Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доцент. Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Нейтропении новорождённых»

Выполнила: врач-ординатор: Мешкова Ю.О.

г. Красноярск, 2021 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………….……… …….. 3

Определение…………………………………………………………………….....4

Этиология………………..…… …..........................................................................5

Наследственные нейтропении…………………………………..……………......6

Приобретенные нейтропении……………………………………………...……10

Диагностика……………………………………………………………………...12

Лечение…………………………………………………………………………...13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……………………………………..……….... .16

**Введение**

Нейтропенией принято считать снижение количества нейтрофилов в периферической крови доношенных новорожденных в течение первых 3 недель жизни менее 1500 в 1 мкл, но клинически значимой нейтропенией, при которой снижается чувствительность к бактериальным инфекциям, считают их число менее 1000 в мкл, и особенно велик при числе менее 500 в мкл (Maheshwari A,2015). Однако в раннем неонатальном периоде в связи с физиологической активацией гранулоцитопоэза - физиологическая нейтрофилия (сочетается со значительно повышенными при рождении и в первые часы жизни уровнями в крови гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов) эта величина иная.

 Согласно А.Maheshwari (2015) в США нейтропению регистрируют у 8% детей отделений интенсивной терапии новорожденных ( у недоношенных 6-58%).

**Определение**

 Нейтрофилы — наиболее многочисленный тип лейкоцитов. Они

составляют 40-75% общего количества лейкоцитов.

 Нейтрофилы образуются в костном мозге в течение 7 суток, через 4 суток выходят в кровоток и находятся в нём 8-12 часов. Продолжительность жизни — около 8 суток. Старые клетки фагоцитируются макрофагами. Нейтрофил содержит несколько митохондрий и большое количество гликогена. Клетка получает энергию путём гликолиза, что позволяет ей существовать в бедных кислородом повреждённых тканях.

Количество органелл, необходимых для синтеза белка, минимально; поэтому нейтрофил не способен к продолжительному функционированию и погибает после единственной вспышки активности. Нейтрофилы обладают выраженной фагоцитарной активностью и участвуют в острой воспалительной реакции. Главная их функция — разрушение и захват тканевых обломков и микроорганизмов.

 В зависимости от степени дифференцировки различают палочкоядерные и

сегментоядерные нейтрофилы.

 В эмбриональном гемопоэзе предшественники гранулоцитов наблюдаются в печени на 6-й неделе гестации. На 7-9-й неделе в циркуляционном русле плода можно обнаружить тромбоциты и лейкоциты. В костном мозге первые гемопоэтические компоненты появляются на 10-11-й неделе эмбриогенеза, с постепенным увеличением соотношения миелоидных клеток и клеток эритропоэза, «взрослое» значение достигается на 21-й неделе. Костный мозг становится центральным органом гемопоэза с 24-й недели гестации .

**Этиология**

Причины нейтропении можно разделить на три основные группы:

-Нарушение продукции нейтрофилов в костном мозге вследствие дефектов клеток-предшественниц и/или микроокружения, или миграции нейтрофилов в периферическое русло (главным образом, наследственные нейтропении и синдром нейтропении при апластических анемиях).

- Нарушение соотношения циркулирующих клеток и пристеночного пула, накопления нейтрофилов в очагах воспаления (перераспределительный механизм).

- Деструкция в периферическом русле крови и в различных органах фагоцитами (иммунные нейтропении и гемофагоцитарные синдромы, секвестрация при инфекциях, воздействие других факторов).

 Синдром нейтропении отмечают при многих заболеваниях крови (острые лейкозы, апластические анемии, миелодиспластические синдромы), соединительной ткани, первичных иммунодефицитных состояниях, вирусных и некоторых бактериальных инфекциях. Среди первичных нейтропении выделяют генетически детерминированные (наследственные), иммунные и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

**Наследственные нейтропении**

 Среди первичных наследственных нейтропении выделяют:

- хронические нейтропении с нарушением созревания нейтрофилов в костном мозге на уровне промиелоцитов или миелоцитов («с высоким обрывом созревания»), включая синдром (болезнь) Костманна;

-циклические нейтропении;

-хроническую нейтропению с нарушением выхода гранулоцитов из костного мозга (миелокахексия).

**Синдром Костманна** (детский генетически детерминированный агранулоцитоз) — наиболее тяжёлая форма наследственной нейтропении.

У части больных, преимущественно при спорадических формах, выявлена мутация гена, кодирующего образование эластазы нейтрофилов (ген ELA-2). Тип наследования аутосомно-рецессивный, хотя могут быть спорадические случаи и доминантный тип наследования. Уровень генетического дефекта пока не найден. В процессе жизни у части больных с синдромом Костманна (13-27%) возникает точечная мутация гена рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов. Этих пациентов относят к группе высокого риска развития миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии.

