

УДК 616.155.394.5-07-085

**ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ НЕЙТРОПЕНИИ.
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.***ПРИЛУЦКИЙ А. С., ГОМОЗОВА Е. А.*

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького

Введение. Циклическая нейтропения- редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся регулярными, постоянными колебаниями числа сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови от нормального до полного исчезновения. Длительность нейтропенического цикла неодинакова у разных больных и варьирует от 15-30 дней до 2-3 месяцев[1]. В среднем он составляет 19-21 день[2]. Частота регистрируемости заболевания в популяции составляет 0,5-1 случай на 1 млн. населения[2]. Чаще заболевание диагностируется в детстве, однако описаны случаи манифестации в зрелом возрасте и у пожилых людей [3,4,5]. Имеется ряд публикаций, посвященных циклической нейтропении, однако в связи с определенной вариабельностью клинико-лабораторных данных течения данного заболевания и недостаточной осведомленностью врачей о наиболее типичных чертах болезни мы приводим собственное наблюдение в сравнении с характеристиками заболевания по данным литературы.

Цель исследования. Описание случая заболевания в сравнении с данными литературы, для ознакомления врачей с достаточно редкой патологией, в диагностике которой существуют трудности, связанные с циклическими колебаниями нейтрофилов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: пациентка П. женского пола, в возрасте 17 лет. Срок наблюдения за больным в виде врачебных осмотров с исследованием клинических анализов крови 1 раз в 6 месяцев, а также нерегулярных исследований иммунологического статуса составил 13 лет. Иммунологическое обследование осуществлялось с помощью комплекса методов. Показатели экспрессии мононуклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD20 устанавливали с помощью соответствующих моноклональных антител фирмы «Ortho» в реакции прямой иммунофлюоресценции. Содержание IgG, A, M в сыворотках крови исследовалось методом радиальной иммунодиффузии с использованием соответствующих антисывороток производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. Уровень общего IgE (чувствительность 2 нг/мл) определяли с помощью тест-системы ООО Укрмедсервис (г.Донецк).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больная П. 17 лет родилась от первых родов, срочных, осложненных несвоевременным излитием околоплодных вод, с обвитием пуповины вокруг шеи и туловища с массой 3150г. Родители здоровы. До 6 месяцев находилась на грудном вскармливании. На первом году жизни часто болела респираторными заболеваниями (до 10-12 раз в год). В год перенесла сальмонеллез. Впервые, со слов матери афтозный стоматит возник в 3,5 года. В этот период в анализах крови на протяжении трех недель отмечался стойкий лимфоцитоз, выраженная нейтропения. До 4,5 лет привита согласно графика прививок. В 4,5 года повторный афтозный стоматит, который сопровождался поднятием температуры до 40 градусов, выраженной лимфоаденопатией. По месту жительства назначили гентамицин. В крови выявлена выраженная анемия, нейтропения, ускоренное СОЭ. Эффекта от лечения не было. Была направлена для обследования в гематологическое отделение ОЦКБ г. Донецка – диагноз: нейтропения неуточненной этиологии. В миелограмме от 01.1997-нарушение созревания клеток гранулоцитарного ряда (излишек молодых форм, дефицит зрелых).

После обследования была рекомендована антибактериальная терапия с исключением миелотоксических препаратов, симптоматическая терапия, наблюдение у гематолога 1 раз в 6 месяцев, контроль иммунограммы. В большинстве общих анализов крови, как и при контроле иммунограммы отмечалась нейтропения, как абсолютных, так и относительных количеств гранулоцитов. При этом периодически регистрировались нормальные показатели количества нейтрофилов. В последующем афтозный стоматит рецидивировал 1 раз в 2-3 недели, длительностью около 7-10 дней (четкую длительность цикла не фиксировала). С 8 лет присоединился рецидивирующий фурункулез, с одновременным возникновением афтозного стоматита каждые 2-3 недели. В 8 лет перенесла стрептодермию, в 11- вульвовагинит. С 11 лет фурункулез усилился и сопровождался лимфоаденопатией. До 13 лет частые гнойные ангины (до 5-6 раз в год), которые лечила ампиоксом. Менструация началась с 14 лет. Регулярность цикла была не установлена до 17 лет. С 14 лет отмечает снижение количе-

