



Клинические рекомендации

Приобретенные нейтропении

МКБ 10:D72.8, D72.9, P61.5, D70

Год утверждения (частота пересмотра):2018 (пересмотр каждые 3 года)

ID:KP339

URL

Профессиональные ассоциации

- • **Национальное общество детских гематологов и онкологов** •
Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов • **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

- Нейтропения.
- Приобретенная нейтропения
- Иммунная нейтропения
- Агранулоцитоз
- Доброкачественная нейтропения детского возраста
- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Список сокращений

АКН – абсолютное количество нейтрофилов

ПХТ - полихимиотерапия

ИН – иммунная нейтропения

HNA - аллели нейтрофильных антигенов человека

КМП – костномозговая пункция

ОАК – общий анализ крови

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

рчГ-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
человеческий рекомбинантный

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

МДС – миелодиспластический синдром

ЦГ- цитогенетическое исследование

ВН- врожденная нейтропения

Термины и определения

Агранулоцитоз – снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человеческого рекомбинантный – это колониестимулирующий фактор, стимулирующий в культуре клеток формирование колоний гранулоцитов, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздних клеток предшественников в нейтрофилы.

Нейтропения - это состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную, как правило, иммунную, и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Нейтропения - это состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых [1]. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста.

1.2 Этиология и патогенез

Механизмы развития приобретенной нейтропении включают нарушение продукции гранулоцитов или их разрушение. Первый механизм наиболее часто встречается при нейтропении, индуцированной полихимиотерапией (ПХТ) (в ходе лечения онкологических и системных аутоиммунных заболеваний), однако ПХТ-индуцированные аплазии кроветворения не рассматриваются в данных клинических рекомендациях. Также нарушение продукции гранулоцитов (и других клеток крови) отмечается при приобретенных апластических состояниях, которые рассматриваются отдельно (см. соответствующие клинические рекомендации). Тем не менее, приобретенная нейтропения, индуцированная другими препаратами, встречается достаточно часто в педиатрической и, особенно, терапевтической практике. Данный вид нейтропении носит смешанный характер.

Многие лекарственные препараты (см. Приложение Г), выступая в роли гаптенов, опосредуют разрушение нейтрофилов или их предшественников иммунной системой. В этом случае нейтропения развивается в среднем на 15-е сутки после начала приема препарата [2].

Наиболее частая причина возникновения приобретенных нейтропений с разрушением/потреблением нейтрофилов – это острые инфекции. Практически любая вирусная и некоторые виды бактериальных инфекций могут сопровождаться транзиторным снижением абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови. Нейтропения в таких случаях

купируется самостоятельно по мере выздоровления от этих заболеваний и практически никогда не сопровождается осложнениями [2].

К транзиторным нейтропениям неонатального возраста можно отнести нейтропению вследствие преэклампсии и эклампсии беременных. Патогенез данной нейтропении неизвестен, возможно есть связь с недостаточностью плацентарного кровотока [3]. У недоношенных детей с низкой массой тела также может наблюдаться нейтропения.

У некоторых новорожденных может отмечаться нейтропения в результате сепсиса, например, вследствие внутриутробного инфицирования, патогенез данной нейтропении связан с избыточной выработкой нейтрофилов на фоне воспалительного процесса и последующем истощении костного мозга [4].

Первичная иммунная нейтропения (ИН)

Существует три вида иммуноопосредованных первичных нейтропений: аллоиммунная, изоиммунная и аутоиммунная нейтропения [5].

Неонатальная аллоиммунная нейтропения - более редкое заболевание, чем транзиторная нейтропения неонатального возраста. Патогенез заключается в трансплацентарном попадании материнских антител к отцовским антигенам на поверхности нейтрофилов плода. Материнские антитела чаще являются лейкоагглютинидами, реагируют с клетками пациента и его отца, не реагируют с клетками матери [6]. Наиболее значимыми для выработки антител являются аллели нейтрофильных антигенов человека (HNA): HNA 1a, -1b, -1c, которые являются полиморфными формами FCGR3B (рецептор FcγRIIIb или CD16b) [7]. Несовместимость с HNA2, -3a, -4a, -4b и -5a, также может вызывать эту форму нейтропении [8]. Заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме, нейтропения может быть различной степени тяжести, однако могут отмечаться тяжелые инфекционные осложнения (омфалит, целлюлит, сепсис, менингит). Нейтропения, как правило, самостоятельно разрешается к 6 неделям жизни, но может длиться и до 6 месяцев [9]. Нейтропения объясняется быстрой элиминацией покрытых антителами зрелых нейтрофилов [5].

