

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей»
Медична мережа «Добробут»

Діагностика нейтропеній у дітей

Клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Ліщишина Олена Михайлівна	к.мед.н., с.н.с., директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Риков Олексій Аркадійович	керівник групи, медичний директор з педіатрії ММ «Добробут»
Нестерук Оксана Іванівна	завідувачка дитячої та дорослої поліклініки МЦ «Добробут» для всієї сім'ї на Святошино
Мартінова Валерія Віталіївна	лікар-педіатр, лікар-гематолог дитячий ММ «Добробут»
Когут Ольга Ігорівна	лікар-педіатр, лікар-гематолог дитячий ММ «Добробут»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом



Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій «**How to approach neutropenia**» — **Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)**, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з нейтропенією, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно діагностичних підходів, ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Окремі розділи настанови, зокрема питання епідеміології, діагностики та лікування, доповнені фрагментами з «**Neutropenia in pediatric practice**», **American Academy of Pediatrics (March 2013)**.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар, з урахуванням клінічного стану пацієнта і можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Діагностика нейтропеній у дітей», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Список скорочень

ANC — середня кількість нейтрофілів

NEUTR — нейтрофіли

Ю — юні

п/я — паличкоядерні

с/я — сегментоядерні

WBC — лейкоцити

GRAN — гранулоцити

EOS — еозинофіли

BAS — базофіли

СВС — розгорнутий аналіз крові

RBC — еритроцити

EBV — Ебштейн—Барр вірус

CMV — цитомегаловірус

PCV — респіраторно-синцитіальний вірус

ЕКМО — екстракорпоральна мембранна оксигенація

КМП — кістково-мозкова пункція

ALC — абсолютна кількість лімфоцитів

ЗАК — загальний аналіз крові

КМ — кістковий мозок

G-CSF — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis) — бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексис

Вступ

«How to approach neutropenia» — *Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)*

Нейтропенія — це зменшення абсолютного числа нейтрофілів (сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів) в об'ємі циркулюючої крові. Нормальні значення для загального числа лейкоцитів і абсолютного числа нейтрофілів змінюються від дитинства до юнацького віку.

«Neutropenia in pediatric practice», *American Academy of Pediatrics (March 2013)*

Нормальні значення для ANC варіюють залежно від віку, особливо в перші тижні після народження. Нормальний показник лейкоцитів та ANC для дітей від народження до 21 року показаний у табл. 1. Діапазон ANC показаний також для кожного віку, має нижню межу норми 6000/мкл ($6,0 \times 10^9/\text{л}$) протягом перших 24 годин після народження, 5000/мкл ($5,0 \times 10^9/\text{л}$) у перший тиждень, 1,500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) протягом другого тижня, 1000/мкл ($1,0 \times 10^9/\text{л}$) від 2 тижнів до 1 року, 1,500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) віком від 1 року до 10 років та 1800/мкл ($1,8 \times 10^9/\text{л}$) і далі. Проте у більшості звітів використовують 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) як нижню межу для дорослих європейського населення. Дорослі та діти африканського походження можуть мати ANC між 1000 та 1500/мкл ($1,0$ і $1,5 \times 10^9/\text{л}$), що перебиває значення, яке спостерігається у пацієнтів з «легкою нейтропенією». За наявними даними, як мінімум, 3–5% осіб африканського походження мають ANC нижче 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Коментар робочої групи. Загальноприйнятою формулою для розрахунку абсолютної кількості нейтрофілів є наступна:

$$\text{ANC (кл/мкл)} = \frac{\text{NEUTR у \% (ю + п/я + с/я)} * \text{WBC (} 10^9 \text{ г/л)}}{100} * 1000$$

Абсолютна кількість гранулоцитів розраховується за формулою:

$$\text{GRAN abs (кл/мкл)} = \frac{\text{GRAN у \% (Neutr + EOS + BAS)} * \text{WBC (} 10^9 \text{ г/л)}}{100} * 1000$$

Таблиця 1

Нормальні значення лейкоцитарної формули крові відповідно до віку

Вік	Лейкоцити		Нейтрофіли			Лімфоцити			Моноцити		Еозинофіли	
	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	%	Середнє значення	Діапазон	%	Середнє значення	%	Середнє значення	%
Народження	18,1	9,0–30,0	11,0	6,0–26,0	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	2
12 год.	22,8	13,0–38,0	15,5	6,0–28,0	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	2
24 год.	18,9	9,4–34,0	11,5	5,0–21,0	61	5,8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 тижд.	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10,0	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	4
2 тижд.	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	3
1 міс.	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 міс.	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 р.	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 р.	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 р.	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 р.	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	3
8 р.	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 р.	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 р.	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 р.	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	3

«How to approach neutropenia» – *Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)*

Значення абсолютного числа нейтрофілів з віку одного року повільно зростає в дитинстві, поки не досягне значень дорослих показників у підлітковому віці. Нормальний розрахунок нейтрофілів повинен проводитись, враховуючи вік та етнічну приналежність. Нижня межа абсолютного числа нейтрофілів становить 1000/мкл у дітей європеїдної раси віком від 2 до 12 місяців та 1500/мкл у дітей старших 12 місяців. Особи африканського походження та деякі близькосхідні етнічні групи можуть мати нижчий показник нейтрофілів. Лейкопенія та відносна нейтропенія не роблять їх схильними до інфекції. Генетичні дослідження в осіб африканського походження були пов'язані з поліморфізмом у гені, який кодує рецептор Duffy-Ag для хемокінів (DARC). Duffy-null поліморфізм пов'язаний із захистом проти інвазії еритроцитів *Plasmodium vivax*, що спричинює малярію. Відсутність DARC-Ag запобігає наступному вторгненню паразита в Duffy-негативні еритроцити. Хоча механізм асоціації нейтропенії з відсутністю DARC на еритроцитах невідомий, існує імовірність, що експресія DARC регулює зберігання нейтрофілів у межах кісткового мозку через вивільнення цитокінів і хемокінів.

Нейтропенія може бути охарактеризована клінічно, як нейтропенія легкого ступеня з абсолютним числом нейтрофілів 1000–1500/мкл, помірна нейтропенія з абсолютним числом нейтрофілів 500–1000/мкл або важка нейтропенія з абсолютним числом нейтрофілів менше 500/мкл. Ці визначення допомагають спрогнозувати ризик виникнення гнійних інфекцій у пацієнтів з хронічною нейтропенією; тільки пацієнти з важкою нейтропенією піддаються ризику серйозних гнійних інфекцій і загрозливих для життя інфекцій. Нейтропенія, що триває більше 3-х місяців і не пов'язана з медикаментозною терапією, специфічною генетичною, інфекційною, запальною, аутоімунною причинами або злоякісним новоутворенням, називається хронічною ідіопатичною. Зазвичай кількість нейтрофілів фізіологічно коливається в певних межах і таким чином може змінюватися, тому нейтропенія в ідеалі повинна бути підтверджена щонайменше на трьох зразках, отриманих упродовж декількох тижнів. Оцінка пацієнтів з нейтропенією починається з ретельної історії, фізичного обстеження, сімейного анамнезу і скринінгових лабораторних тестів. Аспірація кісткового мозку показана пацієнтам з важкою хронічною нейтропенією, панцитопенією або важкою інфекцією.

