ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: дмн, профессор Таранушенко Т.Е.

Преподаватель: кмн, доцент Фалалеева С.О

Реферат на тему:

**«Нейтропении у детей»**

Выполнила:

Врач-ординатор 1 года

Козлова Любовь Станиславовна

Красноярск, 2021

# Содержание:

1. Актуальность темы.
2. Причины нейтропений.
3. Механизмы развития нейтропении.
4. Классиикация нейтропений:
5. Наследственные
6. Приобретенные
7. Дифференциальный диагноз.
8. Схема обследования детей с нейтропенией .
9. Лечение нейтропений.
10. Список использованных источников и литературы.

Актуальность выбранной темы заключается в том, что нейтропения (гранулоцитопения), как гематологическое состояние, наиболее характерна для детского возраста. Нейтропенические синдромы у детей патогенетически являются следствием нарушения миелопоэза в костном мозге, в ряде случаев связанным с генетическими дефектами, следствием процесса перераспределения нейтрофилов в пристеночном и циркулирующем клеточном пуле и повышенной деструкцией гранулоцитов в периферической крови.ождённый

Нейтропении относятся к частым гематологическим синдромам у детей. Они могут протекать на фоне нормального содержания лейкоцитов в периферической крови, либо на фоне лейкопении.

Содержание лейкоцитов в крови у ребенка в норме выше, чему взрослого. Например, у новорожденных этот показатель достигает 9,2-13,8х10 Ед/л. С взрослением ребенка уровень белых клеток в норме снижается. В возрасте трех лет нормальный диапазон составляет 6-17х10 Ед/л, а к десяти годам – уже 6,1-11,4 х10 Ед/л.

Нейтропения диагностируется при снижении нейтрофильных гранулоцитов до 1000/мкл и ниже у грудных детей и до 1500/мкл и ниже у детей старше 1 года. Продукция нейтрофильных лейкоцитов, как и всех остальных клеток крови, идет в костном мозге. Морфологически распознаваемым предшественником гранулоцитов служит миелобласт, число которых в миелограмме в норме менее 5 %. Все клетки гранулоцитарного ряда в миелограмме делятся на пролиферирующий пул (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) и созревающий пул (метамиелоциты палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы).

Абсолютное число нейтрофилов:

 1 мес – 10 лет менее 1,0 х 109/л.

Старше 10 лет менее 1,5 х 109/л.

 Агранулоцитоз – число нейтрофилов менее 0,5 х 109/л.

Классификация по степени тяжести

* Лёгкая нейтропения: 1,5-1,0х10 9/л, у младших детей 1,0-0,7 х 10 9/л, изменения эпизодические может быть бессимптомной
* Средней тяжести: 1,0-0,5х10 9/л. Постоянная, с эпизодами более глубокого агранулоцитоза, анемия, возможен тромбоцитоз, частые повторные воспалительные заболевания, стоматиты, гингивиты (без некрозов)
* Тяжёлая нейтропения: менее 0,5х109/л или 0,5-1,0х109/л, но с длительной лихорадкой и некротическими очагами воспаления или клиника среднетяжёлой формы, но с упорным агранулоцитозом – более 1 мес.

**Основные причины нейтропений:**

 • 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 гранулоцитопоэз.

• Патологические состояния с повышенной деструкцией нейтрофилов: с-м гиперспленизма, СКВ, гемодиализ и др.

• Кахексия различной природы.

• Анафилактический шок и ранние реакции на чужеродный белок.

Содержание в миелограмме каждой клеточной популяции возрастает по мере созревания и максимально в ней представлены палочкоядерные (16-23 %) и сегментоядерные (17-20 %) нейтрофилы. Зрелые нейтрофилы находятся в костном мозге от 67 до 102 часов, в среднем 76 часов, и их количество в 20-50 раз больше, чем в периферической крови. Это важный резерв нейтрофильных гранулоцитов, которые выходят на периферию при их потребности, иногда в больших количествах (при бактериальных инфекциях). В периферической крови нейтрофильные лейкоциты находятся от нескольких минут до 6 часов и далее уходят в ткани, где и выполняют свою основную функцию: защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций путем фагоцитоза. После завершения фагоцитоза нейтрофильные лейкоциты погибают и метаболизируются. В сосудистом русле нейтрофильные гранулоциты делятся на два пула: циркулирующий и маргинальный, в которых содержится одинаковое количество клеток и это контролируется вегетативной нервной системой.