Изоиммунная нейтропения развивается у детей, рожденных от матерей, страдающих аутоиммунной нейтропенией. Она обусловлена трансплацентарным переносом уже существующих антител класса IgG от матери [10]. Эти антитела могут вызывать агранулоцитоз с риском тяжелых инфекций, аналогичных аллоиммунной нейтропении. При подозрении на данный генез нейтропении необходимо исследование абсолютного количества нейтрофилов у матери ребенка. В большинстве случаев диагноз подтверждается при наличии нейтропении у матери.

Аутоиммунная нейтропения возникает в результате повышенной деструкции нейтрофилов под воздействием ауто- или алло-антигранулоцитарных антител. Антигранулоцитарные антитела обычно являются IgG-антителами и направлены против специфических нейтрофильных антигенов HNA1a и HNA2b [11]. В основе патогенеза аутоиммунной нейтропении лежит синтез и циркуляция у пациента антинейтрофильных антител (как и при других иммунных нейтропениях). У пациентов с иммунной нейтропенией определяются аутоантитела к различным поверхностным антигенам нейтрофилов: FcγRIIIb (CD16b), LCAMb (CD11b/CD18), C3b комплементарному рецептору (CD35), FcγRII (CD32). Механизмы возникновения аутоиммунной нейтропении до конца не известны. В качестве патогенетических факторов рассматривались наследственная предрасположенность, ассоциации с определенным HLA-фенотипом, инфекцией парвовирусом B19, однако четких закономерностей выявлено не было [12]. Аутоиммунная нейтропения, как правило, диагностируется в течение первых 2-х лет жизни, однако может встречаться и в подростковом, и во взрослом возрасте. Вне зависимости от степени нейтропении, инфекционные проявления обычно выражены не сильно и нейтропения самостоятельно разрешается к 2-3 г в 95%, однако может наблюдаться и более длительное течение до 5-6 лет. Риск тяжелых осложнений (сепсис, пневмония, менингит) составляет около 10-12 % [9].

Диагноз основан на выявлении антигранулоцитарных антител, однако было показано, что, даже при комбинации различных тестов (например, иммунофлуоресцентного и агглютининового), у значимой части пациентов аутоантитела не выявлены. Нейтропения у таких пациентов классифицируется как «идиопатическая», однако в большинстве случаев подразумевается ее иммунный механизм [9,12].

В костном мозге пациентов с ИН гранулоцитарный росток, как правило, имеет нормальный или повышенный клеточный состав. В некоторых случаях отмечается так называемый «обрыв созревания», однако это всегда достаточно поздний обрыв, на стадии зрелых форм. В некоторых случаях можно выявить макрофаги, фагоцитирующие примированные антителами гранулоциты [13].

При возникновении приобретенной нейтропении в подростковом и взрослом возрасте необходимо проводить дифференциальный диагноз со вторичной иммунной нейтропенией. Вторичная ИН развивается на фоне какого-либо аутоиммунного заболевания, как правило, системного характера – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера и др. Терапия вторичной нейтропении проводится в составе комплексного лечения основного заболевания [14].

К группе приобретенных нейтропений относят выделяемую многими авторами в отдельную категорию «доброкачественную нейтропению детского возраста». Это часто встречающееся состояние, как правило, выявляемое на первом-втором году жизни случайно, при плановом исследовании общего анализа крови. Даже при АКН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, у детей не отмечается значимых инфекционных эпизодов, более того, течение интеркуррентных заболеваний, как правило, сопровождается быстрым повышением числа гранулоцитов до нормальных значений. Одно из предлагаемых объяснений этого феномена – маргинация нейтрофилов, что приводит к артефактной нейтропении при исследовании крови, что по сути не сопровождается снижением выработки или разрушением нейтрофилов [15]. Такие дети не требуют дополнительных диагностических и тем более терапевтических мероприятий.

Диагноз «идиопатическая нейтропения» устанавливается при исключении (или недостаточных данных для постановки) всех других вышеперечисленных причин нейтропенических состояний [13].

1.3 Эпидемиология

Частота встречаемости изоиммунной нейтропении составляет 2/1000 живых новорожденных [6]. Первичная аутоиммунная нейтропения встречается с частотой 1/100 000 населения, однако

предполагаемая частота может быть гораздо выше, в связи с затруднениями в диагностике иммунной нейтропении [9,16].

1.4 Кодирование по МКБ 10

P 61.5 – преходящая неонатальная нейтропения

D70 – агранулоцитоз (так же по данному коду кодируется врожденная нейтропения)

D72.8 – другие уточненные нарушения белых кровяных клеток

D72.9 – нарушение белых кровяных клеток неуточненное

1.5 Классификация

Выделяют по длительности течения нейтропении:

До 3 мес - острая (транзиторная).