Коментар робочої групи. Загальноприйнятою градацією нейтропеній у світі у дітей віком до 1 року є: легка, зі значеннями ANC в межах 800–1000 кл/мкл, середня – ANC у межах 500–800 кл/мкл, важка – ANC менше 500 кл/мкл.

Епідеміологія

Нейтропенія є відносно частою знахідкою, тоді як вроджена і циклічна нейтропенія зустрічаються досить рідко. Усі форми вродженої нейтропенії, включаючи циклічну нейтропенію, зустрічаються в 6,2 випадку на мільйон за даними Національного реєстру первинних імунodefіцитів Франції. Як вроджена, так і циклічна нейтропенія частіше зустрічається у людей європеоїдної раси порівняно з особами африканського походження. Гостра нейтропенія часто добре переноситься і швидко нормалізується. Нейтропенія часто є вторинним симптомом у пацієнта з більш важкими гематологічними розладами. Такий пацієнт може піддаватися ризику інфекційних ускладнень та, імовірно, вимагатиме ретельного обстеження. Гостра нейтропенія розвивається протягом декількох днів і виникає, коли використання нейтрофілів відбувається швидко, а продукція їх погіршується. Хронічна нейтропенія може тривати три місяці або довше і виникає через зменшення продукції, збільшення руйнування або надмірної секвестрації нейтрофілів селезінкою. Нейтропенія може бути класифікована як вторинна — спричинена впливом зовнішніх чинників на мієлоїдний паросток кісткового мозку (більш поширена); як набутий розлад утворення мієлоїдних клітин-попередниць (зустрічається з меншою частотою); або як внутрішній дефект, що виникає внаслідок порушення утворення і дозрівання мієлоїдних клітин-попередниць кісткового мозку (рідкісна).

Діагностичний підхід

«*Neutropenia in pediatric practice*», *American Academy of Pediatrics (March 2013)*

Початкова оцінка (дивись табл. 2) повинна включати збір анамнезу та фізикальне обстеження. Важливо знати, чи були в анамнезі рецидивні бактеріальні інфекції, чи були нейтропенії або інфекції у родині, а після фізичного обстеження — чи є які-небудь вроджені аномалії, що припускають успадкований синдром. Виразки рота можуть виникнути у зв'язку з нейтропенією, а наявність гінгівіту є вагомим показником того, що організм не може мобілізувати нейтрофіли і, таким чином, може бути чутливим до важкої інфекції. За підозри на нейтропенію важливо визначити, чи має пацієнт ізольовану нейтропенію або нейтропенію, асоційовану з анемією чи тромбоцитопенією. Клінічна ознака дефіциту більш ніж одного клітинного типу відрізняється від клінічної картини ізольованої нейтропенії. Анемія або тромбоцитопенія у поєднанні з нейтропенією часто відображає більш генералізовані синдроми недостатності КМ, такі як апластична анемія або інфільтративний процес КМ — лейкоз. Нейтропенія повинна бути підтверджена шляхом повторення ЗАК, щоб уникнути гіпердіагностики через помилки лабораторії.

Таблиця 2

Первинна оцінка для пацієнтів з нейтропенією

Анамнез
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез основного захворювання, вроджених аномалій, впливу препарату або нещодавньої інфекції або виразки ротової порожнини • Інші члени сім'ї, у яких є нейтропенія і важкі інфекції, госпіталізації або захворювання крові
Медичний огляд
<ul style="list-style-type: none"> • Низький зріст, гіпотрофія, скелетні аномалії • Аномальна пігментація шкіри, дистрофічні зміни нігтів, лейкоплакія, бородавки, альбінізм, тонке волосся, екзема, шкірні інфекції, аденопатія та органомегалія
Розгорнутий аналіз крові з лейкоцитарною формулою і відсотком ретикулоцитів
<ul style="list-style-type: none"> • Підтвердьте виявлення нейтропенії, оцініть морфологію нейтрофілів та визначте, збільшиться чи зменшиться утворення еритроцитів • Якщо нейтропенія регресує і рецидує, повторюйте загальний аналіз крові два-три рази на тиждень протягом 6 тижнів
Інші лабораторні тести
<ul style="list-style-type: none"> • Мазок крові • Тест Кумбса (прямий) для асоційованої гемолітичної анемії • Низький зріст, недоїдання, скелетні аномалії • Аномальна пігментація шкіри, дистрофічні нігті, лейкоплакія, бородавки, альбінізм, тонке волосся, екзема, шкірні інфекції, аденопатія та органомегалія • Імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM) • Серологічні (вірус Епштейна—Барра, цитомегаловірус, респіраторно-синцитіальний вірус, парвовірус тощо, за клінічними ознаками) • Антинейтрофільні антитіла

Доцільно спостерігати пацієнта, який має вірусне захворювання та нейтропенію від легкого до помірного ступеня. Якщо нейтропенія зберігається або прогресує через 1–2 тижні, необхідна додаткова оцінка. Якщо нейтропенія рецидує, аналізи крові 2–3 рази на тиждень протягом декількох тижнів можуть встановити будь-які цикли нейтропенії. Якщо додаткова оцінка є обґрунтованою, наявність антинейтрофільних антитіл передбачає імунну нейтропенію та кількісні показники імуноглобулінів, включаючи IgG, IgA і IgM, а розподіл підгруп лімфоцитів може вказувати на синдром незворотнього імунодефіциту. Крім того, можуть бути корисними скринінгові тести на системний червоний вовчак, включаючи антиядерні антитіла та анти-ДНК антитіла. Якщо пацієнт має важку нейтропенію, необхідно звернутися до гематолога. За підозри на важку вроджену нейтропенію обстежують на мутації *HAX1* для хвороби Костмана і мутації *ELANE2* для домінантної або спорадичної важкої вродженої нейтропенії. Детальна інформація про лабораторну оцінку наведена у табл. 3.