При ваготонии (ацетилхолин) увеличивается маргинальный пул нейтрофилов, а при симпатикотонии (адреналин) – циркулирующий.

 При заборе капиллярной крови на анализ мы исследуем циркулирующий пул нейтрофилов. Нейтропении могут развиваться в результате снижения их продукции костным мозгом, либо путем разрушения на периферии, либо путем перераспределения в циркуляции за счет роста маргинального пула.

**Механизмы развития нейтропении**

1)Нейтропении, обусловленные уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге. Развитие их связано прежде всего с нарушением пролиферации, дифференцировки и созревания стволовых гемопоэтических клеток (при миелотоксическом и иммунном воздействии различных токсических веществ и лекарственных препаратов), в случаях выпадения стимулирующей дифференцировку стволовых клеток функции Т-лимфоцитов, а также при «внутреннем» дефекте клеток-предшественниц гранулоцитопоэза - потере способности их к дифференцировке в клетки нейтрофильного ряда при сохраняющейся способности к нормальной дифференцировке в эозинофильные, базофильные и моноцитарные клетки. К снижению костномозговой продукции нейтрофилов приводят также уменьшение плацдарма гранулоцитопоэза из-за вытеснения гемопоэтических клеток опухолевыми клетками при лейкозах и карцинозах (метастазах рака в костный мозг), дефицит различных веществ, необходимых для пролиферации, дифференцировки и созревания кроветворных клеток (белки, аминокислоты, витамины В12, фолиевая кислота и др.), патология клеток, образующих гемопоэтические факторы роста и цитокины (ГМ- КСФ, Г-КСФ, ИЛ-3, М-КСФ и др.), и ряд других причин.

2)Нейтропении, обусловленные интенсивным разрушением нейтрофилов. Разрушение нейтрофилов может происходить под влиянием антител типа лейко- агглютининов, которые образуются при переливании крови (особенно лейкоцитарной массы), под влиянием некоторых лекарственных препаратов, являющихся аллергенами- гаптенами (сульфаниламиды, амидопирин и др.), при заболеваниях, сопровождающихся увеличением количества циркулирующих в крови иммунных комплексов (аутоиммунные заболевания, лимфомы, опухоли, лейкозы и др.), при действии токсических факторов инфекционного происхождения (тяжелые инфекционные заболевания, обширные воспалительные процессы).

3) Нейтропения может развиваться вследствие повышенного разрушения нейтрофилов в селезенке при заболеваниях, сопровождающихся гиперспленизмом (коллагенозы, цирроз печени, гемолитическая анемия, болезнь Фелти и др.). Нейтропения, связанная с перераспределением нейтрофилов внутри сосудистого русла. Наблюдается при шоке, неврозах, острой малярии и некоторых других состояниях в результате скопления клеток в расширенных капиллярах органов-депо (легкие, печень, кишечник). Перераспределительная нейтропения имеет временный характер и, как правило, сменяется лейкоцитозом.

**Классиикация нейтропений**

**У детей нейтропении делят на наследственные и приобретенные:**

Наследственные нейтропении:

* Синдром Костманна.
* Семейная доброкачественная нейтропения.
* Циклическая нейтропения.
* Синдром «ленивых лейкоцитов» или миелокахексия

1)Синдром Костманна

Впервые описан в 1956 г. R. Kostmann у 14 детей, родители которых состояли в кровном родстве. Все эти дети умерли до года от бактериальных инфекций. Тип наследования – аутосомнорецессивный. Позже были описаны спорадические случаи, у некоторых из них выявлена мутация гена, ответственного за синтез эластазы нейтрофилов.

Проявляется в первые месяцы жизни тяжелыми бактериальными и гнойными инфекциями. У пациентов уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов в крови иногда сопровождается эозинофилией и моноцитозом, в результате чего общее количество лейкоцитов остается в пределах нормы. При гистологическом исследовании костного мозга можно заметить незначительную гипоплазию миелоидной ткани, «сдвиг влево» гранулоцитарного ростка в результате задержки созревания на уровне промиелоцитов и миелоцитов, увеличение количества эозинофильных гранулоцитов. В мазках костного мозга встречаются характерные двухъядерные промиелоциты большого размера. Лейкимоидная реакция на фоне тяжелой гнойной инфекции может сопровождаться кратковременным появлением в миелоидной ткани зрелых нейтрфильных гранулоцитов.

