

Клинические рекомендации

Врожденная нейтропения

Проект

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D70, D84.8

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование.....	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	19
2.5 Иные диагностические исследования	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	21
3.1 Консервативное лечение.....	21
3.2 Иное лечение.....	25
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	26
6. Организация медицинской помощи	28

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	29
7.1 Прогностические факторы.....	29
7.2 Риск развития миелодиспластического и/или острого миелобластного лейкоза у пациентов с врожденной нейтропенией.	29
7.3 Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией в гене ELANE	31
7.4 Распределение врожденных нейтропений в зависимости от типа мутации, с описанием сопутствующей патологии и другими гематологическими нарушениями, помимо нейтропении.	32
7.5 Использование колониестимулирующих факторов во время беременности и в период лактации.....	37
Критерии оценки качества медицинской помощи	37
Список литературы.....	39
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	45
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	46
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	49
Приложение В. Информация для пациента	52

Список сокращений

АКН – абсолютное количество нейтрофилов
АлаТ - аланинаминотрансфераза
АсаТ- аспаратаминотрансфераза
ВВИГ – иммуноглобулины нормальные человеческие для внутривенного введения
ВН – врожденная нейтропения
Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
рчГ-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор рекомбинантный
ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГСК - гемопоэтические стволовые клетки
КМП – пунктат костного мозга (костномозговая пункция)
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
МДС – миелодиспластический синдром
МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние
РНБ - реакция «несвернутых» белков
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
ТВН – тяжелая врожденная нейтропения
ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦГ – цитогенетическое исследование
ЦН – циклическая нейтропения
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭПР – эндоплазматический ретикулум
BCLXL – BCL-2-ассоциированный агонист клеточной гибели
BFL1 – BCL2-зависимый протеин A1
ССААТ – белок активирующий гранулоцитопоз
С/EBP- α/β – энхансер-связывающие протеины- α/β
CXCR4 – рецептор к хемокинам
CSF3R – ген рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
eIF2A – фосфорилированный эукариотический фактор инициации трансляции 2A
JAK2 – Janus kinase 2
KIT –рецептор фактора роста стволовых клеток
MCL1 – антиапоптотическая изоформа белка клеточной дифференцировки
NAMPT – никотинамидфосфорибозилтрансфераза
NAD⁺ - никотинамидадениндинуклеотид

NGS – панель генетических мутаций нового поколения

SIRT – сиртуины

SLPI – антилейкопротеиназа

SCNIR – severe chronic neutropenia international registry = международный регистр тяжелой нейтропении

VCAM – васкулярные молекулы клеточной адгезии.

Термины и определения

Агранулоцитоз – снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Аутосомно-доминантный тип наследования - тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

Аутосомно-рецессивный тип наследования - тип наследования признака или болезни, для проявления которых обе копии гена, расположенные на гомологичных аутосомах, должны быть повреждёнными.

Врожденные нейтропении (ВН) – группа редких, генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся нейтропенией, осложненной тяжелыми, подчас смертельными инфекциями, с или без других (синдромальных) проявлений [1].

Нейтропения – снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (для детей первого года жизни – менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения больного на нормальное кроветворение донора.

Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) – изолированная, несиндромальная форма врожденных нейтропении, отличающаяся ранним началом инфекционных проявлений, их наиболее тяжелым течением на фоне постоянного или циклического агранулоцитоза [2].

X-сцепленный рецессивный тип наследования – наследование мутации генов, расположенных на X хромосоме. При этом лица женского пола как правило являются бессимптомными носителями, а заболеванием страдают лишь лица мужского пола.

Циклическая нейтропения (ЦН) - одна из разновидностей ТВН. ЦН отличается периодичностью снижения нейтрофилов: вовремя 3–5-дневной нейтропенической фазы АЧН снижается менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, а в оставшееся время восстанавливается до нормы. Клинически ЦН протекает более благоприятно по сравнению с ТВН, инфекции возникают, как правило, только вовремя нейтропенической фазы [3].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная нейтропения – разнородная группа генетически обусловленных заболеваний, основной чертой которых 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 (аутосомно-доминантный тип наследования), HAX1 (аутосомно-рецессивный тип наследования), WAS (X-сцепленный тип наследования), синдром Швахмана-Даймонда (аутосомно-рецессивный тип наследования). В более редких случаях встречаются мутации других генов. На сегодняшний день описано более 25 генов, мутации в которых приводят к ВН. Кроме того, существуют больные с неизвестными в настоящий момент генетическими дефектами [4].

Врожденные нейтропении входят в группу наследственных нарушений гемопоэза, которые характеризуются нарушением дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов и, в результате, возникает тяжелая хроническая нейтропения (АКН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании костного мозга у большинства пациентов с ВН диагностируют «обрыв созревания» миелоидных клеток на уровне промиелоцитов/миелоцитов [5], что приводит к снижению количества нейтрофилов и к увеличению количества атипичных промиелоцитов [6].

Риск развития тяжелых, нередко летальных бактериальных инфекций: гнойный отит, гингивит, стоматит, кожные инфекционные процессы, глубокие абсцессы, пневмония, сепсис, менингит у пациентов с ВН может быть уже в раннем неонатальном периоде [1].

Кроме того, при ВН отмечен высокий риск развития миелодиспластического синдрома/острого миелобластного лейкоза (МДС/ОМЛ) [4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная нейтропения является генетически гетерогенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит нарушение созревания гранулоцитов, с ранним апоптозом гранулоцитарных предшественников. Далее мы подробнее коснемся патогенеза основных генетических вариантов ВН.

Мутации гена ELANE

Дефекты гена ELANE встречаются при ВН наиболее часто и как правило наследуются аутосомно-доминантно [7]. Ген ELANE кодирует эластазу нейтрофилов, которая является сериновой протеазой, содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов и высвобождается после их активации. Эластаза нейтрофилов гидролизует сложные белковые субстраты, включая протеины клеточной мембраны, такие, как рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), молекулы клеточной адгезии (VCAM), рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT), а также рецептор к хемокинам (CXCR4).

Большое количество лабораторных исследований показывают, 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 – UPR»), вызывает апоптоз развивающихся миелоидных предшественников и, в конечном итоге, приводит к неэффективному миелопоэзу.