Таблиця 3

Детальна лабораторна оцінка нейтропенії

Тест	Результат
СВС та диференціальний показник	ANC менше нижньої межі вікової норми (табл. 1), анемія та тромбоцитопенія
Ретикулоцити, %	Збільшуються при руйнуванні еритроцитів, як при синдромі Еванс (або кровотеча)
Мазок крові	Підтверджує зниження ANC Морфологічні аномалії нейтрофілів, як при синдромі Чедяк-Хіґаші Асоційовані результати RBC або тромбоцитів
Тест Кумбса (прямий антиглобуліновий тест)	Виявлення антитіл до RBC, як при синдромі Еванса або системному червоному вовчаку
ANA Антиядерні антитіла та анти-ДНК антитіла	Скринінг системного червоного вовчака
Антинейтрофільні антитіла	Можна знайти при алоїмунній або аутоїмунній нейтропеніях
IgG, IgA, IgM	Скринінг основного імунодефіциту IgG та IgA можуть бути зменшені і підвищений IgM
Лімфоцити	Зменшення Т, В чи НК-клітин під впливом імунодефіциту
Пункція кісткового мозку	Може показати недозрівання поза стадією промієлоцитів у важкому стані. Вроджена нейтропенія; мієлоїдна гіперплазія з кількома або без смуг, зрілі нейтрофіли при імунній нейтропенії. Цитогенетика може виявити неопластичний клон, як у лейкемії
ДНК аналізи (<i>HAX1</i> , <i>ELA2</i> , <i>Gfi1</i>) (<i>FANC</i> , <i>DKC</i> , <i>RPS19</i>)	Специфічні для генетичної діагностики — див. табл. 5
Сироватковий трипсиноген, інші жири	Низький сироватковий трипсиноген та стеаторея, синдром Швахмана-Даймонда
Харчування	Сироватковий вітамін B12, RBC, сироваткова фолієва кислота

«How to approach neutropenia» — Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

Таблиця 4

Діагностичний підхід до ведення пацієнта з нейтропенією

Тактика ведення	Імовірний діагноз
Якщо ANC < 1000 к/мкл:	
Призначте розгорнутий аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули через 3–4 тижні. Відмініть ліки, що можуть бути асоційовані з нейтропенією.	Транзиторна мієлосупресія (напр. вірусна) Медикаментозна нейтропенія
У разі утримання нейтропенії через 3-4 тижні:	
1) призначте серологічні та культуральні дослідження (враховуючи клініку) з метою виключення інфекційної природи нейтропенії; 2) оцініть активність системи комплементу; 3) визначте рівень антинейтрофільних антитіл; 4) визначте рівень сироваткових імуноглобулінів M, G, A; 5) оцініть субпопуляції лімфоцитів; 6) виконайте пряму пробу Кумбса за умови супутньої гемолітичної анемії; 7) антинуклеарні антитіла	Гостра або хронічна інфекція вірусної (напр. EBV, CMV, РСВ, парвовірус), бактеріальної, мікобактеріальної, рикетсіозної етіології Використання штучних мембран під час діалізу або ЕКМО Аутоїмунна або аллоїмунна нейтропенія Імунодефіцитні стани Синдром Еванса Системний червоний вовчак

Тактика ведення	Імовірний діагноз
Якщо ANC <500 кл/мкл:	
1) повторіть підрахунок лейкоцитарної формули ще 2 рази з інтервалом у 2–3 дні; 2) у разі утримання нейтропенії у 3-х тестах: • виконайте КМП з морфологічним та цитогенетичним дослідженням пунктату; • виконайте серію ЗАК (3 рази/тижд протягом 6-ти тижнів); • оцініть екзокринну функцію підшлункової залози; • проведіть рентгенографію скелету	Важка вроджена нейтропенія Костмана Циклічна нейтропенія Синдром Швахмана—Даймонда Синдром Швахмана—Даймонда, анемія Фанконі, хрящово-волосяна гіпоплазія
Якщо ALC <500 кл/мкл:	
1) призначте повторно ЗАК через 3–4 тижні 2) у разі збереження ALC <500 кл/мкл у 3-х тестах призначте: • тест на ВІЛ; • визначте рівень сироваткових імуноглобулінів М, G, А; • оцініть субпопуляції лімфоцитів	ВІЛ/СНІД Вроджені або набуті імунодефіцитні стани
У разі панцитопенії:	
1) виконайте КМП з морфологічним, цитохімічним, молекулярно-генетичним та цитогенетичним дослідженням пунктату; 2) визначте рівень вітаміну В12 та фолієвої кислоти	Гемобластози Дефіцитні стани
! У разі персистуючої нейтропенії важкого ступеня, що не вимагає негайного виключення гемобластозу, призначте молекулярно-генетичне дослідження зразка крові на маркери важких вроджених нейтропеній (ELANE, HAX1, GF11, WASP, TCIRG1)	

Диференційна діагностика нейтропеній

Нейтропенії, пов'язані з інфекціями

Порушення продукування і вивільнення нейтрофілів з КМ несуть набагато вищий ризик бактеріальних і грибкових інфекцій, ніж периферична нейтропенія, пов'язана з нормальною морфологією КМ. Ризик зараження при розладах продукції і вивільнення нейтрофілів значно зростає при рівні нейтрофілів 500–200/мкл і є дуже важким при рівні менше 200/мкл.

Найбільш частими ділянками інфекції є шкіра, слизова оболонка порожнини рота і легені. Розлади у порожнині рота майже завжди наявні у пацієнтів 2-річного віку з глибокою нейтропенією, пов'язаною з утворенням мієлоїдних клітин, і характеризуються ерозивним, геморагічним і болючим гінгівітом, асоційованим з оральними виразками язика, слизової оболонки щік. Можуть виникати дифузні шлунково-кишкові ураження, що призводить до болю в животі та діареї. Ці ураження можуть також бути пов'язані із розмноженням бактерій у кишечнику. Бактеріальні інфекції зазвичай включають *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, стрептококи, ентерококи, *Pseudomonas aeruginosa* та інші грамнегативні бацили. Грибкові інфекції зазвичай спричинені родом *Candida* або *Aspergillus*. Симптоми інфекцій можуть бути атиповими у пацієнтів з нейтропенією, тому що місцева запальна реакція організму знижена. Гній і флуктуація можуть бути відсутні.

Наявність важкої нейтропенії підкреслює критичну роль нейтрофіла з його широким спектром захисних механізмів, які дозволяють йому утримувати і вбивати мікроорганізми. Зокрема, нейтрофіл вивільняє деякі антибактеріальні пептиди, які модулюють хемотаксис моноцитів і можуть самі по собі вбивати бактерії і гриби. Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатоксидаза нейтрофілів також служить для знищення бактерій та індукує утворення позаклітинних пасток нейтрофілів, які можуть поширювати бактерії після припинення функціонування інтактних нейтрофілів. Не дивно, що відсутність циркулюючих нейтрофілів викликає глибокий стан імунодефіциту.

