Клинический случай лейкомоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии

Хохлова А. П.¹, Саркисян Е. А.^{1,2}, Жиркова Ю. В.^{1,2}, Курина Т. С.¹, Мелкумян Е. Э.¹, Ванян Л. А.¹, Макарова Л. М.², Нассер М. М.², Цилинская О. В.², Шумилов П. В.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Являясь достаточно редкой, но вместе в тем крайне важной находкой в общем анализе крови, лейкомоидная реакция (ЛР) представляет собой кратковременное резкое повышение уровня лейкоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Развитие данного состояния может быть обусловлено рядом факторов, но в педиатрической практике ЛР связывают прежде всего с недоношенностью, течением инфекционного процесса (чаще всего — пневмониями), экстремально низкой массой тела при рождении, приемом определенных препаратов как матерью во время беременности, так и ребенком, хромосомными аномалиями и другими причинами. Особую важность изучению ЛР придает то, что подобные изменения в периферической крови наблюдаются при ряде других заболеваний, в том числе и при течении злокачественных процессов — лейкозов, что требует грамотного подхода к дифференциальной диагностике, привлечения различных специалистов, а также делает ЛР диагнозом исключения.

Ключевые слова: лейкомоидная реакция, врожденная пневмония, новорожденный, гематологические изменения, лейкоцитоз

A clinical case of leukemoid reaction in newborn with congenital pneumonia

Khokhlova A. P.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Zhirkova Y. V.^{1,2}, Kurina T. S.¹, Melkumyan E. E.¹, Vanyan L. A.¹, Makarova L. M.², Nasser M. M.², Tsilinskaya O. V.², Shumilov P. V.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Children's City Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Being a rather rare, but at the same time extremely important finding in the general blood test, the leukemoid reaction (LR) is a short-term sharp increase in the level of leukocytes above $30\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$ with a shift of the leukocyte formula to the left. The development of this condition may be due to a number of factors, but in pediatric practice, LR is primarily associated with prematurity, the course of the infectious process (most often pneumonia), extremely low body weight, taking certain medications both by the mother during pregnancy and by the child, chromosomal abnormalities and others. Of particular importance to the study of LR is the fact that similar changes in peripheral blood are observed in a number of other diseases, including the course of malignant processes — leukemia, which requires a competent approach to differential diagnosis, the involvement of various specialists and makes LR an exception diagnosis.

Keywords: leukemoid reaction, congenital pneumonia, newborn, hematological changes, leukocytosis

Для цитирования: Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Курина Т.С., Мелкумян Е.Э., Ванян Л.А., Макарова Л.М., Нассер М.М., Цилинская О.В., Шумилов П.В. Клинический случай лейкомоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии. *Детские инфекции*. 2025; 24(1):56-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-56-62

For citation: Khokhlova A.P., Sarkisyan H. A., Zhirkova Y.V., Kurina T.S., Melkumyan E.E., Vanyan L.A., Makarova L.M., Nasser M.M., Tsilinskaya O.V., Shumilov P.V. A clinical case of leukemoid reaction in newborn with congenital pneumonia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):56-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-56-62

Информация об авторах:

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), клинический ординатор 1-го года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; nas.hohlova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; врач-неонатолог; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Жиркова Юлия Викторовна (Zhirkova Y.), д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных; zhirkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7861-6778>

Курина Татьяна Сергеевна (Kurina T.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; tanissimoo@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2060-4046>

Мелкумян Елизавета Эдуардовна (Melkumyan E.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; lizon-mel@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-4840-6283>

Ванян Лиза Арамовна (Vanyan L.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; lizavanyan2001@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3595-5578>

Макарова Людмила Михайловна (Makarova L.), заведующая инфекционным отделением №8 для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; makarova.inf8@yandex.ru

Нассер Марианна Мухамедовна (Nasser M.), врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; <https://orcid.org/0000-0002-9080-7419>

Цилинская Ольга Владимировна (Cilinskaya O.), врач-неонатолог инфекционного отделением №8 для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Лейкомоидная реакция (ЛР, код по МКБ-10: D72.8) — это гематологическое явление, которое характеризуется кратковременным реактивным повышением уровня

лейкоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови в сочетании с увеличением количества нейтрофилов и выраженным «сдвигом влево» [1, 2, 3, 4]. Термин «лейкомоидная

реакция» был введен в 1926 году Эдвардом Крумбхааром (E.V. Krumbhaar) в связи с тем, что подобные изменения в крови очень схожи с изменениями при лейкозах, которые также сопровождаются повышением уровня лейкоцитов [5, 6]. Похожая картина в периферической крови наблюдаются и при паранеопластической ЛР, когда высокие показатели лейкоцитов ($> 40 \times 10^9/\text{л}$) могут быть вызваны солидными опухолями с распространением метастазов [7, 8]. Учитывая тот факт, что столь схожие изменения в общем анализе крови наблюдаются при различных, порой достаточно грозных состояниях, важно отметить, что ЛР является диагнозом исключения и устанавливается только после того, как были исключены другие заболевания, способные вызвать такой резкий подъем уровня лейкоцитов, в частности — хронический миелолейкоз и хронический нейтрофильный лейкоз [9]. Кроме того, известно, что у пациентов старшего возраста ЛР зачастую вызывается инфекционными заболеваниями [10, 11]. По данным Viner E. et al., развитие ЛР у взрослого населения связано прежде всего с септическими состояниями, пневмониями, инфекциями мочевыделительной системы, гангренами, целлюлитами, гинекологическими заболеваниями [4].

ЛР у детей впервые была описана P. Holland и A.M. Mauger в 1963 году, которые в серии своих наблюдений выявили, что наиболее часто ЛР развивается у новорожденных и связана с патологиями неонатального и раннего детского возраста: тяжелыми инфекциями, анемиями, приемом стероидных гормонов матерью во время беременности [12]. Torrent et al. в 1987 дополнили эти данные, установив, что ЛР также были ассоциированы с хромосомными аномалиями, в частности с трисомией по 21 хромосоме, и недоношенностью [13]. Кроме того, описаны случаи, где развитие ЛР, помимо антенатальной гормональной терапии, связано с приемом стероидных гормонов самим пациентом, а также рядом антибактериальных препаратов [14, 15].

В отечественной и иностранной литературе нет данных, отображающих точную эпидемиологическую картину диагностированных ЛР у взрослых и детей. Однако, в практике врача-педиатра ЛР чаще всего встречаются у новорожденных с внутриутробными инфекциями, ввиду морфофункциональной незрелости красного костного мозга, а также развития фетального воспалительного ответа [16]. В отделениях реанимации новорожденных частота встречаемости неонатальных ЛР составляет от 1,3% до 15%, при этом чаще всего она наблюдается у глубоко недоношенных детей, а также у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [17]. Установлено, что смертность новорожденных с ЛР может достигать 41,4% [18].

Существует классификация, которая основана на трёх основных причинах развития ЛР — это факторы, стимулирующие красный костный мозг (инфекции, лекарственные средства), недостаточность периферического кровообращения (тяжелые анемии или кровотечения) и дополнительные источники продукции провоспалительных цитокинов (чаще всего онкологические) [19].

Патогенез развития ЛР в неонатальном периоде сложен и зависит от ряда факторов. Согласно анализу Robert Hsiao et al., недоношенность, развитие респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия (БЛД), а также некротизирующий энтероколит (НЭК) приводят к активации воспалительного каскада и дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Преобладание провоспалительных цитокинов стимулируют

выработку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (Г-КСФ). Он, в свою очередь, активирует созревание нейтрофилов и вызывает чрезмерное повышение уровня лейкоцитов в крови. Можно предполагать, что именно чрезмерная инициация Г-КСФ вызывает ЛР у новорожденных [6].

До настоящего времени в отечественной литературе фактически не было научно-исследовательских работ и описанных клинических наблюдений, посвященных теме ЛР у новорожденных детей. Учитывая, что в своей практике нам приходилось неоднократно сталкиваться с развитием ЛР у детей разных возрастов, мы посчитали необходимым поделиться накопленными нами знаниями и опытом по ведению таких пациентов.

Цель: демонстрация клинического случая развития лейкомоидной реакции у недоношенного новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии, а также сравнение полученных данных с литературными источниками.

Клинический случай. Девочка М., от матери 37 лет, 2 беременности, 2 самостоятельных родов на 35 неделе гестации. Предыдущая беременность матери протекала без особенностей, закончилась рождением доношенного ребенка. Наследственность со стороны родителей, со слов матери, не отягощена. Беременность в I триместре протекала с токсикозом легкой степени и развитием гестационного сахарного диабета. В III триместре с целью профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий получала антитромботическую и антиагрегантную терапию — эноксапарин 0,4 мл и аспирин. Роды состоялись на 35 неделе гестации в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, безводный промежуток составил 4 часа 35 минут. Родилась живая недоношенная девочка, массой 2760 г, длиной 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8. В течение первого часа жизни появились и нарастали признаки респираторных расстройств, в связи с чем ребенок был переведен на СРАР (Constant positive airway pressure), однако в течение следующих 4 часов со стороны дыхательной системы наблюдалась отрицательная динамика, в связи с чем было принято решение о переводе ребенка на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с эндотрахеальным введением Куросуфа.

В возрасте 1 суток 17 часов общее состояние ребенка продолжало ухудшаться за счет дыхательной недостаточности и нестабильной гемодинамики — ребенку была назначена медикаментозная терапия: антибактериальная (Ампициллин/Сульбактам + Нетилмецин), кардиотоническая (Допамин) и седативная (Оксибат натрия).

На фоне проведения кардиотонической терапии была купирована сердечная недостаточность, однако сохранялись респираторные нарушения, в связи с чем на 6 сутки жизни ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН) Детской городской клинической больницы №9 им. Г. Н. Сперанского под ИВЛ с направляющим диагнозом «Врожденная пневмония».

При поступлении состояние ребенка было оценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности 2—3 степени, аускультативно выслушивалось жесткое дыхание с проводными хрипами. Был назначен ряд инструментальных (табл. 1) и лабораторных (табл. 2) методов исследования.

В клиническом и биохимическом анализе крови при поступлении отмечались повышенные значения маркеров воспа-

Таблица 1. Результаты инструментальных методов исследования девочки М. при поступлении
Table 1. Results of instrumental examination methods of the girl M. upon admission

Инструментальный метод	Результат
Рентгенограмма органов грудной клетки	Признаки правосторонней верхнедолевой сегментарной пневмонии
Нейросонография	Гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга
Эхокардиография	Сохранение открытого артериального протока до 3 мм, межпредсердное сообщение до 3 мм
Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, забрюшинного пространства	Каликопиелозктазия слева, расширение мочеточника в дистальном отделе слева, скопление жидкостного компонента в паранефральной клетчатке справа

Таблица 2. Лабораторные показатели девочки М. при поступлении и в динамике
Table 2. Laboratory parameters of girl M. on admission and in dynamics

Показатели клинического анализа крови										
Показатель и его референсные значения/возраст	6 с/ж*	9 с/ж (утром)	9 с/ж (днем)	10 с/ж	12 с/ж	13 с/ж	14 с/ж	17 с/ж	20 с/ж	21 с/ж
Эритроциты, [3,0–5,4 × 10 ¹² /л]	3,82	3,79	4,16	4,09	4,09	3,62	3,32	4,15	3,73	3,52
Гематокрит, [31–55%]	38,4	38,1	41,5	40,7	39,8	34,9	32,2	39,7	35,4	33,3
Гемоглобин, [100–180 г/л]	129,4	124,6	140,8	132,3	133,7	116,7	105	134,6	121,7	114,2
Тромбоциты, [150–450 10 ⁹ /л]	256,3	397	385,5	447,7	570,6	553,3	540	669,2	575,9	531,4
Лейкоциты, [5–19,5 10 ⁹ /л]	12,58	67,86	84,79	85,8	31,57	22,78	18,2	18,35	16,81	14,6
Относительное кол-во нейтрофилов, [20–70 %]	56,57	76,39	77,44	77,07	17,68	52,42	37,9	26,21	27,54	24,65
Нейтрофилы палочкоядерные, [1–5 %]	5	14	10	8	16	5	7	2	2	1
Нейтрофилы сегментоядерные [35–55 %]	54	69	73	71	47	57	29	23	24	26
Относительное кол-во эозинофилов, [1–5 %]	4,37	0,54	1,06	1,30	3,81	3,43	10,7	4,99	5,76	12,07
Относительное кол-во лимфоцитов, [40–60%]	24,81	10,27	9,45	12,2	34,2	34,82	37,9	62,96	61,98	58,8
Метамиелоциты, [0%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Бластные клетки, [0%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
СОЭ, [< 20 мм/ч]	46	18	1	1		1	14	8		12
Биохимические показатели крови										
Показатель и его референсные значения/возраст	6 с/ж	9с/ж	10 с/ж	13 с/ж	20 /ж					
Общий белок, [4,3–7,6 г/л]	33,5	33,5	41	46,4	55,4					
Альбумин, [22–36 г/л]	24	25	28,6	33,2	33,4					
АЛТ, [6–50 Ед/л]	7,6	0	10,2	9,7	10,0					
АСТ, [35–140 Ед/л]	21	0	19	21	20					
Мочевина, [0,7–9,5 ммоль/л]	3,9	1,7	2,2	3,1	1,2					
Креатинин [30 ± 10 мкмоль/л]	53	35	36	28	27					
Билирубин общий/ непрямой [137–256 мкмоль/л]	187,7/ 182,6	215,8/ 202,4	161,9/ 151,4	120,3/ 111	78/ 65					
СРБ, [0–5 мг/л]	8	4	2	0	0,5					
Прокальцитонин, [< 0,8 нг/мл]	0,273	0,18	0,164	0,09	0,01					

* — сутки жизни

ления — СОЭ (46 мм/ч), СРБ (8 мг/л) и ПКТ — (0,273 нг/мл), а также гипербилирубинемия (187 мкмоль/л).

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики подтвердили течение у ребенка инфекционного процесса — врожденной пневмонии. С целью выяв-

ления возбудителя были проведены исследования на наличие в крови ДНК метициллин-резистентного золотистого стафилококка, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Herpes simplex virus 1,2,6*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *Epstein-Barr virus* методом ПЦР, однако все результаты оказались отри-

Таблица 3. Медикаментозная терапия, проводимая девочке М.
Table 3. The direction of therapy to patient M. in the hospital

Направление терапии	Первичная терапия и ее длительность	Терапия после коррекции на фоне возникновения лейкомоидной реакции и ее длительность
Респираторная поддержка	ИВЛ под контролем пульсоксиметрии, параметров дыхательного мониторинга и КЩС — 8 суток	Экстубация на 8 с/ж, перевод на самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода через лицевую маску
Антибактериальная терапия	Цефоперазон/Сульбактам 80 мг/кг/с затем до 150 мг/кг/с — 10 дней Ванкомицин 10 мг/кг/сут — 10 дней	Ванкомицин в/в, кап 30 мг/кг/сут — 7 дней Меропенем в/в, кап 120 мг/кг/сут — 7 дней Кларитромицин энтерально 15 мг/кг/сут — 7 дней
Инфузионная терапия из расчета функциональной потребности жидкости — 150 мл/кг/сут	Глюкоза 20% 200 мл КCl — 40 мг/мл 10 мл — по показаниям Кальция глюконат — 100 мг/мл 10 мл — по показаниям Гепарин — 5000 МЕ/мл 5 мл	Глюкоза 20% 200 мл КCl — 40 мг/мл 10 мл — по показаниям Кальция глюконат — 100 мг/мл 10 мл — по показаниям Гепарин — 5000 МЕ/мл 5 мл
Парентеральное питание	Аминовен Инфант — 10 % 100 мл	Аминовен Инфант — 10 % 100 мл
Пробиотическая терапия	Бифидумбактерин 5 доз	Бифидумбактерин 5 доз
Бронхолитическая терапия	Эуфиллин 4 мг/кг/сут	—
Противогрибковая терапия	Флуконазол 6 мг/кг/сут — 10—14 дней	Флуконазол 6 мг/кг/сут — 7 дней

цательными. По результатам ПЦР мазка слизистой зева ДНК возбудителя коклюша также не было обнаружено. Однако, в посевах трахеобронхиального аспирата был выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, чувствительный к антибактериальным препаратам группы пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколений, фторхинолонов, карбапенемов и аминогликозидов.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, была продолжена ИВЛ и назначен лечебно-охранительный режим с мониторингом витальных функций, энтеральное питание через зонд, фототерапия, в связи с нарастающими значениями билирубина, а также медикаментозная терапия (табл. 3).

На фоне проводимых лечебных мероприятий на 8 сутки жизни у ребенка отмечались активные попытки самостоятельного дыхания в сочетании с устойчивой оксигенацией, в связи с чем было принято решение об экстубации и переводе девочки на самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода через лицевую маску с положительной динамикой.

При интерпретации результатов общего анализа крови, не мог не обратить на себя внимание тот факт, что на 9 сутки жизни, несмотря на коррекцию антибактериальной терапии, по данным клинического анализа крови у девочки резко возросли показатели уровня лейкоцитов крови до $67,86 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я — 14%, с/я 69%) при сравнительно низких маркерах гуморальной активности — показатели С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) не повышались.

В контрольном анализе крови вечером того же дня сохранялось нарастание лейкоцитоза до $84,79 \times 10^9/\text{л}$. После повторного проведения ряда инструментальных методов исследования, которые выявили лишь инфильтративные изменения в обоих легких, с учетом нарастающего выраженного лейкоцитоза неясного генеза, ребенок был проконсультирован гематологом с целью исключения гемобластоза. Данный диагноз оказался маловероятен, поскольку в патологический процесс не были вовлечены другие ростки гемопоэза, и ребенку было рекомендовано наблюдение в ди-

намике с микроскопией мазка крови. После консультации врача-клинического фармаколога была показана эскалация проводимой антибактериальной терапии — отменен цефоперазон/сульбактам, подключен меропенем, кларитромицин и продолжен прием ванкомицина.

Помимо этого, с целью исключения нейроинфекции были назначены проведение люмбальной пункции, клинический анализ и посев цереброспинальной жидкости. Результаты данных исследований оказались в пределах возрастной нормы. Исследования первичного звена иммунитета (TREC и KREC) со снижением — TREC 182 копий/ 10^5 клеток (референс от 450), KREC 234 копий/ 10^5 клеток (референс от 300), в связи с чем ребенку была рекомендована консультация иммунолога.

На 12-е сутки жизни у ребенка отмечался значительный спад уровня лейкоцитов до $31,57 \times 10^9/\text{л}$, который продолжал снижаться в динамике, вероятно, на фоне усиления антибактериальной терапии.

Возникшее у девочки внезапное увеличение числа лейкоцитов в крови было расценено как ЛР нейтрофильного типа на фоне протекания инфекционного процесса, с учетом того, что другие маркеры воспалительного процесса были в пределах референсных значений и иные причины столь резкого лейкоцитоза были исключены.

Ребенку была продолжена терапия в ОРИТН. В динамике отмечался регресс дыхательной недостаточности и постепенно нивелировалась необходимость в дотации кислорода. В связи с улучшением состояния девочка была переведена в неонатальное инфекционное отделение, где был завершён курс медикаментозной терапии и продолжен контроль лабораторных и инструментальных исследований.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки, проведенной на 21 сутки жизни, воспалительные изменения в легких разрешены, в клиническом и биохимическом анализе крови показатели нормализовались и количество лейкоцитов соответствовало возрастной норме. С целью профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции был введен Паливизумаб. Спустя 16 суток находже-

ния в стационаре, после окончания курсов антибактериальной и противогрибковой терапии, девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение.

Обсуждение

Этиология ЛР у детей крайне многообразна. Авторы из Израильского детского медицинского центра имени Шнайдера и Медицинского факультета имени Саклера Тель-Авивского университета провели ретроспективное исследование историй болезней детей с периода новорожденности до 18 лет, у которых отмечался высокий уровень лейкоцитов в крови ($> 30 \times 10^9/\text{л}$). Из 656 пациентов лишь у 25 была выявлена лейкемия с уровнем лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, у оставшихся пациентов ЛР не была связана с онкологическими заболеваниями крови. Согласно результатам исследования, наиболее частыми причинами развития ЛР были пневмонии и плевропневмонии (34%), ЛОР-патологии, острые гастроэнтериты, лимфадениты. В группе детей с ЛР выявлен более длительный срок госпитализации, нежели в контрольной группе, что вероятно объясняется тяжестью основных заболеваний, требующих длительного ухода [21]. Развитие ЛР у нашей новорожденной пациентки мы также можем связать с течением врожденной пневмонии.

Sánchez L.D. et al. описывают случай развития ЛР у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела и показателями уровня лейкоцитов до $132,9 \times 10^9/\text{л}$. В данном случае факторами риска для развития ЛР выступили хориоамнионит у матери, ранний разрыв плодных оболочек (за 18 часов до родов) и недоношенность [11]. В случае девочки М. достоверных данных за течение воспалительных заболеваний оболочек плода нет, поэтому вероятнее всего развитие ЛР было связано как с течением врожденной пневмонии, так и с недоношенностью.

Также по некоторым данным развитие ЛР в неонатальном периоде может вызывать применение матерью кортикостероидов во время беременности и развитие у нее системной воспалительной реакции (СВР), однако в нашем случае мать ребенка не походила профилактику кортикостероидами и не имела явлений СВР в анамнезе [15, 22].

В литературе есть описание клинического случая развития ЛР у пациента на фоне применения тигециклина, который относится к группе тетрациклиновых антибактериальных препаратов [14]. В представленном клиническом случае не отмечалось совпадения специфического повышения уровня лейкоцитов с применением какого-либо препарата, использованного в терапии, поэтому развитие ЛР в данном случае мы не можем считать медикаментозно ассоциированным.

Ряд исследователей описывают возникновение ЛР у детей с синдромом фетального воспалительного ответа (СФВО) — системной реакции, вызванной высвобождением провоспалительных цитокинов организмом плода в ответ на внутриутробную инфекцию, однако механизмы возникновения нейтрофильной ЛР у пациентов с СФВО до конца не выяснены [16, 19, 22–24]. В недавнем исследовании Nakatiga была определена связь между повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и Г-КСФ в сыворотке крови новорожденных детей с СФВО, перенесенным хориоамнионитом и развитием ЛР. Как известно, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови контролируется четырьмя ме-

ханизмами: Г-КСФ влияет в основном на стимуляцию выработки лейкоцитов в костном мозге, мобилизацию их из резервного фонда костного мозга, и подавление апоптоза лейкоцитов, тогда как ИЛ-6, в частности, отвечает за переход лейкоцитов от маргинального пула в общий кровоток. Таким образом, некоторые из лейкоцитарных эффектов ИЛ-6 и Г-КСФ не зависят друг от друга, и при наличии положительной корреляции между ними, вероятно, может развиваться неонатальная ЛР [14]. В нашем случае достоверно полагаться на развитие реакции в ответ на СФВО не представляется возможным, поскольку ребенку не выполнялся прицельный анализ на концентрацию ИЛ-6 и Г-КСФ.

Клиническая картина ЛР у детей и новорожденных, как правило, не специфична и обусловлена течением основного заболевания, например, врожденной пневмонии, как в описанном нами случае [17, 21]. Ведущим же лабораторным признаком ЛР является внезапное повышение уровня лейкоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ с нарастанием в динамике, что наблюдалось и у девочки М. — на 9 сутки жизни у нее возник выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево ($67,86 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 14%, с/я 69%), его быстрое прогрессирование до $84,79 \times 10^9/\text{л}$ и разрешение на фоне эскалации проводимой антибактериальной терапии. По некоторым данным, у пациентов с ЛР может также повышаться уровень мочевины, что, вероятно, связано с почечным повреждением в результате инфекционного процесса, однако, у нашей пациентки этого не наблюдалось и функциональное состояние почек не было нарушено [18].

Одним из наиболее важных моментов в диагностике ЛР является её дифференцирование с онкологическими заболеваниями лейкоцитарного ростка крови, а именно с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). В хронической фазе ХМЛ и на начальных этапах опухолевой прогрессии ИМФ интоксикации не наблюдается, и соматически больной совершенно сохранен, в то время как ЛР, чаще всего являясь осложнением тяжело протекающих заболеваний, сопровождаются лихорадкой, ознобом, симптомами интоксикации. Еще одним ведущим клиническим признаком хронических миелопролиферативных опухолей является спленомегалия, особенно выраженная при ИМФ, что для ЛР не характерно [25, 26]. У описанного нами ребенка не наблюдались признаки спленомегалии как при физикальном осмотре, так и по данным УЗИ.

Среди лабораторных исследований наиболее информативным является макроскопическое исследование мазка периферической крови — при ЛР часто отмечается токсическая зернистость нейтрофилов, что не характерно для ХЛЛ и ИМФ. В то же время, при ХЛЛ и ИМФ в крови выявляются патологические изменения во всех трех ростках кроветворения — гипертромбоцитоз, наличие нейтрофилов на разных стадиях развития и анемический синдром, чего не бывает при ЛР (за исключением таких состояний, как сепсис, острая постгеморрагическая анемия) [25, 26].

Специфической терапии ЛР, как правило, не требует — лечение сводится к устранению основного заболевания, её вызвавшего. В нашем случае к скорому купированию ЛР привело усиление антибактериальной терапии, поскольку при бактерицидном воздействии на возбудителя уменьшается количество циркулирующих экзо- и эндотоксинов, что, в свою очередь, снижает активность провоспалительных цитокинов.

Заклучение

Несмотря на относительно редкую встречаемость лейкомоидной реакции у новорожденных, её диагностика имеет важное клиническое значение и требует проведения тщательного дифференциального поиска, поскольку подобные явления резкого повышения уровня лейкоцитов могут наблюдаться при различных, в том числе и очень грозных заболеваниях, таких как хронический миелолейкоз или иди-

опатические миелофиброз. Представленный нами клинический случай демонстрирует развитие лейкомоидной реакции, которая возникла, вероятно, на фоне незрелости по причине поздней недоношенности и течения врожденной пневмонии, и была диагностирована после ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, которые исключили любые другие возможные причины столь резкого повышения уровня лейкоцитов.

Список литературы:

1. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 2. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023:768. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768
2. Bhatia R., Bhatia G. Neonatal Leukemoid Reaction: A Diagnostic Dilemma. *Journal of Nepal Paediatric Society.* 2017; 36(3):298. DOI:10.3126/jnps.v36i3.15611
3. Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol.* 2020 Apr; 42(2):134–139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.
4. Viner E., Berger J, Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus.* 2023 Apr 24; 5(4):e38062. DOI: 10.7759/cureus.38062.
5. Krumbhaar E.B. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am J Med Sci.* 1926; 172:519–33.
6. Hsiao R., Omar SA. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction. *Pediatrics.* 2005 Jul; 116(1): e43–51. DOI: 10.1542/peds.2004-1379.
7. Kuo Y.C., Huang CY, Ng CCY, Lin CY, Huang WK. Paraneoplastic leukocytosis induces NETosis and thrombosis in bladder cancer PDX model. *Am J Cancer Res.* 2024 Aug 25; 14(8):3694–3710. DOI: 10.62347/IHIO5742.
8. Posado-Domínguez L., Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, et al. Paraneoplastic leukocytosis secondary to carcinosarcoma: a report of two cases and literature review. *Chin Clin Oncol.* 2024; 13(3):42. DOI:10.21037/cco-23-146
9. Samad MA, Mahboob E, Mansoor H. Chronic myeloid leukemia: a type of MPN. *Blood Res.* 2022 Jun 30; 57(2):95–100. DOI: 10.5045/br.2022.2021173.
10. Widén J., Jönsson G, Karlsson U. Mycoplasma pneumonia with severe cold agglutinin hemolysis, thrombocytosis, leukemoid reaction and acute renal failure. *IDCases.* 2023; 31:e01689. Published 2023 Jan 13. DOI:10.1016/j.idcr.2023.e01689
11. Sánchez L.D., Domínguez L.P. Neonatal leukemoid reaction due to early-onset neonatal sepsis in a premature infant. A case report. *Revista Médica Del Hospital General De México.* 2015. DOI:78. 10.1016/j.hgmx.2015.08.008.
12. Holland P., Mauer M.A. Myeloid leukemoid reactions in children. *Am J Dis Child.* 1963 Jun; 105:568–75. DOI: 10.1001/archpedi.1963.02080040570007.
13. Torrent F & Soliva Garriga, Joan & Guasch, Xavier & Pelip, X & Valls, O & Riero, J. Leukemoid reactions in premature neonates with a very low birth weight. *Anales Españoles de Pediatría.* 1987; 27:244–8.
14. Shao Q.Q., Qin L, Ruan GR, Chen RX, Luan ZJ, Ma XJ. Tigecycline-induced Drug Fever and Leukemoid Reaction: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov; 94(45):e1869. DOI: 10.1097/MD.0000000000001869.
15. Cohen A., Barak M, Herschkowitz S, Zecca S. Leukemoid reaction induced by prenatal administration of betamethasone. *Acta Paediatr Jpn.* 1993 Dec; 35(6):534–6. DOI:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03104x.
16. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(2):145–149. DOI:10.1620/tjem.244.145
17. Terry C., Kane D, Eogan M, McCallion N, Doyle E, Drew RJ. Retrospective analysis of leukemoid reactions in extremely preterm infants in a tertiary NICU from 2018–2021. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; 36(2):2225115. DOI:10.1080/14767058.2023.2225115
18. Liu R, Huang Y, Jia Z, Joseph MJ, Chai K. Elevated serum AST and LDH levels are associated with infant death in premature babies with neonatal leukemoid reaction: a cohort study. *Transl Pediatr.* 2022 Dec; 11(12): 1920–1927. DOI: 10.21037/tp-22-543.
19. Jumanne S, Nyundo A. A case of a 22-month-old boy with necrotizing pneumonia presenting with leukemoid reaction misdiagnosed as leukae-

References:

