

# Нейтропения в практике детского гематолога/онколога

Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Екатерина Анатольевна Деордиева deor2005@yandex.ru

*Приобретенная нейтропения — одно из самых частых состояний в практике детского гематолога. Эти состояния, как правило, протекают благоприятно. В отличие от них врожденные нейтропении — состояния достаточно редкие, но в отсутствие патогенетической терапии чреватые смертельными осложнениями. Подходы к дифференциальной диагностике этих состояний, ведению таких больных обсуждаются в данном обзоре.*

**Ключевые слова:** нейтропения приобретенная, нейтропения врожденная, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вакцинация

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52

## Neutropenia in pediatric hematology/oncology practice

E.A. Deordieva, A.Yu. Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

*Acquired neutropenia is one of the most common conditions in pediatric hematology practice. These conditions usually are benign. In contrast, congenital neutropenia are rare conditions, but in the absence of pathogenic therapy can cause fatal complications. Approach to the differential diagnosis and management of these patients are discussed in this review.*

**Key words:** acquired neutropenia, congenital neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, immunization

Нейтропения часто встречается в практике гематолога/онколога и определяется как снижение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  у детей до года и менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  у более старших пациентов [1].

Выделяют врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные нейтропении [2]. Безусловно, приобретенные нейтропении составляют большинство и требуют дифференциального диагностического и терапевтического подхода.

Все гематологи/онкологи хорошо знакомы с индуцированной аплазией кроветворения. Однако обсуждение подходов к нейтропении вследствие аплазии кроветворения на фоне химиотерапии, после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) и при врожденных и приобретенных апластических состояниях выходит за рамки данной публикации.

Наиболее частая причина возникновения нейтропений в детском возрасте — это острые инфекции. Практически любая вирусная и некоторые виды бактериальных инфекций могут сопровождаться транзиторным снижением количества нейтрофилов в периферической крови. Нейтропения в таких случаях купируется самостоятельно по мере выздоровления от этих заболеваний и практически никогда не сопровождается осложнениями.

Реже встречаются лекарственно-индуцированные нейтропении (табл. 1). Многие лекарственные препара-

ты, выступая в роли гаптенов, опосредуют разрушение нейтрофилов или их предшественников иммунной системой. В этом случае нейтропения развивается в среднем на 15-е сутки после начала приема препарата [3].

Значительную долю приобретенных нейтропений составляют иммунные нейтропении (ИН). Возникают они в результате повышенной деструкции нейтрофилов под воздействием ауто- или аллоантигранулоцитарных антител. Антигранулоцитарные антитела обычно являются IgG-антителами и направлены против специфических нейтрофильных антигенов HNA1a и HNA2b [4]. Диагноз базируется на выявлении антинейтрофильных антител.

В этой группе выделяют неонатальную аллоиммунную нейтропению. Патофизиология ее схожа с развитием Rh-конфликта. Состояние возникает в результате выработки матерью антител против нейтрофильных антигенов плода. Аллоиммунная нейтропения обычно не требует терапии и проходит спонтанно по мере естественного катаболизма материнских антинейтрофильных антител в периферической крови [5].

Аутоиммунная (часто называемая просто ИН) нейтропения характеризуется выработкой аутоантител к поверхностным антигенам нейтрофилов. Она, в свою очередь, подразделяется на первичную и вторичную. Вторичная ИН развивается на фоне какого-либо аутоиммунного заболевания, как правило, сис-