Мутации гена HAX1

Мутации гена HAX1, приводящие к дефициту митохондриального белка HAX1, обнаруживаются у пациентов с аутосомно-рецессивной ВН [8,9]. Дефицит этого белка приводит к дестабилизации внутреннего потенциала мембраны митохондрии нейтрофила, что приводит к спонтанному апоптозу миелоидных предшественников. У данного белка, по-видимому, есть и другие функции, их роль в механизмах развития ВН не до конца ясна.

Исследования взаимосвязи генотип-фенотип показали, что мутации гена HAX1, затрагивающие две изоформы белка (в основном p.Q190X и p.R86X у пациентов японского происхождения), вызывают ВН с неврологическими симптомами (например, задержку психического развития и приступы эпилепсии) [10]. Мутации, которые затрагивают только одну изоформу белка (главным образом p.W44X, найденную в близкородственных семьях турецкого происхождения) приводят к ВН без неврологического компонента [11].

Мутации гена WAS

Одной из редких форм ТВН является X-сцепленная тяжелая врожденная нейтропения, вызванной мутацией в гене WAS (ген синдрома Вискотта-Олдрича). В отличие от ТВН с мутацией в гене ELANE, при данном дефекте не отмечено выраженного моноцитоза. 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 таковой у пациентов с классической формой синдрома Вискотта-Олдрича, для которого характерно иммунодефицитное состояние, тромбоцитопения, атопический дерматит. В отличие от синдрома Вискотта-Олдрича, при X-сцепленной ТВН мутации гена WAS расположены в GTP-связывающем домене. Они нарушают аутоингибирующую конформацию белка WASP и приводят к его постоянной активации, что приводит к раннему апоптозу миелоцитов в костном мозге [2,4].

Мутации гена CSF3R

Известно, что наличие герминальной биаллельной мутации гена рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (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 [12–14]. Характер наследования этих мутаций (доминантный или рецессивный) может варьировать. Пациенты с герминальной биаллельной мутацией гена CSF3R не отвечают на терапию Г-КСФ, однако отвечают на терапию гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [12].

Синдромальные формы ВН

ВН может быть вызвана мутациями других генов, которые приводят к развитию тяжелого нейтропенического синдрома в сочетании с поражениями других органов, не связанных с гемопоэзом (см. приложение Г1). Известно поражение следующих органов: сердце (G6PC3 и TAZ), мочеполовая система (G6PC3), кости (SBDS), экзокринная часть поджелудочной железы (SBDS), кожа (LAMTOR2 и RAB27A), печень (SBDS) и др. Эти генетические повреждения нередко затрагивают и другие гемопоэтические стволовые клетки, поэтому при некоторых формах отмечается лимфопения, анемия, тромбоцитопения [4,7].

Мультигенные мутации

Некоторые пациенты с ВН имеют мутации в нескольких генах, которые связаны с развитием ВН. Например, комбинации G6PC3 и ELANE или HAX1 и ELANE [15]. В случае сочетания HAX1 и ELANE, влияние каждой мутации трудно определить, так как соматический статус пациентов примерно одинаков. При комбинации мутации в гене G6PC3 и ELANE или G6PC3 и HAX1 у пациентов присутствуют клинические и лабораторные признаки, характерные для обоих заболеваний.

Патологические механизмы

Уровни дисрегуляции молекулярного пути, лежащие в основе нарушения миелопоэза, зависят от того, нарушения каких белков имеются у данного пациента.

Однако, базовые патологические механизмы могут быть схожи при разных генетических повреждениях.

Стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз клеток миелоидного ряда

Мутации в гене ELANE нарушают следующие процессы: фолдинг, процессинг, секрецию или деградацию нейтрофильной эластазы в миелоидных клетках. Нарушение того или иного процесса зависит от того, какой домен эластазы был поврежден [16]. Мутации в гене ELANE прерывают начало трансляции, способствуют выработке короткой формы нейтрофильной эластазы, что приводит к изменению локализации мутантного белка [17]. Внутриклеточное накопление и неправильная локализация мутантной нейтрофильной эластазы вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР), что в свою очередь активирует реакцию несвернутых белков (РНБ) [18–20]. Это приводит к увеличению апоптоза, связанному с повышением экспрессии основного белка-шаперона (глюкозо-регулируемый белок - GRP78), сплайсингу XBP1 мРНК и активации ATF6. Степень РНБ варьирует в зависимости от различных типов мутаций гена ELANE [18–20]. В плазме крови пациентов с ВН отмечается резкое уменьшение количества ELANE-мРНК в промиелоцитах и нейтрофильной эластазе [21,22], в связи с этим возникает вопрос: «Какое количество мутантного белка может стимулировать РНБ?». Возникает также вопрос: «Почему при некоторых мутациях гена ELANE происходит активация РНБ в клетках пациентов с ВН, а у пациентов с ЦН – нет?». У пациентов с ВН отмечается пониженное содержание антилейкопротеиназы (SLPI-секреторный ингибитор протеаз лейкоцитов), естественного ингибитора нейтрофильной эластазы, в промиелоцитах и в плазме крови [23]. Антилейкопротеиназа (SLPI) может регулировать степень РНБ, следовательно, недостаток SLPI может объяснить, как именно низкое содержание мутантной нейтрофильной эластазы может индуцировать появление РНБ. Пациенты с циклической нейтропенией имеют нормальное количество SLPI, которая может защищать клетки от РНБ [23].

Экспрессия в ЭПР стресс-зависимого белка GRP78 и фосфорилированного эукариотического фактора инициации трансляции 2А (eIF2A) также повышена в нейтрофилах у пациентов с мутацией гена G6PC3[24].

У пациентов с ВН, возникшей в следствии мутаций генов ELANE или HAX1:

- в костном мозге выявлено усиление апоптоза в предшественниках миелоидных клеток [25].
- обнаружено снижение экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2, BCL-2-ассоциированного агониста клеточной гибели (BCLXL) и бакуловирусного ингибитора апоптозных повторов – протеин 5 [26].