1. Neonatology: national guide: in 2 volumes. Vol. 1. ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. 2nd ed., processed and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:752. (In Russ.)
2. Bhatia R., Bhatia G. Neonatal Leukemoid Reaction: A Diagnostic Dilemma. *Journal of Nepal Paediatric Society.* 2017; 36(3):298. DOI:10.3126/jnps.v36i3.15611
3. Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol.* 2020 Apr; 42(2):134–139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.
4. Viner E., Berger J, Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus.* 2023 Apr 24; 5(4):e38062. DOI: 10.7759/cureus.38062.
5. Krumbhaar E.B. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am J Med Sci.* 1926; 172:519–33.
6. Hsiao R., Omar SA. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction. *Pediatrics.* 2005 Jul; 116(1): e43–51. DOI: 10.1542/peds.2004-1379.
7. Kuo Y.C., Huang CY, Ng CCY, Lin CY, Huang WK. Paraneoplastic leukocytosis induces NETosis and thrombosis in bladder cancer PDX model. *Am J Cancer Res.* 2024 Aug 25; 14(8):3694–3710. DOI: 10.62347/IHIO5742.
8. Posado-Domínguez L., Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, et al. Paraneoplastic leukocytosis secondary to carcinosarcoma: a report of two cases and literature review. *Chin Clin Oncol.* 2024; 13(3):42. DOI:10.21037/cco-23-146
9. Samad M.A., Mahboob E, Mansoor H. Chronic myeloid leukemia: a type of MPN. *Blood Res.* 2022 Jun 30; 57(2):95–100. DOI: 10.5045/br.2022.2021173.
10. Widén J., Jönsson G, Karlsson U. Mycoplasma pneumonia with severe cold agglutinin hemolysis, thrombocytosis, leukemoid reaction and acute renal failure. *IDCases.* 2023; 31:e01689. Published 2023 Jan 13. DOI:10.1016/j.idcr.2023.e01689
11. Sánchez L.D., Domínguez L.P. Neonatal leukemoid reaction due to early-onset neonatal sepsis in a premature infant. A case report. *Revista Médica Del Hospital General De México.* 2015. DOI:78. 10.1016/j.hgmx.2015.08.008.
12. Holland P., Mauer M.A. Myeloid leukemoid reactions in children. *Am J Dis Child.* 1963 Jun; 105:568–75. DOI: 10.1001/archpedi.1963.02080040570007.
13. Torrent F & Soliva Garriga, Joan & Guasch, Xavier & Pelip, X & Valls, O & Riero, J. Leukemoid reactions in premature neonates with a very low birth weight. *Anales Españoles de Pediatría.* 1987; 27:244–8.
14. Shao Q.Q., Qin L, Ruan GR, Chen RX, Luan ZJ, Ma XJ. Tigecycline-induced Drug Fever and Leukemoid Reaction: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov; 94(45):e1869. DOI: 10.1097/MD.0000000000001869.
15. Cohen A., Barak M, Herschkowitz S, Zecca S. Leukemoid reaction induced by prenatal administration of betamethasone. *Acta Paediatr Jpn.* 1993 Dec; 35(6):534–6. DOI:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03104x.
16. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(2):145–149. DOI:10.1620/tjem.244.145
17. Terry C., Kane D, Eogan M, McCallion N, Doyle E, Drew RJ. Retrospective analysis of leukemoid reactions in extremely preterm infants in a tertiary NICU from 2018–2021. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; 36(2):2225115. DOI:10.1080/14767058.2023.2225115
18. Liu R., Huang Y, Jia Z, Joseph MJ, Chai K. Elevated serum AST and LDH levels are associated with infant death in premature babies with neonatal leukemoid reaction: a cohort study. *Transl Pediatr.* 2022 Dec; 11(12): 1920–1927. DOI: 10.21037/tp-22-543.
19. Jumanne S., Nyundo A. A case of a 22-month-old boy with necrotizing pneumonia presenting with leukemoid reaction misdiagnosed as leukae-

- mia: a case report and review of the literature. *Malawi Med J.* 2019; 31(3):223–226. DOI:10.4314/mmjv31i3.10
20. Кишкун А.А. Лабораторные исследования в неонатологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022:592.
 21. Hoofien A., Yarden-Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul; 177(7):1029–1036. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5.
 22. Feng M.T., Ji Q, Liu DD, Xu W. Two cases of Leukemoid reaction in premature infants caused by fetal inflammatory response syndrome. *BMC Pediatr.* 2024 Aug 24; 24(1):546. DOI: 10.1186/s12887-024-05006-4.
 23. Kakkat S.M., Lakra MS, Lakhar B, Jain A, Reddy RM. An Unusual Presentation of Neonatal Sepsis as Hyperleukocytosis with Firm Lymphadenopathy: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2022; 14(10)e30454. Published 2022 Oct 19. doi:10.7759/cureus.30454
 24. Jung E., Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug; 25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
 25. Гематология: национальное руководство под редакцией проф. О.А. Руквицына. ГЭОТАР-Медиа, 2019:1722.
 26. Brown P.A. Neonatal Leukemia. *Clin Perinatol.* 2021 Mar; 48(1):15–33. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.002
 - mia: a case report and review of the literature. *Malawi Med J.* 2019; 31(3): 223–226. DOI:10.4314/mmjv31i3.10
 20. Kishkun A.A. Laboratory research in neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2022:592. (in Russ.)
 21. Hoofien A., Yarden-Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul; 177(7):1029–1036. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5.
 22. Feng M.T., Ji Q, Liu DD, Xu W. Two cases of Leukemoid reaction in premature infants caused by fetal inflammatory response syndrome. *BMC Pediatr.* 2024 Aug 24; 24(1):546. DOI: 10.1186/s12887-024-05006-4.
 23. Kakkat S.M., Lakra MS, Lakhar B, Jain A, Reddy RM. An Unusual Presentation of Neonatal Sepsis as Hyperleukocytosis with Firm Lymphadenopathy: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2022; 14(10)e30454. Published 2022 Oct 19. doi:10.7759/cureus.30454
 24. Jung E., Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug; 25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
 25. Hematology: national guide edited by prof. O.A. Rukavitsin. GEOTAR-Media, 2019:1722. (In Russ.)
 26. Brown P.A. Neonatal Leukemia. *Clin Perinatol.* 2021 Mar; 48(1):15–33. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.002

Статья поступила 02.11.2024

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.