

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ
2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР
А.А.МАСЧАН
2014



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ
НЕЙТРОПЕНИЙ

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственный исполнитель: Щербина Анна Юрьевна,-профессор, заведующий отделом клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, педиатрических, иммунологических, гематологических национальных форумах в 2013-2014гг

ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Нозологическая группа: Нейтропения врожденная

Код по МКБ-10: D70

Нозологические единицы: Нейтропения тяжелая врожденная

Нейтропения циклическая

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тяжелая врожденная нейтропения - это генетически обусловленная, гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся наличием в костном мозге обрыва созревания на уровне промиелоцита, снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови менее 1500 клеток в 1мкл, возникновением с первых месяцев жизни повторных бактериальных инфекций.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В популяции врожденная нейтропения встречается с частотой 1-2 случая на 1 млн населения. Среди заболевших детей отмечается примерно равное соотношение полов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По степени выраженности нейтропения делится на **легкую** - число нейтрофилов 1000-1500 в мкл, **средне-тяжелую** – число нейтрофилов 500-1000 в мкл, и **тяжелую** (агранулоцитоз) – число нейтрофилов менее 500 в мкл. Выделяют тяжелую врожденную нейтропению, циклическую нейтропению, нейтропению, ассоциированную с другими врожденными состояниями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина определяется степенью снижения АКН в периферической крови. Так, повторные бактериальные инфекции (омфалит, парапроктит, кожные абсцессы, острые лимфадениты, стоматиты, гингивиты, отиты, бронхопневмонии) и случаи сепсиса в первые 6 – 12 месяцев жизни требуют исключения диагноза врожденной нейтропении.

При циклической нейтропении бактериальные инфекции обычно развиваются с определенной периодичностью во время нейтропенической фазы, обычно с интервалом в 21 день.

У более старших детей нередко отмечаются признаки хронического гингивита, парадонтита.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе семейного анамнеза врожденную нейтропению можно заподозрить при склонности родственников к частым тяжелым инфекционным заболеваниям, ранней потере зубов у членов семьи, наличие в семейном анамнезе случаев смертей детей в раннем возрасте от инфекций. Близкородственный брак между родителями увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний у ребенка (омфалита, парапроктита, кожных абсцессов, острых лимфаденитов, стоматитов, гингивитов, отитов, бронхопневмоний и инфекций других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Опросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.

При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента уточнить возраст, когда было впервые обнаружено снижение АКН в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении. Все клинические анализы крови пациента желательно представить в виде таблицы.

Физикальное обследование

Оценка физического развития.

Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии.

Термометрия.

Из-за инфекций возможно повышение температуры тела.

Осмотр кожных покровов.

Важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов.

Оценка состояния слизистой полости рта, зубов

Стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов.

Пальпация групп периферических лимфоузлов

Оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов.

Из-за частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии.

Пальпация селезенки

Спленомегалия иногда развивается при длительном применении Г-КСФ у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией.

Лабораторная диагностика

- Клинический анализ крови

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ.

В каждом анализе рассчитывать АКН.

Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции.

При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель.

- Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы.

- Серологическое исследование на гепатиты А, В, С, D, ВИЧ, ВЭБ, парвовирус. При необходимости для верификации инфекции возможно использование ПЦР-диагностики.

- Посевы с определением антибиотикочувствительности из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике).

- Копрология при подозрении на болезни обмена.

- Морфологическое исследование костного мозга.

Костный мозг аспирируется из 1-2 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стерильная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.

При циклической нейтропении пункцию костного мозга проводить во время НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ.

- Определения наличия антинейтрофильных антител.

- Проведение молекулярно-генетического анализа

Анализ на выявление мутации гена ELA2 проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов.

При отсутствии мутации необходим анализ на выявление мутации генов HAX1, WASP, G6PC.

Инструментальная диагностика

- Ультразвуковое исследование брюшной полости.

- При наличии соответствующей симптоматики – рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа, или компьютерная томография этих локализаций

Другие инструментальные исследования – при наличии соответствующих клинических показаний.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

- АКН < 0.5 10⁹/л в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни.
- АКН < 1.0 10⁹/л в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни и при наличии клиники повторных бактериальных инфекций.
- В миелограмме – обрыв созревания на уровне промиелоцита.
- Для циклической нейтропении – наличие циклического падения уровня нейтрофилов в периферической крови (обычно с интервалом 21 день)
- Отсутствие у пациента острого лейкоза, миелодиспластического синдрома, апластической анемии.