Более 3 мес – хроническая.

По степени выраженности нейтропения делится [17]

Степень нейтропении	АКН
легкая	Концентрация между $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$
средняя	Концентрация между $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$
тяжелая (агранулоцитоза)	Концентрация менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

В соответствии с классификацией, предложенной G. Bohn, K. Welte and C. Klein в 2007 г. [18], приобретенная нейтропения может быть разделена на несколько групп:

А) Приобретенные нейтропении:

1. Иммунная нейтропения:

- Изоиммунная нейтропения новорожденных
- Хроническая аутоиммунная нейтропения
- Синдром Фелти
- Нейтропения, обусловленная активацией комплемента
- Секвестрация в селезенке

2. Нейтропения на фоне миелодиспластического синдрома

3. Инфекционно-ассоциированная нейтропения (включая СПИД)

4. Нейтропения, связанная с питанием (дефицит фолатов, дефицит витамина В12, дефицит меди и др.)
5. Нейтропения, вызванная радиацией
6. Лекарственно индуцированная нейтропения
7. Нейтропения, связанная со злокачественным заболеванием

Б) Врожденные нейтропении (ВН) (подробно описаны в клинических рекомендациях по врожденной нейтропении)

1.6 Клиническая картина

При приобретенной нейтропении, вне зависимости от степени тяжести, как правило, редко отмечаются тяжелые инфекционные заболевания (около 10-12%), в большинстве случаев нейтропения протекает бессимптомно. В неблагоприятных случаях нейтропения может проявляться в виде рецидивирующих стоматитов, гингивита, кожных инфекционных процессов, в крайне редких случаях - пневмонии, сепсиса, менингита [9,13].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при ранее выявленной нейтропении подробный сбор жалоб и анамнеза жизни, семейного анамнеза, анализ частоты инфекционных заболеваний и степень их тяжести с целью верификации диагноза и оценки степени тяжести нейтропении [2,6,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Большинство пациентов с приобретенной нейтропенией не имеют активных жалоб, однако редко могут отмечаться жалобы на рецидивирующие стоматиты, гингивиты, рецидивирующие инфекционные заболевания.

Сбор семейного анамнеза необходим при подозрении на врожденный генез нейтропении.

При опросе всех пациентов с нейтропенией необходимо уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний у пациента (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 заживают раны после порезов, ссадин, травм. Также необходимо уточнить, какие препараты назначались пациенту, и имеется ли сопутствующая патология, нуждающаяся в длительной медикаментозной терапии.

При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента необходимо уточнять возраст, когда было впервые обнаружено снижение АКН в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении, отмечается ли повышение АКН на фоне инфекционных заболеваний. Все клинические анализы крови пациента желательно представить в виде таблицы.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при ранее выявленной нейтропении провести полный физикальный осмотр с целью оценки тяжести состояния [6,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Для большинства пациентов с приобретенной нейтропений характерно нормальное физическое развитие, удовлетворительный соматический статус, что не характерно для пациентов с врожденной нейтропенией (возможно отставание в физическом развитии, фурункулы, абсцессы, для пациентов с синдромом Чедиаки-Хигачи, синдромом Грисцелли, синдромом Германского-Пудлака 2 типа характерен пепельный цвет волос или седые волосы, альбинизм, для пациентов с синдромом МакКьюсика характерна гипоплазия волос и т.д.). Обязательным является оценка состояния слизистой полости рта, зубов на предмет наличия стоматитов, течения хронического гингивита.

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на нейтропению исследовать общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой, определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), с целью определения тяжести нейтропении и оценки состояния других ростков кроветворения для дифференциального диагноза с апластическими состояниями и МДС [2,6,9,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: В каждом анализе необходимо рассчитывать АКН.

АКН рассчитывается по следующей формуле:

$$АКН = (\text{палочкоядерные нейтрофилы } (\%) + \text{сегментоядерные нейтрофилы } (\%)) \times \text{общее число лейкоцитов} / 100.$$