Гуморальна імунна нейтропенія

Нейтрофільні антигени, до яких направлені гуморальні антитіла, цілеспрямовано зустрічаються, спричинюючи нейтропенію. До таких відносяться неонатальна аллоімунна нейтропенія, гостре пошкодження легень, спричинене трансфузією, травма, рефрактерність до переливань гранулоцитів, фебрильні реакції на трансфузії, імунна нейтропенія після трансплантації КМ, аутоімунна нейтропенія та індукована лікарськими препаратами нейтропенія (табл. 2). Визначення нейтро-

фільних антитіл є більш корисним у педіатричній віковій групі з точки зору надання допомоги в діагностиці та лікуванні. Навпаки, оцінка системного імунного захворювання не потребує визначення антинейтрофільних антитіл. Тести на антинейтрофільні антитіла — паралельно серології еритроцитів, за виключенням того, що гранулоцити у більшості випадків повинні бути свіжими. Найбільш широко розповсюджені аналізи для виявлення нейтрофільних специфічних антитіл включають: тест аглютинації гранулоцитів (GAT) і тест на гранулоцитарну імуофлуоресценцію (GIFT). Комбінація GAT і GIFT є найкращим методом виявлення гранулоцитарних антитіл. Для забезпечення достовірних результатів свіжі нейтрофіли повинні бути ізольовані з панелі здорових донорів з відомими фенотипами, які охоплюють весь або більшість усіх імовірних антигенів. Тестування нейтрофільних антитіл залежить, перш за все, від реактивності сироваток пацієнта проти панелі нейтрофілів. Як HLA-антитіла, так і високий рівень імунних комплексів, можуть призводити до додаткових хибнопозитивних результатів, як в GAT, так і в GIFT. I GAT, і GIFT повинні бути виконані для підтвердження наявності нейтрофільних специфічних антитіл. Нейтрофільні антитіла часто наявні при низькому титрі і/або зв'язуються з нейтрофільно-специфічними антигенами з низькою авідністю і можуть бути не виявлені, коли розглядаються лише один раз. Особливість нейтрофіл-специфічних антитіл може бути підтверджена Ag-антиген-специфічним аналізом, таким як m-антигенспецифічна іммобілізація (MAIGA). На відміну від GAT і GIFT, які використовують інтактні клітини для виявлення антитіл, аналіз MAIGA визначає тільки зв'язування з вибраними глікопротеїнами, які присутні на мембрані гранулоцита. Аналіз MAIGA рідко використовується в комерційних лабораторіях.

Гранулоцитарні антигени називаються HNA (людський нейтрофільний антиген), щоб вказати на їх експресію на нейтрофілах. Розташування глікопротеїну на антигенах кодується числом, наприклад, Fc рецептор 3b являє собою HNA-1. Різноманітні поліморфізми одного і того самого глікопротеїна позначаються в алфавітному порядку, послідовно до виявлення. Людські нейтрофільні алоантигени, їх частоти і клінічні ознаки описані в табл. 2. Частоти HNA-1 широко варіюють серед різних популяцій. Серед африканців, афроамериканців і європеїдного населення HNA-1b зустрічається частіше, ніж HNA-1a, тоді як у азіатів (китайців, японців та корейців) HNA-1b зустрічається рідше. Система HNA включає алоантигени, для яких основне клінічне значення засноване на спостереженні, що вони є тільки на нейтрофілах і не експресуються в інших тканинах. Тому високополіморфні HLA-антигени та ABO-антигени не є частиною системи HNA. На відміну від першого класу HLA-антигена, ABO-антигени не експресуються на нейтрофілах. У даний час в систему HNA входить 7 антигенів, призначених для 5 груп антигенів.

Клітинно-опосередкована нейтропенія

Хронічна ідіопатична нейтропенія у дорослих зазвичай доброякісна і неускладнена і характеризується відсутністю антинейтрофільних антитіл. Менш поширена форма зачіпає переважно жінок середнього віку. Вона характеризується легкою нейтропенією більше 3-х місяців з абсолютною кількістю нейтрофілів 1500/мкл для людей європеїдної раси. Також характерною є відсутність клінічних, серологічних або ультразвукових доказів будь-якого основного захворювання, пов'язаного з нейтропенією. Часто помірна анемія і/або тромбоцитопенія можуть супроводжувати нейтропенією. Клітинність КМ зазвичай нормальна, однак може бути помірна гіпоплазія мієлоїдного ростка зі зрушенням вліво. У КМ спостерігається підвищена частка Т-лімфоцитів, переважно в інтерстиціальному зразку, рідше — у нодулярному зразку. Наявність активованих неклональних Т-лімфоцитів, що виражають високі рівні HLA-DR, CD25, CD38, CD69 і Fas, спостерігалася як в крові, так і в КМ. Т-лімфоцити є джерелом IFN- і Fas-ліганд, які грають мієлосупресивну роль в експериментах з культурами *in vitro*. На відміну від цього, етіологія більш поширених форм хронічної ідіопатичної нейтропенії, як у педіатрії, так і у дорослих пацієнтів без Т-лімфоцитів, залишається невідомою.

Медикаментозна нейтропенія

Нейтропенія, викликана лікарськими засобами, є несприятливим явищем, що призводить до абсолютного числа нейтрофілів нижче 500/мкл. Це пов'язано з високим рівнем інфекційних ускладнень і має смертність 2,5–10%. Найбільша смертність спостерігається серед пацієнтів старшого віку і у тих, хто страждає на ниркову недостатність, бактеріємію або шок. Частота захворюваності зростає з віком, тому що тільки у 10% випадків відзначається у дітей і молодих людей,

а половина з цих епізодів спостерігається у осіб старше 60 років, що, ймовірно, відображає більш широке використання деяких ліків у літніх людей. Майже всі класи ліків були включені, але для більшості з них ризик є невеликим. Найбільш поширеними препаратами, пов'язаними з важкою нейтропенією, є антиуреїди препарати, тиклопідин, клозапін, сульфасалазин, триметоприм-сульфаметоксазол і діпірон. Моноклональні антитіла anti-CD20 (ритуксимаб) також викликають пізню нейтропенію. Якщо потенційна причина ідентифікується, індукована ліками нейтропенія іноді зворотня при вилученні підозрюваного препарату, що дозволяє діагностувати і лікувати.

Патогенез індукованої лікарським засобом нейтропенії неоднозначний і не повністю зрозумілий. У деяких випадках нейтропенія виникає після тривалого впливу препаратів, що призводить до зменшення продукування мієлоїдних клітин з гіпопластичного КМ. Інші випадки виникають після повторного, але переривчастого, прийому ліків. Це суттєво впливає на імунний механізм і, у деяких випадках, антинейтрофільні антитіла виникають як з аутоантитіл, так і з медикаментозно залежних антитіл.

Клозапін-індукована нейтропенія зустрічається у приблизно 1% пацієнтів, особливо в перші три місяці лікування. Виникнення нейтропенії, мабуть, пов'язане з різною гістосумісністю антигенів. Передбачається, що індукована клозапіном нейтропенія виникає через виснаження АТФ і зменшеного глутатіону, що робить нейтрофіл сприйнятливим до окисно-індукованого апоптозу.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

Перелік медикаментів, які можуть бути асоційовані з нейтропенією:

- анальгетики/НПЗП (ібупрофен, індометацин, амідопірин, фенілбутазон);
- антибіотики (хлорамфенікол, пеніциліни, сульфаніламід);
- антиконвульсанти (карбамазепін, фенітоїн);
- антиуреїди препарати;
- кардіоваскулярні препарати;
- гіпоглікемічні препарати;
- транквілізатори;
- інші (ранітидин, левомізол, циметидин).

