

Д.В. Мальцев, канд. мед. наук,
зав. лабораторії імунології та молекулярної біології
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

Сімейна доброякісна нейтропенія

Сімейна доброякісна нейтропенія (СДН) – імунодефіцитне захворювання з автосомно-домінантним або автосомно-рецесивним типом спадкування. Pende G. запропонував називати цей розлад хворобою Wiseman-Doan [27]. СДН поширена повсюдно. Підвищена частота даного імунодефіциту зареєстрована на Близькому і Середньому Сході, а також серед американського і африканського чорношкірого населення, хоча відомі непоодинокі випадки хвороби серед європейців [11].

Клінічно імунодефіцит іноді не проявляється, однак у багатьох випадках може зумовлювати підвищену схильність до рецидивного і/або затяжного перебігу банальних бактеріальних інфекцій з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів і ротової порожнини; особливо характерним є хронічний періодонтит [12]. Лабораторно при СДН відзначається персистуюча лейкопенія в межах $3,0\text{--}4,0 \times 10^9/\text{л}$, іноді навіть нижче. Нейтрофілів у лейкоцитарній формулі крові зазвичай не більше 30–35%. Кістковий мозок здебільшого нормоклітинний; рідше відзначається гіпопластичний стан мєлоцитарного паростку кровотворення [16].

Лікування СДН здебільшого симптоматичне; у тяжких випадках призначають препарати рекомбінантних або природних колонієстимулювальних чинників людини як засоби базисної імунотерапії [44]. Прогноз цієї імунодефіцитної хвороби сприятливий, однак лише за умови її своєчасного виявлення і правильного підходу до клінічного ведення пацієнта.

Етіологія

СДН розглядається сьогодні як гетерогенна за походженням генетична патологія людини, зумовлена неоднаковими порушеннями геному в різних сім'ях. Результати епідеміологічного дослідження, проведеного Denis S. зі співавт., вказують на типово

автосомно-домінантне спадкування СДН у людей, однак траплялися випадки автосомно-рецесивної моделі спадкування в деяких сім'ях [14]. Glasser L. зі співавт. описали ламку зону 16q22 і делецію в тому самому регіоні геному як причину СДН у людей [16]. Heune K. повідомив про X-зчеплену модель спадкування нейтропенії у досліджуваній німецькій сім'ї [18]. Shoenfeld Y. зі співавт. показали, що СДН у євреїв і африканців має різне генетичне походження, незважаючи на спільний механізм розвитку феномену персистуючої нейтропенії в таких випадках [36]. Дефіцит лужної фосфатази може бути причиною СДН серед поляків [7]. Neumann G.A. зі співавт. нещодавно описали точкову мутацію в гені гранулоцитарного колонієстимулювального фактора як причину СДН в деяких сім'ях [17].

Епідеміологія

Хвороба частіше відзначається серед арабів, жителів західної Індії і корінних мешканців деяких регіонів Африки, рідше – серед європейців [31]. Існують повідомлення про непоодинокі випадки СДН серед німців [16], французів [42], данців [8] і поляків [7]. Є також дані про аномально високу частоту хвороби серед деяких єврейських народностей [24]. Близькоспоріднені шлюби є чинником ризику формування тяжких форм сімейної нейтропенії у людей [6].

За даними Denis S. і співавт., СДН відзначалась у 10,7% випадків серед 1032 пацієнтів з персистуючою нейтропенією в арабській популяції. Відносний вміст нейтрофілів коливався від 0 до 38%. Переважна більшість пацієнтів страждала на легку нейтропенію, однак у кожного п'ятого з них кількість нейтрофілів периферійної крові перебувала в межах $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$. Зв'язку з віком і статтю виявлено

не було [14]. Shoenfeld Y. зі співавт. діагностували СДН у 75 з 200 євреїв-ементинів [36]. За даними Кагаріна Т.Н. зі співавт., хронічна ідіопатична нейтропенія зустрічалась у 48,3% випадків серед дітей з рецидивними бактеріальними інфекціями дихальної системи [20].

Патогенез

Наразі розглядається щонайменше два механізми розвитку хвороби, які відзначаються у різних сім'ях: пригнічення дозрівання попередників нейтрофілів у червоному кістковому мозку зі збідненням мієлоцитарного паростка кровотворення [16] та порушення процесу виходу зрілих нейтрофілів з червоного кісткового мозку до крові з нормоколітинною картиною мієлограми [34]. В останньому разі виявлено суттєве зменшення чутливості з боку нейтрофілів кісткового мозку до мобілізуючої дії гормонів кори наднирників [33]. В іншому контрольованому клінічному дослідженні продемонстровано вірогідно нижчий приріст кількості нейтрофілів у периферійній крові у відповідь на дозоване фізичне навантаження у пацієнтів з СДН у порівнянні зі здоровими особами аналогічного віку і статі [32]. Існують етнічні відмінності у патогенезі хвороби. Пригнічення процесу кісткомозкового дозрівання нейтрофілів описане як причина СДН у європейців [37], тоді як розлад мобілізації гранулоцитів – переважно у азіатів і африканців [31]. Urban C. зі співавт. нещодавно виявили феномен інтрамедулярної агрегації і фагоцитозу нейтрофілів при СДН у людей [41].

Класифікація

Про СДН говорять у разі позитивних генеалогічних і/або генетичних даних [3]. У разі відсутності феномену персистоючої нейтропенії серед найближчих родичів пробанда або недоступності таких даних за умови виключення відомих причин вторинної мієлосупресії встановлюють діагноз хронічної ідіопатичної нейтропенії, хоча видається очевидним, що в багатьох випадках йдеться про одну й ту саму хворобу [30]. Можна розрізняти нормо- та гіпопластичну форми сімейної нейтропенії за картиною мієлограми [37]. Для **оцінки тяжкості** феномену зниження кількості нейтрофілів у периферійній крові застосовують таку градацію: легка ($1500-1000 \times 10^9/\text{л}$), помірна ($1000-500 \times 10^9/\text{л}$) та тяжка ($500-100 \times 10^9/\text{л}$) нейтропенії, а також агранулоцитоз (менше $100 \times 10^9/\text{л}$) [3].

Клінічні прояви хвороби

Інфекційний синдром

Дана імунодефіцитна хвороба може мати безсимптомний/малосимптомний перебіг у багатьох осіб. Рецидивні інфекції відзначають щонайменше в 40% випадків [26]. За даними Casey C. зі співавт., основними клінічними проявами СДН у людей є триада синдромів:

- персистоючий періодонтит;
- рецидивне нейтропенічне виразкування слизової оболонки ротової порожнини;
- хронічний оральний кандидоз [9].

Viduneli N. зі співавт. описали тяжку форму СДН у двох дітей, народжених від близькоспорідненого

шлюбу. Основними клінічними проявами імунодефіциту були персистоючий періодонтит і дифузний швидкопрогресуючий карієс зубів [6]. Porter S.R. зі співавт. також вказують на оральні прояви імунодефіциту: препубертатний періодонтит, рецидивні виразки слизової оболонки ротової порожнини і ангулярний стоматит [28]. Busch F.H. засвідчив розвиток фурункулозу, періодонтиту і афтозного стоматиту при СДН в датській популяції [8]. Stabholz A. зі співавт. у контрольованому дослідженні довели асоціацію СДН і хронічного гінгівіту та розладів фіксації зубів до ясен і шелеп [38]. Azevedo A.P. зі співавт. описали випадок СДН у 15-місячної дитини з Португалії. Хвороба проявлялася клінічно у вигляді персистоючої лихоманки і хронічної діареї [4]. Speer C. зі співавт. повідомили про рецидивні бактеріальні інфекції ротоглотки і верхніх дихальних шляхів як основний клінічний прояв СДН серед німців [37]. Ми повідомили про гостру мозочкову атаксію після епізоду вітряної віспи у дитини з СДН. Згодом у неї розвинувся хронічний епілептичний синдром [2].

За даними нещодавнього дослідження, проведеного Shete M. зі співавт., при хронічній ідіопатичній нейтропенії у дітей відзначали такі інфекційні прояви: рецидивний бактеріальний середній отит (81%), часті гострі вірусні респіраторні інфекції (67%), виразки слизової оболонки ротової порожнини і/або гінгівіт (53%), хронічний тонзиліт (39%) і синуїти (37% випадків). Крім того, імуноскопрометовані діти часто потребували проведення тонзил- та аденоїдектомії, тимпанопластики та ендоскопічних хірургічних операцій на приносових пазухах [30].

До впровадження препаратів колонієстимулювальних факторів летальність при хронічній ідіопатичній нейтропенії відзначалася щонайменше в 12% випадків, здебільшого від сепсису і нейроінфекцій. У новонароджених така нейтропенія може призвести до розвитку неонатального сепсису, а в матерів цих дітей нерідко відзначається прееклампсія під час вагітності [10].

Автоімунний та імунозапальний синдроми

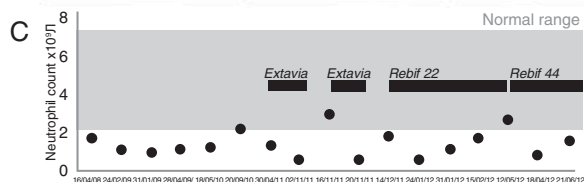
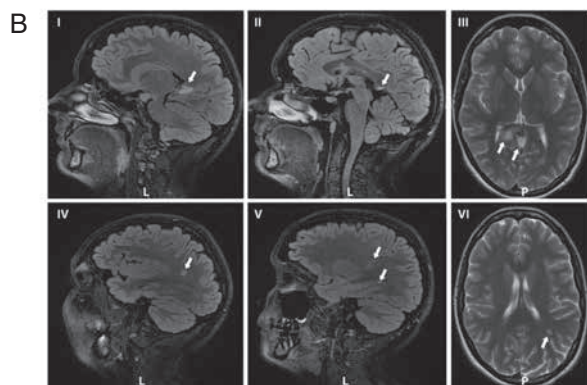
При СДН у людей описані випадки автоімунної тромбоцитопенічної пурпури з відповідними геморагічними ускладненнями [19] та рецидивно-ремітуючої форми множинного розсіяного склерозу (див. рисунок) [25], причому відзначається висока чутливість зазначених автоімунних проявів імунодефіциту до терапії глюкокортикостероїдами і рекомбінантним бета-інтерфероном людини відповідно. У клінічній практиці ми також зустрічались з випадком розвитку розсіяного склерозу з відмінною відповіддю на рекомбінантний бета-інтерферон у молодого пацієнта з СДН, яка раніше проявлялась у вигляді бактеріального фаринготонзиліту з постійними рецидивами [1]. Vannier J.P. зі співавт. повідомили про кілька випадків хвороби Крона у пацієнтів з СДН [42]. Наразі відсутні наукові публікації про алергічні ускладнення даного імунодефіциту.

Онкологічний синдром

Лонгітудинальне клінічне дослідження, проведене Fattizzo V. зі співавт., показало розвиток з плином часу волосатоклітинного і мієломоноцитарного

A

	16/04/08	24/02/09	31/03/09	28/04/09	18/05/10	20/09/10
Hemoglobin (g/l)	135	122	116	129	126	133
White cells (x10 ⁹ /l)	4.0	3.8	3.6	4.1	3.4	4.1
Neutrophils (x10 ⁹ /l)	1.73	1.08	0.98	1.15	1.20	2.20
Lymphocytes (x10 ⁹ /l)	1.79	1.99	1.78	2.27	1.62	1.50
Platelets (x10 ⁹ /l)	287	256	247	270	250	239
	30/08/11	02/11/11	16/11/11	29/11/11	14/12/11	24/01/12
Hemoglobin (g/l)	131	135	127	135	124	138
White cells (x10 ⁹ /l)	3.0	2.8	5.5	2.8	4.9	2.8
Neutrophils (x10 ⁹ /l)	1.30	0.55	2.96	0.57	1.81	0.49
Lymphocytes (x10 ⁹ /l)	1.16	1.64	1.76	1.63	2.27	1.68
Platelets (x10 ⁹ /l)	243	257	250	218	270	237
	31/01/12	15/02/12	12/03/12	18/04/12	21/05/12	
Hemoglobin (g/l)	134	125	121	118	116	
White cells (x10 ⁹ /l)	3.6	3.6	4.0	2.2	3.2	
Neutrophils (x10 ⁹ /l)	1.14	1.69	2.67	0.75	1.55	
Lymphocytes (x10 ⁹ /l)	1.78	0.99	0.78	0.77	0.99	
Platelets (x10 ⁹ /l)	250	195	192	174	201	



Рецидивно-ремітуюча форма розсіяного склерозу при хронічній ідіопатичній нейтропенії (за Münzel E.J. зі співавт.):

а – результати гемограм пацієнта, що демонструють персистуючу нейтропенію; в – дані МР-томограм головного мозку, що візуалізують розсіяні в часі і місці вогнища демієлінізації; с – історія терапевтичних втручань

лейкозів, лейкемії з великих гранулярних лімфоцитів та мієлодиспластичного синдрому в деяких пацієнтів з хронічною ідіопатичною нейтропенією [15].

Додаткові прояви

Shoenfeld Y., Shohat R. виявили підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця при СДН [35]. Існують повідомлення про виникнення шизофренії у пацієнтів з СДН [24, 29]. У випадках гіпопластичної форми хвороби може відзначатись затримка росту кісток у дітей [18].

Ускладнення медикаментозної терапії

При СДН може бути порушеним профіль переносимості деяких ліків, які чинять мієлосупресивний вплив. Reznik I. зі співавт. повідомили про випадки агранулоцитозу після призначення антипсихотиків галоперидолу, перфеназину, зуклопентиксолу і атипичного нейролептику рисперидону при СДН у людей [29]. Levy D. зі співавт. описали 9 випадків розвитку глибокої нейтропенії після призначення антипсихотиків у пацієнтів з раніше діагностованою СДН, яка перебувала до цього моменту в субкомпенсованому стані [24]. Зазвичай найвиразніші гематологічні зміни відзначають з 4-го тижня від початку медикаментозної терапії. Агранулоцитоз також можуть індукувати глюкокортикостероїди у разі їх тривалого застосування [13]. Існує повідомлення про агранулоцитоз у дитини з СДН у відповідь на прийом метамізолу натрію, причому виразний позитивний ефект було досягнуто тільки після призначення

комбінованої імунотерапії за допомогою рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора та нормального доверного імуноглобуліну людини [39].

Лабораторне підтвердження діагнозу

Діагноз цього імунодефіциту можна верифікувати на основі результатів серійного виконання загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули. Проведення імунограми необхідно для здійснення коректної диференційної діагностики з іншими імунодефіцитними хворобами. За даними дослідження Denic S. зі співавт., середня кількість лейкоцитів у периферійній крові при СДН становить $3,3 \times 10^9/\text{л}$ [14]. Weingarten M.A. зі співавт. провели лонгітудинальне клінічне дослідження з вивчення діапазону коливань кількості лейкоцитів у периферійній крові пацієнтів з СДН (n=47). Середній рівень лейкоцитів у досліджуваній групі становив $4,578 \times 10^9/\text{л}$, а стандартна девіація – 940. Під час гострих бактеріальних інфекцій відзначалась на перший погляд парадоксальна нормалізація кількості нейтрофілів у периферійній крові, що було аналогом абсолютного нейтрофіліозу у відповідь на бактеріальне ураження в імунокомпетентних осіб [43]. Ця особливість могла бути перешкодою для встановлення правильного клінічного діагнозу в деяких випадках.

Діагноз СДН підтверджують при кількості нейтрофілів у периферійній крові нижче за $1500 \times 10^9/\text{л}$, якщо цей феномен зберігається щонайменше протягом 6 міс поспіль, хоча, за деякими даними, нормальний рівень нейтрофілів має перевищувати $2000 \times 10^9/\text{л}$ [3]. Клінічний діагноз має бути встановлений до 2-річного віку дитини, щоб можна було надати своєчасну медичну допомогу з профілактики можливих ускладнень [4].

При СДН переважають випадки легкої нейтропенії, яка може поглиблюватись під впливом несприятливих чинників, наприклад при нераціональній медикаментозній терапії [29], або тимчасово нормалізуватись під час гострих бактеріальних інфекцій [43]. Паралельно зазвичай відзначають лімфоцитоз, моноцитоз і нерідко – еозінофілію [8], хоча є також повідомлення про персистуючу анеозінофілію в таких випадках [42]. При цитологічному аналізі нейтрофілів можуть виявлятися прояви аномалії Пельгера [18]. Shoenfeld Y. зі співавт. у контрольованому дослідженні показали, що пацієнти з СДН не розвивають абсолютного нейтрофіліозу під час гострих бактеріальних інфекцій, що може призводити до недооцінки тяжкості їх стану. Однак температурна реакція і зміни серцевого ритму при бактеріальних ураженнях виявились однаковими у пацієнтів з цим імунодефіцитом та у здорових осіб контрольної групи [33].

При СДН показана тісна асоціація з вибірковою дефіцитом субкласу IgG₃, тому деякі пацієнти можуть потребувати додаткового застосування імуноглобулінотерапії [21].

Хоча за результатами мієлограм червоний кістковий мозок у багатьох випадках СДН є нормоклітинним, відомі непоодинокі описання гіпоцелюлярної

картини мієлограм зі зниженням кількості нейтрофілів та їх попередників при цій хворобі [16].

Диференційна діагностика

Як зазначають Palmblad J. зі співавт., СДН слід відрізнити від ало- й аутоімунної нейтропенії, вторинних нейтропеній при ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитах, лейкеміях, медикаментозній терапії та опроміненні, а також хвороби Костмана (дитячого інфантильного агранулоцитозу) [26]. З-поміж інших відомих первинних імунодефіцитів СДН може нагадувати циклічну нейтропенію, дитячий доброякісний агранулоцитоз, хронічну гранулематозну хворобу, дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів, первинний дефіцит специфічних гранул, хвороби Грісцеллі і Чедіака–Хігасі, гіпер-IgE-синдром та синдром Papillon-Lefèvre, що слід враховувати при здійсненні диференційної діагностики [20].

Лікування

Пацієнти з асимптомним/малосимптомним перебігом хвороби спеціального лікування не потребують, однак вони мають перебувати під наглядом клінічного імунолога, оскільки є групою ризику з розвитку низки інфекційних та імунозалежних ускладнень імунодефіциту. Антибактеріальні та протигрибкові препарати в режимах епізодичної або профілактичної терапії призначають для лікування і/або профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів і шкіри у пацієнтів з сімейною/ідіопатичною нейтропенією [9]. У тяжких клінічних випадках застосовують препарати природних або рекомбінантних колонієстимулювальних факторів людини як базисну імунотерапію хвороби [30]. Механізм дії цих препаратів полягає у вираженому потенціюванні процесів дозрівання і проліферації попередників нейтрофілів у червоному кістковому мозку, а також в індукції посиленого виходу зрілих гранулоцитів до кровотоку.

Як показали Kobayashi M. зі співавт., у пацієнтів з СДН нерідко підвищена сироваткова концентрація ендogenous гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, що розглядають як природний компенсаторний механізм, покликаний зменшити тяжкість імунодефіциту. Введення концентрату клітин-попередників мієлоцитарного паростка кровотворення призводило до нормалізації раніше підвищеної сироваткової концентрації зазначеного ендogenous цитокіну у зв'язку зі штучною компенсацією імунодефіциту [22]. Перевага в лікуванні СДН надається препаратам гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, однак у разі ширших порушень гемопоезу може знадобитись застосування гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального фактора людини.

Yetgin S., Ozbek N. повідомили про ефективне і безпечне клінічне ведення пацієнта з хронічною ідіопатичною нейтропенією за допомогою довготривалої низькодозової імунотерапії рекомбінантним гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором людини в інтермітуючому режимі [44].

Shete M. зі співавт. у ретроспективному клінічному дослідженні за участі 43 імуноскомпрометованих пацієнтів показали зниження частоти бактеріальних інфекцій, усунення ризику смертельного наслідку

і нормалізацію кількості нейтрофілів у периферійній крові пацієнтів з хронічною ідіопатичною нейтропенією під впливом імунотерапії за допомогою препаратів рекомбінантних колонієстимулювальних факторів людини [30].

Раніше Komiyama A. зі співавт. у невеликому неконтрольованому клінічному дослідженні продемонстрували нормалізацію кількості нейтрофілів у периферійній крові і зростання вмісту попередників гранулоцитів у червоному кістковому мозку майже в усіх пацієнтів з хронічною ідіопатичною нейтропенією під впливом терапії очищеним природним гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором людини у дозі 6 млн МО/м² поверхні тіла на добу протягом 7 днів поспіль. Терапевтичний ефект зберігався щонайменше впродовж 1 міс після завершення курсу імунотерапії [23].

Ueda K. зі співавт. вивчили ефективність лікування хронічної нейтропенії за допомогою препарату рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора людини в змішаній групі, у тому числі випадки СДН. Імунотерапевтичний агент застосовувався у дозі 2 мкг/кг/добу у більшості пацієнтів або 5 мкг/кг/добу при слабкій початковій відповіді підшкірно протягом 7 днів поспіль. Продемонстрована висока ефективність застосованої імунотерапії [40].

Castillo Salinas F. зі співавт. дослідили ефективність і безпечність препарату рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулювального фактора людини у новонароджених дітей з ускладненою нейтропенією. Імунотерапевтичний агент застосовували в дозі 10 мкг/кг/добу підшкірно протягом 4–8 днів поспіль. Продемонстрована швидка нормалізація кількості нейтрофілів у периферійній крові та збільшення вмісту попередників гранулоцитів у аспіратах великогомілкової кістки майже в усіх учасників дослідження без розвитку серйозних побічних ефектів імунотерапії.

Bernini J.C. зі співавт. вивчили ефективність застосування низькодозової імунотерапії рекомбінантним гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором людини при хронічній ідіопатичній нейтропенії у дітей в проспективному неконтрольованому дослідженні. Препарат застосовували в дозі 5 мкг/кг/добу підшкірно щоденно до моменту зростання кількості нейтрофілів у периферійній крові до цільового рівня $1500 \times 10^9/\text{л}$. Показана висока ефективність низькодозової імунотерапії, що полягала в швидкій нормалізації кількості нейтрофілів і профілактиці пов'язаних бактеріальних інфекцій. Також продемонстровано, що імунотерапія покращує якість життя пацієнтів і коштує щонайменше не дорожче, ніж сукупна вартість лікування при конвенційній антибіотикотерапії, при безумовно кращому профілі безпечності, ніж в антимікробних хіміопрепаратів [5].

Введення препаратів лейкоцитарної маси із замісною метою може бути застосовано в окремих випадках як епізодична терапія для швидкої компенсації імунодефіциту при тяжкій нейтропенії і ургентній загрози виникнення небезпечних ускладнень [22].

Хоча глюкокортикостероїди можуть тимчасово підвищувати кількість нейтрофілів у периферійній крові завдяки індукції процесу виходу гранулоцитів

з депо, описані випадки стероїд-індукованого агранулоцитозу при СДН у людей, тому до застосування препаратів гормонів кори наднирників при цій імунодефіцитній хворобі, наприклад для пригнічення автоімунних ускладнень, слід ставитись особливо зважено і обережно [13].

Пацієнтам з СДН слід раціоналізувати підхід до застосовуваної фармакотерапії для уникнення призначення медикаментозних препаратів, особливо деяких нейролептиків і метамізолу натрію, які згідно з накопиченими дотепер даними здатні призводити до тяжкої декомпенсації цього імунодефіциту.

У певних випадках можуть знадобитись додаткові імунотерапевтичні втручання, наприклад застосування нормального внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 200–400 мг/кг/міс для усунення поєднаного дефіциту субкласу IgG₃ [21] або 600–800 мг/кг/міс – для купірування симптомної автоімунної тромбоцитопенії [19] і деяких випадків медикамент-індукованого агранулоцитозу [39] та рекомбінантного бета-інтерферону людини в дозі 44 мкг підшкірно тричі на тиждень – для лікування рецидивно-ремітуючої форми розсіяного склерозу [25].

Список літератури

1. Мальцев Д.В. Нерешенные проблемы и перспективы исследования рассеянного склероза: вирусологические, иммунологические и терапевтические аспекты // *Врачебное дело*. – 2014. – № 5–6. – С. 3–19.
2. Мальцев Д.В., Климчук В.В. Трудности у диагностики неврологических проявлений VZV-инфекции: случаи из клинической практики // *Укр. медицинский часопис*. – 2011. – 5 (85). – С. 122–127.
3. Ambts E., Biren P., Lange F.C. Chronic constitutional neutropenia with lymphocytosis in infancy and early childhood. a differential diagnostic problem // *Z. Kinderheilkd.* – 1964. – Vol. 91. – P. 5–23.
4. Azevedo A.P., Gamelas C., Teixeira V. et al. Chronic benign neutropenia of childhood // *Acta Med. Port.* – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 521–526.
5. Bernini J.C., Wooley R., Buchanan G.R. et al. Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 129 (4). – P. 551–558.
6. Buduneli N., Cogulu D., Kardesler L., Küçük üler N. Dental findings and treatment in consanguinity associated congenital chronic familial neutropenia // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2006. – Vol. 31 (2). – P. 123–126.
7. Burchardt K., Zawilska K. Benign form of familial neutropenia with alkaline phosphatase deficiency in granulocytes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1972. – Vol. 49 (5). – P. 485–488.
8. Busch F.H. Familial benign chronic neutropenia in a Danish family // *Ugeskr. Laeger.* – 1990. – Vol. 152 (36). – P. 2565–2566.
9. Casey C., Brooke T., Davies R., Franklin D. Case report of a family with benign familial neutropenia and the implications for the general dental practitioner // *Dent. Update.* – 2011. – Vol. 38 (2). – P. 106–108.
10. Castillo Salinas F., Díaz de Heredia Rubio C., Salcedo Abizanda S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the newborn neutropenic patient // *An. Esp. Pediatr.* – 1998. – Vol. 49 (6). – P. 615–618.
11. Cutting H.O., Lang J.E. Familial benign chronic neutropenia // *Ann. Intern. Med.* – 1964. – Vol. 61. – P. 876–887.
12. Deasy M.J., Vogel R.I., Macedo-Sobrinho B. et al. Familial benign chronic neutropenia associated with periodontal disease. A case report // *J. Periodontol.* – 1980. – Vol. 51 (4). – P. 206–210.
13. Deinard A.S., Page A.R. A study of steroid-induced granulocytosis in a patient with chronic benign neutropenia of childhood // *Br. J. Haematol.* – 1974. – Vol. 28 (3). – P. 333–345.
14. Denic S., Showqi S., Klein C. et al. Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs // *BMC Blood. Disord.* – 2009. – Vol. 9. – P. 3.
15. Fattizzo B., Zaninoni A., Consonni D. et al. Is chronic neutropenia always a benign disease? Evidences from a 5-year prospective study // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26 (8). – P. 611–615.
16. Glasser L., Meloni-Ehrig A., Joseph P., Mendiola J. Benign chronic neutropenia with abnormalities involving 16q22, affecting mother and daughter // *Am. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 81 (4). – P. 262–270.
17. Heymann G.A., Ahrens N., Lun A., Salama A. Novel point mutations of the G-CSF gene in a patient with neutropenia // *Am. J. Hematol.* – 2009. – Vol. 84 (7). – P. 465–466.

18. Heyne K. Constitutional familial leucocytopenia with partial Pelger anomaly and delayed development of bone // *Eur. J. Pediatr.* – 1976. – Vol. 121 (3). – P. 191–201.
19. Ito T., Takeda A., Ninomiya N. A case of chronic benign neutropenia in childhood associated with thrombocytopenic purpura and induced remission with glucocorticoid // *Rinsho Ketsueki.* – 1980. – Vol. 21 (11). – P. 1781–1788.
20. Karapinar T.H., Oymak Y., Ay Y. et al. Chronic Neutropenia in Childhood: Experience From a Single Center // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2016. – Vol. 38 (1). – e35–38.
21. Karlström R., Gustafson R., Palmblad J. Chronic mild neutropenia in adults: relation to IgG3 deficiency and infection susceptibility // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 250 (4). – P. 342–324.
22. Kobayashi M., Ueda K., Kojima S. et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with chronic neutropenia of childhood: modulation of G-CSF levels by myeloid precursor cell mass // *Br. J. Haematol.* – 1999. – Vol. 105 (2). – P. 486–490.
23. Komiyama A., Ishiguro A., Kubo T. et al. Increases in neutrophil counts by purified human urinary colony-stimulating factor in chronic neutropenia of childhood // *Blood.* – 1988. – Vol. 71 (1). – P. 41–45.
24. Levy D., Kimhi R., Barak Y. et al. Acute neuroleptic induced leukopenia in Ethiopian jews with benign familial leukopenia // *Int. J. Risk. Saf. Med.* – 1997. – Vol. 10 (1). – P. 27–30.
25. Münzel E.J., Wimperis J.Z., Williams A. Relapsing-remitting multiple sclerosis and chronic idiopathic neutropenia: a challenging combination // *BMJ. Case Rep.* – 2013. – Vol. 2013. – bcr2012007936.
26. Palmblad J., Nilsson C.C., Höglund P., Papadaki H.A. How we diagnose and treat neutropenia in adults // *Expert. Rev. Hematol.* – 2016. Feb 16:1–9. [Epub ahead of print].
27. Pende G. A case of Wiseman-Doan disease: chronic leukoneutropenia // *Accad. Medica.* – 1950. – Vol. 65 (10). – P. 409–412.
28. Porter S.R., Luker J., Scully C., Oakhill A. Oral features of a family with benign familial neutropenia // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – Vol. 30 (5 Pt 2). – P. 877–880.
29. Reznik I., Loewenthal R., Kotler M. et al. Granulocytopenia associated with neuroleptic therapy in a patient with benign familial leukopenia // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 7 (4). – P. 277–280.
30. Shete M., Thompson J.W., Naidu S.I. et al. Otolaryngologic manifestations in children with chronic neutropenia // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76 (3). – P. 392–395.
31. Shoenfeld Y., Alkan M.L., Asaly A. et al. Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups // *Eur. J. Haematol.* – 1988. – Vol. 41 (3). – P. 273–277.
32. Shoenfeld Y., Aloni D., Keren G. et al. Effect of physical effort on the white blood cells in benign familial leukopenia // *Acta Haematol.* – 1981. – Vol. 65 (2). – P. 108–113.
33. Shoenfeld Y., Ben-Tal O., Berliner S., Pinkhas J. The outcome of bacterial infection in subjects with benign familial leukopenia // *Biomed. Pharmacother.* – 1985. – Vol. 39 (1). – P. 23–26.
34. Shoenfeld Y., Modan M., Berliner S. et al. The mechanism of benign hereditary neutropenia // *Arch Intern Med.* – 1982. – Vol. 142 (4). – P. 797–799.
35. Shoenfeld Y., Shohat R. Ischemic heart disease and benign familial leukopenia in Yemenite Jews // *Harefuah.* – 1987. – Vol. 112 (10). – P. 484–486.
36. Shoenfeld Y., Weinberger A., Avishar R. et al. Familial leukopenia among Yemenite Jews // *Isr. J. Med. Sci.* – 1978. – Vol. 14 (12). – P. 1271–1274.
37. Speer C., Zappel H., Gahr M. Chronic neutropenia // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1982. – Vol. 107 (9). – P. 339–341.
38. Stabholz A., Soskolne V., Machtei E. et al. Effect of benign familial neutropenia on the periodontium of Yemenite Jews // *J. Periodontol.* – 1990. – Vol. 61 (1). – P. 51–54.
39. Tavil B., Cetin M., Gumruk F. et al. Metamizole-induced bicytopenia reversed by G-CSF and IVIG treatment in a child // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2014. – Vol. 31 (2). – P. 117–119.
40. Ueda K., Hanawa Y., Takaku F. et al. The effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) on childhood neutropenias // *Rinsho Ketsueki.* – 1991. – Vol. 32 (3). – P. 212–220.
41. Urban C., Lackner H., Sovinz P. et al. Intramedullary aggregation and phagocytosis of neutrophils in chronic benign neutropenia of childhood // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 142 (4). – P. 504.
42. Vannier J.P., Arnaud-Battandier F., Ricour C. et al. Chronic neutropenia and Crohn's disease in childhood. Report of 2 cases // *Arch. Fr. Pediatr.* – 1982. – Vol. 39 (6). – P. 367–370.
43. Weingarten M.A., Kahan E., Brauner A. Normal fluctuations of leucocyte counts and the response to infection in benign familial leukopenia // *Acta Haematol.* – 1992. – Vol. 87 (3). – P. 126–128.
44. Yetgin S., Ozbek N. Intermittent-low dose G-CSF treatment in a patient with chronic neutropenia // *Turk. J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 40 (3). – P. 421–424.

СЕМЕЙНАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Д.В. Мальцев

Резюме

Семейная доброкачественная нейтропения (СДН) – распространенное в популяции иммунодефицитное заболевание с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Rende G. предложил называть это расстройство болезнью Wiseman-Doan. СДН распространена повсеместно. Повышенная частота данного иммунодефицита зарегистрирована на Ближнем и Среднем Востоке, а также среди американского и африканского чернокожего населения, хотя известны редкие случаи болезни среди европейцев.

Клинически иммунодефицит иногда не проявляется, однако во многих случаях может вызывать повышенную склонность к рецидивирующему и/или затяжному течению банальных бактериальных инфекций с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, ротовой полости и кожи. Особенно характерны хронический периодонтит, рецидивирующие язвы слизистых оболочек, персистирующий кандидоз. Могут развиваться аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, рассеянный склероз, болезнь Крона. СДН обуславливает плохую переносимость некоторых лекарств, в частности нейролептиков, метамизола натрия и глюкокортикостероидов.

В общем анализе крови при СДН отмечается стойкая лейкопения в пределах $3,0-4,0 \times 10^9/\text{л}$, иногда даже ниже. Нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови обычно не больше 30–35%. Подобное расстройство должно быть зарегистрировано у ближайших родственников пробанд; иначе говорят о хронической идиопатической нейтропении. Иммунограмму проводят для корректной дифференциальной диагностики с другими иммунодефицитами, включая болезнь Костмана, циклическую нейтропению и хроническую гранулематозную болезнь. Костный мозг при СДН в основном нормоклеточный; реже отмечается гипопластическое состояние миелоидного ростка кроветворения.

Лечение СДН в основном симптоматическое. Профилактическая или эпизодическая антибиотикотерапия может быть первой линией лечения в случае преобладания бактериальных инфекций в клинической картине болезни. В тяжелых случаях или при недостаточной эффективности антимикробных лекарств назначают препараты рекомбинантного или естественного гранулоцитарного колонииестимулирующего фактора человека в низких дозах как средство базисной иммунотерапии. Прогноз этой иммунодефицитной болезни благоприятный, но только при условии ее своевременного выявления и правильного подхода к клиническому ведению пациента.

Ключевые слова: нейтропения, иммунодефицит, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

FAMILIAL BENIGN NEUTROPENIA

D.V. Maltsev

Abstract

Familial benign neutropenia – frequent in the population immunodeficiency disease with autosomal dominant or autosomal recessive mode of inheritance. G. Rende proposed to call this disorder Wiseman-Doan disease. Familial benign neutropenia is common everywhere. Increased frequency of immunodeficiency registered in the Middle East as well among American and African blacks, but there are numerous cases of the disease among Europeans. Clinically immunodeficiency sometimes not evident, but in many cases can cause increased susceptibility to recurrent and/or prolonged duration of banal bacterial infections, mainly affecting the upper respiratory tract, oral cavity and skin. Especially characteristic are chronic periodontitis, recurrent ulceration of the mucous membranes, persistent candidiasis. May develop autoimmune thrombocytopenic purpura, multiple sclerosis, Crohn's disease. Familial benign neutropenia leads to poor tolerance of certain drugs, including neuroleptics, met-amizol sodium and corticosteroids.

In common blood analysis in the family benign neutropenia leukopenia is observed stable within $3,0-4,0 \times 10^9/\text{l}$, sometimes even lower. Neutrophils in blood leukocyte formula usually not more than 30–35%. Such disorder must be registered in the relatives of proband; in another cases make diagnosis of chronic idiopathic neutropenia. Immunogram conduct for the correct differential diagnosis of other immune deficiencies, including Kostman disease, cyclic neutropenia and chronic granulomatous disease. The bone marrow in the family benign neutropenia mostly is normocellular; rarely observed hypoplastic state of myelocytic root of hematopoiesis.

Treatment of benign neutropenia family largely symptomatic. Prophylactic or episodic antibioticotherapy be the first line of treatment when the prevalence of bacterial infections in the clinical picture of the disease. In severe cases or lack of effectiveness of antimicrobial drugs prescribe recombinant or natural human granulocyte colony stimulating factor in low doses as a basic immunotherapy. Prediction of immunodeficiency disease beneficial, but only if its early detection and correct approach to the clinical management of the patient.

Key words: neutropenia, immunodeficiency, granulocyte colony stimulating factor.