ства респираторних захворювань. Також с 15 лет уменьшилась частота возникновения стоматита до 1 раза в месяц, с прежней длительностью. С 14.06.2007 по 21.06.2007. находилась на обследовании в Киевском городском детском центре иммунологии с целью уточнения диагноза. В период обследования был зафиксирован рецидивирующий фурункулез с афтозным стоматитом в стадии обострения, на фоне которого зарегистрировано достаточно выраженное снижение абсолютного количества нейтрофилов (с 1862 кл/мкл до 504кл/мкл), выраженный лимфоцитоз. При этом количество лейкоцитов было достаточно стабильным(4,9-4,2 10⁹/л). При опреде-

лении субпопуляции лимфоцитов, отклонений не выявлено за исключением NK- клеток, которые были повышены вдвое(табл.1) При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости печень, селезенка, желчный пузырь, поджелудочная железа в пределах нормы. После обследования дано заключение: нейтропения неуточненного генеза, с большей вероятностью циклическая нейтропения. Было рекомендовано 2 раза в неделю в течении 6 недель сдавать общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, в котором были выявлены циклические снижения количества нейтрофилов с колебаниями уровня лейкоцитов (рис.1)

Таблица № 1

Абсолютные и относительные показатели иммунограммы пациентки П. 18 лет за 19.06.07[11]

Данные обследований		Показатели иммунограммы									
		лейкоциты	нейтрофилы	лимфоциты	Экспрессия рецепторов CD						
					CD3 ⁺	CD 56 ⁺	CD 3 ⁺ / CD 4 ⁺	CD3 ⁺ /CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD3-CD16/56	CD8 ⁺
%	Больная П.	-	14.4	79,4	69,9	3,9	40,58	29,12	15,3	14,44	85,71
	норма	6-9	35- 60	35-45	56-93	0-7	29-76	5-49	1-37	2-26	<40
клеток/ мкл	Больная П.	1750	251	1390	972	38	564	405	214	201	172
	норма	4400-7500	2000-5500	1000-5300	537-2939	210-640	321-2124	46-1346	14-816	13-441	92-1436

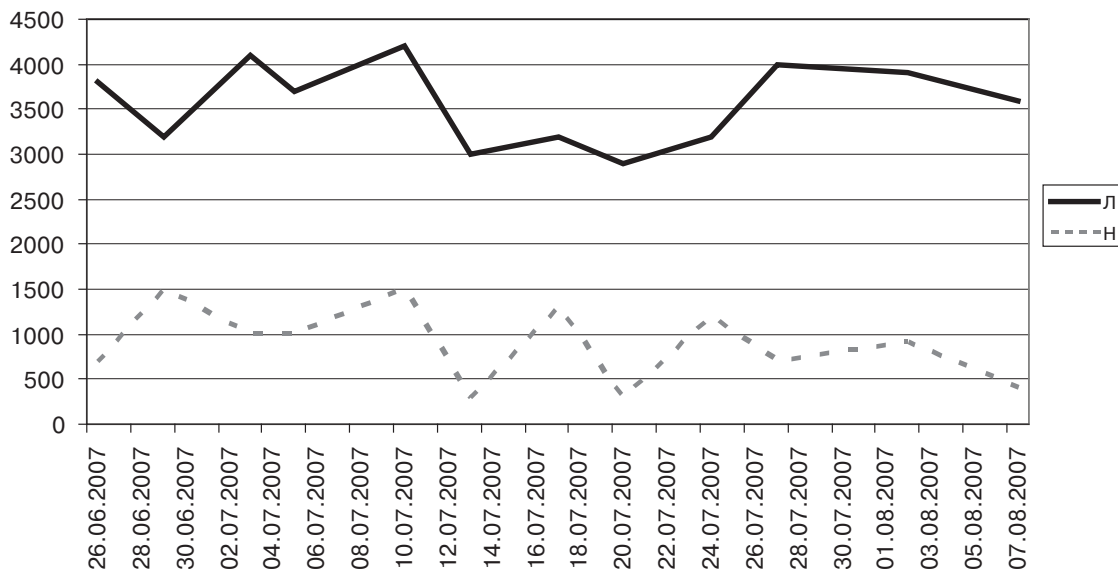


Рис1. Исследование динамики абсолютного количества лейкоцитов с подсчетом относительного количества нейтрофилов за 6 недель.

В последующем каждые 6 месяцев сдавала общий анализ крови, принимала протектазид по схеме, местно банеоцин. При возникновении афтозного стоматита получала кварц. В

анализах крови с 2008года по 2010г. выявлялась лейкопения, нейтропения, с резким снижением сегментоядерных нейтрофилов, с лимфоцитозом в период обострений.

21.01.10 пациентка обследована на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ДонНМУ им. М. Горького. Обобщенные данные опроса изложены выше. Из анамнеза удалось выяснить, что мать до и во время беременности работала в химической лаборатории (литье чугуна, цветные металлы). Наследственность по данному заболеванию неотягощена. При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски и влажности. Тургор кожи не изменен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Ротовая полость чистая. Перкуторно над легкими легочной звук. Дыхание в легких везикулярное. Хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы. Деятельность сердца ритмичная. Тоны достаточной громкости. Акцентов и шумов нет. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отрезки кишечника обычных пальпаторных свойств. Суставы не изменены, безболезненны. Стул и диурез в нор-

ме. Периодически отмечает возникновение субфебрилитета, который в течении суток проходит самостоятельно. В лабораторных показателях: Эр – 4,4 Т/л, ЦП – 0,85, Нв – 122 г/л, Тр – 162,0 Г/л, Л – 4,1г/л, п/я-2%, с/я- 32%,л-52,э-4,м-7,б-0,СОЕ-27мм/ч, Ig G-16,23, ИЛ 8 бета в сыворотке -18,4.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Особенности клинической картины и данные обследования позволяют подтвердить у пациентки диагноз циклической нейтропении. Об этом свидетельствует низкие показатели сегментоядерных нейтрофилов на всем протяжении наблюдения за больной, регулярность возникновения стоматитов и фурункулезов, на фоне значительно выраженной нейтропении, с длительностью обострений в среднем до 7-10 дней, что по данным литературы и входит в классическую картину кризов[2] (табл2).

Таблица 2

Характеристика клинических проявлений и анамнез пациентки П. 17 лет

Показатели	Пациентка П.	Пациенты с циклической нейтропенией
Установление диагноза	4 года	У большинства в течении первых трех лет [1,2,7, 10]
Генеалогический анамнез	Отсутствовал	23,2% семейные случаи с доминантным типом наследования [2]
Возникновение нейтропении	Через 18- 25 дней, сохраняясь 3-5 дней	Через 18-24 дня, сохраняясь 3-10 дней, иногда укорачивается до 14 или удлиняется даже до 40 дней[2]
Наличие рецидивирующих стоматитов и фурункулезов	Имеется	характерный признак
Уровень сегментоядерных нейтрофилов в крови ниже 2/10 ⁹ Л, а в период криза снижается до нуля	нет	У 15 % больных[2]
Циклическость в изменении моноцитов	Имелась, но редко	У 71% пациентов[2]
Вовлечение в процесс тромбоцитов	Имелась, но редко	Вовлекаются в циклический процесс. [12]
Течение заболевания	Не агрессивность	Не агрессивность течения.
Количество Т-4 лимфоцитов	норма	снижены[5, 7]
Количество Т-8 клеток	повышено	повышено[5, 7]

Течение заболевания у больной носит не агрессивный характер, что также типично для данного заболевания. При иммунологическом обследовании следует отметить увеличение количества Т-супрессоров-цитотоксических клеток вдвое, что также является характерным признаком циклической нейтропении [5,7]. При этом количество Т4+- лимфоцитов оставалось в пределах нормы. Вместе с тем в научной литературе чаще говорится о снижении относительного и абсолютного числа Т4+лимфоцитов[5,7]. В этих случаях могут рассматриваться иммунные механизмы генеза циклической нейтропении: угнетение синтеза КСФ под влиянием Т-лимфоцитов-супрессоров, непосредственное

ингибирование гранулоцитарных предшественников Т-супрессорами-цитотоксическими лимфоцитами, отсутствие стимулирующего эффекта в отношении гранулоцитопоэза в условиях дефицита Т-хелперов-индукторов[4]. В одном из анализов периферической крови от 13.07.07 было зафиксировано увеличение тромбоцитов крови до 420 на 109/л, при выраженном относительном снижении нейтрофилов до 4 % и лейкоцитов до 3 на 109/л., что также встречается в описании данного заболевания в отдельных статьях зарубежных авторов[5]. Не установленный менструальный цикл у данной пациентки до 17 лет скорее всего не имеет отношения к нейтропении, а свидетельствует о гормональном дисбалан-

се в організмі і потребує в додатковому аналізі і обстеженні. Отягощений генеалогічний анамнез у наблюдаємої пацієнтки відсутній. При цьому за даними літератури в 23.2 % описуються випадки з домінуючим типом успадкування захворювання[5]. Діагноз був встановлений в 4,5 роки, що свідчить про досить пізній діагностиці захворювання, однак хвороблива з 6 місяців перебувала на обстеженні і спостереженні.

1) Таким чином у хворої П. присутні типові риси циклічної нейтропенії. Цьому відповідають періоди її виникнення, низькі циклічні зміни показувальників нейтрофілів на всьому протязі спостережень за хворою, особливо в часі циклів обострення (до 500кл/мкл), регулярність виникнення стоматитів і фурункулів, і на фоні їх неагресивність перебігу захворювання.

2) Відносно пізній діагностований хворобу, ймовірно всім пов'язано з труднощами діагностики, які пов'язані з вищезгаданими циклічними коливаннями нейтрофілів, поганою диференціальною діагностикою ОРВИ, які можуть маскувати цю патологію, відсутність уважності і ретельності при огляді порожнини рота дитини в грудному віці. Лікар повинен завжди пам'ятати про необхідність дослідження периферическої крові при наявності необ'яснених температурних реакцій, поєднуються зі стоматитом і ураженням шкіри для виключення даної патології, в тому числі і в момент виражених клінічних проявів хвороби. При цьому слід пам'ятати, що діагноз може бути встановлений тільки в тому випадку, якщо загальний аналіз крові досліджується кожні 2-3 дні на протязі 6-8 тижнів.

3) Слід відзначити, що хворим з циклічною нейтропенією необхідно постійне диспансерне спостереження лікаря клінічного імунолога, щотижневий контроль за периферическою кров'ю, для в'яснення тривалості нейтропенического циклу і призначення профілактичної терапії, так як неоптимальність терапії веде до формування ускладнень, прогресуванню захворювання і навіть летальному результату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии/ Воробьев А.И.- М.:1985.-100-101,415с.(т.1)
2. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нейтрофилов/ Алексеев Н.А.- Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2003.- 189с.
3. Glauser M. Management of Infections in Immunocompromised Patients/ Glauser MP

and Pizzo PA.-W.B.Saunders Comp Ltd,2000.-473p.

4. Brit. J.Haemat/Smith J.G., Scenan A.R., Smith M.A. et al.,1999.-481-489p.
5. Amer.J. Haemat /Teffer A., Solberg L.A., Rettit R.M., Willis L.G.,1997.--181-185p.(vol. 6)
6. Berliner. Congenital and asquired neutropenia/ Berliner N., Horwitz M., Loughra T. -Hematology, 2004.-5. -63-79p .
7. Циклическая нейтропения. Заболевание или синдром / [Половцева Т.В., Нефедова Е.В., Финогенова Н.А., и др].- Гематология и трансфузиология, 1992. -Т.37, № 9.-10 -14 с.(Т.37,№9).
8. Congenital neutropenia:advances in diagnosis and treatment.Cur.Opin.inallergy and Clin Immunol/[Badolato R., Fontana S., Notarangelo L.D., Savoldi G.],2004.-14(6).-513-521 p
9. Lexstrom-Himes J.A. Immunodeficiency diseases caused by defects in fagocytes/ Lexstrom-Himes J.A., Gallin J.- New Eng.J.Med,2000.-343(23).-1703-1714p .
10. Schwartzberg L. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis/ Schwartzberg L- Clinical Cornerstone, 2006.-8.-5-11p.
11. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи/ Данилова Л.А. - Санкт- Петербург: Салит-Деан,1999-28-34с.
12. Amer.J. Haemat. [Teffer A., Solberg L.A., Rettit R.M., Willis L.G] -1997.-181-185 p (vol.-30)

РЕЗЮМЕ

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ЦИКЛІЧНОЇ НЕЙТРОПЕНІЇ. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОЗНАКИ ЗАХВОРЮВАННЯ

ПРИЛУЦЬКИЙ О.С., ГОМОЗОВА О.А.,

Циклічна нейтропенія є досить рідкісною і не цілком відомою патологією, яка може призводити до важких інфекційних ускладнень, майже до смертельних випадків. У цій роботі ми приводимо власне спостереження циклічної нейтропенії у пацієнтки П.17 років, яка має свої клініко-лабораторні особливості порівняно з характеристиками захворювання за даними медичної літератури.

Ключеві слова: нейтропеничний цикл, циклічна нейтропенія, афтозний стоматит, фурункульоз.

SUMMARY

A case of cyclic neutropenia. Clinical and laboratory signs of disease

PRILUTSKIY A.S., GOMOZOVA EA,

Cyclical neutropenia is relatively rare and not well-known pathologies, which can lead to severe infectious complications until death. In this work we bring an own supervision over of cyclic neutropenia for a girl 17 years, which has the clinical-laboratory features by comparison with the characteristics of the medical literature.