«How to approach neutropenia» – Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

Порушення утворення, пов'язані з генетичною етіологією

Генотип є найбільш важливим фактором для відокремлення однієї форми вродженої нейтропенії від іншої, але зазвичай вона не доступна під час початкової оцінки. Фенотип являє собою стан, який може розвиватися повністю з віком. При первинній оцінці може не спостерігатися відповідності між клінічними проявами та включенням у процес деяких важливих органів. Наприклад, при синдромі Швахмана–Даймонда нейтропенія може бути початковим проявом, але у пацієнта можуть розвинути інші порушення, такі як цитопенія й апластична анемія, з часом. У табл. 3 наведені різні підгрупи з їх відомими генами. Табл. 4 вказує на нормальну функцію генів, виявлених при порушенні хронічної нейтропенії.

Циклічна нейтропенія

Циклічна нейтропенія є рідкісним, аутосомно-домінантним розладом, що виникає через мутації у гені, який кодує нейтрофільну еластазу (ELANE або ELA-2), що спостерігається у 80% уражених суб'єктів і зустрічається з частотою 0,6 на 1 млн осіб. Ці пацієнти зазвичай мають регулярні коливання кількості нейтрофілів периферичної крові з періодами важкої нейтропенії, які зберігаються протягом 4–6 днів і відбуваються кожний 21 день. У періоди глибокої нейтропенії пацієнти схильні до розвитку хворобливих виразок рота, лихоманки і бактеріальних інфекцій. Діти особливо схильні до ризику розвитку важких наслідків глибокої нейтропенії, у тому числі гангрени, бактеріємії і септичного шоку. Більшість мутацій у ELANE, виявлених при циклічній нейтропенії, зазвичай обмежуються екзонами 4 та 5, але можуть бути перекриті генні мутації у пацієнтів із вродженою нейтропенією. Вкрай важливо встановити діагноз циклічної нейтропенії за допомогою послідовних диференціальних підрахунків лейкоцитів не менше 3-х разів на тиждень протягом, як мінімум, 6-ти тижнів для спостереження щонаймен-

ше 2-х найнижчих показників нейтрофілів. Такий підхід допоможе диференціювати розлад від важкої вродженої нейтропенії, який іноді може мати одну і ту саму мутацію ELANE. Циклічна нейтропенія, на відміну від аутосомно-домінантної форми вродженої нейтропенії, пов'язаної з мутаціями ELANE, не пов'язана з підвищеним ризиком лейкемії або мієлодисплазії. Ця інформація, очевидно, важлива, щоб поділитись нею з пацієнтом і його сім'єю. У пацієнта з циклічною нейтропенією спостерігається зворотне збільшення кількості моноцитів під час абсолютного зниження нейтрофілів.

Важка вроджена нейтропенія та хвороба Костмана

Важка вроджена нейтропенія була спочатку описана Костманом як аутосомно-рецесивне порушення в ізолюваній популяції у Швеції. Інші форми важкої вродженої нейтропенії були ідентифіковані зі спорадичною появою або з аутосомно-рецесивним, або аутосомно-домінантним успадкуванням. Ми стверджуємо, що термін «важка вроджена нейтропенія» повинен відноситися до розладу в цілому, і що хвороба Костмана відноситься до аутосомно-рецесивного підтипу.

Важка вроджена нейтропенія характеризується абсолютним числом нейтрофілів нижче 200/мкл з рецидивними важкими інфекціями, які часто розвиваються в перші місяці життя. При дослідженні КМ характерна наявність мієлоїдного «арешту матурації» на стадії розвитку промієлоцитів і мієлоцитів. Очевидно, припинення дозрівання допомагає диференціювати важку вроджену нейтропенію від ідіопатичної та імунної нейтропенії. Багато пацієнтів, що залишилися без лікування, страждають на хронічний гінгівіт, оральні виразки, абсцеси шкіри, рецидивну пневмонію або септицемію.

Після виявлення мутацій у гені ELANE у пацієнтів з циклічною нейтропенією були виявлені мутації ELANE і у пацієнтів з важкою вродженою нейтропенією, і вони були успадковані аутосомно-домінантним чином. Було визнано, що понад 50 відсотків певних мутацій пов'язані з циклічною нейтропенією або важкою вродженою нейтропенією. Остання зустрічається у 2 мільйонів людей. Мутації ELANE виявляються у приблизно 40–60% пацієнтів з вродженою нейтропенією. Порівняно з іншими формами вродженої нейтропенії, нейтропенія внаслідок мутації ELANE пов'язана з найбільш серйозними інфекційними ускладненнями. Ці самі мутації можуть бути відповідальними за обидва типи важкої нейтропенії, циклічну та вроджену нейтропенію. Ці два підтипи розглядаються як частина продовження тієї самої хвороби. Мутації гена ELANE призводять до порушення нормального синтезу нейтральної еластази у мієлоїдних клітинах, що, в свою чергу, призводить до блокади визрівання нейтрофілів на стадії промієлоцита.

Було запропоновано класифікацію вроджених нейтропеній за основними генетичними дефектами: з порушенням рибосомної дисфункції (синдром Швахмана–Даймонда і вроджений дискератоз); метаболізму (ретікулярний дисгенез, синдром Барта, хвороба накопичення глікогену типу 1b та глюкозо-6-фосфатазна каталітична субодинаця 3 синдром); везикулярного транспорту (синдром Чедіака–Хігаши, Коєнівський синдром, синдром Грісчелі II типу, Германського–Пудлака синдром типу II, дефіцит p14); та розлади імунної функції (гіпоплазія волосся і хряща, гіпер-IgM-синдром, імунно-кісткова дисплазія Шимке, синдром WHIM, синдром Віскотта–Олдріча). Спектр вроджених нейтропеній та їх генетична діагностика описані в табл. 5.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

Синдром Швахмана–Даймонда

Пацієнти із синдромом Швахмана–Даймонда мають легку або середнього ступеня нейтропенію у поєднанні з екзокриною недостатністю підшлункової залози, низькорослістю, метафізичною дисплазією, ризиком мієлодисплазії та гострого мієлолейкозу. Дефект в процесингу РНК призводить до затримки розвитку нейтрофілів. G-CSF призначають, коли нейтропенія симптоматична; необхідна замісна терапія підшлункової залози.

