

56. Viskin S, Halkin A. Treating the Long-QT Syndrome in the Era of Implantable Defibrillators. *Circulation*. 2009; 119: 204–206.

57. Ильдарова Р.А., Школьникова М.А. Appropriate shocks and event-free survival in children with long QT syndrome and implanted cardioverter-defibrillator. *European Heart Journal*. 2016; 1.216: 1161.

58. Liang P, Sallam K, Wu H, Li Y, Itzhaki I, Garg P, Zhang Y, Vermglinchan V, Lan F, Gu M, Gong T, Zhuge Y, He C, Ebert AD, Sanchez Freire V, Churko J, Hu S, Sharma A, Keung Lam C, Scheinman MM, Bers DM, Wu JC. Patient-specific and genome-edited induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes elucidate single cell phenotype of Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 68 (19): 2086–2096.

© Каледа М.И., Никушина И.П., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-141-148  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-141-148>

М.И. Каледа, И.П. Никушина

## НЕЙТРОПЕНИИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО РЕВМАТОЛОГА

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, РФ



Нейтропении – клинико-лабораторный феномен, достаточно часто встречающийся в практике детского ревматолога, который может вызвать серьезные, в т.ч. жизнеугрожающие осложнения и существенно ограничивать проводимую терапию. Природа нейтропении разнообразна, и каждый случай ее выявления нуждается в проведении тщательной дифференциальной диагностики и дифференцированного ведения больного в зависимости от этиологии нейтропении. В статье представлены данные литературы с акцентом на проблему приобретенной изолированной нейтропении у детей, встречающейся в практике педиатра-ревматолога как при первичном обращении, так и выявляемой на фоне медикаментозной терапии, проводимой по поводу какого-либо заболевания ревматологического профиля.

**Ключевые слова:** транзиторная нейтропения, аутоиммунная нейтропения, лекарственная нейтропения, ревматические заболевания у детей.

**Цит.:** М.И. Каледа, И.П. Никушина. Нейтропении в практике детского ревматолога. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 141–148.

M.I. Kaleda, I.P. Nikishina

## NEUTROPENIAS IN THE PRACTICE OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Neutropenia is a clinical laboratory phenomenon, often encountered in the practice of pediatric rheumatologist, which can cause serious incl. life-threatening complications and significantly restrict the ongoing therapy. The nature of neutropenia is diverse, and every case of this pathology requires a thorough differential diagnosis and differentiated management of the patient depending on neutropenia etiology. The article presents literature data focusing on the problem of acquired isolated neutropenia in children, which occurs in the practice of pediatric rheumatologist both during primary treatment and detected during drug therapy performed for any rheumatological disease.

**Keywords:** transient neutropenia, autoimmune neutropenia, drug neutropenia, rheumatic diseases in children.

**Quote:** M.I. Kaleda, I.P. Nikishina. Neutropenias in the practice of pediatric rheumatologist. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 141–148.

### Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А  
Тел.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Статья поступила 14.03.18, принята к печати 20.05.18.

### Contact Information:

Kaleda Maria Igorevna – Ph.D., senior researcher of the Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
Address: Russia, 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 34A  
Tel.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Received on Mar. 14, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

Нейтропении относятся к достаточно распространенным гематологическим синдромам детского и подросткового возраста [1], которые нередко встречаются в практике педиатра-ревматолога и требуют грамотной и своевременной интерпретации. Они могут выявляться при нормальном содержании лейкоцитов в периферической крови, либо на фоне лейкопении. Снижение числа нейтрофилов в периферической крови в ряде случаев оказывается решающим симптомом при верификации диагноза, а также может служить важным фактором, лимитирующим выбор терапевтической тактики.

В норме содержание лейкоцитов у детей раннего возраста варьирует в пределах  $8,7-10 \cdot 10^9/\text{л}$ , после 3 лет –  $5,7-7,2 \cdot 10^9/\text{л}$  [1, 2]. Лейкопения диагностируется при снижении числа лейкоцитов менее  $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$  у детей раннего возраста и менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$  у детей старше 3 лет. Нейтропенией принято считать снижение нейтрофильных гранулоцитов до  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  и ниже у грудных детей и до  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$  и ниже у детей старше 1 года [1, 2]. «Реактивный лимфоцитоз» – наиболее распространенная трактовка этого состояния врачами различных специальностей «негематологического» профиля, ошибочно акцентирующих свое внимание только на процентном соотношении различных ростков лейкоцитарного ряда в отрыве от абсолютного числа нейтрофилов, подсчет которого составляет основу диагностики нейтропении и доступен на любом уровне оказания медицинской помощи.

