

*Власов А. Р.*

**ТЯЖЕЛАЯ ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ  
ЛЕЙКЕМОИДНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ**

*Научный руководитель ассист. Павлов П. П.*

*Кафедра патологической физиологии*

*Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону*

Врожденная нейтропения (ВН) – это мультигенное заболевание с общим гематологическим и клиническим фенотипом. ВН наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Шведский врач R. Kostmann описал в 1956 г. аутосомно-рецессивную гематологическую патологию с тяжелой нейтропенией, абсолютным количеством нейтрофилов (ANC)  $<0,5 \times 10^9$  /л и появлением тяжелых бактериальных инфекций в раннем возрасте, позднее названную синдромом Костманна.

И прогноз, и качество жизни пациентов с ВН существенно улучшились после появления в 1987 г. терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Более 90% пациентов с ВН отвечают на терапию Г-КСФ повышением ANC  $>1,0 \times 10^9$  /л. Следует отметить, что всем ответившим пациентам потребовалось значительно меньшее число антибиотиков и дней госпитализации. Несмотря на это, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого донора остается единственным способом лечения пациентов, рефрактерных к Г-КСФ, и больных с трансформацией в миелодиспластический синдром – МДС/лейкемию.

Некоторые описания, сделанные до начала применения терапии Г-КСФ, также свидетельствуют о том, что у пациентов с ВН имеется риск развития лейкемической трансформации. Были описаны 5 пациентов с ВН, у которых развилась лейкемия до начала терапии Г-КСФ. Однако неизвестно, приведет ли увеличение выживаемости этих пациентов при использовании Г-КСФ к проявлению более высокого риска лейкемогенеза в этой популяции. Общая частота перехода в МДС/ОМЛ (острая миелобластная лейкемия) составляет 11,5% для больных ВН со средним сроком катамнеза приблизительно 5–6 лет. Лейкемическая трансформация развивается и у пациентов с аутосомно-доминантным (с мутациями ELA2) и аутосомно-рецессивным (с мутациями HAX1) типом наследования ВН.

Международный регистр пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (Severe Chronic Neutropenia International Registry; SCNIR) недавно представил более подробное описание первых 374 пациентов с ВН (зарегистрированных в 1987–2000 гг.), находящихся на длительной терапии Г-КСФ для идентификации риска лейкемической трансформации. Риск МДС/ОМЛ значительно возрастает на терапии Г-КСФ, с 2,9% в год после 6 лет до 8,0% в год после 12 лет наблюдения. Кумулятивная частота МДС/ОМЛ составила 21% после 10 лет наблюдения (рис. 1). Вызывает интерес то, что риск развития МДС/ОМЛ повышается при увеличении дозы ГКСФ. У пациентов с плохим ответом, которым требуется более 8 мкг/кг/сут Г-КСФ, кумулятивный риск развития МДС/ОМЛ составил 40% после 10 лет наблюдения по сравнению с 11% у больных с хорошим ответом. Эти данные были интерпретированы таким образом, что плохой ответ на Г-КСФ определяет «группу риска» в популяции пациентов с ВН и является предиктором неблагоприятного исхода.

Использование Г-КСФ остается терапией 1-й линии для большинства пациентов с ВН. ТГСК от HLA-идентичного сиблинга является опцией для пациентов, рефрактерных к Г-КСФ. У больных с идентифицированными приобретенными мутациями Г-КСФР риск развития лейкемии увеличивается с 20 до 80%. Пациентам, у которых развивается моносомия 7, другие значимые хромосомные aberrации или МДС/лейкемия, ТГСК должна проводиться немедленно.