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

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на нейтропению, при наличии очагов инфекции, исследование С-реактивного белка (СРБ) с целью определения тяжести инфекционного процесса [2,6,9,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Не рекомендуется** всем пациентам с приобретённой нейтропенией в рутинной практике исследование аутоантител к поверхностным антигенам нейтрофилов/антинейтрофильные аутоантитела (тест на агглютинацию гранулоцитов и/или тест на иммунофлюоресценцию гранулоцитов). До настоящего времени существует высокий процент погрешности при проведении данного исследования, было показано, что, даже при комбинации различных тестов (тест на агглютинацию гранулоцитов и/или тест на иммунофлюоресценцию гранулоцитов), у значимой части пациентов аутоантитела не выявлены. В связи с этим, данные тесты в настоящее время мало информативны и их проведение нецелесообразно [5,9,12,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с выявленной нейтропенией на фоне анемии в общем анализе крови исследование фолиевой кислоты, витамина В12, меди с целью исключения дефицита питания [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с нейтропенией при наличии тяжёлых, затяжных инфекционных заболеваний, необходимости назначения длительной антибактериальной терапии, при наличии сопутствующей синдромальной патологии исследование сывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM), иммунофенотипирование лимфоцитов, с целью дифференцировки диагноза с ВН, первичным иммунодефицитным состоянием [9,13,14,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с приобретенной нейтропенией у которых нельзя достоверно исключить врожденный генез заболевания, а также пациентам с приобретенной нейтропенией, имеющим длительные тяжелые инфекционные заболевания, перед началом длительной терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором человеческим рекомбинантным (рчГ-КСФ) проведение костномозговой пункции (КМП) для оценки морфологического состава костного мозга с целью дифференцировки диагноза, исключения МДС [9,13,14,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Костный мозг аспирируется из 2-3 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, у детей ЗАПРЕЩЕНА! У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.

При циклической нейтропении пункцию костного мозга необходимо проводить в период нейтропенической фазы!!!

- **Рекомендуется** пациентам с нейтропенией при подозрении на врожденную нейтропению, а также перед началом длительной терапии рчГ-КСФ, проведение цитогенетического исследования (ЦГ) костного мозга, с целью исключения хромосомных перестроек, в том числе и предрасполагающих к развитию МДС [9,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, сердца, рентгенография придаточных пазух носа; рентгенографии грудной клетки, а также других инструментальных методов исследования только тем пациентам с нейтропенией, у кого присутствует соответствующая симптоматика (наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны

сердечно-сосудистой системы, со стороны мочеполовой системы, немотивированная лихорадка, гнойные риниты, длительный кашель, повышенная потливость, головные боли), с целью оценки наличия очагов инфекции и определения сопутствующей патологии [13,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- **Не рекомендуется** специализированная терапия пациентам с доброкачественной нейтропенией, при лекарственной нейтропении или транзиторной нейтропении или иммунной/идиопатической нейтропении, при условии отсутствия тяжелых инфекционных заболеваний, проводится динамическое наблюдение [6,9,12,13,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Для пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированную нейтропению -рекомендовано отменить препарат, исключением является отсутствие возможности отмены терапии ввиду наличия сопутствующей патологии (в случае терапии эпилепсии, при терапии антипсихотическими препаратами часто отмечается умеренная нейтропения без тяжелых инфекционных осложнений) рекомендован контроль ОАК и состояния пациента в динамике.

- **Рекомендуется** пациентам с приобретенной нейтропенией, в случае развития тяжелого бактериального заболевания, на фоне агранулоцитоза, назначение антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. Необходимо с осторожностью использовать антибактериальную терапию побочным явлением при использовании которой описана нейтропения (см. Приложение Г) [9,13,16,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с приобретенной нейтропенией, в частности, новорожденным при течении сепсиса, в результате внутриутробного инфицирования, пациентам с иммунной/идиопатической нейтропенией при развитии тяжёлых жизнеугрожающих бактериальных заболеваний, наличии агранулоцитоза - рчГ-КСФ (ленограстим, филграстим**) в стартовой дозе 3-5 мкг/кг/сут под контролем АЧН, на период

течения инфекционного заболевания, кратность введения препарата подбирается индивидуально [7,9,13,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с приобретенной нейтропенией, в случае рецидивирующих тяжелых бактериальных заболеваний (тяжелое течение стоматитов, гингивита, тяжелых кожных инфекционных процессов и т.д.), при наличии агранулоцитоза назначение длительной терапии рчГ-КСФ (ленограстим/филграстим**) в стартовой дозе 3-5 мкг/кг/сут под контролем АЧН, с целью предотвращения жизнеугрожающих состояний и поддержания удовлетворительного качества жизни, кратность и длительность введения препарата подбирается индивидуально [7,9,13,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно препарат вводится в начальной дозе 3-5 мкг/кг/сут один раз в день подкожно. При приобретенной нейтропении, как правило, отмечается быстрый гематологический ответ на минимальные дозы рчГ-КСФ. При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается на 5-10 мкг/кг/сут до того момента, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет $1,0-1,5 \times 10^9$ /л. Далее возможное изменение интервалов введения препарата (ежедневно, через день, 2 раза в неделю и т.д.). Подобранная доза и режим введения используется длительно, в связи с чем рекомендовано проведение обучения родителей пациента и самого пациента самостоятельному введению рчГ-КСФ.