Простейший уровень знаний о физиологии и патофизиологии нейтрофилов может помочь детскому ревматологу в понимании механизма развития нейтропений, особенно в рамках транзиторных состояний, их клинической значимости и способах коррекции. Жизненный цикл нейтрофилов разделяется на 3 фазы: костномозговую, фазу циркуляции нейтрофилов в периферической крови и тканевую фазу [1]. Продукция нейтрофильных лейкоцитов (иначе называемых гранулоцитами), как и всех остальных клеток крови, происходит в костном мозге. Все клетки гранулоцитарного ряда в миелограмме делятся на пролиферирующий пул, к которому относятся миелобласты, промиелоциты и миелоциты, и созревающий пул, представленный метамиелоцитами, палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами. Морфологически распознаваемыми предшественниками гранулоцитов служат миелобласты, которые в норме в миелограмме составляют менее 5%. Содержание каждой последующей популяции гранулоцитов в миелограмме возрастает по мере созревания, и максимально в ней представлены палочкоядерные (16–23%) и сегментоядерные (17–20%) нейтрофилы. Зрелые нейтрофилы находятся в костном мозге от 67 до 102 ч, в среднем 76 ч, и их количество больше, чем в сосудистом русле, в 20–50 раз. Они составляют резерв нейтрофильных гранулоцитов, который расходуется по мере возникновения потреб-

ности в нейтрофилах на периферии. В сосудистом русле нейтрофильные лейкоциты находятся от нескольких минут до 6 ч и представлены двумя пулами – циркулирующим и маргинальным. Перераспределение между двумя пулами контролируется вегетативной нервной системой. Под влиянием ацетилхолина (при ваготонии) происходит увеличение маргинального пула, адреналин (при симпатикотонии), напротив, способствует повышению количества циркулирующих нейтрофилов. Далее нейтрофилы мигрируют в ткани, где и выполняют свою основную функцию – защиту организма от различных инфекций путем фагоцитоза. После того, как фагоцитоз завершен, они погибают и метаболизируются. Для интерпретации результата важно помнить, что при заборе крови для выполнения клинического анализа мы получаем информацию о циркулирующем пуле нейтрофилов.

Нейтропения может быть обусловлена нарушением, возникшим по той или иной причине на любом этапе жизненного цикла нейтрофилов, т.е. развиваться в результате снижения их продукции в костном мозге, при нарушении распределения между маргинальным и циркулирующим пулами в сосудистом русле, либо за счет интенсификации разрушения в тканях [1–3].

Существует две альтернативные классификации нейтропений: А. по степени тяжести, используемая в основном в рутинной гематологической практике; Б. по степени снижения в соответствии с градацией, предложенной ВОЗ (табл. 1) [1].

В зависимости от длительности существования снижение числа нейтрофилов может быть транзиторным, продолжительность которого менее 3 месяцев, и стойким [1, 3]. По механизму возникновения принято выделять первичные нейтропении и возникающие на фоне соматических заболеваний (табл. 2), последние встречаются значительно чаще [3]. В практике педиатра-ревматолога можно встретиться с любым вариантом развития нейтропении.

В настоящем сообщении мы остановимся на наиболее распространенных вариантах нейтропений при соматических заболеваниях, с которыми сталкиваются детские ревматологи, не заостряя внимание на первичных нейтропениях, хотя ревматическое заболевание может развиваться, хотя и крайне редко, и на фоне первичной патологии системы кроветворения. В этой связи важно подчеркнуть необходимость тщательного сбора семейного анамнеза и ревизии клинических анализов крови за период до развития заболевания. Отдельно следует упомянуть о так называемых «ложных нейтропениях», которые относительно часто встречаются в клинической практике [3]. Подобное снижение числа нейтрофилов может быть обусловлено длительной доставкой образца крови после забора в лабораторию, так как лейкоциты подвержены кламппингу; либо временем забора крови, поскольку в

Таблица 1

### Классификация нейтропении в зависимости от числа нейтрофилов\*

А. По степени тяжести:	Легкая $1-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ Средней тяжести $0,5-1 \cdot 10^9/\text{л}$ Тяжелая менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$
Б. По степени снижения:	I степени – $1,5-2 \cdot 10^9/\text{л}$ II степени – $1-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ III степени – $0,5-1 \cdot 10^9/\text{л}$ IV степени – менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$

\*Для детей старше 1 года.

ранние утренние часы у части детей нейтропения легкой степени может быть вариантом нормы. На абсолютное количество нейтрофилов влияет физическая активность ребенка и прием пищи. Кроме того, около 2,5% людей в популяции, в т.ч. детей, особенно подросткового возраста, имеют значение нейтрофилов в диапазоне  $1,8-2 \cdot 10^9/\text{л}$  как вариант нормы на фоне преобладания влияния парасимпатической нервной системы, при этом, как правило, отмечаются тенденция к брадикардии, артериальная гипотония, стойкий красный дермографизм. Достаточно часто подобного рода нейтропении выявляются у спортсменов [2, 3].

