

Д.К. Зборовская
**СЕГМЕНТОЯДЕРНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.А. Астапов
Кафедра детских инфекционных болезней
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

D.K. Zborovskaya
**SEGMENTED NEUTROPENIA ASSOCIATED WITH GENERALIZED
MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN: PROGNOSTIC
SIGNIFICANCE AND POSSIBILITIES OF THERAPY**

*Tutor: PhD, associate professor A.A. Astapov
Department of Pediatric Infectious Diseases
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Относительный риск летального исхода у детей с сегментоядерной нейтропенией (СН) в дебюте менингококковой инфекции достоверно выше, чем у детей без нейтропении. В качестве метода спасения ребенка в таком случае потенциально можно использовать экстракорпоральную терапию донорскими гранулоцитами. С учетом индивидуальных характеристик потенциальных донора и реципиента, возможен гранулоцитоз без предварительной стимуляции донора.

Ключевые слова: нейтропения, дети, менингококковая инфекция, клеточная терапия.

Resume. The relative risk of death in children with segmented neutropenia (SN) at the onset of meningococcal infection is significantly higher than in children without neutropenia. As a method of saving the child in this case, it is potentially possible to use extracorporeal therapy with donor granulocytes. Taking into account the individual characteristics of a potential donor and recipient, granulocytopenia is possible without prior stimulation of the donor.

Keywords: neutropenia, children, meningococcal infection, cell therapy.

Актуальность. Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) считается редким, но потенциально опасным заболеванием детского возраста. Ведущую роль в патогенезе тяжелых форм инфекции играет синдром системного воспалительного ответа (ССВО) организма, развивающийся в ответ на бактериемию и токсинемию, а также гемодинамические и метаболические нарушения, приводящие к росту внутричерепного давления, возникновению отека головного мозга, с развитием дислокации церебральных структур. Прогностически неблагоприятными признаками фульминантной менингококкцемии считаются: мужской пол, возраст до 2 лет, лейкопения менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$ или нормоцитоз, нормальное или сниженное абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов, тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, увеличение АЧТВ, гипофибриногенемия (менее 2,5 г/л), снижение ПТИ менее 0,6, тимомегалия [1,2]. В общем анализе крови тенденция к лейкопении и нейтропении, очевидно, является проявлением более выраженного ССВО у впоследствии умерших больных и истощением данного пула клеток [3,4]. Также есть данные, что повышенная заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции отмечается, в том

числе у лиц со сниженной способностью к фагоцитозу, обусловленной менее эффективным аллелем рецептора FcγRIIa (CD32) на нейтрофилах [5].

Нейтрофильные гранулоциты являются основным фактором неспецифической защиты от инфекции. Дисфункция нейтрофилов ассоциируется с высоким риском осложнений и летальностью при инфекционных процессах. Переливание донорских гранулоцитов с заместительной целью, хотя и используется редко, обеспечивает дополнительную терапию для пациентов с нейтропенией и тяжелыми инфекциями, в том числе при невосприимчивости к антимикробным препаратам. В публикациях имеются сведения о применении заместительной терапии гранулоцитами как при лечении септических состояний у новорожденных с нейтропенией [6,7], так и при лечении других инфекций у пациентов с нейтропенией или дисфункцией нейтрофилов [8]. Данные о применении концентрата гранулоцитов в лечении тяжелых форм менингококковой инфекции у детей в доступной литературе нами не найдены. Это может быть связано с риском повреждающего действия клеток на органы и ткани в условиях тяжелого инфекционного процесса и ССВО. В мире накоплен определенный опыт использования донорского гранулоцитафереза в лечении жизнеугрожающих инфекций у детей с химиоиндуцированной нейтропенией. Основные ограничения метода – необходимость использовать клетки как можно быстрее после получения в связи с коротким периодом жизни. В мире активно разрабатываются технологии получения очищенного концентрата гранулоцитов с более длительными сроками хранения. Также активно исследуются возможности клинического использования экстракорпорального применения донорских гранулоцитов при септических состояниях [9,10].