- **Рекомендуется** пациентам с приобретенной иммунной нейтропенией, при наличии подтвержденных аутонейтрофильных антител, при наличии рецидивирующих стоматитов, тяжелого течения гингивита, тяжелых инфекционных эпизодов проведении иммуносупрессивной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 1-2 г/кг/сут. Кратность введения подбирается индивидуально (в среднем 1 раз в 3 месяца) [5, 7, 12,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Необходимо учитывать, что эффект ВВИГ при иммунной нейтропении отмечается лишь в 30% случаев и имеет кратковременный характер (1-2 недели). Пульс-терапия стероидами, с иммуносупрессивной целью, в настоящее время не рекомендована в связи с большим количеством побочных явлений данной терапии.

- **Рекомендуется** пациентам с хронической приобретенной нейтропенией, рецидивирующими инфекционными заболеваниями, на фоне агранулоцитоза, отсутствии ответа на ргГ-КСФ, назначение профилактической антибактериальной терапии с целью предотвращения развития тяжелых инфекционных осложнений. В случае назначения профилактической антибактериальной терапии, в частности препаратами, способными вызывать нейтропению, рекомендовано взвешивать пользу и риск от проводимой терапии [5,9,12,13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Антибактериальная терапия:

1. Амоксициллин клавулановая кислота** в дозе 40 мг/кг/сутки в два приема - ежедневно;
2. Азитромицин** 10 мг/кг/сут 1 раз в день – 3 раза в неделю;
3. Ко-тримоксазол** по триметоприму 5 мг/кг/сут в два/три приема – 3 раза в неделю.

Противогрибковая терапия:

1. Флуконазол** 6 мг/кг/сут x 1 раз в день

На весь период агранулоцитоза

4. Реабилитация

- Социальная и психологическая реабилитация **рекомендуется** всем пациентам с нейтропенией с целью улучшения качества жизни и возможности социальной адаптации в обществе. Противопоказаний для занятий спортом и проведения реабилитационных мероприятий (физиотерапия и т.д.) при стабильном состоянии пациента - нет [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5. Профилактика

- **Рекомендуется** всем пациентам с нейтропенией диспансерное наблюдение педиатра/терапевта по месту жительства с целью оценки состояния здоровья, на период течения нейтропении [9,13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств– 4)

- **Рекомендуется** пациентам, длительно получающим рчГ-КСФ, диспансерное наблюдение гематолога/иммунолога для контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии [13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** исследование ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы пациентам с приобретенной нейтропенией:
 - Детям до 12 мес 1 раз в 3 месяца
 - Детям старше 12 мес и взрослым 1 раз в 6 мес.
 - Всем пациентам с приобретенной нейтропенией на фоне интеркуррентных заболеваний с целью контроля за состоянием пациента.
 - Всем пациентам с приобретенной нейтропенией, получающим рчГ-КСФ, после подбора индивидуальной дозы и кратности введения препаратов рчГ-КСФ 1 раз в месяц, перед плановым введением рчГ-КСФ [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств– 4)

Комментарии:

При необходимости исследование ОАК проводится чаще (на фоне инфекционного заболевания, немотивированной лихорадки, ухудшения самочувствия).

- **Рекомендуется** проведение плановой КМП, ЦГ исследование всем пациентам с приобретенной нейтропенией находящимся

на длительной терапии (более года) рчГ-КСФ 1 раз в год, при необходимости чаще [13, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение инструментальных методов исследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭХО-сердца, денситометрию, рентгенографию органов грудной клетки, КТ, МРТ) пациентам с приобретенной нейтропенией, по показаниям (наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны мочеполовой системы, немотивированная лихорадка, гнойные риниты, длительный кашель, повышенная потливость, головные боли) с целью оценки общего состояния пациента, наличия или отсутствия хронических очагов инфекции, а так же наблюдение сопутствующей патологии [9,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- *ЭКГ – 1 раз в год*
- *УЗИ брюшной полости, почек, ЭХО-сердца – 1 раз в год*
- *Денситометрия – 1 раз в год*
- *Рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ – по показаниям.*
- **Рекомендуется** проведение периодических контрольных осмотров смежными специалистами для пациентов с приобретённой нейтропенией, с целью оценки общего состояния здоровья и возникновения возможной сопутствующей патологии [9, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- *Осмотр врача-хирурга – 1 раз в год*
- *Осмотр врача-стоматолога – 1 раз в год*
- *Осмотр врача-отоларинголога – 1 раз в год*
- *Осмотр врача-кардиолога – 1 раз в год*
- *Осмотр врача-гастроэнтеролога – 1 раз в год*
- *Осмотр врача-офтальмолога – 1 раз в год*

- Осмотр врача-невролога – 1 раз в год

При наличии сопутствующей патологии возможна более частая консультация специалистов, в зависимости от показаний и состояния пациента.