В табл. 2 представлены наиболее изученные варианты нейтропений.

К числу состояний, требующих неотложного обследования и лечения, следует отнести сочетание нейтропении с геморрагическими симптомами, некротическими изменениями на коже и слизистых оболочках, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией; одновременное наличие других цитопений (тромбоцитопении, нормохромной гипорегенераторной анемии), а также повторные эпизоды нейтропении с прогрессирующей отрицательной динамикой и признаками интоксикации неясного генеза [1].

Ребенок, обратившийся на прием к врачу-ревматологу с подозрением на ревматическое заболевание, при наличии снижения числа нейтрофилов нуждается в первую очередь в исключении системного заболевания крови. Острый

миелобластный лейкоз составляет до 15–20% всех острых лейкозов в детско-подростковом возрасте и нередко манифестирует неспецифическими конституциональными нарушениями в сочетании с нейтропенией [1, 4], которые ошибочно расцениваются как дебют ревматического заболевания.

Снижение уровня нейтрофилов может быть симптомом целого ряда заболеваний ревматического круга [5]. Так, при системной красной волчанке (СКВ) с ювенильным дебютом до 20% пациентов могут иметь изолированную нейтропению легкой степени, возникающую за счет апоптоза и коррелирующую с активностью заболевания [6, 7]. При первичном синдроме Шегрена около 30% пациентов развивают нейтропению средней степени тяжести, в отдельных наблюдениях описана тяжелая нейтропения [8, 9]. Снижение числа нейтрофилов наблюдается при системном варианте ювенильного артрита (ЮА) вследствие развития синдрома активации макрофагов (САМ). Однако истинные нейтропении фиксируются уже на «развернутой» стадии САМ как компонент 3-ростковой цитопении [10]. Для этой категории больных важно соотносить число нейтрофилов и лейкоцитов с проводимой терапией, клиническим статусом пациента и другими лабораторными показателями. Например, на фоне высокодозовой глюкокортикоидной терапии при обострении системного варианта ЮА количество лейкоцитов и нейтрофилов в пределах возрастных референсных значений долженстораживать врача в плане развития САМ.

У детей с различными ревматическими заболеваниями нередко имеется железодефицитная анемия (гипохромная, норморегенераторная, микроцитарная анемия), которая в 10% случаев сопровождается снижением числа нейтрофилов легкой степени, что не требует самостоятельного лечения и купируется в процессе нормализации обмена железа при достижении контроля над активностью основного заболевания [2, 3].

Изолированное снижение нейтрофилов достаточно часто ассоциируется с инфекциями,

Таблица 2

### Виды нейтропений по механизму возникновения

Первичные	При соматических заболеваниях
<p><b>А. Наследственные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Костманна</li> <li>• Семейная доброкачественная нейтропения</li> <li>• Циклическая нейтропения</li> <li>• Синдром «ленивых лейкоцитов» или миелокакексия</li> </ul> <p><b>Б. Приобретенные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунные нейтропении</li> <li>• Доброкачественная лейкопения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гематологические заболевания (острый лейкоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром)</li> <li>• Ревматические заболевания (системная красная волчанка, дерматомиозит, синдром Шегрена)</li> <li>• Первичные иммунодефицитные состояния (болезнь Брутона, дисгаммаглобулинемия, гипоплазия лимфоидной ткани и др.)</li> <li>• Спленогенные (спленомегалия, обусловленная портальной гипертензией)</li> <li>• Синдром Швахмана (кистозный фиброз поджелудочной железы, диарея, метафизарная хондродисплазия, задержка физического развития)</li> <li>• Алиментарная дистрофия</li> <li>• Прием ряда лекарственных препаратов</li> <li>• Инфекции</li> </ul>

## Инфекционные причины изолированных нейтропений

Инфекции	Инфекционные агенты
Вирусные	Вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, вирус кори, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатитов В, С, D, Е, парвовирус В19, вирусы гриппа, вирус простого герпеса, энтеровирус
Бактериальные	Риккетсиозы, тиф, паратиф, иерсиниоз, туляремия, бруцеллез, туберкулез, грамотрицательная флора у иммунокомпрометированных больных
Простейшие	Малярия, токсоплазмоз

как правило, вирусной этиологии, составляя до 55% всех транзиторных нейтропений детского возраста, обычно носящих сезонный характер [3, 11, 12]. Среди наиболее распространенных этиологических факторов можно отметить вирус простого герпеса, вирус кори, энтеровирус, вирус гриппа А H1N1, парвовирус В19, вирус Эпштейна–Барра (табл. 3) [3].

