ТЯЖЁЛЫЕ ВРОЖДЁННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

nature REVIEWS DISEASE PRIMERS

For the Primer, visit doi:10.1038/nrdp.2017.32

Тяжёлые врождённые нейтропении — редкие гематологические нарушения, наблюдаемые у детей. Причиной этих заболеваний является мутация зародышевой линии гранулоцитов, при которой останавливается созревание гранулоцитов в костном мозге. У больных детей повышен риск инфекционных заболеваний и лейкемии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость заболевания в мире оценивается в 3–8,5 случаев на миллион человек. На частоту встречаемости заболевания может влиять тип наследования; например, рецессивные мутации чаще встречаются в популяциях, где распространены близкородственные браки. Предрасположенность к тяжёлым врождённым нейтропениям также зависит от этнической принадлежности. До появления доступной антибиотикотерапии уровень смертности при данном заболевании достигал 90 % и оставался высоким до разработки способа лечения гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), что повысило выживаемость до >80 %.

МЕХАНИЗМЫ

Нейтрофилы — клетки, первыми отвечающие на инфекции. Они созревают в костном мозге из гранулоцитарных предшественников.

Мутации, ассоциированные с нейтропенией, приводят к остановке гранулоцитопоэза посредством многочисленных механизмов, включая перегрузку эндоплазматического ретикулума, отклик неструктурированных белков, апоптоз и нарушение передачи сигнала G-CSF.

При наличии дополнительной соматической мутации *CSF3R*, запускающей синтез дефектных рецепторов G-CSF, и второй мутации в гене, связанном с лейкемией, у больного может начаться развитие лейкемии.

Терапия G-CSF улучшает передачу сигнала G-CSF и ускоряет «экстренный» гранулоцитопоэз, который в норме запускается только как компенсационный механизм при инфицировании.

ДИАГНОСТИКА

Хотя заболевание может проявляться даже у новорождённых, диагноз ставят не сразу, поскольку симптомы нейтропении (лихорадка и респираторные или кожные инфекции) часто встречаются у детей и при других заболеваниях. Необходимые анализы включают подсчёт нейтрофилов крови, морфологический анализ биоптата костного мозга и генетический скрининг на мутации.

Поддержание гигиены полости рта, хорошее питание и здоровый образ жизни могут снизить риск заражения инфекциями.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

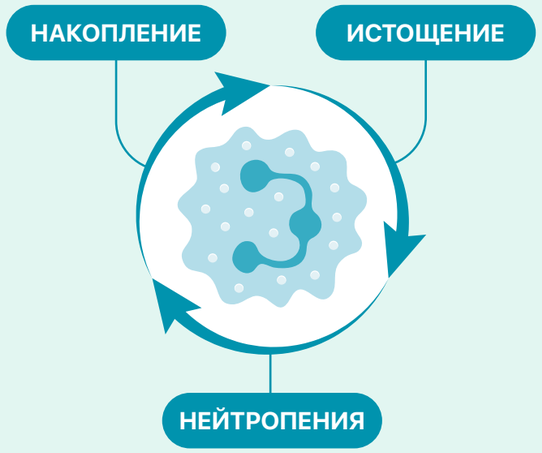
С момента внедрения лечения G-CSF качество жизни для большинства пациентов улучшилось. Пациенты на терапии успешно достигают совершеннолетия, но в случае планирования семьи им требуется консультация генетика для лучшей осведомлённости о рисках передачи заболевания детям и возможностях лечения.

ПРОГНОЗ

Исследуются дополнительные методы лечения для стимуляции «экстренного» гранулоцитопоэза.Секвенирование следующего поколения может подтвердить диагноз и обнаружить новые мутации зародышевой линии, связанные с тяжёлой врождённой нейтропенией.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Долгосрочная терапия G-CSF позволяет пациенту поддерживать нормальный или почти нормальный уровень нейтрофилов в крови. Однако для пациентов, плохо отвечающих на терапию G-CSF, единственным доступным вариантом остаётся пересадка гемопоэтических стволовых клеток. Это повышает выживаемость пациентов с тяжёлой врожденной нейтропенией, переходящей в лейкемию, миелодиспластический синдром или острый миелоидный лейкоз. Обычный анализ кариотипа для выявления хромосомных аберраций и молекулярно-генетический анализ на соматические мутации могут помочь снижению риска развития лейкемии.



Циклическая нейтропения — это тип тяжёлой врождённой нейтропении, которая вызвана мутациями гена ELANE и характеризуется колеблющимся (обычно с 21-дневной периодичностью) уровнем нейтрофилов в крови. Патофизиологический механизм, лежащий в основе таких колебаний, заключается в регулярном повторении следующего цикла: остановка гранулоцитопоэза, накопление клеток-предшественников в костном мозге, высвобождение клеток-предшественников (неспособных полностью заменить зрелые нейтрофилы) в кровь и развитие тяжёлой нейтропении при истощении источника в костном мозге. Следует учесть, что терапия G-CSF не прекращает подобный цикл у больных, однако сокращает продолжительность нейтропении.

Written by Lucia Brunello; designed by Laura Marshall

MEDACH

Article number: 17033; doi:10.1038/nrdp.2017.33; published online 8 Jun 2017

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.