© Коллектив авторов, 2009

Н.А. Финогенова, Е.А. Мамедова, Т.В. Половцева, М.Н. Васильева

СЕМЕЙНАЯ ИММУННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

В раннем детском возрасте одной из наиболее часто диагностируемых форм нейтропений является иммунная форма нейтропении, этиопатогенетические механизмы которой исследованы недостаточно. Осуществляя динамическое клинико-гематологическое наблюдение за сибсами в трех семьях, в которых все дети в одном поколении имели иммунную нейтропению (ИНП), мы изучали особенности течения заболевания, исследовали антигранулоцитарные антитела в сыворотке крови и в гранулоцитоксическом тесте. Наличие ИНП у сибсов свидетельствует о генетически детерминированных механизмах ее возникновения. Раннее выявление и диспансерное наблюдение детей с нейтропенией способствуют более легкому течению заболевания и более быстрому наступлению ремиссии.

Immune neutropenia (INP) is one of the most common variant of neutropenia in infancy, and its etiopathopathogenetic mechanisms are mot well-studied. Authors studied peculiarities of INP presentations during long-term follow-up and hematological examination in dynamic, performed in siblings from 3 families where all the children in one generation had INP. Examination included determination of anti-neutrophilic antibodies in serum and in granulocytotoxic test. INP presence in siblings testifies to genetically determined mechanisms of its development. Early INP diagnosis and long-term follow up of these patients leads to more mild presentations and more fast development of remission.

На ранний возраст приходится основное число случаев иммунной нейтропении (ИНП). Преимущественным патогенетическим механизмом ИНП является разрушение нейтрофилов антигранулоцитарными антителами (АГАТ) [1, 2].

Среди ИНП у детей раннего возраста наибольшее значение имеют трансимммунные, алоиммунные и первичные аутоиммунные нейтропении.

Трансиммунная нейтропения встречается достаточно редко, возникает вследствие разрушения нейтрофилов ребенка антителами, проникающими через плаценту от матери, страдающей аутоиммунной нейтропенией.

Аллоимунная нейтропения обусловлена изоиммунизацией вследствие несовместимости нейтрофильных антигенов плода и матери. Встречается у 3% новорожденных. Клиническая картина при транс- и аллоиммунной нейтропениях сходна. Нейтропения выявляется сразу после рождения, степень ее может быть различной. Клиническое течение от легкого до тяжелого с очагами гнойной инфекции.

Аутоиммунная нейтропения у младенцев впервые описана в 1975 г. Lalezary P. и соавт. [3] как доброкачественное заболевание. Эта сравнительно редкая патология встречается у одного из 100 000 новорожденных [4]. Первичные аутоиммунные нейтропении диагностируются в возрасте от 3 до 38 мес, как правило, на 3–7-м месяце жизни [5], однако описаны случаи аутоиммунной нейтропении у новорожденных [6]. Клиническая картина вариабельна, от бессимптомного течения до развития угрожающих жизни гнойно-септических и некротических осложнений.

Генез аутоиммунных заболеваний до конца неясен. По всей видимости, значение имеет сочетание внутренних и внешних факторов.

Определяющим внутренним фактором является генетическая предрасположенность к аутоиммунной патологии, определяемая сочетанием генов, контролирующих иммунный ответ и особенности поверхностной структуры клеток органа-мишени. Наиболее изучены гены системы главного комплекса тканевой совместимости [7].

К внешним триггерным факторам относят вирусные и бактериальные агенты, токсические вещества, метаболиты некоторых медикаментов. Триггеры могут изменять поверхность клетки-мишени, делая ее чужеродной, неспецифически стимулировать иммунный ответ. Микроорганизмы, имеющие или продуцирующие белки, обладающие структурным сходством с клетками-мишенями, могут запускать аутоиммунную перекрестную реакцию антител и Т-лимфоцитов.

В настоящее время наибольшее значение в формировании аутоиммунной патологии придается антительному механизму.

При аутоиммунной нейтропении у детей раннего возраста АГАТ чаще представлены гранулоцитотоксинами и направлены против NA1 и NA2 антигенов нейтрофилов [8, 9].

Закономерности в сроках выявления, агрессивности, длительности циркуляции АГАТ с уровнем нейтрофилов периферической крови и тяжестью клинической картины на настоящий момент не выявлено, что свидетельствует о гетерогенности патогенетических механизмов ИНП у детей.

Иммунный конфликт в ряде случаев разворачивается не только в периферической крови, но и

на территории костного мозга [10], что приводит к более тяжелому течению заболевания.

Вариабельность клинической картины сопряжена также с качеством и слаженностью компенсаторных механизмов иммунитета.

Целью данной работы явился анализ течения ИНП у сибсов, так как наличие определенной патологии у последних предполагает сходные наследственные механизмы ее возникновения.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся три семьи, в которых все дети в одном поколении имели ИНП.

Диагноз «иммунная нейтропения» ставился по критериям, опубликованным нами ранее [1, 2]. Во всех случаях отслеживали клинико-гематологическую картину в динамике, исследовали содержание АГАТ в сыворотке крови в гранулоцитотоксическом тесте.