На ранних стадиях бывает достаточно сложно дифференцировать, что первично у конкретного пациента: нейтропения, развившаяся у иммунокомпрометированных больных, которая осложнилась инфекционным процессом, или интеркуррентная инфекция, приведшая к снижению числа нейтрофилов. В подобных ситуациях очень полезным может быть сопоставление динамики показателей анализа крови и клинического статуса пациента.

Нейтропении вследствие вирусной инфекции чаще выявляются в период выздоровления, большинство из них носит достаточно кратковременный характер. Более затяжными могут быть нейтропении, ассоциированные с инфекцией вирусом Эпштейна–Барра [13]. Длительная стойкая нейтропения может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции [14]. Бактериальные инфекции значительно реже являются причиной клинически значимых нейтропений, за редкими исключениями, среди которых можно выделить бруцеллез, риккетсиозные и микобактериальные инфекции. Одним из этиологических факторов тяжелой нейтропении у детей, особенно младшего возраста и иммунокомпрометированных больных, служит грамотрицательный сепсис, являющийся следствием бактериемии, эндотоксемии и активного клеточного фагоцитоза [11].

Для течения инфекции у пациентов, исходно имеющих дефект гранулоцитарного роста по той или иной причине, характерны большая тяжесть и быстрое прогрессирование. В таких случаях даже небольшая отсрочка назначения этиопатогенетической терапии значительно ухудшает прогноз лечения. Другой особенностью течения инфекционного заболевания при наличии нейтропении является скудность ее клинических проявлений. В подобных ситуациях достаточно часто общий воспалительный ответ редуцирован, типичные симптомы воспаления (боль, гиперемия, напряжение тканей при локальной инфекции кожи и слизистых оболочек)

выражены нечетко или вообще отсутствуют, что требует постоянного мониторинга клинического состояния пациента [2, 3]. Повышение температуры зачастую является единственным проявлением текущего инфекционного процесса. Особым вариантом подобного типа нейтропений является фебрильная нейтропения. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение температуры тела, измеренной в ротовой полости пациента, более 38,3 °С или ее двукратное повышение более 38 °С с интервалом в 1 ч при содержании нейтрофилов в периферической крови менее 1000 клеток в 1 мкл [15]. Необходимо помнить о возможности развития этого состояния, требующего неотложных лечебных мероприятий, у иммунокомпрометированных пациентов в реальной клинической практике, чаще всего оно обусловлено грамположительной бактериальной либо грибковой инфекцией.

Лекарственная этиология нейтропении, которая занимает второе по частоте место после инфекционной, может быть обусловлена достаточно широким спектром лекарственных препаратов [16, 17]. Чаще всего это изолированная нейтропения, нередко представленная значительным снижением количества гранулоцитов в клиническом анализе крови вплоть до развития агранулоцитоза, что ярко демонстрируют химиотерапевтические препараты [16]. За последнее десятилетие XX века и первое десятилетие XXI века частота возникновения острой лекарственной нейтропении оставалась стабильной на уровне 2,4–15,4 случаев на 1 млн населения, несмотря на появление широкого круга новых препаратов, вызывающих снижение количества гранулоцитов: антибиотики (бета-лактамы и ко-тримоксазол), антиагреганты (тиклопидин), антигиперлипидные препараты, сульфасалазин, нейролептики (клозапин), противоэпилептические средства (карбамазепин), новые нестероидные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты [18, 19]. Подобная нейтропения нередко развивается у подростков, чаще женского пола. Точный механизм возникновения этой уникальной реакции до конца неясен для большинства препаратов. Кроме особенностей фармакодинамики каждого отдельно взятого препарата, не исключено

наличие генетических особенностей миелопоэза у этой категории пациентов. Развитие нейтропении вследствие применения лекарственных препаратов в большинстве случаев непредсказуемо по срокам, подобная реакция может дебютировать в среднем через 7–40 дней после непосредственного введения провоцирующего агента, что необходимо помнить при назначении препаратов, потенциально способных вызвать снижение числа нейтрофилов [3].

По механизму возникновения лекарственные нейтропении можно подразделить на развивающиеся в результате непосредственного миелотоксического действия, дозозависимые и иммунные [20]. Дозозависимое снижение количества нейтрофилов обусловлено угнетением колониеобразующих единиц гранулоцитов и макрофагов в костном мозге только под воздействием высокой концентрации препарата, что, например, свойственно  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Прямая токсичность для клеток предшественников миелоидного ростка характерна для таких препаратов, как метотрексат, циклофосфан и другие болезнь-модифицирующие противоревматические препараты. На фоне терапии метотрексатом, наиболее широко назначаемым в ревматологической практике, лейко/нейтропении может возникать на сроках от одной до 3 недель после введения препарата с последующим восстановлением функции костного мозга в целом в течение примерно 3 недель [21].