- отмечено повышение экспрессии BCL-2-зависимого протеина A1 (BFL1) и антиапоптотической изоформы белка клеточной дифференцировки (MCL1), который индуцирует развитие миелоидной лейкемией [26].

НАХ1 также экспрессируется в митохондриях, где он функционирует как антиапоптотический белок, мутантный ген НАХ1 вызывает апоптоз миелоидных предшественников вследствие потери митохондриями своих функций [8]. Кроме того, у пациентов с мутациями гена НАХ1 отмечалось увеличение цитохрома С в миелоидных предшественниках, который высвобождался из нефункциональных митохондрий [8,27]. Морфологические исследования и лабораторные данные подтверждают апоптоз и фагоцитоз клеток миелоидного ряда макрофагами костного мозга на окончательных этапах этого процесса.

У пациентов с мутациями гена JAGN1 (кодирует протеин jagunal) также увеличен уровень апоптоза нейтрофилов [28]. Неправильное гликозилирование белков нейтрофилов было описано у пациентов с мутациями генов G6PC3 и SLC37A4, наличие которых приводит к увеличению стресса ЭПР и апоптозу [24,29].

Нарушение экспрессии факторов транскрипции

Большинство пациентов с ВН имеют повышенное количество моноцитов и эозинофилов (в 2-4 раза выше нормального содержания в крови). Моноцитоз можно объяснить, как компенсаторный механизм врожденной иммунологической защиты при отсутствии нейтрофилов. Также, это может быть следствием нарушения регуляции сигнального пути факторов транскрипции, которые ответственны за направленную дифференцировку миелоидных предшественников в нейтрофилы или моноциты [30]. У пациентов с ВН экспрессия белка, активирующего гранулоцитопоз – (ССААТ)/энхансер-связывающих протеинов- α/β (С/ЕВР α/β), резко снижена, а экспрессия транскрипционного фактора PU.1, активирующего моноцитопоз не затронута или повышена [31,32]. Таким образом, нарушенное соотношение экспрессии С/ЕВР α и PU.1 с сильным сдвигом в сторону экспрессии PU.1 может оказывать существенную роль в нарушении регуляции миелопоэза при ВН. Увеличение количества эозинофилов в крови и костном мозге также обычно имеет место у пациентов с ВН. Постоянная экспрессия транскрипционного фактора ДНК - связывающего белка – ингибитора ID1, в человеческих гемопоэтических клетках повышает дифференцировку нейтрофилов и ингибирует развитие эозинофилов [33]. Г-КСФ вызывает повышение содержания ID1 в клетках предшественников миелоидного ряда у здоровых людей, но не у людей, страдающих ВН. Таким образом, нарушенная экспрессия ID1 может быть причиной эозинофилии и приводит к недостатку нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ВН [33].

Пути передачи сигнала от рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в ядро клетки. Роль никотинамида в гранулоцитопозе.

У пациентов с ВН выявлены мутации белков, участвующих в передаче сигналов через Г-КСФ-сигнальный путь (рисунок 1) [34]. Это объясняет, почему лечение очень высокими дозами Г-КСФ эффективно в большинстве случаев. Доказано, что у пациентов с ВН нет нарушения продукции Г-КСФ или снижения экспрессии рецепторов Г-КСФ. В сыворотке пациентов содержится повышенная концентрация Г-КСФ [35] и клетки миелоидного ряда экспрессируют повышенное количество рецепторов к Г-КСФ [36].

Передача сигнала с поверхности клетки в ядро опосредуется различными доменами цитоплазматической области рецептора Г-КСФ и представляет собой многоступенчатый процесс, завершающийся активацией транскрипционных факторов, функционирующих непосредственно в ядре клетки. Jan-киназы активируются первыми после гомоолигомеризации связывания Г-КСФ рецептора с его лигандом. Стимуляция Janus kinase 2 (JAK2), экспрессия которой повышена в миелоидных клетках пациентов с ВН, приводит к фосфорилированию и активации различных факторов STAT (3, 5), что способствует повышенной экспансии незрелых миелоидных клеток, дифференцировка в зрелые гранулоциты при этом снижается. Устойчивая активация STAT5A была показана у пациентов с ВН [37].

Другой белок, принимающий участие в этом сигнальном пути, RPTN11, также известный как SHP2 индуцирует дефосфорилирование и, таким образом, активацию протеинкиназы Lyn, которая, связываясь с тирозинкиназой Syk, фосфорилирует и активирует специфический белок HCLS1. Предполагаемая роль этих белков - супрессия апоптоза или дополнительная активация STAT протеинов, что приводит к накоплению незрелых гранулоцитов (экспансии незрелых клеток миелоидной линии) [38–40]. Отмечено, что у пациентов с ВН – очень высокая экспрессия SHP2 [41].

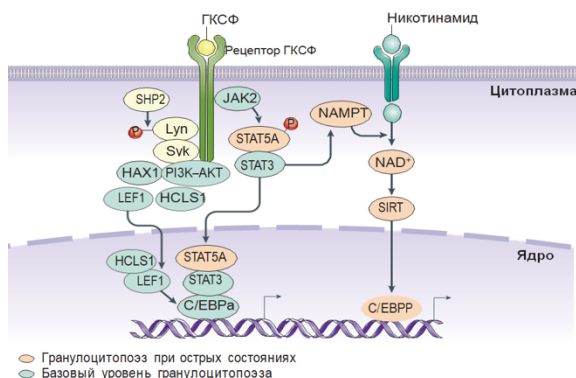
Фактор LEF1 значительно снижен на миелоидных предшественниках у пациентов с ВН. LEF1 активирует гранулоцито-специфические транскрипционные белки CCAAT, (C/EBP β), CCND1, MYC, а так же антиапоптотический фактор IAP [42]. Экспрессия этих белков значительно снижена у пациентов с ВН в миелоидных предшественниках. Так же снижена активность PI3K, AKT, HCLS1 (HAX1) белков [32,38].

Терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором рекомбинантным (рчГ-КСФ) активирует еще один экстренный путь гранулоцитопоза - никотинамидфосфорибозилтрансферазный путь (NAMPT). NAMPT превращает никотинамид в никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺), активируя NAD⁺ зависимые белки деацетилазы сиртуины (SIRT), которые, в свою очередь, активируют C/EBP β белки,

которые отвечают за гранулопоэз [43]. У пациентов с ВН - Г-КСФ активирует NAMPT и SIRT1 индуцированный гранулопоэз [43]. Интересный факт, что никотинамид (витамин В3), субстрат NAMPT, способен увеличивать количество нейтрофилов у здоровых людей [43], область его применения в качестве терапии у пациентов с ТВН и ЦН до конца не определена.

Таким образом, нарушение регуляции передачи сигнала через рецепторы Г-КСФ, происходит вследствие снижения экспрессии эффекторных белков, что приводит к резкому снижению транскрипции генов, которые обеспечивают пролиферацию или дифференцировку клеток миелоидного ряда гемопоэза. В результате отмечается уменьшение или отсутствие дифференцировки нейтрофилов.

Рисунок 1. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующиеся Г-КСФ [4].



1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная нейтропения является редкой патологией, её встречаемость составляет 3-8,5 случаев на миллион человек [44].

Уникальность данной патологии затрудняет проведение масштабных исследований. В 1994 году создан международный регистр тяжелых нейтропений (severe chronic neutropenia international registry (SCNIR), который помогает учитывать пациентов с хроническими нейтропеническими состояниями, оценивать распространенность и частоту каждой нозологии [45]. 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 тяжелой врожденной нейтропии, вызванной мутациями в гене HAX1(кодирует HCLS1-

ассоциированный белок X1) – в 11% случаев всех ВН [46] – в основном по причине большого количества близкородственных семей турецкого или арабского происхождения. Напротив, в США до сих пор не обнаружено ни одного пациента 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 нейтропений [47].

По данным SCNIR [45], приблизительно у 60% пациентов с ВН выявляется мутация в гене ELANE, что важно учитывать при проведении первичного генетического исследования.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D70 – Агранулоцитоз

Другие иммунодефициты (D84):

D84.8 – Другие уточненные иммунодефицитные нарушения

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с классификацией, предложенной G. Bohn, K. Welte and C. Klein в 2007 г. [48], группа врожденных нейтропений делится на следующие подгруппы:

1. Изолированная тяжелая врожденная нейтропения /Циклическая нейтропения
2. Нейтропении, ассоциированные с гипопигментацией:
 - Синдром Чедиака-Хигаши
 - Грисцели синдром тип 2
 - Синдром Германского- Пудлака тип 2
 - Дефицит p14
 - Врожденный дискератоз
3. Синдромальные формы нейтропений без гипопигментации:
 - Дефицит ростового фактора
 - WHIM синдром
 - Синдром Швахмана-Даймонда
 - Синдром Коэна
 - Барт синдром
 - Дисплазия хряща и волос

- Гликогеновая болезнь тип Ib
- Изовалерикацидемия
- Пропионикацидемия
- Метилмалоновая ацидемия и др.

По степени выраженности нейтропения делится [6]:

Степень нейтропении	АКН
легкая	Концентрация между $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$
средняя	Концентрация между $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$
тяжелая (агранулоцитоз)	Концентрация менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Также ВН можно классифицировать в зависимости от типа наследования:

- Аутосомно-доминантный
- Аутосомно-рецессивный
- Х-сцепленный

В связи с большой гетерогенностью группы заболеваний ВН, ниже приведена сводная таблица (таблица Г1), основных известных на сегодняшний день нозологических единиц ВН, в зависимости от типа мутации и сопутствующей патологии, при которых нейтропения является важным лабораторным признаком.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У пациентов с ВН уже в раннем неонатальном периоде развиваются тяжелые, нередко летальные бактериальные инфекции: гнойный отит, гингивит, стоматит, кожные инфекционные процессы, глубокие абсцессы, пневмония, сепсис, менингит [1].

Наиболее часто встречаемым инфекционным процессом являлись рецидивирующие стоматиты/гингивиты, кожные инфекции/абсцессы, рецидивирующие бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (синусит, бронхит, гнойный отит). Однако частота и тяжесть инфекционных процессов несколько отличались в зависимости от поврежденного гена. Пациенты с мутацией в гене *SBDS* имеют наименьшее число инфекционных осложнений, по сравнению с пациентами, имеющими мутацию в гене *ELANE*, тем не менее, и в этой группе отмечаются значимые инфекции, включая повторные пневмонии. У пациентов с мутациями в генах *ELANE*, *WAS*, *G6PC3* зафиксировано развитие тяжелых системных инфекций (сепсис, менингит, энцефалит и др.). По совокупности, несмотря на вариабельность в составе группы, наибольшая частота инфекционных эпизодов отмечена у больных с мутацией в гене *ELANE*. Помимо инфекционных эпизодов в клинике у пациентов с ВН может отмечаться сопутствующая

патология со стороны других органов и систем (смотри таблицу Г1). У пациентов с мутацией в гене *ELANE* может отмечаться остеопороз. У пациентов с мутацией в гене *G6PC3* может отмечаться усиленный сосудистый рисунок, врожденный порок сердца, врожденная дисплазия тазобедренных суставов, белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, бульбарные нарушения, задержка речевого интеллектуального развития. Для пациентов с синдром Швахмана-Даймонда характерной клинической особенностью были экзокринные нарушения поджелудочной железы, костные аномалии, разной степени выраженности, клинические проявления синдрома цитолиза [4,45,49].

Кроме тяжелых бактериальных инфекций, при ВН отмечен высокий риск развития ОМЛ/МДС [3].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

***Критерии установления диагноза/состояния:** диагноз устанавливается на основании лабораторных исследований (наличие нейтропении по данным общего анализа крови, характерных изменений в костном мозге при отдельных группах нейтропений), а также данных молекулярно-генетического исследования (выявление патогенных мутаций, характерных для врожденных нейтропений – см. разделы 1.2 и 7.4 данных рекомендаций)*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации диагноза и оценки тяжести состояния [4,6,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Основными жалобами при ВН являются рецидивирующие инфекционные заболевания, такие как отиты, тонзиллиты, стоматиты, рецидивирующее течение гингивита, инфекционные поражения кожи (омфалит, абсцессы, фурункулы), пневмония, немотивированная лихорадка, реже сепсис, менингит.