Таблица 1. Лекарственные препараты, способные вызвать нейтропению

Антибиотики, сульфаниламиды, противотуберкулезные, антигельминтные, противовирусные препараты	Пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, хлорамфеникол, гентамицин, клиндамицин, доксицилин, гризеофульвин, линкомицин, нитрофураны, изониазид, ПАСК, рифампицин, стрептомицин, сульфаниламиды, этамбутол, мебендазол, левамизол, ципрофлоксацин, триметоприм, зидовудин, ацикловир
Анальгетики	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, амидопирин, фенилбутазон, сулиндак
Антипсихотические препараты и антидепрессанты	Галоперидол, клозапин
Противосудорожные средства	Карбамазепин, диазепам, фенитоин, вальпроат натрия
Антитиреоидные препараты	Тиамазол
Сердечно-сосудистые препараты	Прокаинамид, каптоприл, пропранолол, гидралазин, метилдопа, нифедипин, пропанорм
Антигистаминные препараты	Пипольфен, ранитидин
Другие лекарственные препараты	Аллопуринол, колхицин, аминоглутетимид, фамотидин, безафибрат, флутамид, тамоксифен, пеницилламин, фениндион, дихлордифенилтрихлорэтан, этанол, спиронолактон, леводопа

темного характера – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера и др. Терапия вторичной нейтропении проводится в составе комплексного лечения основного заболевания.

Первичная ИН, как правило, дебютирует в первые 3 года жизни, имеет доброкачественный характер и в 90 % случаев разрешается самостоятельно в течение нескольких лет. У больных ИН определяются аутоантитела к различным поверхностным антигенам нейтрофилов: FcγRIIIb (CD11b), ICAMb (CD11b/CD18), C3b комплементарному рецептору (CD35), FcγRII (CD32) [4]. Механизмы возникновения ИН до конца не известны. В качестве патогенетических факторов рассматривались наследственная предрасположенность, ассоциации с определенным HLA-фенотипом, инфекция парвовирусом В<sub>19</sub>, однако четких закономерностей выявлено не было [6].

Диагноз основан на выявлении антигранулоцитарных антител, однако было показано, что даже при комбинации различных тестов (например, иммунофлуоресцентного и агглютининового) имеется некоторая доля больных, имеющих типичную клиническую картину, однако отрицательные тесты на аутоантитела [6]. Нейтропения у таких больных классифицируется как «идиопатическая», однако в большинстве случаев подразумевается ее иммунный механизм.

В костном мозге больных ИН гранулоцитарный росток, как правило, не изменен. В некоторых случаях отмечается так называемый «обрыв созревания», однако это всегда достаточно поздний обрыв, на стадии зрелых форм. В некоторых случаях можно выявить макрофаги, фагоцитирующие сенсibilизированные антителами гранулоциты (табл. 2).

ИН крайне редко сопровождается значимыми инфекционными осложнениями и требует специфической терапии только в редких случаях.

Диагноз «идиопатическая нейтропения» устанавливается при исключении (или недостаточных данных для постановки) всех других вышеперечисленных при-

чин нейтропенических состояний. К этой же группе относят выделяемую многими авторами в отдельную категорию «доброкачественную нейтропению детского возраста». Это часто встречающееся состояние, как правило, выявляемое на первом-втором году жизни случайно, при плановом проведении общего анализа крови. Даже при АКН менее 500 в мкл у детей не отмечается значимых инфекционных эпизодов, более того, течение интеркуррентных заболеваний, как правило, сопровождается быстрым повышением числа гранулоцитов до нормальных значений. Одно из предлагаемых объяснений этого феномена – маргинация нейтрофилов, что приводит к артефактной нейтропении при заборе крови, что по сути не сопровождается снижением выработки или разрушением нейтрофилов [7]. Такие дети не требуют дополнительных диагностических и тем более терапевтических мероприятий.