Иммуноопосредованные лекарственные нейтропении могут реализовываться различными путями [20]. Некоторые препараты действуют как гаптены, фиксируясь на гранулоцитах и приводя к изменению их антигенной структуры с образованием «чужеродного» для организма антигена, вызывая образование антител против нейтрофилов, что приводит к их разрушению. К числу подобных препаратов относятся анальгин, сульфаниламиды, большинство известных

в настоящее время антибиотиков. Другие препараты, например, клозапин, могут ускорять процесс апоптоза, влияя на число нейтрофилов путем интенсификации их разрушения в тканях. Другими механизмами формирования лекарственных иммуноопосредованных нейтропений являются образование циркулирующих иммунных комплексов, которые связывают нейтрофилы и вызывают их разрушение, а также формирование антинеитрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) с последующим лизисом нейтрофилов. В табл. 4 представлена обобщенная информация о лекарственных препаратах, ассоциирующихся с развитием нейтропений [16–20].

В последние десятилетия в ревматологии, в т.ч. в педиатрической, произошли существенные изменения, связанные с открытием основных провоспалительных цитокинов и с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний. По мере накопления клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется в т.ч. и с возможностью развития нейтропении [22]. Первыми и, соответственно наиболее изученными среди них, в т.ч. с позиции безопасности, стали препараты из группы ингибиторов ФНО $\alpha$ . Нейтропении фиксировались при применении всех препаратов этой группы [23], чаще других снижение клеток гранулоцитарного ростка сопровождало применение этанерцепта, в т.ч. среди пациентов детского и подросткового возраста. По данным исследования, выполненного в НЦЗД РАМН, подобные нейтропении развивались у 1,2% пациентов, носили доброкачественный характер и не требовали отмены терапии [24]. Снижение нейтрофилов, как правило, колебалось в пределах 1500–2000 клеток в мкл, реже – 1000–1500 клеток в

Таблица 4

#### Лекарственные препараты, потенциально способные вызвать развитие нейтропении

Инфекции	Инфекционные агенты
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты	Азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, гидроксихлорохин (редко), метотрексат, соли золота (редко используются в настоящее время), микофенолата мофетил, пеницилламин, сульфасалазин
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, фенацетин, ацетаминофен, сулиндак
Антибиотики, сульфаниламиды, противотуберкулезные, антигельминтные и противовирусные препараты	Ацикловир, ганцикловир, рифампицин, пенициллины, триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорины, ванкомицин, гентамицин, клиндамицин, линкомицин, доксициклин, нитрофураны, ципрофлоксацин, гризеофульвин, этамбутол, изониазид, мебендазол
Противосудорожные препараты	Карбамазепин, диазепам, фенитоин, вальпроат натрия
Антипсихотические препараты	Азалептин, галоперидол, клозапин, рисперидон
Генно-инженерные биологические препараты	ФНО-ингибиторы, тоцилизумаб, ритуксимаб
Препараты других групп	Колхицин, циметидин, ранитидин, каптоприл, нифедипин, аллопуринол, внутривенный иммуноглобулин, антиревматоидные препараты

мкл. Не зафиксировано достоверного нарастания частоты инфекционных заболеваний, ассоциированных со снижением числа нейтрофилов, на фоне терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ . Подобные нейтропении не требовали специфической терапии, за исключением случаев, осложнившихся инфекцией.

Другим препаратом, на фоне применения которого может развиваться нейтропения, является ритуксимаб, химерные моноклональные антитела к поверхностному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов за счет комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой цитотоксичности и апоптоза. На сегодняшний день препарат ритуксимаб не зарегистрирован по педиатрическим показаниям, но в реальной клинической практике назначается при СКВ, системной склеродермии, в т.ч. с ювенильным дебютом, ювенильном ревматоидном артрите, серопозитивном по ревматоидному фактору, ЮА с системным началом. Нейтропении, связанные с терапией ритуксимабом, подразделяются на ранние, возникающие в первые 15 дней от момента введения препарата, и отсроченные, выявляемые в сроки от 15 до 295 дней после завершения курса ритуксимаба. Ранние нейтропении, вероятнее всего обусловленные непосредственным миелотоксическим эффектом препарата, в литературе описаны крайне редко, средние сроки развития варьируют в интервале 10–14 дней [25, 26]. Отсроченные нейтропении, по данным различных литературных источников, наблюдаются у 1,3–5,2% пациентов, могут продолжаться от 1 до 349 дней, средние сроки развития составляют 4,5 (3–6,5) месяца после последней инфузии [27, 28]. Механизм их развития плохо изучен, обсуждаются роль антинейтрофильных антител, больших гранулярных лимфоцитов, конкуренция за факторы роста между лимфопозом и гранулопозом, а также роль генетических полиморфизмов IgG рецептора FC $\gamma$  RIIIA. По данным литературы, снижение нейтрофилов на фоне терапии ритуксимабом, как правило, колеблется в пределах 1000–1500 клеток в мкл (65% всех нейтропений), тяжелые нейтропении (менее 500 нейтрофилов в мкл) составляют около 15% всех нейтропений [28]. На фоне ритуксимаба описано развитие отсроченной фебрильной нейтропении, требующей безотлагательного назначения терапевтического комплекса, включающего внутривенные глюкокортикоиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и антибиотик широкого спектра. Достоверно чаще инфекции фиксируются при сочетании отсроченной нейтропении со снижением концентрации IgG [27]. По данным исследования, выполненного в НЦЗД РАМН, при системном варианте ЮА нейтропении развивались у 35% пациентов, получавших ритуксимаб [29]. При СКВ с ювенильным дебютом, по данным детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 7,4% пациентов с СКВ зафиксирована отсроченная нейтропения [32].

Проблема развития лекарственной нейтропении на фоне применения генно-инженерной биологической терапии приобрела первостепенную практическую значимость после регистрации препарата тоцилизумаб по педиатрическим показаниям (ЮА с системным началом, полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита). В многочисленных публикациях, посвященных практическому применению тоцилизумаба при ЮА, нейтропения регистрируется у значительной доли пациентов [29–32]. Этот феномен был выявлен уже на стадии доклинических исследований препарата, в связи с чем его назначение нежелательно при исходном числе нейтрофилов менее  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ , и согласно инструкции по применению тоцилизумаба рекомендуется прекращение/приостановка лечения при снижении количества нейтрофилов менее, чем  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [33].

В настоящее время окончательно не прояснены все возможные нюансы механизма развития подобной нейтропении, но предполагается, что тоцилизумаб влияет на перераспределение нейтрофилов между циркулирующим и маргинальным пулами, а не оказывает непосредственное миелотоксическое действие и не стимулирует апоптоз [34]. Чаще всего подобное снижение числа нейтрофилов фиксируется непосредственно после инфузии (1–2 дня), но не носит стойкий характер, возвращаясь к нормальному к 4–6-й неделе [32, 35]. Несмотря на относительно высокую частоту подобных нейтропений в практике следует отметить, что терапевтическая блокада ИЛ6, индуцируя переходную нестойкую нейтропению, не является клинически значимой для антибактериальной защиты. Этим объясняется отсутствием достоверной связи между снижением числа нейтрофилов ниже  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  и развитием серьезных инфекционных заболеваний на фоне терапии тоцилизумабом [30–32].

По данным исследования, выполненного в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выявлена высокая частота нейтропении на фоне применения тоцилизумаба, составившая 48,2% при ЮА с системным началом и 63% при полиартикулярном [32]. Транзиторная кратковременная нейтропения на начальных этапах терапии тоцилизумабом чаще фиксировалась при полиартикулярном варианте ювенильного идиопатического артрита [32]. При ЮА с системным началом, напротив, значимое и достаточно стойкое снижение количества нейтрофилов происходило при длительном, часто многолетнем применении тоцилизумаба у тех пациентов, которые достигли неактивного статуса болезни [32, 36]. Развитие нейтропении коррелировало с эффективностью проводимого лечения вне зависимости от варианта ЮА, что свидетельствует о том, что выраженность нейтропении у подобных пациентов можно рассматривать в качестве предиктора последующего ответа на терапию тоцилизумабом [36, 37]. Эту закономерность чрезвычайно важно учитывать в клинической

практике, чтобы, оценив появившуюся нейтропению с позиции ее клинической значимости, не блокировать проведение для пациента высокоэффективного лечения.

Таким образом, причины нейтропении у пациентов детского возраста, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике педиатру-ревматологу, в рамках первичной диагностики либо на фоне проводимой терапии при определенном ревматическом заболевании очень разнообразны. Большинство пациентов с некротической степенью подобной нейтропении не имеют тяжелых инфекционных осложнений и в дополнительной терапии не нуждаются, а подлежат наблюдению и оценке динамики клинического анализа крови. Однако при впервые выявленной нейтропении важно достаточно быстро и грамотно интерпретировать ее причину. Первоочередная задача – исключение жизнеугрожающего состояния (острый лейкоз, септическое состояние, САМ и др.), требующего неотложной госпитализации и лечебных мероприятий даже в том случае, если на момент обращения к врачу клиническое состояние пациента кажется стабильным. Важно помнить, что при назначении любой терапии необходимо иметь

представление о семейном анамнезе и предшествующей картине крови, проводить четкий мониторинг показателей периферической крови согласно рекомендациям для конкретного препарата, а в случае развития нейтропении при вирусной инфекции или через короткое время после нее полный анализ крови следует повторять через 2–4 недели. Решение вопроса о целесообразности лечения нейтропении принимается индивидуально в зависимости от количества нейтрофилов, предполагаемой причины, коморбидной патологии (сахарный диабет, патология щитовидной железы, неврологическая патология). В случае принятия решения о прекращении терапии препаратом, с которым связана нейтропения, необходимо продолжить наблюдение за пациентами не менее 2 месяцев. Понимание закономерностей и правильная интерпретация нейтропении на фоне лечения тоцилизумабом и другими генно-инженерными биологическими препаратами, адекватный мониторинг и своевременная рациональная коррекция схемы лечения позволят максимально полно использовать потенциал современной фармакотерапии.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Финогенова Н.А. Болезни лейкоцитов. В кн.: Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатова, ред. М.: Медпрактика, 2004; 4: 287–303.
2. Ратманова Г.А., Русова Т.В., Кузнецова О.В., Козлова О.Б., Заводин М.В., Коллеров Э.Ю., Фокин В.Н., Частухина Т.В. Нейтропении в педиатрической практике. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 2: 69–72.
3. Юдина Н.Б., Брежнева Н.В. Изолированная нейтропения у детей: от педиатра к гематологу (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 1: 75–80.
4. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejsatrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan ChM, Kaspers GL, Reinhardt D on behalf of the AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120: 3187–3205. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
5. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin. Hematol.* 2002; 39 (2): 121–127. Review. PubMed PMID: 11957195.
6. Midgley A, McLaren Z, Moots RJ, Edwards SW, Beresford MW. The role of neutrophil apoptosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (8): 2390–2401. doi: 10.1002/art.24634. PubMed PMID: 19644848.
7. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America.* 2012; 59 (2): 345–364. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
8. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjögren's syndrome: Two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2002; 31 (5): 338–345.
9. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, Nakamaru M, Tahara Y, Kurata Y, Ogihara T. Autoimmune neutropenia with antineutrophil autoantibody associated with Sjögren's syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1990; 300: 102–103.
10. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JJ, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (3): 481–489. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982. PubMed PMID: 26865703.
11. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 575–577.
12. Savard M, Gosselin J. Epstein-Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Res.* 2006; 119: 134–145.
13. Schooley RT, Densen P, Harmon D, Felsenstein D, Hirsch MS. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis. *Am. J. Med.* 1984; 76 (1): 85–90.
14. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin. Hematol.* 1988; 25 (3): 208–218.
15. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 16 (2): 173–176. Review. PubMed PMID: 11053804.
16. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (9): 657–665. Review. PubMed PMID: 17470834.
17. Watts RG. Neutropenia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Eds. Baltimore, Williams and Wilkins, 1999; 2: 1860–1888.
18. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.* 2008; 15 (1): 15–21. Review. PubMed PMID: 18043241.
19. Andrès E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, Tebacher M, Weber JC, Kaltenbach G, Gottenberg JE, Goichot B, Sibilia J, Korganow AS, Herbrecht R. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM.* 2017 Jan 9. pii: hcw220. doi:10.1093/qjmed/hcw220. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28069912.
20. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia – pathophysiology, clinical features, and management. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34: 131–137.
21. Rajnics P, Kellner VS, Kellner A, Karadi E, Kollar B,

Egyed M. The Hematologic Toxicity of Methotrexate in patients with Autoimmune Disorders. *J. Neoplasms*. 2017; 2: 1.

22. Broe J, Solem E, Nielsen S, Alberdi-Slaugstrup M, Rolighed H, Holst H. FRI0527 Different Safety Profiles of Biologic Agents in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73: 578.

23. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65 (12): 1678–1679. doi: 10.1136/ard.2006.056176.

24. Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2015.

25. Larrar J, Guitton C, Willems M, Bader-Meunier B. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica*. 2006; 91 (8) (Suppl.): ECR36.

26. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64 (6): 913–920. Epub 2004 Nov 18. PubMed PMID: 15550531; PubMed Central PMCID: PMC1755517.

27. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Hafström I, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (8): 2209–2214. doi: 10.1002/art.30427. PubMed PMID: 21560117.

28. Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, Cantagrel A, Dougados M, Andres E, Meyer O, Carli P, Pertuiset E, Pane I, Maurier F, Ravaut P, Mariette X, Gottenberg JE. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the autoImmunity and rituximab registry. *RMD Open*. 2015; 1 (1): e000034. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000034. eCollection 2015. PubMed PMID: 26509060; PubMed Central PMCID: PMC4612695.

29. Валиева С.И. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2014.

30. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, Burgos-Vargas R, Horneff G, Huppertz HI, Minden K, Myones BL, Onel K, Wang J, Bharucha KN, Lovell DJ, Martini A, Brunner H. A14: Neutropenia With Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Increased Infection Risk in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014; 66: S23–24. Doi: 10.1002/art.38422.

31. De Benedetti F, Rubio-Pérez N, Salazar CD, Goodman S, Job-Deslandre C, Joos R, Kone-Paut I, Minden K, Onel K, Porter-Brown B, Bharucha K, Wang J, Martini A, Lovell DJ, Brunner HI. A45: Neutropenia With Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Increased Infection Risk in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66: S67–S68. doi:10.1002/art.38461.

32. Каледа М.И., Никушина И.П., Шаповаленко А.Н., Костарева О.М., Федоров Е.С. Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 6: 662–667.

33. RoActemra 20 mg/ml concentrate for solution for infusion [prescribing information]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Ltd, 2014.

34. Gibiansky L, Frey N. Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. *J. Pharmacokinetic. Pharmacodyn*. 2012; 39 (1): 5–16. doi: 10.1007/s10928-011-9227-z. Epub 2011 Nov 19. PubMed PMID: 22101760.

35. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2009; 36 (2): 459–460. doi: 10.3899/jrheum.080930. PubMed PMID: 19208585.

36. Каледа М.И., Никушина И.П. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 2: 204–213.

37. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Kornishina TL, Chikova IA, Isupova EA, Kuchinskaya EM, Glebova NI, Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Chasnyk VG. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2015; 13: 4. DOI: 10.1186/1546-0096-13-4.

## РЕФЕРАТЫ

### СМЕРТНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

**Задача исследования:** цереброваскулярные заболевания входят в число 10 основных причин смерти детей в США, но факторы риска смертности изучены недостаточно. В данном исследовании определяются предикторы внутрибольничной смертности вследствие артериального ишемического инсульта (АИИ) в педиатрической популяции. **Материалы и методы:** включены новорожденные (0–28 дней) и дети (29 дней – <19 лет) с АИИ, госпитализированные с января 2003 по июль 2014 гг. Причины летального исхода определяли по медицинским записям. Для анализа связи факторов риска и внутрибольничной смертности использована логистическая регрессия. **Результаты:** 14 из 915 новорожденных (1,5%) и 70 из 2273 детей (3,1%) умерли, находясь в лечебном учреждении. Из 48 случаев с зарегистрированными причинами смерти 31 (64,6%) были связаны с инсультом, а остальные смертельные случаи были связаны с сопутствующими заболеваниями. Многофакторный анализ выявил, что врожденные пороки сердца (отношение шансов [ОШ]: 3,88, доверительный интервал 95% [ДИ]: 1,23–12,29,  $p=0,021$ ), инсульт передней и задней мозговых артерий (ОШ: 5,36, 95% ДИ: 1,7–16,85,  $p=0,004$ ) и инсульт без видимых судорог (ОШ: 3,95; 95% ДИ: 1,26–12,37,  $p=0,019$ ) были связаны

с внутрибольничной смертностью новорожденных. Латиноамериканская этническая принадлежность (ОШ: 3,12, 95% ДИ: 1,56–6,24,  $p=0,001$ ), врожденные пороки сердца (ОШ: 3,14, 95% ДИ: 1,75–5,61,  $p<0,001$ ), инсульт передней и задней мозговых артерий (ОШ: 2,71, 95% ДИ: 1,4–5,25,  $p=0,003$ ) были связаны с внутрибольничной смертностью среди детей. **Выводы:** уровень внутрибольничной смертности составил 2,6% случаев АИИ в педиатрической популяции. Большинство смертей было связано с инсультом. Факторы риска для внутрибольничной смертности включали врожденный порок сердца и инсульт передней и задней мозговых артерий. Отсутствие судорог и латиноамериканская этническая принадлежность также были связаны со смертностью у новорожденных и детей соответственно. Изучение факторов риска смертности позволит увеличить уровень выживаемости.

Lauren A. Beslow, Michael M. Dowling, Sahar M.A. Hassanein, John K. Lynch, Dimitrios Zafeiriou, Lisa R. Sun, Ilona Kopyta, Luigi Titomanlio, Anneli Kolk, Anthony Chan, Jose Biller, Eric F. Grabowski, Abdalla A. Abdalla, Mark T. Mackay, Gabrielle deVeber. *The Journal of Pediatrics*, 2018: 141.