При сборе семейного анамнеза врожденную нейтропению 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 (омфалита, парапроктита, кожных абсцессов, острых лимфаденитов, стоматитов, гингивитов, отитов, бронхопневмоний и инфекций других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Опросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.

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

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН провести полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [4,50,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- 1 Оценка физического развития - из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии.
- 2 Термометрия - из-за инфекций возможно повышение температуры тела.
- 3 Осмотр кожных покровов - важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов, а также рубцов на местах их предшествовавшей локализации.
- 4 Волосы – для пациентов с синдромом Чедиаки-Хигаши, синдромом Грисцелл, синдромом Германского-Пудлака 2 типа характерен пепельный цвет волос или седые волосы, альбинизм, для пациентов с синдромом МакКьюсика характерна гипоплазия волос.
- 5 Оценка состояния слизистой полости рта, зубов - стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов. Периодонтиты.
- 6 Пальпация групп периферических лимфоузлов - оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов. Из-за частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфоаденопатии.
- 7 Пальпация селезенки - спленомегалия иногда развивается при длительном применении рчГ-КСФ у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ с целью определения тяжести нейтропении [4,6,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- 1 В каждом анализе рассчитывать АКН.
АКН рассчитывается по следующей формуле:
$$АКН = (\text{палочкоядерные нейтрофилы (\%)} + \text{сегментоядерные нейтрофилы (\%)}) \times \text{общее число лейкоцитов}/100.$$
- 2 Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции.

3 При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель!!!

4 Пациенты с мутациями в генах *SBDS*, *WAS* могут иметь в начале жизни нормальное абсолютное количество нейтрофилов, которое снижается через некоторое время.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проводить биохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, АлаТ, АсаТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы, амилаза, липаза, холестерин [50,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН при наличии признаков острой или хронической инфекции, проведение посевов на флору с определением антибиотикочувствительности из очагов инфекции (включая посев крови, мочи, бронхо-альвеолярного лаважа при соответствующей симптоматике) с целью оценки тяжести состояния и подбора адекватной терапии [2,50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН при подозрении на болезни обмена, а также синдром Швахмана-Даймонда, исследование копрологии, панкреатической эластазы кала с целью верификации диагноза [4,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН исследование сывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM), иммунофенотипирование лимфоцитов, с целью исключения вариантов врожденной нейтропении в составе синдромов иммунодефицитов [4,49–51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: обследование рекомендовано для исключения нейтропении в составе других ПИДС, а также для проведения дифференциальной диагностики врожденной нейтропении (например, для пациентов с мутацией в гене *ELANE* характерна гипергаммаглобулинемия, для пациентов с *WHIM* синдромом и др. характерна гипогаммаглобулинемия).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования брюшной полости, почек, всем пациентам ВН, с диагностической целью для верификации диагноза или возможного выявления очагов инфекции [50,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии придаточных пазух носа, рентгенография грудной клетки, а также других инструментальных методов исследования только тем пациентам с ВН у кого присутствует соответствующая симптоматика, с целью оценки очагов инфекции и верификации диагноза [2,50,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма), с целью оценки морфологического состава костного мозга – при постановке диагноза, и далее 1 раз в год, при необходимости чаще (дебют МДС/ОМЛ) [4,49,50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** 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, в частности сердца с последующей его тампонадой, у детей ЗАПРЕЩЕНА! У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.*

При циклической нейтропении пункцию костного мозга проводить во время нейтропенической фазы!!!

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проведение цитогенетического исследования (ЦГ) костного мозга, с целью исключения хромосомных перестроек, в том числе и предрасполагающих к развитию МДС – при постановке диагноза, и далее 1 раз в год [4,49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического анализа всем пациентам с подозрением на врожденную нейтропению (в зависимости от клинической и лабораторной симптоматики), по Сэнгеру в генах *ELANE*, *WAS*, *SBDS*, при отрицательном результате рекомендовано проведение секвенирование нового поколения (NGS) – таргетная панель или полноэкзомное секвенирование [4,49–51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** фактор наследственности может помочь в установлении диагноза. Например, аутосомно-доминантная мутация в гене *ELANE* является наиболее*

часто встречающейся в случае циклической нейтропении и тяжелой врожденной нейтропении. Если ребенок болен и у кого-то из членов семьи уже имеется диагноз ТВН, ассоциированной с мутациями гена *ELANE*, следует предполагать наличие мутаций в гене *ELANE*, и их можно выявить в первые месяцы жизни. Напротив, у пациентов с заболеваниями, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, например, ВН вследствие мутаций в генах *HAX1*, *G6PC3*, *JAGN1*, или *SBDS*, среди прочих, обычно диагноз ВН обнаруживается среди членов семьи впервые. ВН, ассоциированная с мутациями в гене *TAZ36* (синдром Барта) или в гене *WAS* наследуются X-сцеплено. Стандартный подход для детей с тяжелой нейтропенией и «обрывом созревания» в костном мозге, является исследование в гене *ELANE*, поскольку данные мутации встречаются наиболее часто. Клинические данные, указывающие на синдромальную картину у данного пациента, могут помочь определить, какой именно ген стоит проверить в первую очередь. Например, у новорожденного с нейтропенией также проявляются желудочно-кишечные симптомы – нарушение роста и плохая прибавка в весе (синдром Швахмана-Даймонда), следует провести секвенирование гена *SBDS*. Подобно этому, у мальчика с нейтропенией, недостаточностью дыхания и симптомами сердечной недостаточности (которые являются признаками синдрома Барта) в первую очередь нужно провести секвенирование гена *TAZ* или у пациента с тяжелой нейтропенией и аномалиями развития мочеполовой системы или сердца надо провести секвенирование гена *G6PC* (см. Таблицу Г1).

- **Рекомендуется** выявление соматических мутации, у пациентов с ТВН, в генах *CSF3R*, *RUNX1*, в связи с возможным риском перехода в МДС/ОМЛ [4,53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Терапия рЧГ-КСФ.