Выявление мутации гена ELA2, NAX и других подтверждают диагноз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз следует проводить:

- С приобретенными нейтропениями
- С гемобластозами (острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром)

Терапевтическая стратификация

Все больные с врожденной нейтропенией нуждаются в терапии препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), выпускаемые в формах филграстим или ленограстим. Около 10-15% больных не отвечают на терапию Г-КСФ. У таких больных необходимо проведение профилактической антибактериальной терапии и рассмотрения вопроса о трансплантации гематopoэтических стволовых клеток.

Терапия

1. Терапия Г-КСФ направлена на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально.

Обычно препарат вводится в начальной дозе 5 мкг на кг массы тела один раз в день.

При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается на 5-10 мкг/кг/сут. до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови

достигнет $1.0-1.5 \cdot 10^9$ /л. Максимальная доза 100 мкг\кг\сутки. Такая подобранная доза используется длительно.

При циклической нейтропении дозировка препарата 5-10 мкг/кг/сут. может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно.

Препарат вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций – околорупочная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуется чередовать места инъекций.

К побочным реакциям относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

2. При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне тяжелой нейтропении возможно применение инфузии донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируются из АВО совместимой крови здоровых доноров, имеющих тот же ЦМВ статус, что и реципиент. Для мобилизации гранулоцитов как правило используется сочетание Г-КСФ в дозе 4-8 мкг/кг с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15-18 часов после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в тот же день в дозе не менее 10 000. Терапия как правило проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

3. При отсутствии эффекта от терапии Г-КСФ терапией выбора является назначение профилактической антибактериальной терапии ампициллином в дозе 50 мг/кг/сутки или ципрофлоксацином 15 мг/кг в сутки в два приема на весь период существования нейтропении, а также противогрибковой терапии флюконазолом 5 мг/кг в сутки в два приема.

4. Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК)

Показания к ТГСК :

- Отсутствие ответа у пациента (АКН на повышается до 1000-1500/мкл при использовании препарата в дозе 100 мкг/кг/сут.)
- Трансформация врожденной нейтропении в МДС или острый лейкоз.
- Обнаружение мутации гена Г-КСФ рецептора и/или цитогенетических аномалий в КМ (трисомия 7 и делеция 7q, моносомия 5 и делеция 5q).

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

При проведении терапии необходимо мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы при терапии Г-КСФ ежедневно забор крови производится через 18 часов после введения, при более редком введении – в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4-6 недель лечения или до подбора адекватной дозы Г-КСФ.

При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой необходимо немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Тщательное, не менее 15 минут, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
- Ежедневное мытье под душем.
- При образовании ран, порезов, мацераций - обработка мест ранений раствором бриллиантовой зелени.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток; для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользящие и плоские» зубные нити.
- При возникновении афт во рту: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan), при дефектах слизистой полости рта исключить использование зубных щёток и нитей.
- Питание: использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду
- Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными, исключение посещения людных мест.
- Избегать употребление ректальных свечей, у девушек использование гигиенических прокладок вместо тампонов.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

Лечение пациентов может проводиться амбулаторно под контролем врача-гематолога. Однако первоначальное обследование и подбор терапии рекомендовано проводить в стационарном ЛПУ, которое должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

ПРОГНОЗ

При наличии ответа на Г-КСФ и при условии адекватной пожизненной терапии прогноз хороший.

У подгруппы больных с врожденной нейтропенией на фоне терапии Г-КСФ отмечается развитие лейкоза. Показано, что выявление мутации гена рецептора Г-КСФ говорит о высоком риске злокачественного заболевания.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После установления диагноза, подбора дозы препарата Г-КСФ пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность – гематолога) по месту жительства.

Терапия препаратами Г-КСФ проводится амбулаторно, длительно/пожизненно.

Больные и члены их семей должны быть обучены навыкам подкожных инъекций и правилам индивидуальной гигиены.

Лабораторные исследования

- После подбора дозы и кратности введения препарата Г-КСФ общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в 1-2 месяца. Анализ крови следует проводить не ранее 18 часов после последнего введения препарата Г-КСФ.

- Пункция костного мозга с морфологическим и цитологическим исследованием костномозговых клеток проводится при тяжелой врожденной нейтропении – ежегодно, при циклической нейтропении – при подозрении на развитие онкогематологического заболевания.
- Посевы из инфекционных очагов – при инфекционных заболеваниях до назначения антибиотиков.
- Общий анализ мочи - 2 раза в год и при интеркуррентных заболеваниях

Инструментальные исследования.