Дебют заболевания отмечают в первые месяцы жизни или в период новорождённости в виде тяжёлых рецидивирующих бактериальных инфекций (стоматита, хронического гингивита, повторных пневмоний, в том числе деструктивных). Типичен выраженный агранулоцитоз (менее 0,3х109/л нейтрофилов).

 Для заболевания характерна следующая миелограмма: сохранены только делящиеся нейтрофильные клетки, промиелоциты и/или миелоциты, увеличено количество эозинофилов и моноцитов. В промиелоцитах отмечают атипичные ядра, крупные азурофильные гранулы и вакуоли в цитоплазме. Без специального лечения больные раньше погибали в течение 2-3 лет. **Циклическая нейтропения** — редкое (1-2 случая на 1 млн населения) аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание. Семейные варианты имеют доминантный тип наследования и дебютируют, как правило, на первом году жизни. Возможны спорадические случаи в любом возрасте. В основе циклической нейтропении лежит нарушение регуляции гранулопоэза с нормальным и даже повышенным содержанием колониестимулирующего фактора (в период выхода из криза). У больных описана мутация гена эластазы нейтрофилов, но в целом механизм развития болезни неоднороден.

Клинически заболевание проявляется регулярно повторяющимися с определённой периодичностью нейтропеническими кризами, во время которых у больных возникают лихорадка, стоматиты, гингивит, фарингиты, лимфадениты и другие очаги локализованной бактериальной инфекции, редко могут быть абсцессы в лёгких и септицемия. Вне криза состояние больных нормализуется. Развитие инфекций обусловлено снижением содержания нейтрофилов до единичных, с моноцитозом и часто с эозинофилией. Нейтропенические кризы длятся от 3 до 10 сут, после чего показатели гемограммы становятся нормальными. Интервалы между кризами составляют в среднем 21 сут (колебания от 14сут до Змес). Очень редко кризы сопровождаются циклической тромбоцитопенией. Иногда с синдромом циклической нейтропении дебютирует синдром Швахмана-Даймонда.

Циклическую нейтропению подтверждают, проводя анализы крови 2-3 раза в неделю на протяжении до 8 нед. В исследовании миелограммы нет необходимости.

**Хроническая генетически детерминированная** нейтропения с нарушением выхода нейтрофилов из костного мозга (миелокахексия).

Предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования. Нейтропения обусловлена двумя дефектами: укорочением жизни нейтрофилов (их ускоренным апоптозом в костном мозге) и снижением хемотаксиса. Кроме того, снижена фагоцитарная активность гранулоцитов.

Клинические симптомы нейтропении — рецидивирующая локализованная бактериальная инфекция (включая пневмонии, рецидивирующие стоматиты, гингивит), развивающаяся на первом году жизни. На фоне бактериальных осложнений возникает нейтрофильный лейкоцитоз, который через 2-3 сут сменяется лейкопенией. Типичны изменения в миелограмме: костный мозг нормоклеточный или гиперклеточный, увеличен гранулоцитарный ряд с нормальным соотношением клеточных элементов и преобладанием зрелых клеток. Отмечают гиперсегментацию ядер сегментоядерных нейтрофилов костного мозга, вакуолизацию цитоплазмы, количество гранул в ней уменьшено. В крови обнаруживают лейкопению и нейтропению в сочетании с моноцитозом и эозинофилией. Пирогеналовая проба отрицательная.

**Хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста** — особая форма нейтропении.

Она не бывает врождённой или приобретённой. Нейтропения возникает спонтанно на первом, реже в начале 2-го года жизни и разрешается самостоятельно к 2-5 годам, иногда позже. Заболевание протекает в лёгкой или среднетяжёлой форме. Течение инфекций обычно лёгкое или, редко, среднетяжелое, лечение их стандартное, госпитализация не требуется.

 Кроме первичных генетически детерминированных нейтропении, возможны синдромы хронической нейтропении при наследственных заболеваниях: ПИДе (гипер-IgM синдром, агаммаглобулинемия, ОВИН, ретикулярный дисгенез и другие заболевания), врождённом дискератозе (синдром Цинссера-Коула-Энгмена), нейтропении в сочетании с гипоплазией хряща и волос, синдроме Швахмана-Даймонда, наследственных метаболических расстройствах (гликогенная болезнь IB типа, гиперглицемия, метилмалоновая ацидемия и др.). В этих случаях показано назначение колониестимулирующего фактора гранулоцитов и лечение основного заболевания.

**Синдром Швахмана-Даймонда** характеризуется нейтропенией и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с метафизарной дисплазией (25% больных).

Наследование аутосомно-рецессивное, бывают спорадические случаи. Причина нейтропении состоит в поражении клеток-предшественниц и стромы костного мозга. Нарушен хемотаксис нейтрофилов.

Болезнь обычно манифестирует с частых инфекций и стеаторреи в первой декаде жизни. Более чем у 50% больных течение заболевания тяжёлое, с частыми инфекционными эпизодами. Наиболее типично поражение дыхательной системы. Характерно отставание в физическом развитии, может страдать интеллект. У других пациентов течение заболевания относительно доброкачественное, несмотря на нейтропению. При отсутствии стеаторреи у больного с нейтропенией нельзя исключить синдром Швахмана-Даймонда, поскольку для обнаружения нарушенного всасывания липидов необходимо специальное исследование.

 При анализе крови обнаруживают нейтропению (обычно выраженную (менее 0,5х109/л)), в 70% случаев тромбоцитопению, редко макроцитарную анемию. При исследовании костного мозга отмечают гипоплазию, нарушение созревания нейтрофилов, аномалии стромы.

У 35% больных развиваются миелолейкозы, поэтому необходим контроль за пациентами.

**Приобретенные нейтропении**

 Иммунные нейтропении отмечают как синдром при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, склеродермия), лимфопролиферативных болезнях (ходжкинская лифома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз), гистиоцитозах. Первичные иммунные формы в основном возникают у детей (преимущественно первых двух лет жизни). Различают трансиммунные нейтропении (при наличии у беременной аутоиммунной нейтропении), аллоиммунную, или изоиммунную, нейтропению новорождённых и первичную аутоиммунную нейтропению.

**Аллоиммунная, или изоиммунная, нейтропения** новорождённых возникает у плода вследствие антигенной несовместимости нейтрофилов его и матери. Частота составляет 2 случая на 1000 живых новорождённых. Изоантитела матери относят к классу IgG, которые проникают через плацентарный барьер и разрушают нейтрофилы ребёнка. Изоантитела чаще бывают лейкоагглютининами, реагируют с клетками больного и его отца, однако не вступают в реакцию с клетками матери. Заболевание протекает бессимптомно, в лёгкой и среднетяжёлой формах, крайне редко в тяжёлой. Число лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов остаются в пределах нормы. Эту форму нейтропении диагностируют в период новорождённости и первые 3 мес жизни при определении изоантител в крови больного.

**Аутоиммунную нейтропению** у детей отмечают в 65% случаев первичных нейтропении. Критериями диагностики заболевания служат: наличие аутоантигранулоцитарных AT в крови больного, связь нейтропении с перенесёнными инфекционными (чаще вирусными) заболеваниями и/или приёмом ЛС (сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства и другие препараты), повышение содержания плазматических клеток в крови, распространение иммунного конфликта на другие клетки крови. Основной критерий — аутоантитела к нейтрофилам.

Различают острые (до 4 мес) и хронические (более 4 мес) аутоиммунные нейтропении, а по тяжести — лёгкие, среднетяжёлые и тяжёлые.

У детей раннего возраста преобладают острые среднетяжёлые формы болезни. При этом варианте число лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в крови соответствует норме, а абсолютная нейтропения составляет 0,5-1х109/л. Возможна железодефицитная анемия. При исследовании костного мозга нейтрофильный росток соответствует норме или увеличивается, отмечают уменьшение числа палочкоядерных и сегментоядерных

нейтрофилов, возможно повышение количества лимфоцитов. Остальные показатели костного мозга соответствуют норме.

**Лекарственные нейтропении** наиболее часто отмечают у взрослых (72%) и детей старшего возраста. У детей эти заболевания развиваются относительно редко. Они могут иметь иммунный механизм или быть проявлением цитотоксического синдрома. Возможна лекарственная идиосинкразия, обусловленная ферментопатией или расстройствами метаболизма у пациента. AT к ЛС определяют с помощью специальных реакций с добавлением препарата в пробу.

**Диагностика**

Диагностика нейтропении основана на данных анамнеза болезни, оценке семейного анамнеза, клинической картины, показателей гемограммы в динамике.
Дополнительные лабораторные исследования, позволяющие диагностировать этиологию и формы нейтропении:
- Клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов еженедельно в течение месяца (2-3 раза в неделю в течение 2 мес при подозрении на циклическую форму).
- Исследование пунктата костного мозга с подсчётом миелограммы при тяжёлой и среднетяжёлой нейтропении. По показаниям проводят специальные тесты (культуральные, цитогенетические, молекулярные и др.).
- Определение содержания иммуноглобулинов в крови.

- Исследование титра антигранулоцитарных AT в крови больного, в том числе AT к мембране и цитоплазме нейтрофилов, с помощью моноклональных AT назначают по показаниям (характерно для вирус-ассоциированных форм).

**Лечение**

 Основной метод лечения **синдрома Костманна** — назначение рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов п/к в суточной терапевтической дозе 6-10 мкг/кг массы тела в сутки. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально, с целью поддержания абсолютного числа нейтрофилов выше 1000/мм3. Лекарственное средство применяют пожизненно, переносимость хорошая. В период обострения инфекций используют антибактериальные ЛС широкого спектра действия, противогрибковые препараты. В особо тяжёлых случаях показаны трансфузии донорских гранулоцитов. Учитывая высокий риск развития лейкемии, необходим контроль с динамической оценкой гемограммы. При резистентности к лечению рекомбинантным колониести-мулирующим фактором гранулоцитов или появлении мутации гена рецептора рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов показана аллогенная трансплантация костного мозга.

 Для лечения **циклической нейтропении** назначают колониестимулирующий фактор гранулоцитов (филграстим или ленограстим) в суточной дозе 3-5 мкг/кг массы тела п/к. Введение препарата начинают за 2-3 дня до криза и продолжают до нормализации показателей крови. Другая тактика заключается в постоянной терапии колониестимулирующий фактором гранулоцитов ежедневно или через день в дозе 2-3 мкг/кг массы тела п/к. Этого достаточно, чтобы поддержать содержание нейтрофилов более 0,5х109/л, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни больных. При развитии инфекций показаны антибактериальная и местная терапия. Риск лейкозов не повышен.

 Активную терапию **миелокахексии** проводят в период обострения бактериальной инфекции с использованием антибактериальных ЛС широкого спектра действия. В тяжёлых случаях назначают колониестимулирующий фактор гранулоцитов, переливают донорские гранулоциты.

 При лечении **хронической доброкачественной нейтропении детского возраста** хороший эффект достигают при использовании колониестимулирующего фактора гранулоцитов, внутривенном назначении иммуноглобулина.

 Лечение **синдрома Швахмана-Даймонда** симптоматическое: антибактериальная и заместительная терапия по показаниям. При нейтропении назначают колониестимулирующий фактор гранулоцитов в дозе 1-2 мкг/сут. При риске развития острого миелобластного лейкоза возможна трансплантация костного мозга, однако результаты её неудовлетворительны из-за высокой трансплантационной летальности.

 Лечение инфекций при **аллоиммунной или изоиммунной нейтропении** проводят обычными средствами. При среднетяжёлых формах заболевания показано внутривенное назначение иммуноглобулина, при редких тяжёлых формах — колониестимулирующего фактора гранулоцитов в комбинации с внутривенным назначением иммуноглобулина и антибактериальными средствами широкого спектра действия. При отсутствии инфекций лечение не проводят. Заболевание самостоятельно купируется к 3-4-месячному возрасту. Профилактические прививки выполняют через год после достижения ремиссии в полном объёме.

Лечение **аутоиммунной нейтропении** зависит от тяжести состояния и варианта течения. При лёгких формах специальную терапию не проводят. При среднетяжёлой и тяжёлой аутоиммунной нейтропении назначают глюкокортикоиды по 2-5 мг/кг массы тела в сутки, в/в иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 1,5-2 г/кг массы тела на курс. Препаратами выбора считают ростовые факторы (колониестимулирующий фактор гранулоцитов в дозе 8-10 мкг/кг массы тела в сутки) в сочетании с базисной терапией (антибактериальной, противогрибковой и/или противовирусной).

 При **хронической аутоиммунной нейтропении** эффективны колониестимулирующий фактор гранулоцитов и иммуноглобулин.

 У детей с аутоиммунной нейтропенией решение о проведении профилактических прививок принимают в зависимости от её причины. После острой первичной аутоиммунной нейтропении лёгкой формы прививки следует отложить на срок до 1 года. При тяжёлых формах и хроническом течении тактика индивидуальна.

Для устранения лекарственной нейтропении достаточно отменить препарат или уменьшить его дозу. В тяжёлых случаях назначают колониестимулирующий фактор гранулоцитов и проводят терапию развившихся синдромов.

**Список литературы**

1 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с врождённой нейтропенией. – 2019 г.

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с приобретенной нейтропенией. – 2018г.

3. Володин, Н. Н. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н. Н. Володина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019.

4. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Абсолютная нейтропения и развитие инфекций в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных: одномоментное исследование .

5. Шабалов, Н. П. Неонатология. Учебное пособие. В 2 томах. Том 1 / Н.П. Шабалов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016

6. K. Walkovich, L.A. Boxer/How to approach neutropenia in childhood//Pediatr Rev. - 2013. - Vol. 34(4) - P. 173 - 84. (https://link.springer.com/journal/12519)