Наиболее тяжелыми, хотя и крайне редкими состояниями являются врожденные нейтропении. Известно много врожденных синдромальных состояний, важным симптомом которых является нейтропения

Таблица 2. Состав гранулоцитарного ростка костного мозга больного ИН

Клеточные элементы	Норма, %	Точка 1, %	Точка 2, %
Недифференцированные бластные клетки	1,3–2,7	1,6	2,0
Миелобласты	0,8–3,3	–	–
Промиелоциты	2,8–5,8	1,2	3,2
Миелоциты	8,5–11,9	9,6	10,8
Метамиелоциты	7,1–9	6,0	7,2
Палочкоядерные нейтрофилы	14–25,4	13,4	15,2
Сегментоядерные нейтрофилы	13,3–22,5	9,2	10,4
Сумма нейтрофилов	45,7–74	39,4	46,8

(синдром Швахмана–Даймонда, синдром Барт, гликогенозы, врожденный дискератоз и др.) [2] (табл. 3).

Таблица 3. Нейтропения в составе синдромальной патологии

Ген	Заболевание
Регулирующие метаболизм глюкозы ( <i>SLC34A4, G6PC3</i> )	Гликогеноз Ib, ацидемии
Регулирующие лизосомальные функции ( <i>LYST, RAB27A, ROBLD3/p14, AP3, VPS13B</i> )	Синдром Чедиак–Хигаши, синдром Грисцелли, синдром Германски–Пудлак и др.
Кодирующие рибосомальные белки ( <i>SBDS, RMRP</i> )	Синдром Швахмана–Даймонда, синдром Мак–Кьюсика
Кодирующие митохондриальные белки ( <i>AK2, TAZ</i> )	Ретикулярная дисгенезия, синдром Барта
<i>CXCR4</i>	Синдром WHIM (бородавки, иммунодефицит, миелокатексис)

Однако под термином «тяжелая врожденная нейтропения» (ТВН) подразумевается изолированная, несиндромальная форма нейтропении. К основным генам, поврежденным при ТВН, относятся *ELANE* (аутосомно-доминантный тип наследования), *HAX* (аутосомно-рецессивный тип наследования), *WASP* (X-сцепленный тип наследования) и некоторые другие [8] (табл. 4). Кроме того, при всех типах наследования существуют больные с неизвестными на настоящий момент генетическими дефектами.

Таблица 4. Генетические основы ТВН

Ген	Заболевание	Тип наследования
<i>ELANE</i>	ТВН, циклическая нейтропения (ЦН)	Аутосомно-доминантный
<i>HAX1</i>	ТВН	Аутосомно-рецессивный
<i>GFI1</i>	ТВН	Аутосомно-рецессивный
<i>WASP</i>	X-сцепленная нейтропения	X-сцепленный
<i>TCIRG1</i>	ТВН	Аутосомно-доминантный

Обращаясь к истории изучения ТВН, следует упомянуть, что в 1956 г. шведский педиатр и военный врач R. Kostmann (1909–1982) впервые описал наследуемое по аутосомно-рецессивному типу тяжелое заболевание у 6 детей от близкородственного брака, назвав его «инфантильный наследственный агранулоцитоз» [9], позже названное синдромом Костмана. Впоследствии в этой семье была выявлена мутация гена *HAX* [10].

Встречаемость ТВН составляет приблизительно 1 случай на 200 тыс. населения. Редкость заболевания затрудняет проведение масштабных исследований по изучению данной нозологии. Поэтому в 1994 г. был создан Международный регистр тяжелой хронической нейтропении (Severe Chronic Neutropenia International Registry, SCNIR) с целью изучения клинического те-

чения, способов терапии и риска злокачественной эволюции у пациентов как с ТВН и ЦН, так и с другими тяжелыми хроническими нейтропеническими состояниями [11]. По данным регистра, а также по нашим собственным данным [12], у ~ 60 % больных ТВН выявляются мутации гена *ELANE*. Мутации этого гена также приводят к разновидности ТВН – ЦН [13, 14].

ТВН – заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного блока дифференцировки нейтрофилов в костном мозге на уровне промиелоцитов/миелоцитов (табл. 5), что ведет к постоянному снижению АКН в периферической крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , и клинически проявляется развитием с раннего возраста рецидивирующих, тяжелых, нередко летальных, бактериальных инфекций [15]. ЦН отличается периодичностью снижения нейтрофилов: во время 3–5-дневной нейтропенической фазы АКН снижается до уровня  $0–0,2 \times 10^9/\text{л}$ , а в оставшееся время восстанавливается до нормы. Клинически ЦН протекает более благоприятно, инфекции возникают, как правило, только во время нейтропенической фазы [16], тем не менее смертность от инфекций при ЦН доходит до 12 %.

Таблица 5. Состав гранулоцитарного ростка костного мозга больного ТВН

Клеточные элементы	Норма, %	Точка 1, %	Точка 2, %
Недифференцированные бластные клетки	1,3–2,7	1,6	0,4
Миелобласты	0,8–3,3	1,0	0,8
Промиелоциты	2,8–5,8	0,4	0,5
Миелоциты	8,5–11,9	0,8	0,8
Метамиелоциты	7,1–9	1,6	1,6
Палочкоядерные нейтрофилы	14–25,4	2,4	2,6
Сегментоядерные нейтрофилы	13,3–22,5	–	0,8
Сумма нейтрофилов	45,7–74	7,8	7,5

Хотя у всех больных ТВН с раннего возраста наблюдается агранулоцитоз (без терапии), по нашим наблюдениям, у многих детей с ТВН в неонатальном периоде отмечалось нормальное число гранулоцитов. Так, у 10 наших пациентов с ТВН, у которых были доступны результаты анализов крови, выполненных в первый месяц жизни, среднее АКН составило 1841 кл/мкл и варьировало от 50 до 4100 кл/мкл. Таким образом, наличие нормального анализа крови в первый месяц жизни не противоречит диагнозу «тяжелая врожденная нейтропения».

Инфекционные проявления при ТВН практически не зависят от генетических основ заболевания и характеризуются слабым местным воспалительным ответом, небольшим числом локализаций (пневмо-

ния, сепсис, инфекции подкожно-жировой клетчатки, лимфаденит) (рис. 1), склонностью к фульминантно-му течению. Наиболее распространенным проявлением тяжелой нейтропении (ТН) является лихорадка неясного генеза.

Даже в отсутствие жизнеугрожающих проявлений ТН сопровождается выраженным поражением слизистых (гингивит, стоматит, периодонтит), что значительно ухудшает качество жизни больных и приводит к ранней потере зубов (рис. 2).

В связи с этим все больные ТВН, а также пациенты с приобретенной нейтропенией, сопровождающейся значимыми инфекционными эпизодами, во избежание жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации должны получать патогенетическую терапию.

Терапевтическое использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), после их открытия в 1987 г, остается «золотым стандартом» лечения пациентов с ТН [17, 18]. Терапия Г-КСФ направлена на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально. Обычно препарат

вводится в начальной дозе 5 мкг на кг массы тела 1 раз в день ежедневно. При ИН ответ ожидается на 2–3-е сутки, однако при ТВН ответ на стимуляцию наступает не ранее 7–10-го дня, так как среднее время созревания гранулоцитов в костном мозге составляет 11 дней [1]. При отсутствии ответа в ожидаемые сроки примерно каждые 3 дня ежедневная доза увеличивается на 5–10 мкг/кг/сут до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет  $1,0–1,5 \times 10^9/л$ . Максимальная доза, прописанная в протоколе SCNIR, составляет 100 мкг/кг/сут. Однако на практике дозы выше 60 мкг/кг не дают существенного преимущества, а также болезненны в применении у детей в связи с большим объемом вводимого препарата.

При подборе дозы, стойко поддерживающей нормальное число гранулоцитов, возможно изменение режима введения с ежедневного на 1 раз в 2–4 дня, при условии сохранения числа нейтрофилов перед следующим введением не ниже 800–1000 кл/мкл. Подобранная доза и режим используются длительно (при ТВН – пожизненно), однако требуют периодического контроля АКН (не реже 1–2 раз в месяц), так как ответ на препарат

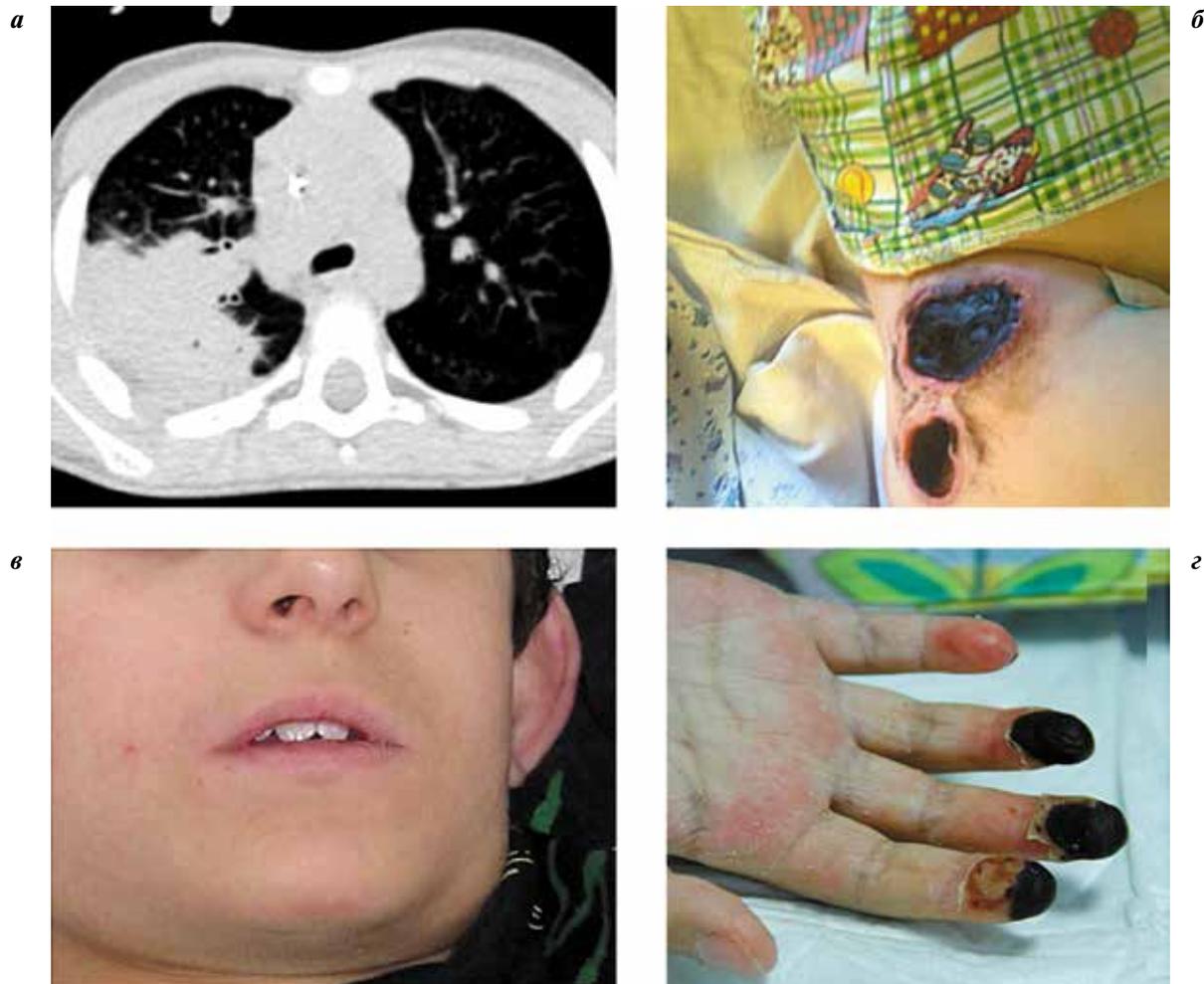


Рис. 1. Тяжелые инфекционные проявления ТН: а – полисегментарная пневмония; б – флегмона; в – лимфаденит; г – септическая эмболия и гангрена



Рис. 2. Поражение слизистых рта у больных ТН: а – афтозный стоматит; б – гингивит и потеря зубов

может меняться со временем. При ЦН доза препарата Г-КСФ обычно меньше (3–5 мкг/кг/сут) и может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно, в зависимости от выбранного контроля за заболеванием.

К побочным реакциям препаратов Г-КСФ относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции встречаются нечасто, не требуют отмены препарата, однако нередко замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне ТН возможно применение инфузии донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируются из АВ0-совместимой крови здоровых доноров. Для мобилизации гранулоцитов, как правило, используется Г-КСФ в дозе 4–8 мкг/кг, иногда в сочетании с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15–18 ч после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в дозе не менее 10 000. Терапия, как правило, проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции [19].

При отсутствии ответа на Г-КСФ в дозе 100 мкг/кг/сут единственным методом лечения пациентов с ТВН является ТГСК [20]. После успешной трансплантации у пациентов восстанавливается нормальное количество нейтрофилов в периферической крови, и они больше не нуждаются в применении препаратов Г-КСФ.

ТВН является состоянием с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и/или миелолейкоза [21–23]. Так, по данным М.Н. Freedman [22], у 23 из 249 пациентов с ТВН развился миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз (риск злокачественной трансформации составил 9 %) за 4,5 года наблюдения в SCNIR.

Большинство авторов склоняются к тому, что этот риск увеличивается в зависимости от дозы Г-КСФ [23]. Однако при анализе мутаций гена *ELANE* выявлены несколько дефектов, предрасполагающих к тяжелому течению заболевания: плохому ответу на низкие и средние дозы Г-КСФ и развитию лейкоза. Например, к таким дефектам относятся *G214R* и *C151Y ELANE* [24]. Таким образом, можно думать о более сложной ассоциации, в основе которой лежат генетические факторы риска.

Всем пациентам с ТВН рекомендуется ежегодное морфологическое и цитогенетическое исследование костного мозга с целью раннего выявления приобретенных цитогенетических аномалий (моносомия 7, трисомия 21 и др.) и/или морфологических признаков лейкоза. Развитие миелодиспластического синдрома и миелолейкоза также является показанием для проведения ТГСК.

Пациенты с врожденной и приобретенной нейтропенией имеют интактные компоненты специфического иммунитета, что позволяет им вырабатывать нормальный уровень поствакцинальных антител. По данным SCNIR, вакцинация инактивированными вакцинами проводится в соответствии с национальным календарем прививок [25–29]. Вакцинация живыми вакцинами возможна и совершенно безопасна при уровне гранулоцитов выше 500 кл/мкл, по возможности рекомендована замена на инактивированные вакцины (например, при вакцинации против полиомиелита).

Нами был проведен анализ безопасности вакцинации у пациентов с ТН и нормальным уровнем гранулоцитов на фоне терапии Г-КСФ, а также у пациентов с приобретенной нейтропенией, не получавших терапии в связи с отсутствием инфекционных осложнений. Десяти пациентам с ТН, получающим терапию Г-КСФ, было суммарно проведено 30 эпизодов вакцинации инактивированными и живыми вакцинами.

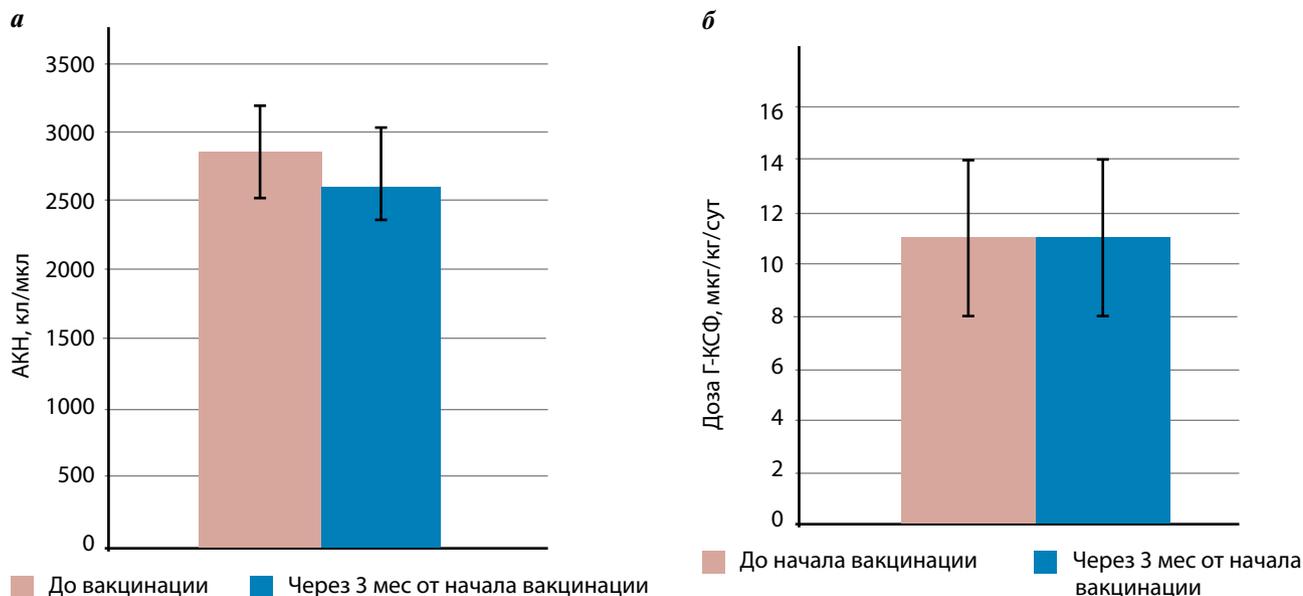


Рис. 3. Эффект вакцинации у пациентов с ТВН и приобретенной нейтропенией, получавших регулярную терапию Г-КСФ: а – среднее АКН до и после вакцинации; б – среднесуточная доза Г-КСФ, необходимая для поддержания стабильного клинко-лабораторного состояния

После вакцинации не отмечалось падения уровня нейтрофилов, больные не требовали изменения дозы препарата (рис. 3) и у них не отмечалось никаких инфекционных осложнений. При вакцинации 20 пациентов с приобретенной нейтропенией, не получающих терапии Г-КСФ, также не было выявлено отклонений в уровне АКН (рис. 4) и не отмечалось инфекционных осложнений.

В заключение хочется отметить, что несмотря на то что нейтропенические состояния являются наиболее частой гематологической патологией у детей, многое в патогенезе приобретенных и врожденных нейтропений еще предстоит изучить. Выявление молекулярно-генетических механизмов врожденных нейтропений позволяет расширить наше понимание механизмов гранулопоэза в норме и патологии, найти новые пути коррекции подобных дефектов.

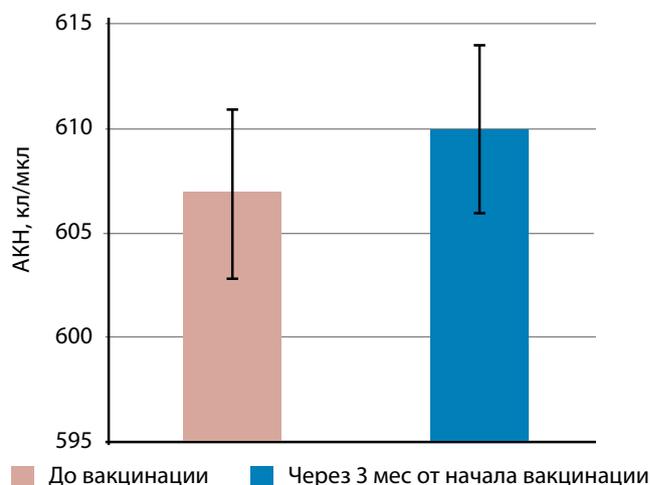


Рис. 4. Эффект вакцинации у пациентов с приобретенной нейтропенией, не получавших терапию Г-КСФ: среднее АКН до и после вакцинации

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2004. [Pediatric hematology/oncology. Ed.: Rumyantsev A.G., Samochatova E.V. M.: Medpraktika-M, 2004. (In Russ.)].
2. Bohn G., Welte K., Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(6):644–50.
3. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146(9):657–65.
4. Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91(1):181–6.
5. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Диагностика и лечение нейтропении у новорожденных. *Вопросы практической педиатрии* 2012;7(1):33–9. [Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. Diagnosis and treatment of neutropenia in newborns. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics* 2012;7(1):33–9. (In Russ.)].
6. Autrel-Moignet A., Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med* 2014; 43(4 Pt 2):105–18.
7. Walkovich K., Boxer L.A. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013;34(4):173–84.
8. Boztug K., Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(1):21–6.
9. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis

hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956;45(Suppl 105):1–78.

10. Klein C., Grudzien M., Appaswamy G. et al. *HAX1* deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39(1):86–92.

11. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении. Электронный ресурс. Доступ: [http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ\\_Prot.pdf](http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ_Prot.pdf). [European Register of Severe Chronic Neutropenia. Online resource. Access: [http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ\\_Prot.pdf](http://www.severe-chronic-neutropenia.org/forms/Europ_Prot.pdf)].

12. Динова Е.А., Курникова М.А., Масчан М.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности группы больных с врожденной нейтропенией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2012;4:12–9. [Dinova E.A., Kurnikova M.A., Maschan M.A. et al. Clinical and genetic features of patients with congenital neutropenia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2012;4:12–9. (In Russ.)].

13. Dale D.C., Person R.E., Bolyard A.A. et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96(7):2317–22.

14. Динова Е.А., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Тяжелая врожденная нейтропения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2011;10(3):5–10. [Dinova E.A., Shcherbina A.Yu., Romyantsev A.G. Severe congenital neutropenia. *Voprosy*

*gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2011;10(3):5–10. (In Russ.)].

15. Welte K., Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):307–20.

16. Dale D.C., Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011; 157:97–108.

17. Bonilla M.A., Gillio A.P., Ruggerio M. et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989;320(24):1574–80.

18. Dale D.C., Bonilla M.A., Davids M.W. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe congenital neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496–502.

19. Grigull L., Pulver N., Goudeva L. et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. *Support Care Cancer* 2006;14(9):910–6.

20. Ferry C., Ouachée M., Leblanc T. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(1):45–50.

21. Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J. et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82–93.

22. Freedman M.H., Alter B.P. Malignant myeloid transformation in congenital forms

of neutropenia. *Isr Med Assoc J* 2002;4(11):1011–4.

23. Rosenberg P.S., Alter B.P., Bolyard A.A. et al.; Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107(12):4628–35.

24. Makaryan V., Zeidler C., Bolyard A.A. et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2015;22(1):3–11.

25. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении – руководство по ведению больных. Электронный ресурс. Доступ: [http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook\\_en.pdf](http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook_en.pdf). [European Register of Severe Chronic Neutropenia. Guidelines for patient management. Online resource. Access: [http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook\\_en.pdf](http://www.severe-chronic-neutropenia.org/handbooks/handbook_en.pdf)].

26. Weber D.J., Rutala W.A. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23(4):605–34.

27. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(RR-02):1–61.

28. Canadian Immunization Guide. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>.

29. Australian Immunization Handbook. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.