Цель: Рассчитать относительный риск развития летального исхода при ГФМИ у детей в зависимости от уровня сегментоядерных нейтрофилов при поступлении и рассмотреть потенциальную возможность применения донорских гранулоцитов при выраженной сегментоядерной нейтропении в дебюте менингококковой инфекции.

Задачи:

1. Проанализировать медицинские карты детей с ГФМИ и рассмотреть особенности лейкоцитарной формулы при поступлении.
2. Выявить связь между уровнем сегментоядерных нейтрофилов при поступлении и исходом заболевания.
3. Проанализировать литературные данные по возможности коррекции сегментоядерной нейтропении для улучшения исходов ГФМИ.

Материалы и методы. Проанализированы данные и исходы 24 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет (медиана 14,5 мес.), получавших лечение по поводу ГФМИ в детской инфекционной клинической больнице г. Минска. Лейкоциты при поступлении составили от 1,3 до 32,5 x 10⁹/л (медиана 6,85 x 10⁹/л). Количество сегментоядерных нейтрофилов при поступлении колебалось от 0,09 до 12,82 *10⁹/л (медиана 1,9*10⁹/л).

В анализируемой группе умерло 14 детей в возрасте от 1 до 44 месяцев, выжили 10 детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет. Данные выживших и умерших детей представлены в таблице 1.

Табл. 1. Отдельные характеристики выживших и умерших детей с ГФМИ

Показатели	Умершие n=14	Выжившие, n=10
Возраст, мес	11,9	90,2
Длительность госпитализации, дни	3,6	21
Лейкоциты при поступлении $\times 10^9/\text{л}$	5,2	16,8
Молодые нейтрофилы, %	11	34,4
Молодые нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	0,97	6,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	18,9	43,1
Сегментоядерные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	1,2	7,3

Для расчета относительного риска развития летального исхода при сегментоядерной нейтропении использовали Хи-квадрат, достоверность различий определяли через F-критерий Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Критерием нейтропении в нашем исследовании было абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. В группе умерших пациентов таких было 11 человек, в группе выживших – 1 ребенок. Относительный риск погибнуть от ГФМИ у детей с уровнем сегментоядерных нейтрофилов при поступлении менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ составил 33 (2,91-374,3), $F = 0.002759$, различия между группами статистически достоверны.

Вопрос заместительной терапии гранулоцитами при тяжелых инфекционных процессах дискутируется уже много лет. Одной из трудностей переливания гранулоцитов является необходимость заблаговременной стимуляции донора. Из-за этой необходимости нет возможности переливать гранулоциты в экстренном порядке. Ведь, учитывая уязвимость пациентов с нейтрофильной гранулоцитопенией, у них возможно быстрое развитие тяжелых инфекционных осложнений (особенно генерализация и молниеносное течение инфекций выражено у детей младшего возраста).

При анализе среднего исходного уровня гранулоцитов у доноров и лечебной дозы гранулоцитов на килограмм массы тела реципиента была выведена формула (формула 1), с помощью которой можно определить максимальный вес реципиента, которому можно перелить гранулоциты от конкретного донора без стимуляции. В формуле учитывается уровень гранулоцитов, который должен остаться у донора, без причинения вреда его здоровью. Формула больше всего применима на детей младшего возраста.

$$W = \frac{(aN(*10^9)*V - 1,8(*10^9)*V)}{0,5(*10^9)} \quad (1)$$

где W - максимальный вес ребенка (кг), которому можно перелить гранулоциты от конкретного донора без стимуляции; $0,5*10^9$ - лечебная доза гранулоцитов на килограмм массы тела; aN - абсолютное содержание нейтрофилов ($*10^9/\text{л}$); V - объем крови донора, равен $k*M$, (коэффициент $k=0,06$ л для женщин, $0,07$ л для мужчин, M

- масса тела, кг); $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ - нижняя граница нормы абсолютного количества нейтрофилов.

Формула позволяет расширить применение гранулоцитозфераза у детей младшего возраста. Так же, без применения мобилизационного протокола, у доноров нивелируются побочные эффекты, вызванные стимуляцией.