Результаты и их обсуждение

В первой семье — 2 девочки, разнояйцовые близнецы. До поступления в клинику — в возрасте 8 мес — клинические анализы крови детям не делались, прививки проводились по возрасту. В дебюте заболевания состояние обоих детей тяжелое. У одного ребенка имел место сепсис, септикопиемия, остеомиелит проксимального отдела левой бедренной кости, гнойный мастит, абсцессы мягких тканей; минимальный уровень нейтрофилов — $0{,}02 \cdot 10^9$/л. У другого ребенка — очаги локализованной гнойной инфекции (ЛГИ): гнойный лимфоаденит, абсцессы мягких тканей; минимальный уровень нейтофилов — $0{,}2 \cdot 10^9$/л. У обеих девочек выявлены АГАТ в титрах 1:2–1:64. В миелограмме у обеих девочек на фоне обильно клеточного костного мозга нейтрофильный росток составлял 60–64,6% с обрывом созревания на уровне нейтрофильных метамиелоцитов, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты 1–2%. К настоящему времени длительность заболевания 4,5 года, ремиссия не достигнута.

В двух других семьях наиболее тяжело нейтропения протекала у первых детей, гематологически эти дети до поступления в клинику не обследовались, прививки проводились по возрасту. В то время как последующие дети имели более легкое течение заболевания, чему способствовали раннее выявление нейтропении, наблюдение гематологом с первых месяцев жизни и диспансерное наблюдение с отводом от профилактических прививок.

Во второй семье — трое сибсов: два мальчика и девочка. Старший мальчик болен с 6 мес, в клинической картине — ЛГИ (мастит, рецидивирующие отиты), выявлялись АГАТ в титрах 1:2—1:4, минимальный уровень нейтрофилов составлял $0{,}04 \cdot 10^9$/л, в миелограмме при обильно клеточном костном мозге нейтрофильный росток составлял 40% с обрывом созревания на уровне метамиелоцитов, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 1%, сегментоядерные — 0,2%. Полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута через 4,5 года. У двух других детей нейтропения выявлена в возрасте 2 мес и 8 мес и протекала легче: без ЛГИ, АГАТ не обнаружены, минимальный уровень нейтрофилов $0{,}4 \cdot 10^9$/л и $0{,}2 \cdot 10^9$/л соответственно, ремиссия достигнута через 2 года у одного и 1,5 года — у другого ребенка.

В третьей семье — 2 сибса. Старшая девочка больна с 8 мес, клиническая картина средней тяжести без ЛГИ. Выявлялись АГАТ в титрах 1:4–1:8, минимальный уровень нейтрофилов — $0{,}05 \cdot 10^9$/л, в миелограмме — при обильно клеточном костном мозге нейтрофильный росток составлял 63% с обрывом созревания на уровне палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов (22%), сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 1%. Ремиссия достигнута через 3 года. У ее младшего брата нейтропения диагностирована в возрасте 2,5 мес, АГАТ не выявлялись, минимальный уровень нейтрофилов — $0{,}3 \cdot 10^9$/л, ремиссия достигнута в течение года.

Сходная анамнестическая и гематологическая картина у сибсов во второй и третьей семьях, даже при отсутствии АГАТ, позволила нам поставить диагноз ИНП. Что подтверждает дискутируемый тезис о том, что аутоиммунная нейтропения у младенцев и хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста, описанная Zuelzer W. и соавт. в 1964 г. [11], являются, по сути, одним и тем же заболеванием, а отсутствие антител может быть связано с фиксацией их на поверхности нейтрофилов и определенным порогом чувствительности используемого метода выявления АГАТ.

Наличие заболевания у сибсов свидетельствует о генетически детерминированных механизмах ее возникновения. Раннее выявление и диспансерное наблюдение детей с нейтропенией способствуют более легкому течению заболевания и более быстрому наступлению ремиссии, поэтому всем детям необходимо проводить клинический анализ крови до проведения профилактических прививок.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мамедова Е.А.* Клинико-гематологическая характеристика иммунных нейтропений у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.,1990.

2. *Финогенова Н.А.* Дифференциальный диагноз и тактика лечения нейтропений у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.

3. *Lalezari P, Jiang AF, Yegen L, Santorineou M.* Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. N. Engl. J. Med.1975; 293: 744–751.

4. *Алексеев Н.А.* Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант, 2002.

5. *Neglia J, Watterson J, Clay M.* Autoimmune neutropenia of infancy and early childhood. Pediatr. hematology, oncology. 1993; 10 (4): 369–375.

6. *Calhoun DA, Rimsza LM, Burchfield DJ et al.* Congenital autoimmune neutropenia in two premature neonates. Pediatrics. 2001; 108 (1): 181–184.

7. *Галактионов В.Г.* Генетический контроль взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Соровский образовательный журнал. 1997; 2: 28–34.

8. *Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K.* Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. Blood. 1998; 91 (1): 181–186.

9. B*ruin MCA, von dem Borne AEG. Kr, Tamminga RYJ et al.* Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. Blood. 1999; 94 (5): 1797–1802.

10. *Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW et al.* Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. Blood. 1994; 84 (2): 625–631.

11. *Zuelzer W, Bajoghli M.* Chronic granulocytopenia in childhood. Blood. 1964; 23 (3): 359–374.