- **Рекомендуется** проведение вакцинации всем пациентам с нейтропенией, в том числе и взрослым, за исключением пациентов с ВН в составе комбинированных иммунодефицитов, имеющих нарушение гуморального звена иммунитета (при которых вакцинация неэффективна) [13, 20, 22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Нейтропения не является противопоказанием для вакцинации, вакцинацию следует проводить в соответствии с национальным календарем вакцинации, на фоне стабильного состояния, при отсутствии катаральных проявлений, отсутствии обострения хронических заболеваний. Рекомендовано заменить ОПВ на ИПВ. Противопоказаний для проведения пробы Манту/Диаскин теста нет.*

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Пациентам с нейтропенией необходимо соблюдать правила личной гигиены, во избежание вторичного инфицирования [20].

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Плановая КМП ЦГ исследование;
- 2) Динамический контроль состояния при хронических очагах инфекции, с целью проведения инструментальных методов исследования, по показаниям (бронхоальвеолярный лаваж, компьютерная томография и т.д.);
- 3) Подбор дозы и частоты введения рчГ-КСФ.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Фебрильная лихорадка на фоне агранулоцитоза;
- 2) Отсутствие ответа на рчГ-КСФ при наличии инфекционного эпизода;
- 3) Подозрение на развитие онкогематологической патологии.

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Стабилизация состояния;
- 2) Окончание планового обследования;
- 3) Подбор дозы и кратности введения рч-ГКСФ.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом-гематологом и/или иммунологом	C	4
2	Выполнено определение уровня абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови на этапе диагностики	C	4
3	Проведено исследование аутоантител к поверхностным антигенам нейтрофилов/антинейтрофильные аутоантитела (тест на агглютинацию гранулоцитов и/или тест на иммунофлюоресценцию гранулоцитов)	C	4
4	Проведено исследование сывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM) на этапе диагностики	C	4
5	Проведено КМП цитогенетического исследования костного мозга на этапе диагностики	C	4
6	Проведена костномозговая пункция (КМП), цитогенетическое исследование на этапе лечения	C	4
7	Проведена терапия рЧГ-КСФ короткого действия (ленограстим/филграстим)	C	4
8	Выполнено определение уровня абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови на этапе лечения	C	4
9	Отсутствие гнойно-септических осложнений на момент выписки из стационара	C	4
10	На этапе наблюдения при наличии рецидивирующих инфекционных заболеваниях назначение антибактериальной, противогрибковой терапии с профилактической целью	C	4

Список литературы

1. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management / J. Donadieu, O. Fenneteau, B. Beaupain et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2011. – P. 6-26.
2. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs / F. Andersohn, C. Konzen et al. // Ann Intern Med. - 2007. – Vol.146(9) – P.657–665.
3. Hematologic effects of placental pathology on very low birthweight infants born to mothers with preeclampsia / K.J. Zook, A.B. Mackley, J. Kern & D.A. Paul // Journal of Perinatology. - 2009. – Vol. 29.- P. 8–12.
4. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia/ A. Funke, R. Berner, B. Traichel et al. // Pediatrics.- 2000. – Vol. 106(1). – P. 45–51.
5. D.C. Dale / How I manage children with neutropenia. // Br J Haematol. – 2017. – Vol.178(3). P. 351-363. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
6. Диагностика и лечение нейтропении у новорожденных / Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. // Вопросы практической педиатрии. - 2012 – Т. 7(1) – С.33–39. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
7. Neonatal alloimmune neutropenia: still a diagnostic and therapeutical challenge. / S. Agueda, G. Rocha, F. Ferreira et al. // Journal of Pediatric Hematology-Oncology – 2012. – Vol.34. P. - 497–499. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
8. Antibodies to human neutrophil antigen HNA- 4b implicated in a case of neonatal alloimmune neutropenia. / G.A. Mraz, G.L. Crichton, D.J. Christie. // Transfusion – 2016. –Vol. 56.- P. 1161–1165. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
9. Autoimmune neutropenia / A. Autrel-Moignet, T. Lamy // Presse Med. – 2014.- Vol. 43(4 Pt 2) – P.105–118. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
10. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. / Boxer, L.A., Bolyard, A.A., Kelley, M.L. // Obstetrics and Gynecology. 2015a – Vol.125. –P. 197–203. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
11. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases / J. Bux, G. Behrens, G. Jaeger et al. //