Анемія Фанконі

Анемія Фанконі характеризується панцитопенією (при всіх клітинних лініях). Вона найчастіше зустрічається у другій половині першого десятиліття життя, тромбоцитопенія може передувати розвитку анемії та нейтропенії. Кістковий мозок виглядає гіпопластичним і нагадує апластичну анемію. Клінічно пацієнти мають низькорослість, диспластичні великі пальці, патологію серця, нирок або зору. Хворі мають майже 10% ризику розвитку мієлодиспластичного

Таблиця 5

Вроджені нейтропенії та їх генетична діагностика

Нозологія	Молекулярно-генетичний маркер
Розлади мієлопоєзу	
Циклічна нейтропенія	ELANE (19q13.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	ELANE (19q13.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	Gfi1 (1 p22)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	G-CSFR(1 p35.34.3)
Важка вроджена нейтропенія (Костмана)	HAX1 (1q21.3)
Рибосомальні або теломерні дисфункції	
Синдром Швахмана—Даймонда	SBDS (7q11.22)
Вроджений дискератоз	DKC1 (Xq28) TERC (3q26)
Вроджений дискератоз	TERT (5p33)
	TINF2 (14q11.2) NOP10 (15q14-q15)
Вроджений дискератоз	NHP2 (5q35.3) TCAB1 (17q13.1)
Метаболічні розлади	
Ретикулярний дисгенез	AK2 (1p31-p34)
Барт-синдром	TAZ1 (Xq28)
Глікогеноз тип 1 b	G6PT1 (11 q23)
Глюкозо-6-фосфатаза каталітична субодиниця 3	G6PC3 (1 7q21)
Синдром Пірсона	Делеція мітохондріальної ДНК
Розлади транспортування везикул	
Синдром Чедіака—Хігаші	LYST/CHS (1q42.1-q42.2)
Синдром Коена	COH1 (8q22-q23)
Синдром Гризеля II	RAB 27A (15q14.1)
Синдром Германського—Пудлака тип II	AP3B1 (5q14.1)
Дефіцит p14	MAPBPIP (1q21)
Імунні розлади	
Волосяно-клітинна гіпоплазія	RMRP (9p21-p12)
Гіпер-IgM синдром	CD40LG (Xq26)
Дисплазія Шмінке	SMARCAL1 (2q34-36)
WHIM синдром	CXCR4 (2q21)
Синдром Віскотта—Олдріча	WAS (Xp11,22-Xp11.3)

синдрому або гострого мієлоїдного лейкозу. Єдиним методом лікуванням анемії Фанконі є трансплантація стовбурових клітин.

Вроджений дискератоз (синдром Цинссера—Енгмана—Коула)

Ця патологія виникає внаслідок мутації у гені DKC1, який кодує дискерин, компонент теломеразного комплексу, який відповідає за елонгацію ДНК. Пацієнти мають патологічну пігментацію шкіри, лейкоплакію та дистрофічні нігті. Ураження шкіри та слизової оболонки з'являються у другому десятилітті життя, в ранньому дорослому віці розвиваються захворювання КМ. Можна виявити ізольовану нейтропенію, але частіше задіяні всі клітинні лінії. Гематопоетичні фактори росту, такі як G-CSF, можуть бути корисними при лікуванні нейтропенії. Аномалії Т-хелперів і дисгаммаглобулінемія можуть сприяти інфекції у деяких пацієнтів.

Синдроми, пов'язані з нейтропенією та імунодефіцитом

Різновид синдромів включає нейтропенію та аномалії у функції Т, В або природних клітин-кілерів. Комбінація нейтропенії та імунодефіциту робить пацієнтів більш чутливими до інфекційних ускладнень. Однією з умов є синдром гіпер-IgM, при якому концентрації IgG та IgA зменшуються, а IgM — підвищується. Походження нейтропенії невідоме, але може бути імунне походження, хоча антинейтрофільні антитіла негативні. Інші синдроми, пов'язані з нейтропенією та імунодефіцитом, наведені в табл. 6; пов'язані з ними дані особливо важливі для визначення цих рідкісних синдромів.

Лікувальні підходи

Дуже складне питання полягає в тому, як найкраще лікувати пацієнта, що має лихоманку та нейтропенію. Незважаючи на те, що існують детальні гайдлайни з нейтропенії, викликаной хіміотерапією, а також для пацієнтів з нейтропенією, яка не пов'язана з лікуванням, доступно порівняно мало даних. Лихоманка визначається як температура, яка перевищує 101°F (38,3°C), або температуру, принаймні 100,4°F (38°C), довше однієї години. Більшість авторів категоризують важкість нейтропенії на три групи (табл. 6). Тактика лікування та можлива госпіталізація залежать від імовірності бактеріальної інфекції, місця та важкості інфекції, важкості нейтропенії та вірогідності і термінів визначення нейтрофілів. Крім того, у тактиці ведення слід враховувати вік пацієнта, близькість спеціалізованої медичної допомоги та надійність опікунів. Табл. 6 являє собою відправну точку для розгляду «що робити» і ґрунтується на принципах, що застосовуються при догляді за хворими з нейтропенією внаслідок хіміотерапії, а також на проблемі дитячих гематологів та інфекціоністів.

Конкретні рекомендації щодо первинного призначення антибіотиків широкого спектра залежать від поширеності в кожній групі, лікарнях та їхніх моделей сприйнятливості. Приблизно дві третини ізольованих організмів є грампозитивними (табл. 7). Початкове лікування можна застосовувати з одного антибіотика широкого спектра, такого як цефтазидим або цефепім. Альтернативою є аміноглікозиди, котрі можна комбінувати з бета-лактамами, таким як цефалоспорины третьої чи четвертої генерації широкого спектра. Початкове призначення ванкоміцину суперечне, але доцільне, якщо підозрюється резистентність.

Особлива проблема для лікарів — коли припинити антибіотикотерапію у пацієнтів з нейтропенією. Якщо аналіз культури крові негативний, і дитина стає афебрильною, антибіотики можна відмінити, навіть якщо нейтропенія зберігається. Як правило,

Таблиця 6

Лихоманка і нейтропенія

ANC1	Етіологія лихоманки	Ведення	Амбулаторія / Стаціонар
1,000 до 1,500/мкл (1,0 до 1,5x10 ⁹ /л) Легка	Вірусна (часто) Бактеріальні: інфекція верхніх дихальних шляхів (синусит, гнійний риніт), середній отит, локальні інфекції шкіри	Підтримуюча терапія Показані пероральні антибіотики	Амбулаторно
	Бактеріальна пневмонія, системні симптоми, інфекції сечовидільних шляхів, лімфаденіт	Посів крові Оцінка антибіотиків Спостереження за прогресуванням	Амбулаторно, крім прогресуючих випадків
500 до 1,000/мкл (0,5 до 1,0x10 ⁹ /л) Середня	Вірусна Бактеріальні: інфекція верхніх дихальних шляхів (синусит, гнійний риніт), середній отит, локальні інфекції шкіри	Підтримуюча терапія Посів крові Призначають пероральні або в/в антибіотики	Амбулаторно / стаціонар ²
	Бактеріальна пневмонія, системні симптоми, інфекції сечовидільних шляхів, лімфаденіт бактеріальна	Посів крові Оцінка сепсису Парентеральний антибіотик широкого спектра	Стаціонар
<500/мкл (0,5x10 ⁹ /л) Важка	Бактеріальна	Посів крові Оцінка сепсису Парентеральний антибіотик широкого спектра	Стаціонар

Примітки. 1. ANC — абсолютна кількість нейтрофілів. 2. Надання амбулаторних або стаціонарних послуг може бути прийнятним для дітей з помірною нейтропенією та локальною інфекцією залежно від основного захворювання пацієнта та очікуваного часу для відновлення ANC. Діти, які мають вроджену/хронічну нейтропенію, повинні бути госпіталізовані, оскільки відновлення ANC менш імовірно без лікування цитокінами. На відміну від цього, нейтропенія, обумовлена пригніченням вірусу, ефектом антитіл або деякими індукціями ліків, може сприяти кращій реакції на локалізовані бактеріальні інфекції та лікується амбулаторно.