В периферической крови – нейтропения на фоне выраженной лейкопении. Абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов – 200-300/мкл, моноцитоз, эозинофилия. Клинически с первых месяцев жизни появляются стоматиты, гингивиты, отиты, повторяющиеся пневмонии, сепсис.

В лечении рекомендуется пожизненно использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ):

Филграстим (нейпоген) в дозе 6-100 мкг/кг в сутки, подкожно. Эффект дозозависмый. Суточная доза подбирается индивидуально, на которой количество нейтрофильных гранулоцитов будет выше 1000/мкл; Ленограстим (граноцит) в дозе 1-10 мкг/кг в сутки, максимально 40 мкг/кг в сутки. При наличии мутации гена, кодирующего синтез эластазы, лечение ГКСФ не показано.

 При резиcтентности к ГКСФ имеет смысл пойти на пересадку стволовых клеток.

 При наличии бактериальных инфекций необходимо назначение антибиотиков широкого спектра

2) Семейная доброкачественная нейтропения

Впервые описана в 1939 г. H. Huber и в 1941 г. M. Gansslen. Аутосомнодоминантный тип наследования. Характеризуется доброкачественным течением. Бактериальные инфекции протекают в более легкой форме, чем при синдроме Костманна и не сопровождаются летальностью. В основе заболевания лежит нарушение созревания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге на стадии метамиелоцитов. В периферической крови лейкопения, достигающая иногда 1,5 × 109 /л и нейтропения, может быть моноцитоз. С возрастом число нейтрофилов повышается. В клинике редкие стоматиты, гингивиты, рецидивирующий фурункулез и другие инфекции, требующие антибактериальной терапии. В лечении ГКСФ эти дети не нуждаются. Исключение составляет появление тяжелых инфекций.

3) Циклическая нейтропения. Впервые описана в 1910 г. M. Leale у ребенка с рецидивирующим фурункулезом. Частота синдрома 12 на 100000 населения. Тип наследования – аутосомнорецессивный. В основе болезни лежит нарушение регуляции гранулоцитопоэза, имеется мутация гена, кодирующего синтез эластазы нейтрофилов.

Клинические проявления сводятся к регулярно повторяющемуся агранулоцитозу с интервалом чаще в 3 недели, но может и через 30-45 дней. Во время агранулоцитоза появляются лихорадка, стоматит, гингивит, ангина, абсцессы в легких, сепсис, увеличиваются лимфатические узлы в подчелюстной и шейной областях. В периферической крови в этот период наблюдаются лейкопения, единичные нейтрофилы, моноцитоз, эозинофилия. В миелограмме отсутствуют зрелые нейтрофилы, увеличено число моноцитов, эозинофилов. Количество нейтрофилов начинает снижаться за 13 дней до клинических проявлений. В этот период в миелоидной ткани можно обнаружить уменьшение количества клеток предшественников гранулоцитопоэза , вплоть до отсутствия, связанное с апоптозом и отсутствием клеточных ядер. Агранулоцитоз держится 35 дней. Затем разрушение гранулоцитов в костном мозге прекращается, цитоплазма макрофагов наполняется обломками клеточных ядер, пролиферация и созревание гранулоцитов вовращается к норме. После чего идет рост нейтрофильных лейкоцитов.

Такой нейтрофилией могут сопровождаться: болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, миелопролиферативные заболевания, острые лимфобластные лейкозы.

Лечение: за 23 дня до развития агранулоцитоза рекомендуется вводить ГКСФ до нормализации анализа периферической крови. Кроме того, во время агранулоцитоза необходима антибактериальная терапия и, в очень тяжелых случаях, введение иммуноглобулина внутривенно.

4) Синдром «Ленивых лейкоцитов» («LAZYLEUKOCYTE» SYNDROME)

Первое описание синдрома принадлежит Zulzer в 1964 г. Заболевание наследуется аутосомнорециссивно. В основе заболевания – нарушение хемотаксиса нейтрофилов из-за дефекта клеточной мембраны (патология белка). Кроме того, в костном мозге повышается апоптоз клеток. В миелограмме наблюдается гиперклеточность всех элементов, в том числе зрелых гранулоцитов, но они не выходят в периферическую кровь из-за угнетения хемотаксиса. В связи с этим на периферии выявляют лейкопению и нейтропению в сочетании с моноцитозом и эозинофилией. В клинике наблюдаются частые инфекции верхних дыхательных путей, стоматиты, гингивиты, пневмонии уже на первом году жизни. На фоне бактериальных инфекций появляется нейтрофильный лейкоцитоз, который через 23 дня сменяется лейкопений. Активная терапия проводится в период бактериальных инфекций антибиотиками широкого спектра. В тяжелых случаях используют ГКСФ.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Приобретенные:

* Иммунные нейтропении.
* Доброкачественная лейкопения.
1. Среди приобретенных нейтропений преобладают иммунные формы, особенно у детей первых 2х лет жизни. Выделяют трансиммунные, аллоиммунные и аутоиммунные формы. Первые две формы наблюдаются у новорожденных. Трансиммунные нейтропении развиваются в тех случаях, когда беременная страдает аутоиммунной нейтропенией. Антитела к нейтрофилам относятся к классу JgG. Они проходят через плаценту и оседают на нейтрофилах плода, приводя их к гибели. При аллоиммунных вариантах ангтигены нейтрофильных лейкоцитов матери и плода не совпадают. При попадании лейкоцитов плода в материнский кровоток вырабатываются антитела к ним, которые переходят к плоду, вызывая нейтропению. Частота аллоимммунных нейтропений у новорожденных – 2 на 1000 живорожденных. В лечении они не нуждаются. Выздоровление при этих двух вариантах наступает через 3-4 месяца.

 Аутоиммунные формы могут провоцироваться вирусными инфекциями, приемом медикаментов (сульфаниламиды, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты др.), реже – вакцинацией. По течению они делятся на острые (до 4-х месяцев) и хронические (нейтропения держится более 4-х месяцев). Острый агранулоцитоз чаще развивается у детей старшего возраста, сопровождается лихорадкой, некротической ангиной, стоматитом, гингивитом, пневмонией, сепсисом. Миелограмма при этом соответствует норме, а в периферической крови выражена нейтропения (менее 500 клеток в 1 мкл), при этом общее число лейкоцитов может быть в норме за счет лимфоцитов, отмечается плазматизация последних. Хронические нейтропении чаще бывают легкими и не требуют лечения. При среднетяжелых и тяжелых нейтропениях (число нейтрофилов от 1500 до 500 клеток в 1 мкл) возникают бактериальные инфекции, свойственные дефициту нейтрофильных гранулоцитов. Диагностика иммунных форм нейтропений базируется на выявлении антител к нейтрофилам.

Лечение: при острых агранулоцитозах назначаются антибиотики широкого спектра действия, иммуноглобулины внутривенно в курсовой дозе 1,5-2 г/кг. При хронических среднетяжелых и тяжелых формах назначается преднизолон в дозе 2-5 мг/кг в сутки и ГКСФ. При бактериальных инфекциях необходимо назначение антибиотиков и иммуноглобулинов.

1. Доброкачественная лейкопения (LEUCOPENIA INNOCENS)

Эта форма лейкопении относится к перераспределительным лейкопениям в связи с увеличением маргинального пула лейкоцитов за счет циркулирующего. Чаще встречается у лиц на фоне преобладания влияния парасимпатической иннервации, в пользу чего свидетельствуют тенденция к брадикардии, артериальная гипотония, стойкий красный дермографизм. Нередко она диагностируется у спортсменов. В целом доброкачественная лейкопения регистрируется у 20-120 человек на 1000. Она не сопровождается развитием бактериальных инфекций и является случайной находкой при исследовании анализа периферической крови. В миелограмме отклонения от нормы не наблюдаются. В крови отмечаются лейкопения (2.0-3.6 × 109 /л) и нейтропения (900-1800 клеток в 1 мкл). Иногда число лейкоцитов нормальное, а нейтрофильные гранулоциты снижены до 1500 клеток в 1 мкл.

Для диагностики доброкачественной нейтропении используется адреналиновая проба (проба Frey). Перед проведением пробы исследуется периферическая кровь и, если имеется нейтропения, вводят подкожно 0,1 % раствор адреналина в возрастной дозе. Через 30 минут исследуется периферическая кровь и, с интервалом в 30 минут, еще дважды проводится подсчет лейкоцитов и нейтрофилов. При доброкачественной нейтропении на введение адреналина число нейтрофилов увеличивается на 50-350 % по сравнению с исходными цифрами. Через 2-3 часа количество лейкоцитов и нейтрофилов возвращается к прежним цифрам.

НЕЙТРОПЕНИЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Необходимо помнить, что, помимо наследственных и иммунных, так называемых первичных форм, нейтропения наблюдается при многих соматических заболеваниях. В частности, это обязательный гематологический синдром при остром лейкозе, апластической анемии и миелодиспластическом синдроме; часто встречается при системной красной волчанке и других болезнях соединительной ткани.

Первичные иммунодефицитные состояния также нередко протекают с нейтропенией (болезнь Брутона, сцепленная с Х-хромосомой, дисгаммаглобулинемия, ретикулярный дисгенез, гипоплазия лимфоидной ткани и др.)

 Спленогенные нейтропении наблюдаются при спленомегалии, обусловленной портальной гипертензией.

При синдроме *Швахмана*, наряду с нейтропенией, имеют место кистозный фиброз поджелудочной железы с нарушением ее экзокринной функции, диарея, отставание в физическом развитии, метафизарная хондродисплазия.

Тяжелая алиментарная дистрофия также может сопровождаться нейтропенией. Прием цитостатических препаратов нередко приводит к развитию миелотоксической лейко- и нейтропении. Все названные заболевания имеют свою клиническую картину, свои диагностические критерии, позволяющие отличить их от генетически детерминированных первичных нейтропений, для которых характерны тяжелые бактериальные инфекции с обязательным вовлечением в процесс слизистых ротовой полости (стоматиты, гингивиты) и типичные изменения в миелограмме и периферической крови.

**Дифференциальный диагноз**

Приобретенные нейтропении необходимо дифференцировать:

• С неоплазиями в костном мозге (о.лейкоз, лимфомы, МДС)

 • Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)

• Врождёнными нейтропениями.

**Схема обследования детей с нейтропенией**

• Сбор анамнеза: наличие у ребёнка и в семье оппортунистических инфекций, условия возникновения и динамика нейтропении, наличие нейтропений у других членов семьи, а также случаев смерти детей «от инфекций», наличие у ребёнка пороков развития, малых аномалий, отставания физического развития

• 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.

• Ан. ПЦР других сред (слюна, смыв из носоглотки и др.)

• Биохимический ан.крови (показатели активности, АЛТ, АСТ)

• Кровь на иммуноглобулины А.М.G

• УЗИ брюшной полости и других отделов – по показаниям

•Консультации специалистов: кл.иммунолога, гематолога, инфекциониста, невролога (дети до года) и других – по показаниям.

• Прочие исследования по индивидуальным показаниям: кровь на антитела к лейкоцитам, миелограмма, расширенное иммунологическое обследование – определение субпопуляций нейтрофилов и лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов, генетическое обследование: выявление мутаций, наличие мутации гена Г-КСФ указывает на риск злокачественного заболевания.

**Лечение нейтропений:**

* Базисное, неспецифическое (антибиотики, противомикробные средства, интерфероны) и специфическое (КСФ, высокодозные иммуноглобулины, ТКМ) :
* Патогенетическое и симптоматическое

Патогенетическая терапия врождённых нейтропений

• Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ единственное доступное эффективное средство в лечениее тяжёлых врождённых форм: филграстим, ленограстим. 10-15% больных не отвечают на эту терапию

• ТКМ - миелотрансплантация

Патогенетическая терапия приобретенных нейтропений

•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

Показания к применееию ВВИГ

 • Зарегестрированные 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 инструкций: 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.

Противопоказания к ВВИГ

• Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата

 • Повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека

• Дефицит иммуноглобулина класса А

* Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ. *Показания к использованию и лечению Г-КСФ*

• Апластическая анемия

• Тяжёлые врождённые нейтропении

• Нейтропения после миелотоксической химиотерапии • Иммунные нейтропении (тяжёлые)

• Трансплантация гемопоэтических клеток и костного мозга (после трансплантации)

• Мобилизация гемопоэтических прешественников у донора при подготовке к трансплантации N.B! Препараты Г-КСФ могут быть использованы с первого месяца жизни, в том числе у недоношенных, по показаниям при врождённых формах, иногда – пожизненно

* Глюкокортикоиды в средних и высоких дозах

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

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

**Список литературы:**

1. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ) ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ НЕЙТРОПЕНИЯМИ 2015 год г. Москва
2. Статья – «Изолированная нейтропения у детей: от педиатра к гематологу» Н.Б. Юдина, Н.В. Брежнева 2015 г.

# Статья- «Нейтропении у детей: этиопатогенез, классификация, диагностика, лечение» Пшеничная К.И. д.м.н., профессор С.Петербург кафедры педиатрии СПб ГПМУ. 2014г Allbest.ru