Наиболее распространенная стимуляция доноров гранулоцитов включает применение КСФ и дексаметазона. По результатам исследований данное сочетание приводит к наиболее эффективному выбросу гранулоцитов. Однако такой метод может быть небезопасным для донора.

Наиболее распространенная стимуляция доноров гранулоцитов включает применение КСФ и дексаметазона. По результатам исследований данное сочетание приводит к наиболее эффективному выбросу гранулоцитов. Однако такой метод может быть небезопасным для донора и часто влечет за собой побочные эффекты. Мы определили, что не в каждом случае для достижения необходимого уровня нейтрофилов необходимо применять такую стимуляцию. И иногда будет достаточно стимулировать донора только КСФ (что увеличит количество его гранулоцитов, но не так сильно, как дексаметазон) или не стимулировать вовсе, что значительно снизит риск для здоровья со стороны донора. Для решения вопроса о выборе метода стимуляции и ее необходимости достоверно будет определить количество нейтрофилов, которое должно быть у донора (с какой-либо стимуляцией или без нее) для переливания конкретному реципиенту. Выведена следующая формула (формула 2):

$$aN = \frac{0,5 \cdot W}{V} + 1,8 \quad (2)$$

где aN – минимальное абсолютное количество нейтрофилов ($\cdot 10^9/\text{л}$), которое должно быть у донора для переливания его клеток конкретному реципиенту; W - вес реципиента (кг); $0,5 \cdot 10^9$ - лечебная доза гранулоцитов на килограмм массы тела; V - объем крови донора, равен $k \cdot M$, (коэффициент $k=0,06$ л для женщин, $0,07$ л для мужчин, M - масса тела, кг); $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ - нижняя граница нормы абсолютного количества нейтрофилов.

Таким образом, в целях увеличения безопасности и переливания гранулоцитов для донора и реципиента и расширения применения этого метода, вопрос о выборе метода стимуляции и ее необходимости должен решаться в каждой ситуации индивидуально.

Выводы:

1. При ГФМИ у детей сегментоядерная нейтропения при поступлении в стационар свидетельствует о плохом прогнозе.
2. Повышенный риск смерти детей с сегментоядерной нейтропенией при ГФМИ потенциально может быть снижен путем использования донорских гранулоцитов. С учетом индивидуальных характеристик донора и реципиента, возможен гранулоцитаферез без предварительной стимуляции донора.

Литература

1. Астапов А.А., Довнар-Запольская О.Н. Клиническая диагностика и оказание неотложной помощи при менингококковой инфекции у детей. Методические рекомендации для студентов. БГМУ. – 2016. – 15 с.
2. Астапов, А. А. Синдром нейтропении при молниеносных формах менингококковой инфекции у детей // А. А. Астапов / БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол. : А.В. Сикорский [и др.]. - Минск : ГУ РНМБ, 2011. - Т. 1. - С. 3.
3. Успехи в лечении молниеносной формы менингококцемии / А. П. Кудин [и др.] // Медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 57-64.
4. Успехи в лечении молниеносной формы менингококцемии у детей. Часть 2 : Практические рекомендации / А. П. Кудин [и др.] // Медицинский журнал. - 2013. - № 2. - С. 135-141.
5. Менингококковая инфекция у детей : учебно-методическое пособие / О. Н. Довнар-Запольская, Манкевич Р.Н., Астапов А.А. Кудин А.П., Кулагин А.Е. – Минск : БГМУ, 2019. – 56 с.
6. Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4).
7. Pammi M, Brocklehurst P Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011.
8. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
9. Klinkmann G, Doss F, Goudeva L et al (2021) Prolonged storage of purified granulocyte concentrates: introduction of a new purification method. Transfusion. Extracorporeal immune cell therapy of sepsis: ex vivo results / Klinkmann G, Wild T, Heskamp B.
10. Doss F, Doss S, Arseniev L, Aleksandrova K, Sauer M, Daniel A. Reuter D. A, Stefen Mitzner S and Jens Altrichter J// Intensive Care Medicine Experimental (2022).