Бактеріальні причини фебрильних епізодів у пацієнтів із нейтропенією

Аеробні бактерії (90%)
<ul style="list-style-type: none"> • Грампозитивні коки (45%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Staphylococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> – коагулаза-позитивний (<i>S. aureus</i>) ◦ коагулаза-негативний (<i>S. epidermidis</i> та ін.) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Streptococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> – <i>S. pneumoniae</i> – <i>S. pyrogenes</i> – <i>viridans</i> група ◦ <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> • Грампозитивні бацили (рідко) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Corynebacterium sp</i> • Грамнегативні бацили (45%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Escherichia coli</i> ◦ <i>Klebsiella sp</i> ◦ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Анаеробні бактерії (від 4% до 5%), часто полімікробні
<ul style="list-style-type: none"> • Грампозитивні коки (нормальна флора ротової порожнини) <ul style="list-style-type: none"> – <i>Peptococci</i> – <i>Peptostreptococci</i> • Грамнегативні бацили <ul style="list-style-type: none"> – <i>Bacteroides fragilis</i> – <i>Fusobacterium sp</i>

антибіотикотерапію продовжують, якщо культуральний аналіз крові негативний, а дитина продовжує лихоманити з нейтропенією. Лихоманка, як правило, швидко минає при антибіотикотерапії на тлі згасання нейтропенії. Якщо культуральний аналіз крові є позитивним, і дитина не має лихоманки та нейтропенії, призначають антибіотики *per os* амбулаторно. Якщо культуральний аналіз крові позитивний, немає лихоманки, але є стійка нейтропенія, курс антибіотиків зазвичай продовжують у стаціонарі зі спостереженням протягом 24–48 годин до виписки. Тривала нейтропенія з інфікуванням вимагають додаткової оцінки, описаної в цій статті, і застосування G-CSF, госпіталізації, огляду педіатром, дитячим гематологом та інфекціоністом, що необхідні для пацієнтів з важкою нейтропенією (зокрема, кількість нейтрофілів менше 500/мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$)), середньою нейтропенією, з гострою інфекцією або з клінічними ознаками.

Немовлята з імунною нейтропенією лікуються амбулаторно, оскільки можливе швидкоплинне відновлення нейтрофілів. Гематолог з'ясовує причину нейтропенії, інфекціоніст допомагає визначити тип і чутливість бактеріальної інфекції. Якщо пацієнт у стаціонарі, отримують культуру крові (аеробну та анаеробну), а також аналіз сечі і культуру (без катетера), розпочинаючи антибіотикотерапію, за можливості внутрішньовенно. Пацієнт повинен бути доставлений каретою швидкої допомоги для госпіталізації, оскільки після введення першої дози антибіотиків може виникнути септичний шок.

Після прибуття до відділення невідкладної допомоги необхідно забезпечити венозний доступ, контроль за життєво важливими показниками із сатурацією кисню, зробити розгорнутий аналіз крові з диференційним та кількісним підрахунком тромбоцитів, а також метаболічний профіль. Не слід вимірювати температуру, вводити лікарські засоби *per rectum*, існує ризик розвитку періанальної або періректальної інфекції. Однак важливим є ретельне обстеження ротової порожнини, слизової оболонки порожнини рота, легенів, живота та промежини / періанальної ділянки. Рентген може бути обґрунтованим, якщо є респіраторні ознаки або симптоми, але візуалізація обмежена, оскільки з важкою нейтропенією немає видимих інфільтратів.

Батьки дітей з нейтропенією повинні звернутися до лікаря після виникнення будь-якої лихоманки, щоб забезпечити швидку відповідну медичну допомогу. Батьки повинні знати, що потрібно для оцінки (включаючи анамнез та фізикальне обстеження, показники крові, ANC, культуральне дослідження крові) та початкове лікування (звичайна рекомендація щодо антибіотиків та ведення пацієнтів), оскільки вони можуть бути далеко від медичного центру, особливо подорожуючи.

Може знадобитися форма дозволу для зберігання ін'єкційних препаратів, таких як G-CSF, шприців та підшкірних голок, на літаках. Батьки повинні мати актуальну виписку про стан

дитини та лабораторні показники, а також контактні номери медичних закладів та лікарів.

Важливо підтримувати гігієну ротової порожнини, профілактично відвідувати стоматолога, особливо для пацієнтів з хронічною нейтропенією, щоб уникнути хронічної інфекції ясен або зубів. Відповідний догляд за шкірою та швидка антисептика поверхневих порізів, синців та саден допомагають запобігти локальній інфекції. Імунізації повинна проводитися відповідно до планового графіка вакцинацій, якщо нейтропенія дитини не пов'язана із синдромом імунодефіциту. Дітям, у яких порушення функції Т- або В-лімфоцитів, не слід використовувати живі або аттенуовані живі вакцини.

Догляд за дітьми та відвідування школи є доцільним для більшості дітей з легкою та середньою нейтропенією, хоча контакту з очевидно хворими дітьми слід уникати. Діти, які страждають на важку нейтропенію або мають серйозні інфекції з нейтропенією, потребують більшої ізоляції, щоб уникнути контакту з інфекційними агентами. Потрібне генетичне консультування для членів сім'ї, які успадкували нейтропенію, брати і сестри повинні пройти тестування на розлади.

Сім'ї пацієнтів, які мають нейтропенію, можуть зазнати значного стресу через відчуття відповідальності за захворювання, якщо воно успадковане, або виявлене інфекційне ускладнення, також через догляд за дитиною, яка має хронічну хворобу; ведення кількома лікарями; візити до лікарень. Більшість дитячих гематологічних та онкологічних відділень мають соціальних працівників, батьківських адвокатів та медсестер, що можуть надавати підтримку, якої потребують пацієнти та їхні батьки.