- Blood. – 1998. – Vol.91(1) – P.181–186.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>)
12. Piero Farruggia / Immune neutropenias of infancy and childhood // (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419427>) World Journal of Pediatrics – 2016. – Vol. 12 (2) – P.142–148.
(<https://link.springer.com/journal/12519>)
13. Деордиева, Е.А. Нейтропения в практике детского гематолога/ онколога / Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина // Онкогематология. – 2015. - №1. - С. 46-52 (<https://link.springer.com/journal/12519>)
14. Практическое руководство по детским болезням. Под общей редакцией В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева / Гематология/ онкология детского возраста. Под редакцией А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой // Медпрактика-М. – 2004. – С. 293-303.
(<https://link.springer.com/journal/12519>)
15. 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>)
16. P.E. (<https://link.springer.com/journal/12519>) Newburger. / Autoimmune and other acquired neutropenias. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Newburger PE\[Author\]&cauthor=true&cauthor_uid=27913460](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Newburger+PE[Author]&cauthor=true&cauthor_uid=27913460))// Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2016. – Vol.1. – P. 38-42.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
17. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф.Коколиной и А.Г.Румянцева. Иммунология детского возраста. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. Медпрактика-М, 2006:191-197.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
18. Bohn, G. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease / G. Bohn, K. Welte, C. Klein // *Curr Opin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19 (6). – P. 644–650.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
19. J. Bux. / Molecular nature of antigens implicated in immune neutropenias. // *International Journal of Hematology.* 2002. – Vol.76. – P. 399–403.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
20. Европейский регистр тяжёлой хронической нейтропении. Электронный ресурс. Доступ: <http://www.severe-chronic-neutropenia.org/>
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
21. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. / Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин и др. // Онкогематология.

- 2015 – T.1 – C. 7-15
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
22. Weber D.J. Immunization of immunocompromised persons. / Weber D.J., Rutala W.A. // Immunol Allergy Clin North Am 2003/ - Vol. 23(4) – P. 605–34
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
23. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(RR-02):1–61
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)
24. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia/ A. Funke, R. Berner, B. Traichel et al // Pediatrics.- 2000. – Vol. 106(1). – P. 45–51.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913460>)

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Деордиева Екатерина Анатольевна** - кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного регистра SCNIR.
2. **Румянцев Александр Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, председатель правления Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов.
3. **Щербина Анна Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор РАН, исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов.
4. **Латышева Татьяна Васильевна** - доктор медицинских наук, профессор, член президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-гематолог
2. врач аллерголог-иммунолог
3. врач –педиатр
4. Врач общей практики (семейный врач)

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией

B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

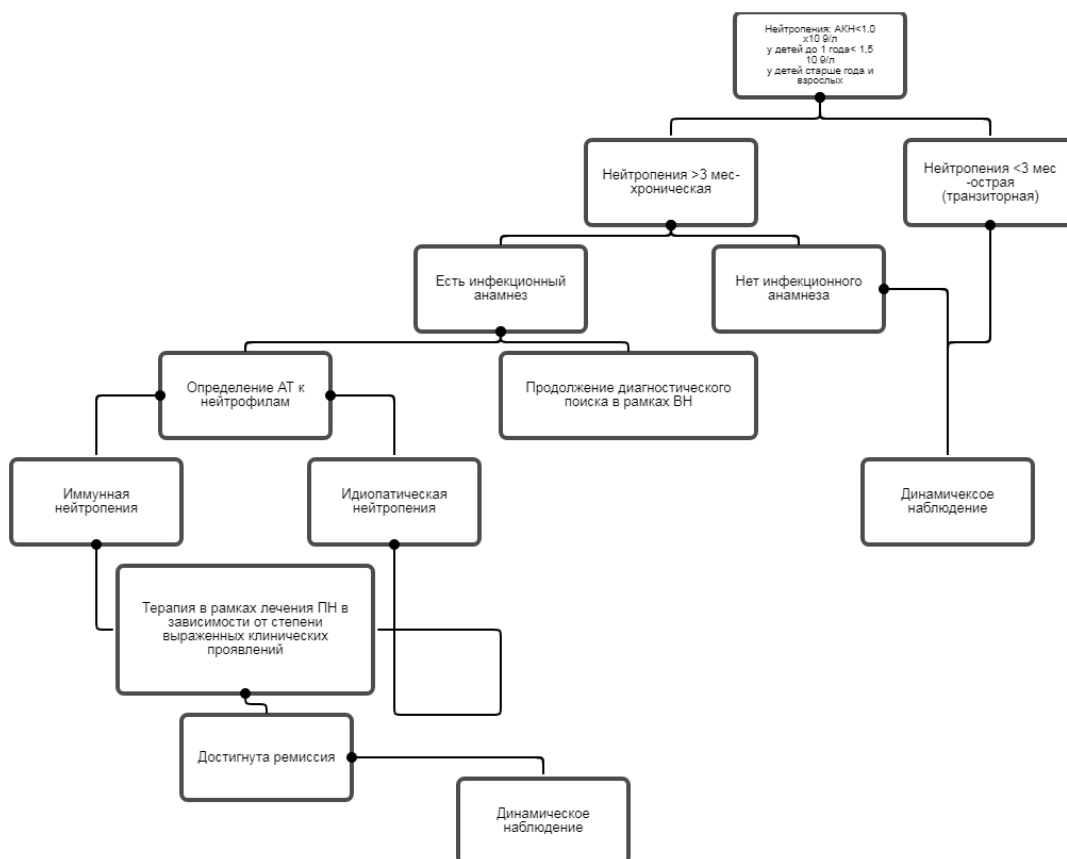
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приобретенные нейтропении