- **Рекомендуется** всем пациентам с врожденной нейтропенией (кроме пациентов с мутацией в *CSF3R*) назначение препаратов рЧГ-КСФ короткого действия для достижения и поддержания абсолютного количества нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$. Препараты рЧГ-КСФ, выпускаются в формах ленограстим и филграстим**. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально [4,49–51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Обычно препарат вводится в начальной дозе 5 мкг/кг/сут один раз в день подкожно. При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается на 10 мкг/кг/сут до того момента, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$. максимально до 100 мкг/кг/сут. Далее возможное изменение интервалов введения препарата (ежедневно, через день, 2 раза в неделю и т.д.). Подобранная доза и режим введения используется длительно (пожизненно), в связи с чем рекомендовано проведение обучения родителей пациента и самого пациента самостоятельному введению рчГ-КСФ. Лечение ГКСФ должно проводиться на дому, обученным родителем или самим пациентом.

В случае отсутствия ответа на максимальные дозы рчГ-КСФ в дозе >50 мкг/кг/сут, $\text{АКН} < 0,5 \times 10^9/\text{л}$, необходимо рассмотреть вопрос о проведении ТГСК (см.ниже)

При циклической нейтропении дозировка препарата в начальной дозе 3-5 мкг/кг/сут может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно.

Препарат вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций – околопупочная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуется чередовать места инъекций.



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

При проведении терапии рекомендовано мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы терапии рчГ-КСФ, ежедневный забор крови. Забор крови производить не ранее чем через 18 часов после введения рчГ-КСФ, при более редком введении – в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4-6 недель лечения или до подбора

адекватной дозы рчГ-КСФ. При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой рекомендовано немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

- Терапия ГМ-КСФ **рекомендуется** пациентам с ТВН имеющим мутацию в гене *CSF3R*, #молграмостимом для достижения и поддержания абсолютного количества нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ [4,12,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: обычно препарат вводится в начальной дозе 3-5 мкг/кг/сут один раз в день. При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается до 20 мкг/кг/сут. Далее возможное изменение интервалов введения препарата (ежедневно, через день, 2 раза в неделю и т.д.). Подобранная доза и режим введения используется длительно (пожизненно), в связи с чем рекомендовано проведение обучения родителей пациента и самого пациента самостоятельному введению ГМ-КСФ.

При проведении терапии рекомендовано мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы терапии ГМ-КСФ, ежедневный забор крови. Забор крови производить не ранее чем через 18 часов после введения ГМ-КСФ, при более редком введении – в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4-6 недель лечения или до подбора адекватной дозы ГМ-КСФ. При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой рекомендовано немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

- **Рекомендуется** использование пролонгированного рчГ-КСФ в форме #пэгфилграстим в дозе от 50 до 100 мг/кг/сут 1 раз в 7-12 дней у пациентов с ВН находящихся на терапии рчГ-КСФ короткого действия в дозе более 60 мкг/кг/сут ежедневно с сохраняющимся агранулоцитозом [55,56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности 2)

Комментарии: возможно рассмотреть вопрос о переходе с короткодействующего рчГ-КСФ на пролонгированный рчГ-КСФ при отсутствии адекватного гематологического ответа.

- **Рекомендуется** пациентам с ВН имеющим недостаточный гематологический ответ на терапию рчГ-КСФ в дозе более 20 мкг/кг/сут, добавить к терапии никотинамид в дозе 20 мг/кг/сут per os ежедневно, длительно [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** назначать пациентам с ВН только при наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне агранулоцитоза, отсутствии ответа на терапию рчГ-КСФ (ГМ-КСФ), инфузии донорских гранулоцитов, с целью предотвращения жизнеугрожающих септических состояний [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Гранулоциты изолируются из АВО совместимой крови здоровых доноров. Для мобилизации гранулоцитов как правило используются препараты рчГ-КСФ в дозе 4-8 мкг/кг. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15-18 часов после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в тот же день в дозе не менее 10 000 кл. Терапия как правило проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

- **Рекомендуется** пациентам с нейтропенией в составе комбинированных иммунодефицитных состояний, в частности с WHIM-синдромом, проведение регулярной заместительной терапии иммуноглобулинами нормальными человеческими для в/в введения (ВВИГ) в дозе 0,5-0,8 г/кг 1 раз в 3-4 недели, одномоментно внутривенно капельно, под ежемесячным контролем предтрансфузионного IgG, с целью коррекции иммунологических нарушений и профилактики развития бактериальных инфекций [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: предтрансфузионный показатель IgG должен быть не менее 6-7 г/л, при более низких показателях необходимо повышение дозы ВВИГ или сокращение интервала между введениями.

Рекомендовано использовать препараты ВВИГ, прошедшие вирусинактивацию, в том числе для парвовируса В19, который смертельно опасен для пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями.

- **Рекомендуется** использование профилактической антибактериальной, противогрибковой терапии пациентам с ВН, у которых отмечается отсутствие эффекта от терапии рчГ-КСФ, а также при наличии хронических очагов инфекции, с целью предотвращения развития тяжелых инфекционных осложнений [4,49,51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

Антибактериальная терапия:

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

Противогрибковая терапия:

1. Флуконазол** 6 мг/кг/сут x 1 раз в день
2. Итраконазол 5мг/кг/сут x 2 раза в день - по показаниям

3.2 Иное лечение

- **Рекомендуется** проводить трансплантацию гематопозитических стволовых клеток пациентам с ВН, в следующих случаях [4,51,61,62]:
 - развитие ОМЛ;
 - развитие МДС;
 - наличие цитогенетических аномалий с риском развития МДС/ОМЛ;
 - выявление соматических мутации в генах *RUNX1* и *CSF3R* с риском развития МДС/ОМЛ;
 - отсутствие гематологического ответа на рчГ-КСФ в дозе >50 мкг/кг/сут, АКН $<0,5 \times 10^9$ /л, у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами;
 - наличие прогностически неблагоприятных мутации в гене *ELANE* (в позиции *C151S* и *G214*), сопровождающиеся высоким риском тяжелого течения ВН.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: для пациентов с ВН в составе синдромальной патологии вопрос о проведении ТГСК решается индивидуально, с проведением консилиума специалистов, с учетом степени выраженности патологии со стороны других органов и систем, и возможности их коррекции (врожденные пороки сердца, врожденные пороки мочеполовой системы, аномалии костной системы и т.д.).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Социальная и психологическая реабилитация **рекомендована** всем пациентам с ВН с целью улучшения качества жизни и возможности социальной адаптации в обществе [4,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- Возможность пребывания в организованном коллективе – после подбора дозы и кратности введения рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) и поддержания АКН выше $1,5 \times 10^9$ /л, ограничений для пребывания в детском коллективе нет. При невозможности достичь АКН выше $1,5 \times 10^9$ /л и/или при наличии других иммунологических изменений в составе синдромов вопрос решается индивидуально, при этом учитывается проводимая профилактическая противомикробная терапия и заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами.

- Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере – при возможности введения рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) в подобранной дозе и поддержания АКН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ограничений для путешествий нет. В других случаях ограничения могут быть обусловлены эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента.
- Возможность нагрузок и занятий спортом – физические нагрузки не противопоказаны.
- Выбор профессии – при возможности введения рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) в подобранной дозе и поддержания АКН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ограничений в выборе профессии нет. При невозможности достичь АКН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или при наличии других иммунологических изменений в составе синдромов вопрос решается индивидуально. Необходимо ограничить пребывания в больших коллективах, а также контакты с возбудителями инфекций (садовничество, воспитатели, педагоги и т.д.).
- Возможность хирургического вмешательства – возможно проведение планового оперативного вмешательства при получении адекватной дозы рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) и при АКН более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или на фоне упреждающей антибактериальной терапии.
- Возможность ортодонтического лечения – при получении адекватной терапии рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) и при АКН более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ возможна постановка ортодонтического аппарата, при отсутствии на нем острых краев и шероховатых поверхностей.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендовано** всем пациентам с ВН диспансерное наблюдение педиатра/терапевта по месту жительства с целью оценки состояния здоровья, контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии, после подбора дозы препарата рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** диспансерное наблюдение у гематолога или аллерголога-иммунолога всем пациентам с ВН, после подбора индивидуальной дозы и кратности введения препаратов рчГ-КСФ (ГМ-КСФ), 1 раз в 1 год. При снижении АКН менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, возникновении тяжелого инфекционного заболевания – чаще. С целью оценки состояния здоровья, контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии, после подбора дозы препарата рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы всем пациентам с ВН после подбора индивидуальной дозы и кратности

введения препаратов рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) 1 раз в месяц перед плановым введением рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) [6,49,52].

Комментарии: *при необходимости исследование проводится чаще (на фоне инфекционного заболевания, немотивированной лихорадки, ухудшения самочувствия).*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** проведение плановой КМП, ЦГ исследования всем пациентам с ВН находящимся на терапии рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) 1 раз в год, при необходимости чаще [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендована** терапия препаратами рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) всем пациентам с ВН амбулаторно, длительно/пожизненно. [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *больные и члены их семей должны быть обучены навыкам подкожных инъекций и правилам индивидуальной гигиены*

- **Рекомендовано** проведение инструментальных методов исследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭХО-сердца, денситометрия, рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ) всем пациентам с ВН с целью оценки общего состояния пациента, наличия или отсутствия хронических очагов инфекции [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- *ЭКГ – 1 раз в год;*
- *УЗИ брюшной полости, почки, ЭХО-сердца – 1 раз в год;*
- *денситометрия – 1 раз в год;*
- *рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ – по показаниям.*
- **Рекомендовано** проведение периодических контрольных осмотров специалистами смежных специальностей для всех пациентов с ВН с целью оценки общего состояния здоровья пациентов, в частности для оценки сопутствующей патологии для пациентов с ВН в составе синдромальной патологии [6,49,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- *осмотр врача-хирурга – 1 раз в год;*
- *осмотр врача-стоматолога – 1 раз в год или по показаниям;*
- *осмотр врача-отоларинголога – 1 раз в год;*
- *осмотр врача-кардиолога – 1 раз в год;*

- осмотр врача-гастроэнтеролога – 1 раз в год;
- осмотр врача-офтальмолога – 1 раз в год.

При наличии синдромальной патологии возможна более частая консультация специалистов, в зависимости от показаний.

- **Рекомендовано** проведение вакцинации всем пациентам с ВН (детям и взрослым), за исключением пациентов с ВН в составе комбинированных иммунодефицитов, имеющих нарушение гуморального звена иммунитета (при которых вакцинация неэффективна) [51,62,64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *нейтропения не является противопоказанием для вакцинации, вакцинацию следует проводить в соответствии с национальным календарем вакцинации, на фоне стабильно состояния ребенка, отсутствии катаральных проявлений, отсутствии обострения хронических заболеваний. Рекомендовано заменить ОПВ на ИПВ. Противопоказаний для проведения пробы Манту/Диаскин теста нет.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с ВН соблюдение правил личной гигиены, во избежание вторичного инфицирования [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** проводить медико-генетическое консультирование семей и пренатальную/преимплантационную диагностику у всех пациентов с ВН, для ознакомления семьи с возможными рисками рождения ребенка с данной патологией и выявления аналогичных мутаций у плода на максимально ранних сроках беременности [4,65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Плановая КМП+ ЦГ исследование;
- 2) Динамический контроль состояния при хронических очагах инфекции, с целью проведения инструментальных методов исследования, по показаниям (бронхоальвеолярный лаваж, компьютерная томография и т.д.);
- 3) Подбор дозы и частоты введения рчГКСФ (ГМ-КСФ);

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Фебрильная лихорадка;
- 2) Отсутствие ответа на рчГКСФ (ГМ-КСФ) при наличии инфекционного эпизода;
- 3) Подозрение на развитие онкогематологической патологии;

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Стабилизация состояния;
- 2) Окончание планового обследования;
- 3) Подбор дозы и кратности введения рчГКСФ (ГМ-КСФ).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Прогностические факторы.