Висновки

Нейтропенія, що не пов'язана з токсичністю хіміотерапії, виникає за ряду клінічних умов. Найбільш поширеними нейтропеніями є набуті, включаючи вірусну інфекцію, індуковану лікарськими препаратами, та імунні. Спадкові нейтропенії рідкісні і часто мають більш важкий перебіг. Ці патології включають домінуючі або спорадичні типи важкої вродженої нейтропенії (часто з мутаціями в гені ELA2), рецесивного типу або синдрому Костмана та синдроми захворювань кісткового мозку, такі як анемія Фанконі. Циклічна нейтропенія може бути важкою на нижній точці циклу. Особливе занепокоєння викликає поява лихоманки у зв'язку з нейтропенією. Ця комбінація потребує надання невідкладної медичної допомоги з належним обстеженням та оперативним призначенням антибіотиків. Фактичний ризик серйозного інфікування та ймовірність відновлення залежать не тільки від рівня ANC, але і від тривалості нейтропенії. Якщо очікується несприятливий прогноз, як за важких вроджених типів, слід використовувати G-CSF.

Перелік використаної літератури

«How to approach neutropenia» – Clinical practice guideline, American Society of Hematology (2012)

1. Grann VR, Ziv E, Joseph CK et al. (2008). Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol.* 143(2): 288–293.
2. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. (2003). Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 72(2): 82–93.
3. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. (2011). Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 6: 26.
4. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S et al. (2011). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* 57: 10–17.
5. Newburger PE, Boxer LA. Leukopenia (2011). In: RM Kliegman, BF Stanton, IW St Gene III, NF Schor, RE Behrman (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 746–751.
6. Borregaard N, Boxer LA. Disorders of neutrophil function (2010). In: K Kauskhansky, MA Lichtman, E Beutler, TJ Kipps, U Seligshon, JT Prchal (Eds.) *Williams Hematology*. 8th Ed. New York, NY: McGraw-Hill: 951–986.
7. Menegazzi R, Declève E, Dri P. (2012). Killing by neutrophil extracellular traps: fact or folklore? *Blood.* 119(5): 1214–1216.
8. Dinayer MC, Newburger PE. (2009). The phagocyte system and disorder of granulopoiesis and granulocyte function. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (Eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 1016–1019.
9. Bux J. (2008). Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang.* 94(4): 277–285.
10. Clay ME, Schuller RM, Bachowski GJ. (2010). Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology.* 26(1): 11–21.

11. Papadaki HA, Pontikoglou C. (2008). Pathophysiologic mechanisms, clinical features and treatment of idiopathic neutropenia. *Expert Rev Hematol.*1(2): 217—229.
12. Mohan SR, Maciejewski JP. (2009). Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr Opin Hematol.*16(1): 27—34.
13. Andre's E, Maloisel F. (2008). Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.*15(1): 15—21.
14. Andre's E, Zimmer J, Mecili M et al. (2011). Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol.*4(2): 143—151.
15. Tesfa D, Palmblad J. (2011). Late-onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol.*4(6): 619—625.
16. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ et al. (2000). Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol.*58(1): 207—216.
17. Horwitz M, Benson KF, Person RE et al. (1999). Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet.*23(4): 433—436.
18. Dale DC, Welte K. (2011). Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res.*157: 97—108.
19. Kostmann R. (1956). Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl.* 45(105): 1—78.
20. Dale DC, Person RE, Bolyard AA et al. (2000). Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood.* 96(7): 2317—2322.
21. Boxer LA, Stein S, Buckley D et al. (2006). Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr.*148(5): 633—636.
22. Klein C. (2011). Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol.*29: 399—413.
23. Newburger PE, Pindyck TN, Zhu Z et al. (2010). Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared ELANE mutation and paternal haplotype: evidence for phenotype determination by modifying genes. *Pediatr Blood Cancer.*55(2): 314—317.
24. Kollner I, Sodeik B, Schreek S et al. (2006). Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood.*108(2): 493—500.
25. Grenda DS, Murakami M, Ghatak J et al. (2007). Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood.*110(13): 4179—4187.
26. Person RE, Li FQ, Duan Z et al. (2003). Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet.*34(3): 308—312.
27. Ward AC, van Aesch YM, Gits J et al. (1999). Novel point mutation in the extracellular domain of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor in a case of severe congenital neutropenia hyporesponsive to G-CSF treatment. *J Exp Med.* 190(4): 497—507.
28. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. (2007). HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.*39(1): 86—92.
29. Boxer LA, Newburger PE. (2007). A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer.*49(5): 609—614.
30. Shimamura A. (2006). Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol.*43(3): 178—188.
31. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ et al. (1998). X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet.*19(1): 32—38.
32. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C et al. (2009). Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet.*41(1): 106—111.
33. Pannicke U, Honig M, Hess I et al. (2009). Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet.*41(1): 101—105.
34. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM et al. (2004). X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A.*126A(4): 349—354.
35. Barbosa MD, Barrat FJ, Tchernev VT et al. (1997). Identification of mutations in two major mRNA isoforms of the Chediak-Higashi syndrome gene in human and mouse. *Hum Mol Genet.*6(7): 1091—1098.
36. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE et al. (2004). Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.*75(1): 122—127.
37. Me'nasche G, Pastural E, Feldmann J et al. (2000). Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet.*25(2): 173—176.
38. Jung J, Bohn G, Allroth A et al. (2006). Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky—Pudlak syndrome, type 2. *Blood.*108(1): 362—369.
39. Bohn G, Allroth A, Brandes G et al. (2007). A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.*13(1): 38—45.
40. Hermans P, Tran A, Munivez E et al. (2006). RMRP mutations in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A.*140(19): 2121—2130.
41. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. (2002). Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol.*39(2): 107—112.

42. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC et al. (2008). Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.*140(2): 210—213.
43. Beekman R, Valkhof MG, Sanders MA et al. (2012). Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood.*119: 5071—5077.

«Neutropenia in pediatric practice», American Academy of Pediatrics (March 2013)

1. Atallah E, Schiffer CA. (2006). Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hema-tol.*13: 45—49
2. Baehner RL. (2007). Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Up-ToDate.* Available at: www.uptodate.com
3. Bertuch AA, Strother D. (2007). Fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. *UpToDate.* Available at: www.uptodate.com
4. Bertuch AA, Strother D. (2007). Management of fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. *UpToDate.* Available at: www.uptodate.com
5. Beutler E, West C. (2005). Hematologic differences between African-American and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular vol-ume. *Blood.*106: 740—745.
6. Boxer LA. (2003). Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev.* 24: 52—62. Boxer LA, Stein S, Buckley D, Bolyard AA, Dale DC. (2006). Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr.*148: 633—636.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. (1997). 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.*25: 551—573.
8. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. (2007). HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.*39: 86—92.
9. Lehrnbecher T, Welte K. (2002). Haematopoietic growth factors in chil-dren with neutropenia. *Br J Haematol.*116: 28—56.
10. Palmblad JEW, von dem Borne AEG Jr. (2002). Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol.* 39: 113—120.
11. Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. (2007). Severe congen-ital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.*14: 22—28.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

NOVEMBER, 14–15, 2020
UKRAINE, KYIV, VELYKA ZHYTOMYRSKA STREET, 33,
CHAMBER PLAZA

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM