Федеральное государственное бюджетное учреждение
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ им. Дмитрия Рогачева
Министерства здравоохранения Российской Федерации

УТВЕРЖДЕНО
Решением Ученого совета
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
«18» июля 2023 г.

ОДОБРЕНО
Решением Учебно-методического совета
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
«17» мая 2023 г.

Диагностика и лечение врожденной нейтропении

Учебное пособие

Москва
2023

Организация-разработчик: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор – д.м.н, профессор Г.А. Новичкова).

Диагностика и лечение врожденной нейтропении, учебное пособие / Е.А. Деордиева, Н.С. Сметанина, А.В. Пшонкин, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова – М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 2023. – 37 с.

Цель – систематизировать современные данные по диагностике и лечению врожденной нейтропении. В учебном пособии рассмотрены основные проблемы, касающиеся диагностики, принципов специфической и сопроводительной терапии, а также целый ряд других актуальных клинических вопросов.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры аллергологии и иммунологии и кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пособие предназначено для обучающихся по программам высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре, подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, а также для врачей-специалистов, получающих постдипломное образование по специальностям «гематология», «онкологии», «детская онкология/гематология», «аллергология-иммунология».

УДК 616-005
ББК 54.10
Д44

Табл. 1, рис. 3. Библиогр.: 36 назв.

Рецензенты:

д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Кондратенко Ирина Вадимовна

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России **Румянцев Сергей Александрович**

ISBN 978-5-6049854-0-3

© ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2023

Оглавление

Список сокращений 4
Введение 5
Глава 1. Врожденные нейтропении 6
1.1. Распространенность врожденной нейтропении 6
1.2. Генетические основы врожденной нейтропении 12
1.3. Патологические механизмы 14
1.4. Риск развития миелодиспластического синдрома или острого миелобластного лейкоза у пациентов с врожденной нейтропенией 14
1.5. Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией гена *ELANE* 15
Глава 2. Диагностика врожденной нейтропении 18
Глава 3. Терапия врожденной нейтропении 20
3.1. Терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором короткого действия 21
3.2. Терапия гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором 22
3.3. Терапия пролонгированным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором 22
3.4. Терапия донорскими гранулоцитами 22
3.5. Терапия внутривенными иммуноглобулинами пациентов с врожденной нейтропенией в составе комбинированных иммунодефицитов 23
3.6. Профилактическая антибактериальная/противогрибковая терапия 23
3.7. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с врожденной нейтропенией 23
3.8. Вакцинация пациентов с врожденной нейтропенией 24
Заключение 26
Тестовый контроль 26
Ситуационные задачи 29
Ответы на тестовые задания и задачи 32
Список литературы 34

Список сокращений

АКН – абсолютное количество нейтрофилов
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ВН – врожденная нейтропения
ВПС – врожденный порок сердца
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
КМП – костномозговая пункция
КТ – компьютерная томография
МДС – миелодиспластический синдром
МПС – мочеполовая система
НЯ – нежелательные явления
ОАК – общий анализ крови
ОГК – органы грудной клетки
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
с.ж. – сутки жизни
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ССС – сердечно-сосудистая система
СШД – синдром Швахмана–Даймонда
ТВН – тяжелая врожденная нейтропения
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦН – циклическая нейтропения
CSF3R – ген рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
CXCR4 – рецептор хемокинов
GOF – gain-of-function, усиление функции
Hb – гемоглобин
NGS – секвенирование нового поколения
PLT – тромбоциты
RBC – эритроциты
SCNIR – Severe Chronic Neutropenia International Registry, Международный регистр тяжелой нейтропении
SRP – частица распознавания сигнала
WAS – ген синдрома Вискотта–Олдрича
WHIM – аббревиатура симптомов (W – бородавки, H – гипогаммаглобулинемия, I – инфекции, M – миелокатексис)
WBC – лейкоциты

Введение

Нейтропения – это состояние, сопровождающееся снижением числа нейтрофилов менее $1{,}0 \times 10^9$/л у детей до 1 года и менее $1{,}5 \times 10^9$/л у детей старше 1 года и взрослых. Огромное разнообразие состояний сопровождается транзиторной или длительно существующей нейтропенией. В соответствии с классификацией, предложенной G. Bohn, K. Welte и C. Klein в 2007 г., выделяют приобретенную и врожденную (ВН) нейтропении, каждая из этих больших групп в свою очередь подразделяется на более мелкие подгруппы.

Классификация нейтропении (по G. Bohn, K. Welte и C. Klein, 2007)

1. Приобретенные нейтропении
   - Иммунная нейтропения:
     - изоиммунная нейтропения новорожденных;
     - хроническая аутоиммунная нейтропения;
     - синдром Фелти;
     - нейтропения, обусловленная активацией комплемента;
     - секвестрация в селезенке.
   - Нейтропения на фоне миелодиспластического синдрома (МДС).
   - Инфекционно-ассоциированная нейтропения (включая синдром приобретенного иммунодефицита).
   - Нейтропения, связанная с питанием (дефицит фолатов, витамина B_{12}, меди и др.).
   - Нейтропения, вызванная радиацией.
   - Лекарственно-индуцированная нейтропения.
   - Нейтропения, связанная со злокачественным заболеванием.
2. Наследственные нейтропении/ВН
   - Изолированная тяжелая ВН (ТВН)/циклическая нейтропения (ЦН).
   - Нейтропении, ассоциированные с гипопигментацией:
     - синдром Чедиака–Хигаши;
     - синдром Грисцелли, тип 2;
     - синдром Германского–Пудлака, тип 2;
     - дефицит p14;
     - врожденный дискератоз.
   - Синдромальные формы нейтропений без гипопигментации:
     - дефицит фактора роста;
     - WHIM-синдром;
     - Х-сцепленная агаммаглобулинемия;
     - дефицит IgA;
     - гипер-IgM-синдром;
     - синдром Швахмана–Даймонда (СШД);
     - синдром Коэна;
     - синдром Барта;
     - дисплазия хрящей и волос (синдром Мак-Кьюсика);
     - гликогеновая болезнь, тип Ib;
     - изовалерикацидемия;
     - пропионикацидемия;
     - метилмалоновая ацидемия.

Глава 1. Врожденные нейтропении

ВН входят в группу наследственных нарушений гемопоэза, которые характеризуются изменением дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов, в результате чего возникает тяжелая хроническая нейтропения. Основной чертой ВН является постоянная или периодическая нейтропения, сопровождающаяся тяжелыми/жизнеугрожающими инфекциями и в некоторых случаях поражением других органов и систем. К основным генам, дефекты которых приводят к развитию ВН, относятся *ELANE* и *SBDS*. В более редких случаях встречаются мутации других генов. На сегодняшний день описано более 25 генов, мутации которых приводят к ВН. Кроме того, существуют больные с неизвестными в настоящий момент генетическими дефектами. Большинство имеющихся на сегодняшний день нозологических единиц ВН в зависимости от поврежденного гена и типа мутации представлены в *таблице*.

При исследовании костного мозга у большинства пациентов с ВН диагностируют «обрыв» созревания миелоидных клеток на уровне промиелоцитов/миелоцитов, что приводит к снижению количества нейтрофилов и к увеличению количества атипичных промиелоцитов. Однако могут отмечаться и другие особенности.

У пациентов с ВН, как правило, уже в раннем неонатальном периоде развиваются тяжелые, нередко летальные бактериальные инфекции: гнойный отит, гингивит, стоматит, кожные инфекционные процессы, глубокие абсцессы, пневмония, сепсис, менингит.

Кроме тяжелых бактериальных инфекций при ВН отмечен высокий риск развития острого миелобластного лейкоза (ОМЛ)/МДС.

ЦН – разновидность ТВН, отличающаяся от других нейтропенических состояний периодичностью снижения нейтрофилов. В течение месяца у таких пациентов нормальное количество нейтрофилов может чередоваться с нейтропенической фазой (3–5 дней) со снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) до 0–0,2 × 10^9/л. Клинически ЦН протекает более благоприятно, по сравнению с ТВН, инфекции возникают, как правило, только во время нейтропенической фазы. Тем не менее смертность от инфекций при ЦН достигает 12%.

1.1. Распространенность врожденной нейтропении

ВН является редкой патологией, ее распространенность составляет 3–8,5 случая на 1 млн человек.

Демография играет важную роль в эпидемиологии ВН. Пациенты с аутосомно-доминантными мутациями распространены по всему миру, в то время как пациенты с аутосомно-рецессивными мутациями чаще диагностируются в популяциях, где распространены близкородственные браки. Разный уровень близкородственных браков является основной причиной, которая может объяснить наблюдаемые различия встречаемости генетических мутаций у жителей Европы и Северной Америки. Например, в Европе наблюдается высокая распространенность ТВН, вызванной мутациями гена *HAX1,* – 11% случаев всех ВН, в основном по причине большого количества близкородственных семей турецкого или арабского происхождения. Напротив, в США нет пациентов с мутациями гена *HAX1*. В Израиле была обнаружена высокая частота носительства уникальных мутаций гена *G6PC3* (кодирует глюкозо-6-фосфатазу), и там пациенты с нейтропенией, вызванной гомозиготным дефектом гена *G6PC3*, составляют 25% всех ВН.

По данным Международного регистра тяжелых нейтропений (Severe Chronic Neutropenia International Registry, SCNIR), приблизительно у 60% пациентов с ВН выявляется мутация гена *ELANE*, что важно учитывать при проведении первичного генетического исследования.

Таблица

Клиническая характеристика ВН в зависимости от генетического дефекта (цитируется из Skokowa J. с соавт. Nat Rev Dis Primers, 2017)

Название гена с мутацией	**Заболевание**	**Другие характерные лабораторные нарушения**	**Сопутствующая патология**
Аутосомно-доминантный тип наследования			
ELANE	ТВН1	Моноцитоз, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия. «Обрыв» созревания нейтрофилов на уровне промиелоцитов/миелоцитов. Риск развития ОМЛ/МДС	Остеопения. Плохой ответ или его отсутствие на гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) у некоторых пациентов
ELANE	ЦН	Циклический гемопоэз. «Обрыв» созревания нейтрофилов на уровне промиелоцитов/миелоцитов при ЦН в нейтропеническую фазу. Риск развития ОМЛ/МДС	Нет
GFI1	ТВН2	Лимфопения, повышенное количество незрелых миелоидных клеток в периферическом кровотоке. Риск развития ОМЛ/МДС	Артрит
SRP54	ТВН8	Анемия, тромбоцитопения. «Обрыв» созревания нейтрофилов на уровне промиелоцитов/миелоцитов. Риск развития ОМЛ/МДС	Неврологическая симптоматика (задержка психоречевого развития). Нарушение функции поджелудочной железы в 15% случаев. Низкий рост, задержка внутриутробного развития, ожирение, дисплазия костей
GATA2	ВН	Тяжелая лимфопения, моноцитопения, недостаток дендритных клеток и естественных киллеров, апластическая анемия. Высокий риск развития ОМЛ/МДС	Инфекции, вызванные микобактериями, грибами или папилломавирусами человека. Легочная дисфункция, включая легочный альвеолярный протеиноз, бородавки, лимфатический отек ног
TCIRG1	ВН	Нет	Могут отмечаться гемангиомы, которые прогрессируют при терапии Г-КСФ

Название гена с мутацией	**Заболевание**	**Другие характерные лабораторные нарушения**	**Сопутствующая патология**
CXCR4	WHIM-синдром	Лимфопения (Т- и В-лимфопения), гипогаммаглобулинемия +/– Миелокатексис/миелокахексия	Кожные папилломы. У части пациентов описаны дефекты развития сердечно-сосудистой (ССС), мочеполовой (МПС) и нервной систем
Аутосомно-рецессивное наследование			
HAX1	ТВН3	«Обрыв созревания» нейтрофилов на уровне промиелоцитов/миелоцитов. Риск развития ОМЛ/МДС	Неврологическая симптоматика у пациентов с мутациями в изоформе b белка HAX1
G6PC3	ТВН4	Тромбоцитопения. Риск развития ОМЛ/МДС	Усиленный сосудистый рисунок. Пороки со стороны ССС, развития МПС; патологии эндокринной системы и гиперэластичность кожи
VPS45	ТВН5 Дарсан-синдром	Анизоцитоз и пойкилоцитоз, гипергаммаглобулинемия, почечный экстрамедуллярный гемопоэз, фиброз костного мозга, прогрессирующая анемия и тромбоцитопения	Нефромегалия, спленомегалия, остеосклероз, неврологические нарушения: кортикальная слепота, потеря слуха и тонкое мозолистое тело. Плохой ответ или его отсутствие на Г-КСФ у некоторых пациентов
JAGN1	ТВН6	Риск развития ОМЛ/МДС. Может отмечаться «обрыв» созревания нейтрофилов на уровне промиелоцитов/миелоцитов	Плохая прибавка массы тела и дефекты развития костей и зубов
SBDS *DNAJC21, EFL1*	СШД	Тромбоцитопения, анемия, апластическая анемия +/– Дефицит жирорастворимых витаминов A, D, E и K. Снижение панкреатической эластазы кала, показателя панкреатической амилазы и липазы в крови, повышение активности трансаминаз печени. Риск развития ОМЛ/МДС	Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. Патология костной системы. Патология различных органов и систем (печень, почки, сердце, иммунная система). Белково-энергетическая недостаточность разной степени тяжести

Название гена с мутацией	**Заболевание**	**Другие характерные лабораторные нарушения**	**Сопутствующая патология**
STK4	ВН	Моноцитопения, Т- и В-клеточная лимфопения	Кожные папилломы и дефекты межпредсердной перегородки
*CLPB**	3-метилглутаконовая ацидурия, тип VII	3-метилглутаконовая ацидурия Риск развития ОМЛ/МДС	Задержка психомоторного развития, прогрессирующая атрофия головного мозга, катаракта, лицевой дисморфизм, кардиомиопатия или гипертрофия и гипотиреоз
SLC37A4	Болезнь накопления гликогена, тип Ib	Гипогликемия, гиперлактацидемия натощак. Риск развития ОМЛ/МДС	Перегрузка печени гликогеном, колиты, панкреатиты и остеопороз
AP3B1	Синдром Германского–Пудлака, тип 2	Нарушенная функция Т-лимфоцитов и естественных киллеров	Глазокожный альбинизм и геморрагический диатез
LAMTOR2	Недостаток белка p14	Накопление нейтрофилов в костном мозге, нарушение цитотоксичности, иммунодефицит	Глазокожный альбинизм и задержка роста
LYST	Синдром Чедиака–Хигаши	Нарушение функции естественных киллеров, лизосомные тельца включения в миелобластах, промиелоцитах и гранулоцитах, активация макрофагов и лимфопролиферативный синдром	Глазокожный альбинизм и нейродегенерация. Пепельные волосы
RAB27A	Синдром Грисцелли, тип 2	Нарушение цитотоксичности, гипогаммаглобулинемия, тромбоцитопения, анемия и гемофагоцитарный сиднром	Глазокожный альбинизм
VPS13B	Синдром Коэна	Нет	Задержка психомоторного развития, ожирение, микроцефалия, скелетная дисплазия, мышечная гипотония и миопия
CXCR2	ВН	Миелокатексис/миелокахексия	Нет
AK2	Недостаток аденилат-киназы 2	Тяжелая лимфопения	Потеря слуха на уровне внутреннего уха
RMRP	Гипоплазия хрящей и волос (синдром Мак-Кьюсика)	Анемия, гипогаммаглобулинемия	Гипоплазия волос, скелетная и хрящевая гипоплазия. Карликовость. Лимфомы

Название гена с мутацией	**Заболевание**	**Другие характерные лабораторные нарушения**	**Сопутствующая патология**
USB1	Пойкилодермия по типу Clericuzio	Анемия, транзиторная тромбоцитопения. Гипергаммаглобулинемия +/–	Пойкилодермия, дистрофия ногтей, генерализованный гиперкератоз ладоней и ступней, плохая прибавка массы тела. Черепно-лицевой дисморфизм (короткий нос, выпуклый лоб, микрогнатия, гипоплазия средней зоны лица). Скелетные дефекты (расширение метафиза бедренной кости, задержка созревания скелета, остеопении). Закупорка слезного канала, светочувствительность. Аномалии со стороны слухового аппарата. Низкая масса тела. Врожденные пороки сердца. Сухие и ломкие волосы. Гипогонадизм. Гепатомегалия/спленомегалия
EIF2AK3	Синдром Уолкотта–Раллисона	Нет	Инсулин-зависимый сахарный диабет с манифестацией в раннем детском возрасте, эпифизарная дисплазия, задержка роста, дисфункция печени и почек, задержка в развитии и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы
AK2	Недостаток аденилат-киназы 2	Тяжелая лимфопения	Потеря слуха на уровне внутреннего уха
TCN2	Недостаточность транскобаламина II	Мегалобластная анемия и панцитопения	Метилмалоновая ацидурия, плохая прибавка массы тела, рецидивирующие инфекции, умственная отсталость и неврологические нарушения
Смешанно-аутосомные типы наследования[§]			
CSF3R	ТВН[‖]	Нет	Нет

Название гена с мутацией	**Заболевание**	**Другие характерные лабораторные нарушения**	**Сопутствующая патология**
Х-сцепленное наследование			
WAS	Х-сцепленная ТВН	Моноцитопения, лимфопения, сниженное снижение IgA, NK-клеток +/– Риск развития ОМЛ/МДС	Нет
TAZ	Синдром Барта	Аномалии кардиолипина и 3-метилглутаконовая ацидурия	Кардиомиопатия, миопатия скелетных мышц, задержка роста
CD40LG	Гипер-IgM-синдром	Комбинированный иммунодефицит; недостаток Т-, В- лимфоцитов, дендритных клеток, нарушение переключения классов В-лимфоцитов, значительно снижена концентрация IgA, IgG и IgE, однако нормальная или повышенная концентрация IgM, сниженные функции эффектора макрофагов	Повышенная восприимчивость к вирусным, бактериальным и грибковым инфекциям, повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей
Митохондриальный тип наследования			
Делеция митохондриальной ДНК	Синдром Пирсона	Не поддающаяся лечению сидеробластная анемия и вакуолизация костномозговых клеток-предшественников и макрофагов	Недостаточность или фиброз экзокринной части поджелудочной железы и почек, эндокринные патологии, нервно-мышечная дегенерация и митохондриальная миопатия

Примечание. [§] – доминантный, гомозиготный рецессивный или смешанный гетерозиготный рецессивный тип наследования; * – описан доминантный тип наследования; [‖] – отсутствие ответа на Г-КСФ, хороший ответ на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) с увеличением количества гранулоцитов в крови.

1.2. Генетические основы врожденной нейтропении

Мутации гена *ELANE* (ТВН1)

Большинство пациентов с аутосомно-доминантным типом наследования ВН являются гетерозиготными носителями мутации гена *ELANE*. Ген *ELANE* кодирует эластазу нейтрофилов, которая является цитотоксической сериновой протеазой, содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов и высвобождается после их активации. Эластаза нейтрофилов гидролизирует сложные белковые субстраты, включая протеины клеточной мембраны, такие как рецептор Г-КСФ, васкулярные молекулы клеточной адгезии, рецептор фактора роста стволовых клеток, а также рецептор хемокинов (CXCR4).

Большое количество лабораторных исследований показывает, что экспрессия мутантного гена *ELANE* запускает неправильный фолдинг белка (процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру), что приводит к запуску ответа на неправильно свернутые белки (unfolded protein response), вызывает апоптоз развивающихся миелоидных предшественников и в конечном итоге приводит к неэффективному миелопоэзу.

Мутации гена *HAX1* (ТВН3)

Гомозиготные мутации гена *HAX1,* приводящие к дефициту митохондриального белка Hax-1, могут быть обнаружены у пациентов с аутосомно-рецессивной ВН. Дефицит этого белка приводит к дестабилизации внутреннего потенциала мембраны митохондрий нейтрофила и ослабляет защиту клеток от апоптоза. У белка Hax-1, по-видимому, есть и другие функции, их роль в механизмах развития ВН до конца не ясна.

Исследования взаимосвязи генотипа и фенотипа показали, что мутации гена *HAX1*, затрагивающие две изоформы белка (в основном p.Q190X и p.R86X у пациентов японского происхождения), вызывают ВН с неврологическими проявлениями (например, задержку психического развития и приступы эпилепсии). Мутации, затрагивающие только одну изоформу белка (главным образом p.W44X, найденную в близкородственных семьях турецкого происхождения), приводят к ВН без неврологического компонента.

Мутации гена *SRP54* (ТВН8)

Белок SRP54 является неотъемлемой составляющей частицы распознавания сигнала (SRP) цитозольного рибонуклеопротеинового комплекса, который связывается с рибосомами и служит для распознавания, связывания и транспорта белков, предназначенных для мембраны или секреции. SRP54 – мультидоменный белок, состоящий из трех частей: N-конца (N-домен), GTPase-домена (G-домен), обладающего ГТФазной активностью, содержащего пять специфических G-элементов (G1–G5), и С-концевого домена (M-домен – метионин-богатый домен). M-домен прикрепляет SRP54 к комплексу рибосома-растущей цепи, тогда как G- и N-домены нацеливают комплекс на эндоплазматический ретикулум посредством GTP-зависимого взаимодействия между SRP54 и мембраносвязанным рецептором SRP54. Таким образом, этот динамический механизм связывает синтез белков с их перемещением через мембраны или встраиванием в мембраны.

Впервые мутация была описана у пациентов с ВН с недостаточностью поджелудочной железы или без нее. В 2017 г. было показано, что мутации гена *SRP54* приводят к стрессу эндоплазматического ретикулума, аутофагии, апоптозу нейтрофильных гранулоцитов и их предшественников.

Мутации гена *WAS* (Х-сцепленная ТВН)

Одной из редких форм ТВН является Х-сцепленная ТВН, вызванная мутацией гена *WAS* (ген синдрома Вискотта–Олдрича, Х-сцепленной тромбоцитопении). Несмотря на агранулоцитоз, в некоторых случаях данное заболевание диагностируется только в зрелом возрасте, подразумевая, что некоторые пациенты имеют ограниченные инфекционные

осложнения. Фенотип этих пациентов полностью отличается от такового у пациентов с классической формой синдрома Вискотта–Олдрича, для которого характерны иммунодефицитное состояние, тромбоцитопения, атопический дерматит. В отличие от синдрома Вискотта–Олдрича при Х-сцепленной ТВН мутации гена *WAS* расположены в GTP-связывающем домене. Они нарушают аутоингибирующую конформацию белка WASP, вызывая его постоянную активацию, что приводит к раннему апоптозу миелоцитов в костном мозге.

Мутации гена *CSF3R*

Наличие герминальной биаллельной мутации гена *CSF3R* у пациентов с ВН поражает внеклеточную часть рецептора Г-КСФ, что приводит к резкому снижению или полному подавлению передачи сигнала через рецептор Г-КСФ. Характер наследования этих мутаций (доминантный или рецессивный) может варьировать. Интересно, что часть пациентов с герминальной биаллельной мутацией гена *CSF3R* отвечают на терапию только ГМ-КСФ.

Мутации, вызывающие поражения других органов и систем в составе синдромальных патологий

ВН может быть вызвана редкими мутациями других генов, которые приводят к развитию тяжелого нейтропенического синдрома в сочетании с поражением других органов, не связанных с гемопоэзом (*таблица*). Генетические повреждения приводят к дисфункции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), особенно клеток миелоидного ряда, поэтому при некоторых формах отмечаются лимфопения, анемия, тромбоцитопения.

СШД

СШД – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией гена *SBDS*. Белок SBDS участвует в сборке большой субъединицы рибосомы – 80S, локализуется в ядрышках, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. Он является телосомсвязывающим белком в клеточном цикле, который во время S-фазы митоза принимает участие в удлинении теломер хромосом за счет регулирования функции теломеразы. Известно, что низкая активность теломеразы у пациентов с СШД способствует укорочению теломер на 20–50% по сравнению со здоровыми людьми, преждевременному старению и гибели клеток.

Также описаны мутации генов *EFL1* и *DNAJC21* (аутосомно-рецессивный тип наследования), для которых характерны отклонения, описанные при СШД. Данные гены могут быть вовлечены в протеостаз, поскольку SBDS напрямую взаимодействует с EFL1, DNAJC21, стабилизируя субъединицу рибосомы 80S.

WHIM-синдром

Распространенность WHIM-синдрома (W – бородавки, H – гипогаммаглобулинемия, I – инфекции и иммунодефицит, M – миелокатексис) составляет приблизительно 0,23 случая на 1 млн новорожденных.

Большинство (за редким исключением) случаев WHIM-синдрома вызваны аутосомно-доминантной GOF (gain-of-function, усиление функции)-мутацией рецептора CXCR4, который широко экспрессируется на лейкоцитах и оказывает значительное влияние на гомеостаз иммунной системы и органогенез. Это единственный случай мутаций в хемокиновом рецепторе, связанный с менделевским наследованием. Гетерозиготные нонсенс-мутации или мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, способствуют укорочению (изменению длины) цитоплазматического домена рецептора, который богат сериновыми и треониновыми остатками. В норме при активации рецептора происходит фосфорилирование этого домена при участии G-белковых парных киназ и связывание с β-аррестином, который регулирует активность рецептора. Следовательно, делеция участков С-терминального домена CXCR4 приводит к удлинению времени экспозиции рецептора на поверхности клетки и в конечном счете – к повышению активности рецептора. Одним из эффектов такой повышенной активности является значительно усиленный хемотаксис к молекуле CXCL12 *in vitro*. Почти у всех

пациентов, страдающих WHIM-синдромом, есть миелокатексис, нейтропения, лимфопения, моноцитопения, гипогаммаглобулинемия, рецидивирующие инфекции и у большинства, но не у всех, развиваются рефрактерные к терапии бородавки. В-лимфопения достаточно выраженная, что частично может объяснять гипогаммаглобулинемию и низкий поствакцинальный ответ. Миелокатексис является основным критерием при постановке клинического диагноза WHIM-синдрома. Существует два других заболевания, при которых был описан миелокатексис: дефицит G6PC3 и дефицит GATA2, которые обычно легко отличить от WHIM-синдрома по другим дифференциальным клиническим проявлениям (*таблица*). К морфологическим особенностям при описании костного мозга относятся гиперклеточность, повышение состава гранулоцитов, сдвиг вправо, многочисленные дисморфные зрелые нейтрофилы, имеющие цитоплазматическую гипервакуоляризацию, гиперглобулированные пикнотические ядра, соединенные длинными тонкими нитями.

1.3. Патологические механизмы

Уровни дизрегуляции молекулярного пути, лежащие в основе изменения миелопоэза, зависят от того, нарушения каких белковых молекул имеются у конкретного пациента. Однако базовые патологические механизмы могут быть схожи при разных генетических поломках (*рисунок 1*).

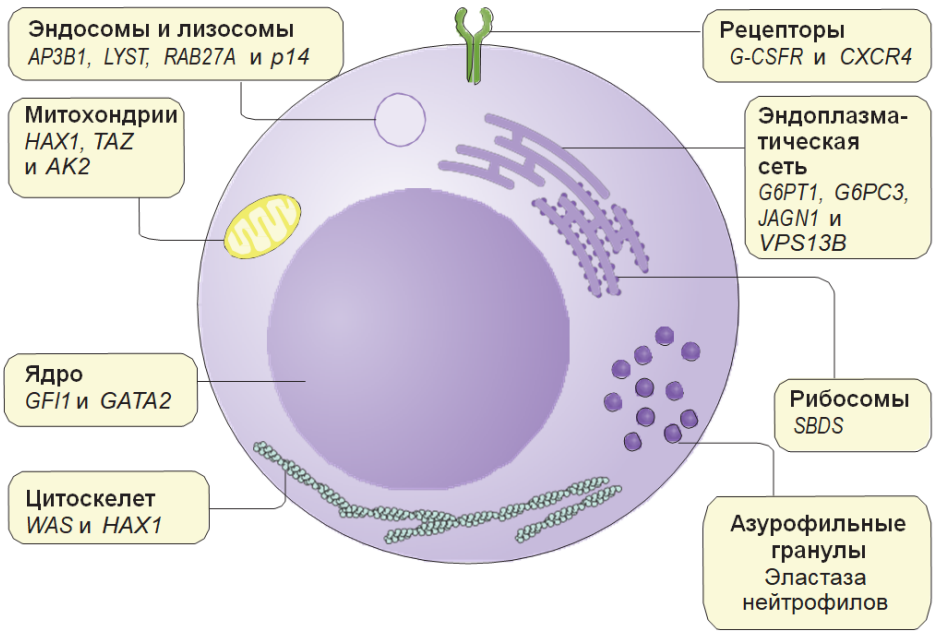

Рисунок 1. Внутриклеточная локализация белков с указанием генетического дефекта у пациентов с ВН (цитируется из Skokowa J. с соавт. Nat Rev Dis Primers, 2017).

1.4. Риск развития миелодиспластического синдрома или острого миелобластного лейкоза у пациентов с врожденной нейтропенией

M. Freedman и соавт. по данным работы SCNIR в Сиэтле описали 696 пациентов с нейтропенией, в том числе 352 больных ВН, получивших Г-КСФ с 1987 по 2000 г., в среднем период наблюдения составил 6 лет (от 0,1 года до 11 лет). У 31 (9%) пациента с ВН зафиксирована злокачественная трансформация в МДС/ОМЛ. У пациентов с идиопатической или ЦН ни одного случая развития МДС/ОМЛ зафиксировано не было. В 2000 г. M. Freedman и соавт. предположили, что причиной развития МДС/ОМЛ может быть использование в терапии ВН Г-КСФ.

В 2002 г. M. Freedman и соавт. также провели анализ пациентов с ВН из регистра SCNIR.

Они опровергли свое предположение о причине развития МДС/ОМЛ на фоне терапии Г-КСФ и показали, что нет корреляции между возрастом, полом, дебютом МДС/ОМЛ и дозой или продолжительностью терапии Г-КСФ.

Последние исследования пациентов с ВН из разных регистров, особенно в период появления и использования панелей генетических мутаций нового поколения (NGS), показали, что злокачественная трансформация в МДС/ОМЛ происходит у больных с ВН, у которых найдены предлейкемические мутации в стволовых клетках и клетках-предшественниках, что объясняет причину развития лейкемических состояний.

J. Skokowa и соавт. в своем исследовании показали, что ВН – синдром врожденной костномозговой недостаточности, при котором риск развития МДС/ОМЛ, реже острого лимфобластного лейкоза составляет 20%. Почти у 70–80% пациентов с ВН с трансформацией в ОМЛ или МДС выявляют соматические мутации гена *CSF3R*. Согласно теории генеза лейкемической трансформации, необходимо минимум два генетических события. Известно, что мутации гена *CSF3R* являются первичным пусковым механизмом, в результате которого происходят постоянная активация миелоидных предшественников, клональная экспансия ГСК и миелоидных предшественников. Наличие других соматических мутаций, например *RUNX1*, одновременно с мутацией *CSF3R* способствует реализации трансформации в МДС/ОМЛ. Авторы исследовали возникновение соматических мутаций при помощи цитогенетических методов и NGS-исследования у 31 пациента с ВН, у которых было отмечено развитие злокачественной трансформации в МДС/ОМЛ. Обнаружено, что у 20 (64,5%) пациентов были выявлены мутации генов *RUNX1*, *STAT5A*, *NAMPT*, а также хромосомные аберрации, такие как моносомия 7 и трисомия 21. У большинства пациентов с мутациями гена *RUNX1* (85%) одновременно имелись приобретенные мутации гена *CSF3R*. Это были в основном пациенты с ВН с мутациями генов *ELANE, HAX1, SLC37A4 (G6PT1), GFI1* и *WAS*.

Типичные для ОМЛ мутации других генов встречались реже: мутация гена *EP3OO* выявлена у 4 пациентов, гена *FLT3-ITD* – у 2, гена *CBL* – у 1, гена *SUZ12* – у 1. Мутации генов *CEBPA, DNMT3A, IDH1, IDH2, NPM1* и *TET2* выявлены не были. Таким образом, следует отметить, что наличие одновременно мутаций генов *RUNX1* и *CSF3R* является значимым предиктором развития в последующем лейкемии, драйверной силой, которая способствует экспансии злокачественного клона. Такие пациенты должны подвергаться более тщательному диагностическому мониторингу в целях более раннего выявления лейкемического клона.

1.5. Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией гена *ELANE*

Наиболее крупное исследование, целью которого было выявление связи между установленными дефектами гена *ELANE* и клиническими проявлениями болезни, было проведено V. Makarvan и соавт., в котором проанализированы данные регистра SCNIR у 307 пациентов с различными мутациями гена *ELANE* (*рисунок 2*).

У 187 больных ТВН были обнаружены 94 различные мутации, а у 120 пациентов с ЦН – 22 мутации. Было показано, что, как правило, при ЦН и ТВН встречаются разные мутации, однако 12 мутаций наблюдались у пациентов с обоими заболеваниями.

При анализе регистра SCNIR у 30 (16%) из 187 пациентов с ТВН с 25 (24%) различными мутациями в гене *ELANE* зафиксировано развитие МДС/ОМЛ; 79 (76%) из 104 мутаций не были связаны с трансформацией в МДС/ОМЛ. Развитие лейкемии отмечено у 1/3 пациентов с мутациями со сдвигом рамки считывания (у 6 (31,6%) из 19 пациентов), у 1/4 пациентов – с нонсенс-мутациями (у 3 (25%) из 12 пациентов), у 3 (20%) из 15 пациентов – с интронными мутациями и только у 17 (12,7%) из 134 пациентов – с миссенс-мутациями.

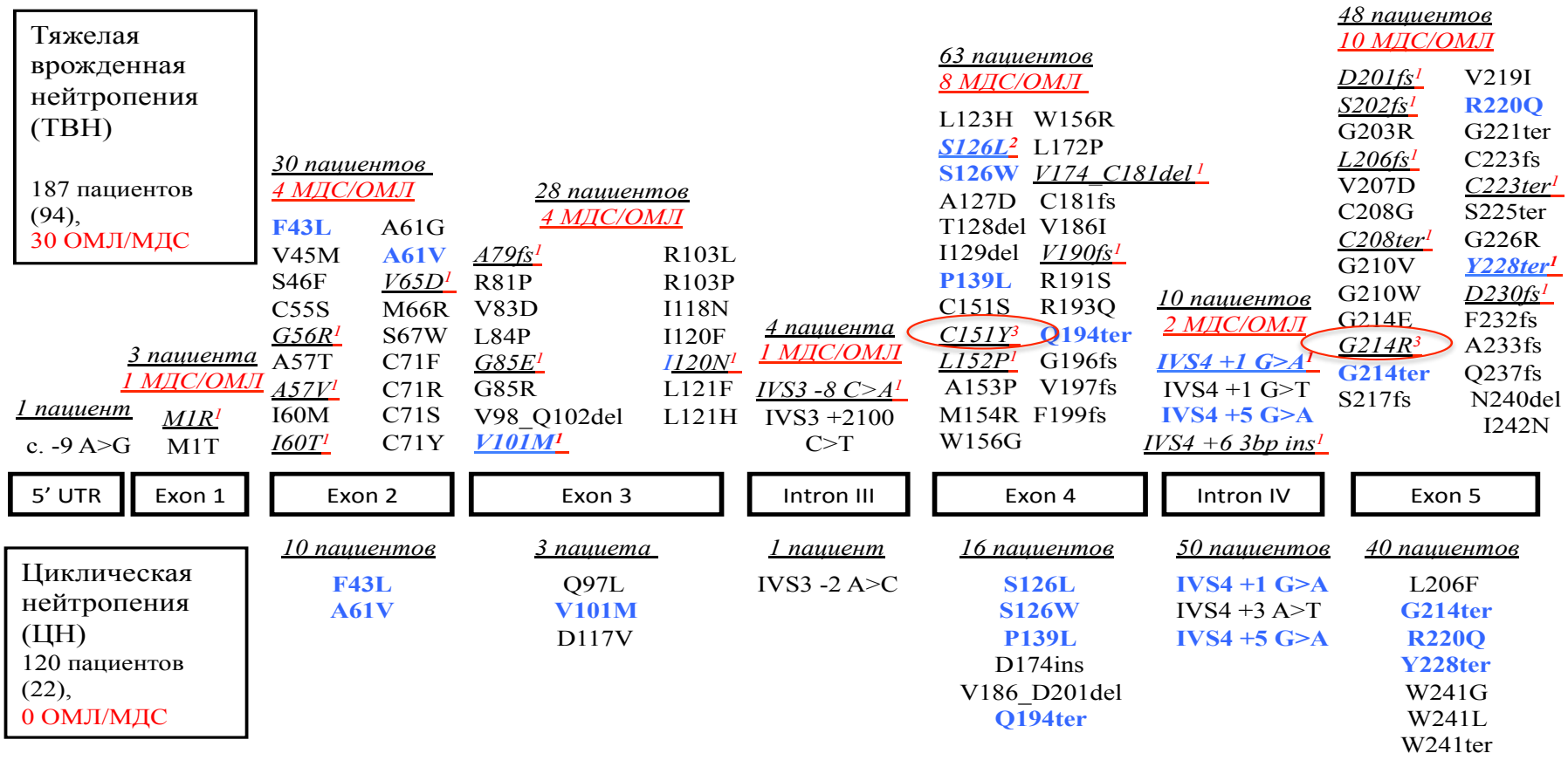

Рисунок 2. Мутации гена *ELANE* у пациентов (n = 307) с ТВН и ЦН (по данным SCNIR). На рисунке представлена развертка гена *ELANE* – 5 экзонов и 4 интрона; мутации при ТВН перечислены над картой гена, при ЦН – под картой гена; мутации, наблюдавшиеся при обоих заболеваниях, отмечены синим; мутации, при которых отмечено развитие МДС/ОМЛ, выделены подчеркиванием, надстрочная цифра показывает число пациентов. Низкое количество АКН до начала терапии Г-КСФ и отсутствие ответа на Г-КСФ выделено красным овалом (цитируется по Makaryan V. с соавт. Curr Opin Hematol 2015).

На *рисунке 2* показаны специфические мутации, ассоциированные, по данным V. Makaryan и соавт., с развитием МДС/ОМЛ. МДС/ОМЛ наиболее часто развивался у пациентов с мутацией в положении C151Y (3 (75%) из 4 пациентов) и у пациентов с мутацией в положении G214R (3 (33,3%) из 9 пациентов). МДС/ОМЛ также развился у 2 (8,3%) из 24 пациентов с мутацией S126L. Наблюдался только один случай МДС/ОМЛ при каждой из других мутаций, ассоциированных с МДС/ОМЛ.

Как было показано выше, помимо развития МДС/ОМЛ низкое АКН до начала терапии Г-КСФ и отсутствие ответа на Г-КСФ также относится к плохим прогностическим факторам и является критерием ТВН. Эти параметры были оценены у 241 пациента из регистра SCNIR (у 165 пациентов с ТВН и у 76 – с ЦН). Очень низкое количество нейтрофилов (определяемое как 0) значительно чаще встречалось у пациентов с такими мутациями, как A57T (4 случая из 4), C151Y (3 случая из 4) и G214R (3 случая из 9). В более высоких дозах препарата нуждались пациенты с ранее описанными мутациями C151Y и G214R, в то время как более низкие дозы Г-КСФ были эффективны у пациентов с мутациями P139L и IVS4+5 G>A.

Контрольные вопросы

1. Что такое нейтропения?
2. Какие виды нейтропении вы знаете?
3. Сформулируйте определение ВН?
4. Классификация ВН.
5. Для каких видов нейтропении характерен «обрыв» созревания нейтрофилов в костном мозге?
6. Мутации каких генов приводят к СШД?
7. Какая мутация наиболее часто встречается при СШД?
8. Какие неблагоприятные соматические мутации описаны у пациентов с ТВН1, имеющих мутацию гена *ELANE*?
9. Какие процессы нарушаются при мутации гена *ELANE*?
10. Для каких заболеваний характерна мутация гена WAS?

Глава 2. Диагностика врожденной нейтропении

При диагностике ВН необходимо уделить особое внимание жалобам и анамнезу.

Основными жалобами при ВН являются рецидивирующие инфекционные заболевания, такие как отит, тонзиллит, стоматит, гингивит, инфекционные поражения кожи (омфалит, абсцессы, фурункулы), пневмония, немотивированная лихорадка, реже сепсис, менингит.

При сборе семейного анамнеза ВН можно заподозрить при склонности родственников к частым тяжелым инфекционным заболеваниям, ранней потере зубов у членов семьи, наличие в семейном анамнезе случаев смертей детей в раннем возрасте от инфекций. Близкородственный брак между родителями увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии. При опросе родителей всех пациентов с ВН необходимо уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний у ребенка (омфалит, парапроктит, кожные абсцессы, острый лимфаденит, стоматит, гингивит, отит, бронхопневмония и инфекции других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационар. Спросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.

При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента необходимо уточнять возраст, когда впервые было обнаружено снижение АКН в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении. Все клинические анализы крови пациента желательно представить в виде таблицы.

При физикальном осмотре необходимо обратить внимание на:

1) оценку физического развития – из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии, для пациентов с СШД характерна белково-энергетическая недостаточность;

2) термометрию – из-за инфекций возможно повышение температуры тела;

3) кожные покровы – важно обратить внимание на наличие кожных высыпаний, фурункулов, кожных абсцессов, а также рубцов на местах их предшествующей локализации;

4) волосы – для пациентов с синдромом Чедиака–Хигаши, синдромом Грисцелли, синдромом Германского–Пудлака 2-го типа характерны пепельный цвет волос или седые волосы, альбинизм, для пациентов с синдромом Мак-Кьюсика – гипоплазия волос;

5) состояние слизистой полости рта и зубов – стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов, периодонтиты;

6) периферические лимфоузлы – оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов всех групп, вследствие частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии;

7) селезенку – при длительном применении Г-КСФ у пациентов с ТВН иногда развивается спленомегалия.

Исследование общего анализа крови (ОАК) обязательно проводить с подсчетом лейкоцитарной формулы для определения тяжести нейтропении. При отсутствии автоматического подсчета абсолютных значений нейтрофилов необходимо самостоятельно рассчитывать АКН по формуле:

АКН = (палочкоядерные нейтрофилы (%) + сегментоядерные нейтрофилы (%)) × общее число лейкоцитов/100.

Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, необходимо повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции.

При подозрении на ЦН ОАК берется 3 раза в неделю в течение 6 недель!!!

Пациенты с мутациями генов *SBDS* и *WAS* могут иметь в начале жизни нормальное АКН, которое снижается через некоторое время, в связи с чем не следует исключать диагноз ВН при достаточном числе нейтрофилов в крови в первые месяцы жизни.

Для исключения синдромальных форм ВН необходимо выполнить биохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной

фосфатазы, глюкозы, амилазы, липазы, холестерина (СШД). Также при подозрении на болезни обмена и СШД необходимо выполнить копрологию, провести исследование панкреатической эластазы кала.

Для исключения ВН в составе первичных иммунодефицитов рекомендовано исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов крови, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Также данное исследование необходимо для дифференциальной диагностики ВН (например, для пациентов с мутацией гена *ELANE* характерна гипергаммаглобулинемия, для пациентов с WHIM-синдромом и др. – гипогаммаглобулинемия).

Всем пациентам в момент диагностики, а также в последующем рекомендовано проведение диагностической костномозговой пункции (КМП) для оценки морфологического состава костного мозга с обязательным проведением цитогенетического исследования в целях исключения хромосомных перестроек, в том числе и предрасполагающих к развитию МДС.

Костный мозг аспирируется из 2–3 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки (ОГК), в частности сердца с его последующей тампонадой, у детей ЗАПРЕЩЕНА! У пациентов в возрасте до 1 года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.

При ЦН пункцию костного мозга проводить во время нейтропенической фазы!!!

Решающим для постановки диагноза ВН является проведение молекулярно-генетического исследования.

В зависимости от клинических и лабораторных проявлений возможно начать с исследования по Сэнгеру генов *ELANE, WAS* и *SBDS,* при отрицательном результате рекомендовано проведение секвенирования нового поколения (NGS) – таргетная панель или полноэкзомное секвенирование. Фактор наследственности может помочь в установлении диагноза. Например, гетерозиготная мутация гена *ELANE* является наиболее часто встречающейся в случае ЦН и ТВН с аутосомно-доминантным наследованием. Если ребенок болен и у кого-то из членов семьи уже имеется диагноз ТВН, ассоциированной с мутациями гена *ELANE*, следует предполагать наличие мутаций в этом же гене, их можно выявить в первые месяцы жизни. Напротив, у пациентов с заболеваниями, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, например ВН вследствие мутаций генов *HAX1, G6PC3, JAGN1* или *SBDS*, обычно диагноз ВН обнаруживается у членов семьи впервые. ВН, ассоциированная с мутациями гена *TAZ* (синдром Барта) или гена *WAS,* наследуются Х-сцепленно. Стандартным подходом для детей с ТВН и «обрывом» созревания в костном мозге является исследование гена *ELANE*, поскольку мутации данного гена встречаются наиболее часто. Клинические данные, указывающие на синдромальную картину у пациента, могут помочь определить, какой именно ген стоит проверить в первую очередь. Например, у новорожденного с нейтропенией также имеются желудочно-кишечные симптомы, нарушение роста и плохая прибавка массы тела (СШД), следует провести секвенирование гена *SBDS*. Мальчику с нейтропенией, недостаточностью дыхания и симптомами сердечной недостаточности (которые являются признаками синдрома Барта) в первую очередь нужно провести секвенирование гена *TAZ*. У пациента с ТВН и аномалиями развития сердца или МПС надо провести секвенирование гена *G6PC* или *CXCR4* (*таблица*).

Контрольные вопросы

1. Какие лабораторные особенности характерны для пациентов с мутацией гена *ELANE*?
2. В каком гене в первую очередь необходимо провести поиск мутаций у мальчика с нейтропенией в ОАК, недостаточностью дыхания и симптомами сердечной недостаточности?
3. Как проводится исследование при подозрении на цикличность нейтропении?
4. Когда необходимо проводить пункцию костного мозга у пациентов с ЦН?
5. При подозрении на какой синдром необходимо исследование биохимического анализа крови, копрологии и панкреатической эластазы кала?
6. В каком случае необходимо исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов крови?
7. На что необходимо обратить внимание при физикальном осмотре пациента с подозрением на ВН?
8. На какие жалобы необходимо обратить внимание при осмотре пациента с подозрением на ВН?
9. Как рассчитывается АКН?
10. Для чего необходим подробный сбор анамнеза у пациентов с подозрением на ВН?

Глава 3. Терапия врожденной нейтропении

3.1. Терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором короткого действия

Основным видом патогенетической терапии ВН является применение Г-КСФ. Было показано, что Г-КСФ важен для индукции пролиферации и дифференцировки общих миелоидных клеток-предшественников в зрелые гранулоциты. При культивировании гранулоцитарно-макрофагальной колониеобразующей единицы Г-КСФ индуцирует рост преимущественно колоний нейтрофильных гранулоцитов. Он также действует на функцию зрелых нейтрофилов, повышая связывание хемотаксического пептида N-формил-метионил-лейцил-фенилаланина на поверхности зрелых нейтрофилов. Формирование колоний гранулоцитов может быть стимулировано комбинированным воздействием Г-КСФ, ГМ-КСФ, интерлейкином-3 и фактором стволовых клеток (stem cell factor).

На сегодняшний день в клинической практике доступны две формы рекомбинантного человеческого Г-КСФ короткого действия – филграстим и леноrастим. Филграстим – негликозилированная форма протеина, вырабатывается лабораторным штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методом генной инженерии введен ген Г-КСФ человека, а леноrастим – гликозилированный протеин, является продуктом клеточной линии яичников китайского хомячка. Функция углеводного фрагмента, составляющего примерно 4% молекулярной массы леноrастима (и нативного Г-КСФ), неизвестна. У приматов филграстим и леноrастим практически эквивалентны в отношении способности увеличивать количество нейтрофилов *in vivo*, что свидетельствует в пользу того, что ни гликозилирование леноrастима, ни N-терминальная мутация в молекуле филграстима не имеют принципиального значения для эффективной стимуляции миелопоэза *in vivo*.

Пациентам с ВН (кроме больных с мутацией гена *CSF3R*) назначается Г-КСФ короткого действия (леноrастим/филграстим) для достижения и поддержания АКН > 0,8–1,0 × 10^9/л. Дозировка и кратность введения подбираются индивидуально.

Дозировки и способы введения препаратов леноrастим и филграстим идентичны. Обычно препарат вводится в начальной дозе 3–5 мкг/кг/сут 1 раз в день подкожно. Ответ на стимуляцию наступает не ранее 7–10-го дня, так как среднее время созревания гранулоцитов в костном мозге составляет 11 дней. При отсутствии ответа в ожидаемые сроки примерно каждые 3 дня ежедневная доза увеличивается на 5–10 мкг/кг/сут до того момента, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет 1,0–1,5 × 10^9/л, максимально до 100 мкг/кг/сут. Далее возможно изменение интервалов введения препарата (ежедневно, через день, 2 раза в неделю и т. д.). Подобранная доза и режим введения используются длительно (пожизненно), в связи с чем рекомендовано проведение обучения родителей и самого пациента самостоятельному введению Г-КСФ. Лечение Г-КСФ должно проводиться на дому обученным родителем или самим пациентом.

При ЦН Г-КСФ в индивидуально подобранной дозе может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно.

Г-КСФ вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций – околопупочная область, наружная часть плеча и бедра (*рисунок 3*). Рекомендуется чередовать места инъекций.

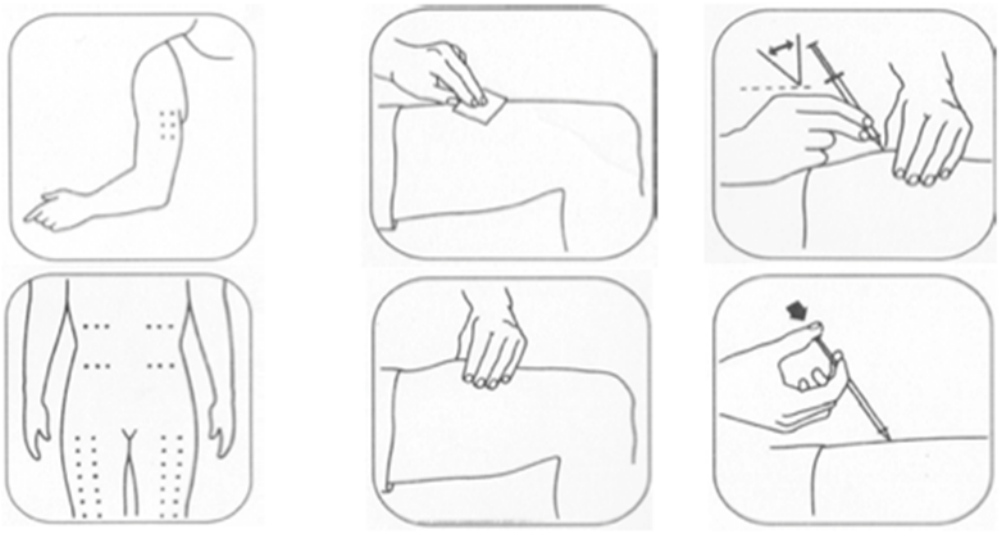

Рисунок 3. Рекомендуемые места инъекций Г-КСФ.

К нежелательным явлениям (НЯ) при терапии Г-КСФ относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти НЯ не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению НЯ.

При проведении терапии целесообразно мониторировать количество нейтрофилов, во время подбора дозы Г-КСФ требуется ежедневный забор крови. Забор крови необходимо производить не ранее чем через 18 часов после введения Г-КСФ, при более редком введении – в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4–6 недель лечения или до подбора адекватной дозы Г-КСФ. При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой рекомендован немедленный ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы.

3.2. Терапия гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором

Пациентам с ТВН, имеющим мутацию гена *CSF3R*, рекомендуется терапия ГМ-КСФ молграмостимом для достижения и поддержания АКН > 0,8–1,0 × 10^9/л.

3.3. Терапия пролонгированным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором

Пациентам с ВН, находящимся на терапии Г-КСФ короткого действия в дозе более 60 мкг/кг/сут ежедневно, без ответа на терапию (сохраняющийся агранулоцитоз, тяжелые инфекционные эпизоды), возможно рассмотреть вопрос об использовании пролонгированного Г-КСФ пэгфилграстима в дозе от 50 до 100 мг/кг/сут 1 раз в 7–12 дней. Однако опыта использования данной терапии у детей с ВН недостаточно ввиду небольшого количества описанных случаев по использованию данного препарата у пациентов с ВН. Присутствует высокий риск гиперстимуляции гранулоцитопоэза, особенно у пациентов с ЦН.

3.4. Терапия донорскими гранулоцитами

Пациентам с ВН при наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне агранулоцитоза, отсутствии ответа на терапию Г-КСФ в целях ее предотвращения рекомендуются трансфузии донорских гранулоцитов. Заготовку донорских гранулоцитов осуществляют от здоровых доноров, совместимых по системе АВО и Rh. В целях оптимального сбора гранулоцитов перед проведением процедуры гранулоцитофереза донору предварительно, не менее чем за 9 часов до процедуры донации, проводят стимуляцию Г-КСФ в дозе 4–8 мкг/кг. Сбор гранулоцитного концентрата проводят с помощью афереза. Для профилактики развития посттрансфузионного осложнения – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – концентрат гранулоцитов

облучается рентгеновским или гамма-облучением в дозе 25 Гр. Трансфузию донорских гранулоцитов осуществляют сразу после получения отрицательных тестов донора на гемотрансмиссивные инфекции (гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека, сифилис), но не позднее 24 часов от момента заготовки, в дозе не менее 2×10^8/кг нуклеарных клеток. Терапия, как правило, проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

За последние десятилетия почти не проводились исследования по использованию гранулоцитов. Последний масштабный обзор литературы был представлен в 2009 г. E. Massey и соавт. Среди НЯ можно выделить эпизоды лихорадки, описана 1 смерть из-за трансфузионно-ассоциированной РТПХ, высоких показателей аллоиммунизации (75%) и других трансфузионных реакций.

3.5. Терапия внутривенными иммуноглобулинами пациентов с врожденной нейтропенией в составе комбинированных иммунодефицитов

Пациентам с нейтропенией в составе комбинированных иммунодефицитных состояний, в частности с WHIM-синдромом, рекомендовано проведение регулярной заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным для внутривенного введения (ВВИГ) в дозе 0,4–0,6 г/кг капельно 1 раз в 3–4 недели. Данная терапия используется для коррекции иммунологических нарушений и профилактики развития бактериальных инфекций. Необходим ежемесячный предтрансфузионный контроль концентрации IgG. Предтрансфузионное содержание IgG в сыворотке крови должно быть не менее 7 г/л, при более низких концентрациях необходимо повысить дозу ВВИГ или уменьшить интервал между введениями. Рекомендовано использовать препараты ВВИГ, прошедшие вирусинактивацию, в том числе для парвовируса B19, который смертельно опасен для пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями.

3.6. Профилактическая антибактериальная/противогрибковая терапия

У пациентов с ВН, не ответивших на терапию Г-КСФ, в том числе на этапе подбора, рекомендуется использование профилактической антибактериальной и противогрибковой терапии.

Антибактериальная терапия:

1. Амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 40 мг/кг/сут в 2 приема – ежедневно *per os*.
2. Азитромицин 10 мг/кг/сут 1 раз в день – 3 раза в неделю *per os*.
3. Ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут по триметоприму в 2–3 приема – 3 раза в неделю *per os*.

Противогрибковая терапия:

1. Флуконазол 6 мг/кг/сут 1 раз в день *per os*.
2. Итраконазол 5 мг/кг/сут 2 раза в день – по показаниям *per os*.

Длительность профилактической терапии – весь период агранулоцитоза.

3.7. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с врожденной нейтропенией

Проведение трансплантации ГСК (ТГСК) как у пациентов с ВН, так и у больных с другими гематологическими и иммунологическими патологиями, часто является единственной куративной опцией. Однако оптимизация режимов введения Г-ГСФ позволила уменьшить потребность пациентов в ТГСК.

Технологии ТГСК быстро эволюционируют. В настоящее время риски осложнений при ТГСК значительно снижены, но возможны следующие проблемы, которые значительно осложняют качество жизни пациента:

1. Инфекционные осложнения, особенно вирусные, грибковые.

2. Риск иммунологических осложнений – развитие РТПХ, риск эндотелиального повреждения, микроангиопатии.

3. Органная дисфункция.

Учитывая вышеизложенное, выделить отправную точку для проведения оптимальных сроков ТГСК у пациентов с ВН бывает сложно.

При трансформации в ОМЛ или МДС всегда легче принять решение о проведении ТГСК, так как эти состояния у большинства пациентов являются абсолютными показаниями.

В настоящее время сформулированы четкие показания к ТГСК у пациентов с ВН:

- Злокачественная трансформация в ОМЛ, МДС или наличие цитогенетических аномалий с риском их развития.
- Неблагоприятные мутации в гене *ELANE.*
- Отсутствие гематологического ответа на Г-ГСФ (выше 50 мкг/кг/сут) у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами.

Проведенные многоцентровые исследования показали, что ТГСК у пациентов с ВН будет успешной при следующих условиях:

1. Использование HLA-совместимого родственного или неродственного донора стволовых клеток.
2. Применение менее токсичных схем кондиционирования.
3. Предпочтительный источник стволовых клеток – костный мозг.
4. Проведение ТГСК в хорошем соматическом статусе, до начала формирования стойких органных дисфункций.
5. Возраст на момент ТГСК до 10 лет.

Необходимо осуществлять постоянный мониторинг морфологического и цитогенетического состояния костного мозга у пациентов с ВН. При выявлении злокачественной трансформации по возможности рекомендуется незамедлительное проведение ТГСК без использования предварительных блоков химиотерапии.

3.8. Вакцинация пациентов с врожденной нейтропенией

Нейтропения не является противопоказанием для вакцинопрофилактики. Вакцинацию следует проводить в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (инактивированными и живыми вакцинами) на фоне стабильного состояния ребенка, при отсутствии катаральных проявлений и обострения хронических заболеваний. Рекомендовано заменить оральную полиомиелитную вакцину на инактивированную полиомиелитную вакцину. Противопоказаний для проведения пробы Манту/Диаскинтеста нет.

Исключением являются пациенты с комбинированным иммунодефицитом, получающие заместительную терапию ВВИГ (например, WHIM-синдром).

Контрольные вопросы:

1. Какая основная патогенетическая терапия при ВН?
2. Что индуцирует Г-КСФ?
3. Какие формы Г-КСФ вы знаете?
4. Перечислите основные показания для проведения ТГСК у пациентов с ВН.
5. Какие факторы влияют на благоприятность исхода на ранних этапах ТГСК?
6. До какого возраста необходимо провести ТГСК, чтобы она была наиболее успешной?
7. Какую терапию возможно использовать дополнительно при отсутствии ответа на Г-КСФ в сочетании с тяжелым инфекционным статусом пациента?
8. Какая доза Г-КСФ используется в начале терапии?
9. Какие НЯ могут быть при терапии Г-КСФ?
10. Через сколько часов после введения Г-КСФ целесообразно исследование ОАК при подборе терапии?

Заключение

ВН – группа редких, генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся нейтропенией, осложненной тяжелыми, подчас смертельными инфекциями, с или без других (синдромальных) проявлений.

ТВН – изолированная, несиндромальная форма ВН, отличающаяся ранним началом инфекционных проявлений, их наиболее тяжелым течением на фоне постоянного или циклического агранулоцитоза (число АКН менее $0{,}5 \times 10^9$/л).

К основным генам, дефекты которых приводят к развитию ВН, относятся *ELANE* (аутосомно-доминантный тип наследования), *SBDS* (аутосомно-рецессивный тип наследования), *WAS* (Х-сцепленный тип наследования). В более редких случаях встречаются мутации других генов. На сегодняшний день описано более 25 мутаций, характерных для ВН. Кроме того, существуют больные с неизвестными в настоящий момент генетическими дефектами.

Инфекционные проявления при ВН практически не зависят от генетических основ заболевания и характеризуются склонностью к фульминантному течению и высокой летальностью. Во избежание жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации все больные с ВН должны получать патогенетическую терапию препаратами Г-КСФ, что позволяет предотвращать тяжелые инфекции и поддерживать нормальное число гранулоцитов. Данная терапия позволяет вести полноценный образ жизни данной группе пациентов. Однако целый ряд детей с ВН не имеют гематологического ответа даже на максимальные дозы Г-КСФ (100 мкг/кг/сут). Куративной терапией у этой группы больных является проведение ТГСК.

Несвоевременность постановки точного диагноза и, как следствие, позднее начало патогенетической терапии зачастую приводят к снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, тяжелым инфекционным осложнениям и смерти. В связи с этим возникает необходимость в более ранней постановке диагноза.

Риск развития МДС/ОМЛ у пациентов с ВН намного выше, чем в обычной популяции, что требует более внимательного и долгосрочного наблюдения данных пациентов.

Тестовый контроль

1. Нейтропения это:
А. Снижение АКН < 1,0 × 10^9 /л у детей до 1 года
Б. Снижение АКН < 1,5 × 10^9/л у детей старше 1 года и взрослых
В. Снижение АКН < 1,5 × 10^9/л у детей до 1 года
Г. Снижение АКН < 2,0 × 10^9/л у детей старше 1 года и взрослых

2. Мутация в каком гене характерна для Х-сцепленной ТВН?
А. *WAS*
Б. *STAT3*
В. *LRBA*
Г. *ADA*

3. Какой тип наследования ТВН при мутации в гене *ELANE*?
А. Аутосомно-рецессивный
Б. Аутосомно-доминантный
В. Х-сцепленный

4. Что характерно для ТВН с мутацией в гене *ELANE*?
А. Моноцитоз
Б. Гипогаммаглобулинемия
В. Гипергаммаглобулинемия
Г. Нейтропения

5. Нейтропения, ассоциированная с гипопигментацией:
А. Синдром Чедиака–Хигаши
Б. Синдром Грисцелли, тип 2
В. Врожденный дискератоз
Г. Иммунная нейтропения

6. При подозрении на ЦН следует исследовать ОАК с частотой:
А. 1 раз в неделю на протяжении 6 недель
Б. 2 раза в неделю на протяжении 6 недель
В. 3 раза в неделю на протяжении 6 недель
Г. 1 раз в месяц

7. Что характерно для WHIM-синдрома?
А. Гипогаммаглобулинемия
Б. Гипергаммаглобулинемия
В. Наличие папиллом
Г. Костные аномалии

8. Мутация в гене *ELANE* нарушает следующие процессы:
А. Фолдинг нейтрофильной эластазы
Б. Процессинг нейтрофильной эластазы
В. Транскрипцию нейтрофильной эластазы
Г. Делецию нейтрофильной эластазы

9. Какие клинические проявления характеры для ТВН при мутации в гене *HAX1*?
А. Аномалия со стороны костной системы
Б. Патология со стороны ССС
В. Патология со стороны нервной системы

Г. Патология со стороны МПС

10. При дефиците GATA2 может отмечаться:
А. Нейтропения
Б. Тромбоцитопения
В. Лимфатический отек ног
Г. Стеаторея

11. Какие лабораторные показатели характерны для СШД?
А. Пониженная панкреатическая эластаза кала
Б. Дефицит витаминов A, D, E, K
В. Повышенная панкреатическая эластаза кала
Г. Стеаторея

12. Какие лабораторные исследования показаны на этапе диагностики ВН?
А. Кислотно-щелочная фосфатаза
Б. ОАК
В. Биохимический анализ крови
Г. Иммуноферментный анализ: IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, герпесу 1-го и 2-го типов

13. Показанием для проведения ТГСК при ВН является:
А. Развитие ОМЛ
Б. Все формы ВН
В. Отсутствие гематологического ответа на Г-КСФ в дозе > 50 мкг/кг/сут, АКН < 0,5 × 10^9/л у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами
Г. Отсутствие гематологического ответа на Г-КСФ в дозе < 5 мкг/кг/сут, АКН 1,0 × 10^9/л у пациентов без тяжелых инфекционных заболеваний

14. При ТВН с мутацией гена *CSF3R* в лечении используется:
А. Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут
Б. ГМ-КСФ в стартовой дозе 5 мкг/кг/сут
В. ВВИГ
Г. Пролонгированный Г-КСФ в дозе 50 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней

15. При обследовании пациента с подозрением на ЦН необходимо придерживаться следующих правил:
А. Исследование ОАК 1 раз в неделю на протяжении 6 недель
Б. Исследование ОАК 3 раза в неделю на протяжении 6 недель
В. Проведение диагностической КМП в нейтропеническую фазу
Г. Проведение диагностической КМП при показателях АКН выше 1,0 × 10^9/л

16. При наличии тяжелых очагов инфекции, плохом ответе на короткодействующий Г-КСФ возможна следующая дополнительная терапия:
А. Инфузия донорских гранулоцитов
Б. Пролонгированный Г-КСФ
В. Циклофосфан
Г. Метотрексат

17. Каковы клинико-лабораторные особенности СШД?
А. Стеаторея
Б. Моноцитопения

В. Скелетные аномалии
Г. Моноцитоз

18. Для какого синдрома характерны пороки сердца при ВН?
А. Синдром Чедиака–Хигаши
Б. Синдром Барта
В. Х-сцепленная ТВН с мутацией в гене *WAS*
Г. Гипер-IgM-синдром

19. Выберите правильное утверждение, характерное для ЦН:
А. В течение месяца у пациентов нормальное количество нейтрофилов может чередоваться с нейтропенической фазой (3–5 дней) со снижением АКН до 0–0,2 × 10^9/л
Б. Отмечается «обрыв» созревания гранулоцитов в костном мозге на стадии промиелоцитов/миелоцитов только в нейтропеническую фазу
В. В костном мозге отмечается «обрыв» созревания гранулоцитов в КМ на стадии промиелоцитов/миелоцитов, независимо от цикла
Г. В течение месяца у пациентов количество нейтрофилов снижено менее 0,2 × 10^9/л

20. Какой тип наследования при мутации гена *HAX1*?
А. Аутосомно-доминантный
Б. Аутосомно-рецессивный
В. Х-сцепленный

Ситуационные задачи

Задача 1

Мальчик, 1,5 месяца, находится в отделении иммунологии в тяжелом состоянии на фоне течения двухсторонней пневмонии. Жалобы на кашель, одышку.

Анамнез заболевания: на 5-е сутки жизни (с.ж.) зафиксировано повышение температуры до 38,5°, при осмотре обращали на себя внимание слабый крик, гиперестезия, мраморность кожных покровов, срыгивание – переведен в отделение реанимации. В отделении реанимации проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия, пентаглобин, трансфузии эритроцитной массы. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика. Во всех анализах крови отмечалась выраженная нейтропения, в связи с чем после стабилизации состояния ребенок переведен в отделении иммунологии для дальнейшего обследования и установления диагноза. На 20-е с.ж. отмечалось ухудшение состояние ребенка в виде нарастания дыхательной недостаточности, при проведении компьютерной томографии (КТ) ОГК выявлена двухсторонняя нижнедолевая пневмония.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных родов на 39-й неделе. Масса тела при рождении 3150 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. При рождении состояние удовлетворительное. Вакцинация БЦЖ-М, гепатит В выполнены в родильном доме в декретированные сроки.

Данные физикального обследования: состояние ребенка тяжелое. Бледность кожных покровов. В легких жесткое дыхание, не прослушивается в нижних отделах легких с двух сторон. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Результаты ОАК

WBC, × 10^9/л	RBC, × 10^{12}/л	Hb, г/л	PLT, × 10^9/л	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	СОЭ, мм/ч
4,75	3,99	118	472	0	0	57	41	2	0	7
9,54	3,67	106	466	0	0	52	37	11	0	15

Сывороточные иммуноглобулины крови (г/л)

Ig	**Результат**	**Норма**
IgG	12,4	3,3–9,1
IgM	1,08	0,4–1,2
IgA	1,15	0,1–0,2

Цитологическое исследование пунктатов костного мозга, представлен нейтрофильный росток

Показатель	**Точка 1**	**Точка 2**	**Норма**
Нейтрофильные промиелоциты, %	0,4	0,4	4,2–7,5
Нейтрофильные миелоциты, %	0,4	2,0	7–11,5
Нейтрофильные метамиелоциты, %	–	0,4	4,6–7,7
Палочкоядерные нейтрофилы, %	–	–	13–19,8
Сегментоядерные нейтрофилы, %	–	–	6,1–9,9
Сумма нейтрофилов	0,8	2,8	35–56

Вопросы:

1. Предположительный диагноз?
2. Мутация в каком гене наиболее вероятна в данном случае?
3. Почему наиболее вероятна мутация в этом гене?
4. Какое лечение можно рекомендовать данному больному?

Задача 2

Мальчик, 10 лет. Поступил с жалобами на рецидивирующий стоматит.

Анамнез заболевания: с раннего возраста отмечаются частые простудные заболевания, с 1,5 лет рецидивирующие стоматиты, абсцессы мягких тканей. С 3 лет отмечается гингивит. При исследовании ОАК на фоне течения стоматита выявлена нейтропения вплоть до агранулоцитоза 0,2 × 10^9/л. При контрольном исследовании через 7 дней показатели АКН в пределах возрастной нормы. При анализе амбулаторной карты нейтропения в ОАК была выявлена в 8 месяцев, 1 год и 3 года, в других результатах ОАК отмечались нормальные показатели гемограммы.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на 40-й неделе. Масса тела при рождении 3530 г, рост 54 см. Оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. При рождении состояние удовлетворительное. Вакцинирован по Национальному календарю профилактических прививок.

Перенесенные операции: в 2 года вскрытие шейного абсцесса справа, в 4 года аденотомия.

Перенесенные заболевания: частые острые респираторные вирусные инфекции, стоматиты ежемесячно, ветряная оспа, фурункулез в 3 года, рецидивирующие абсцессы.

Данные физикального обследования: на момент осмотра состояние ребенка средней степени тяжести, стабильное. Слизистая ротовой полости с явлениями гингивита. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных исследований: лейкоциты 8,5 × 10^9/л, эритроциты 3,99 × 10^{12}/л, Hb 120 г/л, тромбоциты 472 × 10^9/л, палочкоядерные 0, сегментоядерные 15%, лимфоциты 72%, моноциты 11%, эозинофилы 2%, базофилы 0, скорость оседания эритроцитов 3 мм/ч.

Вопросы:

1. Предположительный диагноз?
2. Необходимые обследования для установления диагноза?

Задача 3

Девочка, 3 года. С рождения в клиническом анализе крови отмечался лимфоцитоз до 86–90% при нормальном количестве лейкоцитов, легкая тромбоцитопения. В возрасте 2 лет зафиксирован острый гемолитический криз со снижением Hb до 34 г/л, тромбоцитов до 95 × 10^9/л, положительная реакция Кумбса, цитолиз до 500 Ед/л, нейтропения. Миелограмма без изменений.

Из анамнеза жизни известно, что с раннего возраста наблюдаются атопический дерматит, пищевая аллергия, стеаторея. В инфекционном статусе частые бронхиты, трахеиты, стоматиты до 3–4 раз в год. В биохимическом анализе крови повышение аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (90/120 Ед/л) низкий показатель эластазы 1 в кале до 50 мкг/г. Были исключены заболевания обмена: Вильсона–Коновалова, Нимана–Пика, дефицит альфа-1-трипсина; заболевание крови; гапатиты А, В, С, аутоиммунный гепатит.

В настоящее время в ОАК лейкоциты 6,5 × 10^9/л, Hb 113 г/л, тромбоциты 116 × 10^9/л, нейтрофилы 300 × 10^9/л.

Вопросы:

1. Предложите дальнейший диагностический поиск?
2. Предположительный диагноз?
3. Какова тактика ведения пациента?

Задача 4

Мальчик, 6 месяцев, от 2-й беременности (1-я беременность – замершая на 5–6-й неделе), 1-х оперативных родов на сроке 40–41 неделя. Через 2 суток после рождения был госпитализирован в отделение патологии новорожденных с диагнозом: омфалит новорожденного. Сепсис. При обследовании выявлено отсутствие нейтрофилов в ОАК. Состояние расценено как вторичная нейтропения. Выписан в стабильном состоянии на 53-и с.ж. по месту жительства. В возрасте 4 месяцев резкое увеличение живота в объеме, беспокойство. В экстренном порядке ребенок госпитализирован в стационар, где находился с диагнозом: перитонит, вялотекущее течение, с формированием кист брыжейки. Парапроктит. С подозрением на иммунодефицит направлен в отделение иммунологии. В миелограмме выявлен «обрыв» созревания нейтрофилов. На момент поступления ребенок получал стимуляцию лейкопоэза препаратами Г-КСФ в дозе 30 мкг/кг, на фоне чего нейтрофилы были не более 0,5 × 10^9/л. Учитывая возраст ребенка, наличие гнойных очагов инфекции, доза Г-КСФ (филграстим) была увеличена максимально до 60 мкг/кг, без эффекта. При попытке использования пэгфилграстима в комбинации с филграстимом отмечалось однократное краткосрочное повышение нейтрофилов не более 1,1 × 10^9/л, в дальнейшем также без эффекта. При обследовании выявлена мутация гена *ELANE* p.G214R.

Вопросы:

1. Предложите дальнейшую тактику ведения пациента?
2. Связана ли выявленная мутация с тяжестью течения процесса?

Задача 5

Пациент М., 5 лет, с рецидивирующими стоматитами с раннего возраста. На фоне обострения стоматита лабораторно выявлено снижение АКН до 0,21 × 10^9/л. При повторном ОАК (через 7 дней) показатель АКН составил 2,2 × 10^9/л. При анализе амбулаторной карты ранее было выявлено несколько эпизодов нейтропении.

Вопросы:

1. Предложите план обследования данного ребенка?
2. Каков предположительный диагноз?
3. Какое лечение может быть назначено данному больному?

Ответы на тестовые задания и задачи

Ответы на тесты

№ теста	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	А, Б	А	Б	А, В, Г	А, Б	В	А, В	А, Б	В	А, В

№ теста	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ответ	А, Б, Г	Б, В	А, В	Б	Б, В	А, Б	А, В	Б	А, Б	Б

Ответы на задачи:

Задача 1.

1. ВН.
2. мутация в гене *ELANE.*
3. В ОАК нейтропения, моноцитоз, гипергаммаглобулинемия, наличие «обрыва» созревания нейтрофилов в костном мозге.
4. Терапия Г-КСФ в индивидуально подобранной дозе, учитывая наличие агранулоцитоза, назначение антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, противогрибковая терапия.

Задача 2.

1. ЦН.
2. Исследование ОАК 3 раза в неделю на протяжении 6 недель. Проведение диагностической КМП в нейтропеническую фазу. Проведение молекулярно-генетического исследования по Сэнгеру в гене *ELANE*.

Задача 3.

1. Поиск мутаций в гене *SBDS.*
2. СШД.
3. Подбор дозы Г-КСФ (филграстим/ленограстим). Регулярная КМП, цитогенетическое исследование костного мозга.

Задача 4.

1. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии Г-КСФ, рекомендовано выполнение ТГСК.
2. Да.

Задача 5.

1. Проба на цикличность, исследование ОАК 3 раза в неделю на протяжении 6 недель. Проведение КМП в нейтропеническую фазу.
2. ЦН.

Терапия Г-КСФ.

Список рекомендуемой литературы

1. Деордиева Е.А., Варламова Т.В., Райкина Е.В., Щербина А.Ю. Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией в гене *ELANE*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 41–5.

2. Деордиева Е.А., Швец О.А., Лаберко А.Л., Юхачева Д.В., Конюхова Т.В., Плясунова С.А. и др. Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 68–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

3. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Финогенова Н.А., Полякова С.И. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; (6): 181–6.

4. Ипатова М.Г., Деордиева Е.А., Швец О.А., Мухина А.А., Моисеева А.А., Родина Ю.А. и др. Генетические и клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана–Даймонда в России: проспективное исследование. Вопросы современной педиатрии 2019; 18 (5): 393–400.

5. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении. Электронный ресурс. URL: http://www.severe-chronic- neutropenia.org/forms/Europ_Prot. pdf.

6. Atay D., Ozturk G., Akcay A., Yanasik M., Anak S., Devecioglu O. Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33 (6): e220–5. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31821ffdf1

7. Bellanné-Chantelot C., Schmaltz-Panneau B., Marty C., Fenneteau O., Callebaut I., Clauin S., et al. Mutations in the *SRP54* gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman–Diamond-like syndrome. Blood 2018; 132 (12): 1318–31. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820308

8. Boztug K., Ding X.Q., Hartmann H., Ziesenitz L., Schäffer A.A., Diestelhorst J., et al. *HAX1* mutations causing severe congenital neuropenia and neurological disease lead to cerebral microstructural abnormalities documented by quantitative MRI. Am J Med Genet A 2010; 152A (12): 3157–63. DOI:10.1002/ajmg.a.33748

9. Rigaud C., Lebre A.S., Touraine R., Beaupain B., Ottolenghi C., Chabli A., et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 70.

10. Choi S.W., Boxer L.A., Pulsipher M.A., Roulston D., Hutchinson R.J., Yanik G.A., et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia with evidence of leukemic transformation. Bone Marrow Transplant 2005; 35 (5): 473–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704813

11. Clemons W.M. Jr, Gowda K., Black S.D., Zwieb C., Ramakrishnan V. Crystal structure of the conserved subdomain of human protein SRP54M at 2.1 A resolution: evidence for the mechanism of signal peptide binding. J Mol Biol 1999; 292 (3): 697–705. DOI: 10.1006/jmbi.1999.3090

12. Connelly J.A., Choi S.W., Levine J.E. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol 2012; 19 (1): 44–51. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834da96e

13. Dale D.C., Bolyard A.A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Curr Opin Hematol 2017; 24 (1): 46–53. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000305

14. Dale D.C., Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res 2011; 157: 97–108. DOI: 10.1007/978-1-4419-7073-2_6

15. Donadieu J., Beaupain B., Fenneteau O., Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. Br J Haematol 2017; 179 (4): 557–74. DOI: 10.1111/bjh.14887

16. Donadieu J., Beaupain B., Mahlaoui N., Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27 (1): 1–17, vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.11.003

17. Fioredda F., Iacobelli S., van Biezen A., Gaspar B., Ancliff P., Donadieu J., et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2015; 126 (16): 1885–970. DOI: 10.1182/blood-2015-02-628859

18. Freedman M.H., Alter B.P. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. Semin Hematol 2002; 39 (2): 128–33. DOI: 10.1053/shem.2002.31912

19. Freedman M.H., Bonilla M.A., Fier C., Bolyard A.A., Scarlata D., Boxer L.A., et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. Blood 2000; 96 (2): 429–36.

20. Geier C.B., Ellison M., Cruz R., Pawar S., Leiss-Piller A., Zmajkovicova K., et al. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. J Clin Immunol 2022; 42 (8): 1748–65. DOI: 10.1007/s10875-022-01312-7

21. Grigull L., Pulver N., Goudeva L., Sykora K.-W., Linderkamp C., Beilken A., et al. G-CSF mobilised granulocyte transfusions in 32 paediatric patients with neutropenic sepsis. Support Care Cancer 2006; 14 (9): 910–6. DOI: 10.1007/s00520-006-0041-x

22. He M., Saeed M.B., Record J., Keszei M., Gonçalves Pinho L., Vasconcelos-Fontes L., et al. Overactive WASp in X-linked neutropenia leads to aberrant B-cell division and accelerated

plasma cell generation. J Allergy Clin Immunol 2022; 149 (3): 1069–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.033

23. Donadieu J., Leblanc T., Bader Meunier B., Barkaoui M., Fenneteau O., Bertrand Y., et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Haematologica 2005; 90 (1): 45–53.

24. Juaire K.D., Lapouge K., Becker M.M.M., Kotova I., Michelhans M., Carapito R., et al. Structural and Functional Impact of SRP54 Mutations Causing Severe Congenital Neutropenia. Structure 2021; 29 (1): 15–28.e7. DOI: 10.1016/j.str.2020.09.00

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

26. Klimiankou M., Klimenkova O., Uenalan M., Zeidler A., Mellor-Heineke S., Kandabarau S., et al. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations. Blood 2015; 126 (15): 1865-–67. DOI: 10.1182/blood-2015-07-661264

27. Link D.C., Kunter G., Kasai Y., Zhao Y., Miner T., McLellan M.D., et al. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia. Blood 2007; 110 (5): 1648–55. DOI: 10.1182/blood-2007-03-081216

28. Makaryan V., Zeidler C., Bolyard A.A., Skokowa J., Rodger E., Kelley M.L., et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. Curr Opin Hematol 2015; 22 (1): 3–11. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000105

29. Massey E., Paulus U., Doree C., Stanworth S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD005341. DOI: 10.1002/14651858.CD005341.pub2

30. Nustede R., Klimiankou M., Klimenkova O., Kuznetsova I., Zeidler C., Welte K., Skokowa J. ELANE mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia. Br J Haematol 2016; 172 (2): 219–27. DOI: 10.1111/bjh.13823

31. Rosenberg P.S., Zeidler C., Bolyard A.A., Alter B.P., Bonilla M.A., Boxer L.A., et al. Stable long‐term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G‐CSF therapy. Br J Hematol 2010; 150 (2): 196–9

32. Skokowa J., Dale D.C., Touw I.P., Zeidler C., Welte K. Severe congenital neutropenias. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17032. DOI: 10.1038/nrdp.2017.32

33. Skokowa J., Steinemann D., Katsman-Kuipers J.E., Zeidler C., Klimenkova O., Klimiankou M., et al. Cooperativity of *RUNX1* and *CSF3R* mutations in severe congenital

neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. Blood 2014; 123 (14): 2229–37. DOI: 10.1182/blood-2013-11-538025

34. Triot A., Järvinen P.M., Arostegui J.I., Murugan D., Kohistani N., Díaz Dapena J.L., et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. Blood 2014; 123 (24): 3811–7. DOI: 10.1182/blood-2013-11-535419

35. Welte K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. Expert Opin Biol Ther 2014; 14 (7): 983–93. DOI: 10.1517/14712598.2014.905537

36. Zeidler C., Welte K., Barak Y., Barriga F., Bolyard A.A., Boxer L., et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. Blood 2000; 95 (4): 1195–8.

ДЕОРДИЕВА Екатерина Анатольевна
СМЕТАНИНА Наталия Сергеевна
ПШОНКИН Алексей Вадимович
ЩЕРБИНА Анна Юрьевна
НОВИЧКОВА Галина Анатольевна

Диагностика и лечение врожденной нейтропении

Учебное пособие

ISBN 978-5-6049854-0-3

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
Электронный адрес: www.fnkc.ru
E-mail: info@fnkc.ru