Приложение В. Информация для пациентов

Термин нейтропения описывает ситуацию, когда количество нейтрофилов в крови слишком мало (у детей до года менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, у детей старше года и взрослых менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Нейтрофилы очень важны для борьбы с бактериальными инфекциями, следовательно, пациент с низким количеством нейтрофилов может быть подвержен частым бактериальным инфекциям (гнойный отит, омфалит, стоматиты, гингивит, пневмонии, сепсис и менингит). Группа приобретенных нейтропений разнородна, наиболее частая причина возникновения нейтропений – это острые инфекции. Практически любая вирусная и некоторые виды бактериальных инфекций могут сопровождаться транзиторным снижением абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови. Нейтропения в таких случаях купируется самостоятельно по мере выздоровления от этих заболеваний и практически никогда не сопровождается осложнениями. В последние годы отмечается тенденция к увеличению доли доброкачественной нейтропии детского возраста. Нейтропения, как правило, выявляется на первом-втором году жизни случайно, при плановом заборе общего анализа крови. Даже при АКН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, у детей не отмечается значимых инфекционных эпизодов, более того, течение интеркуррентных заболеваний, как правило, сопровождается быстрым повышением числа гранулоцитов до нормальных значений. Одно из предлагаемых объяснений этого феномена – маргинация нейтрофилов, что приводит к артефактной нейтропии при заборе крови, что по сути не сопровождается снижением выработки или разрушением нейтрофилов.

Как правило, одной общей чертой всех приобретенных нейтропений является отсутствие тяжелых бактериальных инфекций (в 90%), что не требует назначения специализированной терапии, так же таким людям не противопоказано посещение дошкольных и школьных учреждений, спортивных секций и общественных мест.

Однако могут отмечаться случаи, при которых показана длительная терапия рчГ-КСФ (при наличии длительно протекающих тяжелых инфекционных заболеваниях, плохо поддающихся антибактериальной терапии). Препарат вводится подкожно, в индивидуально подобранной дозе. Рекомендуемые места инъекций – околосуплочная область, наружная часть плеча и бедра (рисунок 1). Рекомендуется чередовать места инъекций.

Рисунок 1. Места инъекций и правила введения рчГ-КСФ



Как только подобрана доза рчГ-КСФ пациенты могут вести нормальный образ жизни, в том числе посещать детские учреждения, заниматься активно спортом.

Приложение Г.

Лекарственные препараты, способные вызвать нейтропению.

Противосудорожные средства	Карбамазепин, диазепам, фенитоин, вальпроат натрия
Антипсихотические и антидепрессанты	Галоперидол, клозапин
Сердечно-сосудистые средства	Прокаинамид, каптоприл, пропранолол, гидралазин, метилдопа, нифедипин, пропанорм
Антибиотики, сульфаниламиды, противотуберкулезные, антигельминтные, противовирусные препараты	Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол триметоприм), Пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, хлорамфеникол, гентамицин, клиндамицин, доксициклин, гризеофульвин, линкомицин, нитрофураны, изониазид, ПАСК (пара-аминосалициловая кислота), рифампицин, стрептомицин, этамбутол, мебендазол, левомизол, ципрофлоксацин, зидовудин, ацикловир
Анальгетики	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, амидопирин, фенилбутазон
Антитиреоидные препараты	Тиамазол
Антигистаминные	Пипольфен, ранитидин
Другие лекарственные препараты	Аллопуринол, колхицин, аминоглутетимид, фамотидин, безафибрат, флутамид, тамоксифен, пеницилламин, фениндион, дихлордитинилтрихлорэтан (ДДТ), спиронолактон, леводопа бенсеразид