- ЭКГ – 1 раз в год
- УЗИ брюшной полости – 1 раз в год
- Денситометрия – 1 раз в год
- Рентгенография грудной клетки – по показаниям

Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию.

Гематолог, проводивший лечение, после подбора индивидуальной дозы и кратности введения препаратов Г-КСФ, осматривает пациента 1 раз в 3 месяца. При снижении АЧН менее 1000 /мкл, возникновении инфекционного заболевания – чаще.

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

Осмотр хирурга – 1 раз в год

Осмотр стоматолога – 1 раз в год

Осмотр ЛОР врача – 1 раз в год

Вакцинация

Вакцинация живыми вакцинами возможна при уровне гранулоцитов стойко выше 500 кл\мкл., по возможности необходима замена на инактивированные. Вакцинация инактивированными вакцинами проводится по стандартному графику.

Возможность хирургического вмешательства

Возможно проведение оперативного вмешательства при получении адекватной дозы Г-КСФ и при АЧН более 1000/ мкл и/или на фоне упреждающей антибактериальной терапии.

Возможность ортодонтического лечения.

При получении адекватной терапии возможна постановка ортодонтического аппарата при отсутствии на нем острых краев и шероховатых поверхностей

Основные положения при развитии других заболеваний.

В случае лихорадки и/или очагов инфекции – срочная госпитализация в стационар, немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия и коррекция дозы и частоты введения препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ ИНВАЛИДНОСТИ

Рекомендовано оформление инвалидности

СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Возможность пребывания в организованном коллективе.

После подбора дозы и кратности введения возможно пребывание в детском коллективе при условии соблюдении пациентами правил личной гигиены и гигиены полости рта.

Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере

Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента и возможностью получать препарат Г-КСФ.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

- Физические нагрузки противопоказаны в период инфекционных заболеваний.
- Возможны при условии $AKH > 1000/\text{мкл}$.

Выбор профессии.

При уровне $AKH > 1000/\text{мкл}$. ограничений нет.

Отношение к рождению детей.

В связи с тем, что данные по применению Г-КСФ во время беременности ограничены, не рекомендуется использование этого препарата в первом триместре беременности. Возможна замена на профилактическую антибактериальную терапию.

При врожденной нейтропении с аутосомно – доминантным типом наследования и при циклической нейтропении риск развития заболевания у ребенка составляет 50%.

При врожденной нейтропении с аутосомно – рецессивным типом наследования риск развития заболевания у ребенка составляет 25%.

Необходимо планирование беременности и проведение пренатальной диагностики.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование.

Мутация гена ELA2 характерна для пациентов с циклической нейтропенией и части пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией с аутосомно-доминантным типом наследования

Мутация генов HAX1, G6PC – причина тяжелой врожденной нейтропении с аутосомно-рецессивным типом наследования

Мутация гена WASP – причина тяжелой врожденной нейтропении с X-сцепленным типом наследования

Литература

1. Финогенова Н. А., Мамедова Е. А., Половцева Т.В.и др. Критерии диагностики и прогноза нейтропений у детей. Методические рекомендации. Москва 1995г.
2. Финогенова Н. А. Дифференциальная диагностика и тактика лечение нейтропений у детей. 1999г. – автореферат, 2000г. – докторская диссертация. Москва.
3. М.Н. Васильева, И. А. Демидова, К. С. Мамотюк, Н. Г. Чернова, Е. А. Зотиков. Выявление аутоантител к нейтрофилам у больных иммунным (гаптеновым) агранулоцитозом. Клиническая лабораторная диагностика, 2003 г.,№1, стр. 34-38.
4. Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19(6):644-50
5. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, and Tidwell T. ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2013, 27(1), 19-41
6. Bonillia M.A: Clinical efficacy of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe chronic neutropenia. Blood, 1990, 133a: 524
7. Dong, F., Brynes, R. K., Tidow, Welte, K., Lowenberg, B. & Touw, I.P. Mutations in the gene for the granulocyte colony – stimulating – factor receptor in the patients with acute

myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333,487-493.

8. Schasion, G., Eden, O. B., Henze, G., Kamps, W. A., Locatelli, F., Ninane, J., Ortega, J., Riiconen, P. & Wagner, H. P. (1998) Recommendations of the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of European panel. *European Journal of Paediatrics*, 157, 955-966.

9. Zeidler, C., Welte, K, Barak, Y., Barriga, F., Bolyard, A.A., Boxter, L., Cornu, G., Cowan, M.J., Dale, D.C., Flood T., Freedman M. et al. Stem cell transplantation in patients with severe chronic neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*, 95, 1195-1198, 2000.