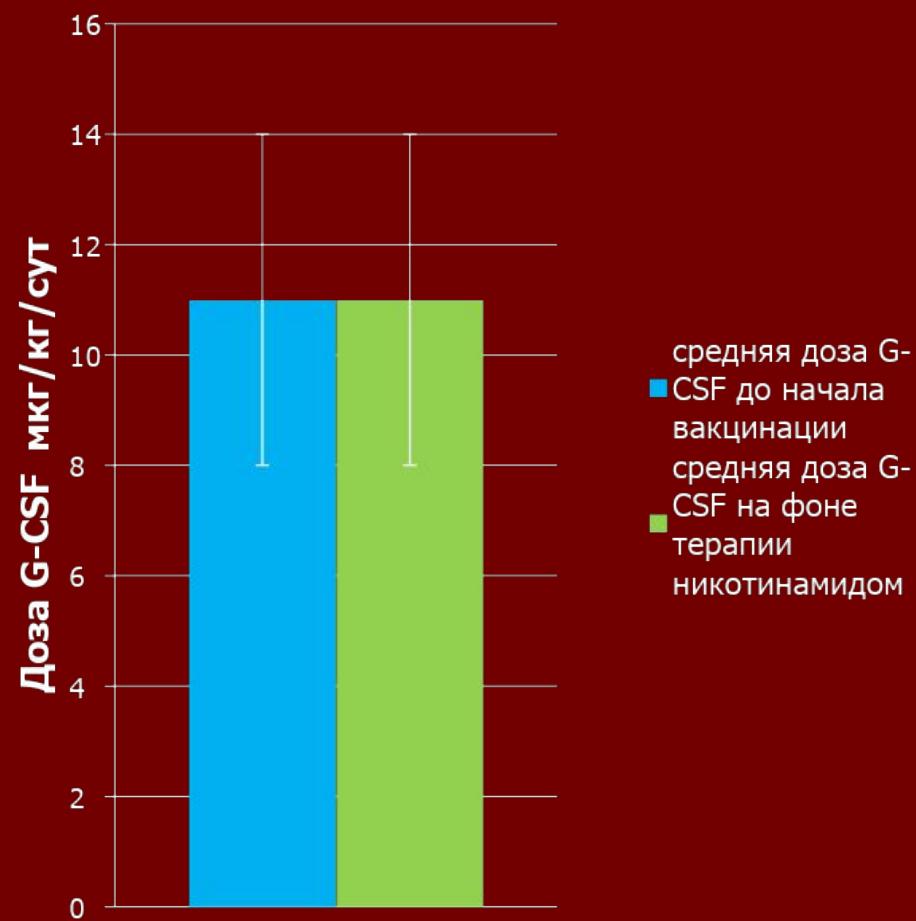


**ДА**

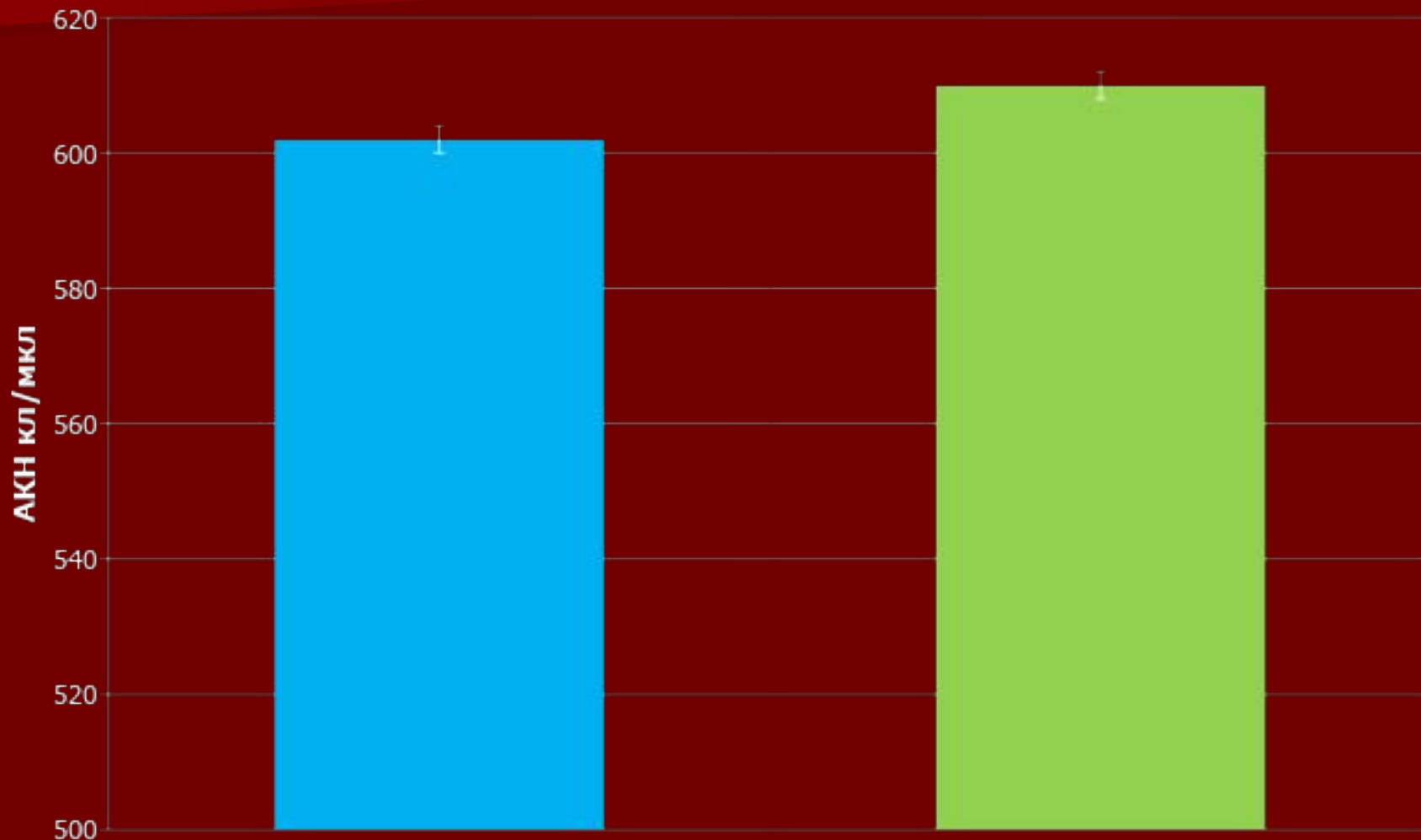
# ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ ВСЕХ! НЕЙТРОПЕНИЯХ

- **Инактивированные вакцины – по календарю**
- Живые – при числе нейтрофилов более 500 кл\мкл
- Сотни вакцинированных – совершенно безопасно\эффективно

# Вакцинация у пациентов с ТХН



# Вакцинация у пациентов, не получающих терапию





8-903-2291923

*Immun.fnkc@gmail.com*