В настоящее время выживаемость пациентов с ВН, включая пациентов с развившейся злокачественной трансформацией, составляет около 80% [66], однако, приблизительно 10% пациентов (преимущественно не получающих гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или не имеющих гематологического ответа на него) умирают от сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций [44,66,67], и еще 10% - от других осложнений. У пациентов с ВН выживаемость и прогноз в основном зависит от эффективности ответа на Г-КСФ, в то время как у пациентов с ВН в составе других заболеваний, выживаемость зависит как от степени нейтропении, так и от степени выраженности органной дисфункции. Например, в случае синдрома Барта, при котором ВН ассоциирована с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, выживаемость составляет приблизительно 15% в течение 5 лет и сильно зависит от тяжести сердечной недостаточности, а также от доступности в качестве терапевтической опции трансплантации сердца [68].

7.2 Риск развития миелодиспластического и/или острого миелобластного лейкоза у пациентов с врожденной нейтропенией.

Риск развития МДС/ОМЛ у пациентов с ВН известен уже давно. Р. Gilman. и соавторы в 1970 г. описали трех пациентов с ВН. По лабораторным данным у всех выявлена нейтропения, моноцитоз, гипергаммаглобулинемия, в клинической картине преобладали тяжелые бактериальные инфекции, плохо поддающиеся терапии, даже на фоне длительной антибактериальной терапии, у одного из этих пациентов описана трансформация заболевания в ОМЛ [66].

М. Freedman и соавт. описали по данным SCNIR в Сиэтле были описаны 696 больных с нейтропенией, в том числе 352 больных с ВН, получивших Г-КСФ с 1987 по 2000 год. 352 пациента с ВН наблюдались в среднем в течение 6 лет (от 0,1 до 11 лет) во время лечения. У 31 (9%) пациента отмечено злокачественная трансформация в МДС/ОМЛ. У пациентов с идиопатической или циклической нейтропенией не было ни одного случая развития ОМЛ/МДС

[67]. М. Freedman и соавт. предполагали, что причиной развития МДС/ОМЛ может быть использование в терапии ВН Г-КСФ.

В 2002 г. М. Freedman и соавт. так же провели анализ пациентов из SCNIR пациентов с ВН. Они показали, что нет корреляции между возрастом, полом, дебютом МДС/ОМЛ с дозой Г-КСФ, или продолжительностью терапии Г-КСФ [69].

Последние исследования пациентов с ВН из разных регистров, особенно в период появления и использования панелей NGS показали, что злокачественная трансформация в МДС/ОМЛ происходит у больных с ВН, у которых найдены предлейкемические соматические мутации в костномозговых предшественниках, что объясняет причину развития лейкемических состояний [70].

Юлия Скокова с соавт. показали в своем исследовании [71], что 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 происходит постоянная активация миелоидных предшественников, клональная экспансия гемопоэтических стволовых клеток и миелоидных предшественников. Наличие других соматических мутаций, например, RUNX1 одновременно с мутацией CSF3R способствует реализации трансформации в ОМЛ/МДС [71]. Авторы исследовали возникновение соматических мутаций при помощи NGS у 31 пациента с ВН, у которых отмечено развитие злокачественной трансформации в ОМЛ/МДС. Обнаружено, что у 20 (64,5%) пациентов были выявлены мутации генов RUNX1, STAT5A, NAMPT, а также хромосомные aberrации, такие как моносомия 7 и трисомия 21. У большинства (17, или 85%) пациентов с мутациями гена RUNX1 одновременно имелись приобретенные мутации гена CSF3R. Это были в основном пациенты с ВН с мутациями генов ELANE, HAX1, SLC37A4 (G6PT1), GFI1 и WAS [71].

Типичные для ОМЛ мутации других генов встречались реже: мутация гена EP300 выявлена у 4 пациентов, гена FLT3-ITD - у 2 пациентов, гена CBL - у 1 пациента, гена SUZ12 - у 1 пациента. Мутаций генов CEBPA, DNMT3A, IDH1, IDH2, NPM1 и TET2 не были выявлены. Таким образом, следует отметить, что наличие одновременно мутации генов RUNX1 и CSF3R является значимым предиктором развития в последующем лейкоза. Такие пациенты должны подвергаться более тщательному диагностическому мониторингу с целью более раннего выявления лейкемического клона [71,72], и вопрос о проведении ТГСК у них должен рассматриваться еще до его появления.

7.3 Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией в гене ELANE

Наиболее крупное исследование, целью которого было выявление связи между установленными дефектами гена *ELANE* и клиническими проявлениями болезни было проведено V. Makgvan и соавт. [73]. Были проанализированы данные из SCNIR у 307 пациентов с различными мутациями в гене *ELANE*.

У 187 пациентов с ТВН были обнаружены 94 отдельные 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. Среди мутаций гена *ELANE* преобладали миссенс-мутации ($n=65$), встречались так же мутации со сдвигом рамки считывания ($n=15$), нонсенс мутации ($n=8$), интронные мутации ($n=8$), а также делеции или вставки без нарушения рамки считывания ($n=7$). Интерес представляет тот факт, что миссенс-мутации чаще встречались при ТВН (у 134, или 71,7%, из 187 пациентов), чем при ЦН (у 59, или 49,2% из 120 пациентов, $p=2 \times 10^{-4}$). Тем не менее, все мутации со сдвигом рамки считывания были ассоциированы исключительно с ТВН [73].

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%) мутаций из 104 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), у 1/4 пациентов - с нонсенс-мутациями (у 3 (25%) из 12) и у 3 (20%) из 15 пациентов с интронными мутациями, только у 17 (12,7%) из 134 пациентов с миссенс-мутациями [73].

МДС/ОМЛ наиболее часто развивался у пациентов с мутацией в положении C151Y (у 3 (75%) из 4) и у пациентов с мутацией в положении G214R (у 3 (33,3%) из 9). МДС/ОМЛ так же развивался 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 [73].

Помимо развития МДС/ОМЛ, низкое АКН до начала терапии рчГ-КСФ и отсутствие ответа на рчГ-КСФ так же относится к плохим прогностическим факторам и является критерием тяжелого течения ТВН [73,74]. Эти параметры были оценены у 241 пациента из регистра SCNIR (у 165 пациентов с ТВН и 76 с ЦН). Как и следовало ожидать, среднее АКН у пациентов с ТВН было меньше, чем у пациентов с ЦН (0,10 против $0,40 \times 10^9 /л$; $p=5 \times 10^{-20}$), а эффективная доза рчГ-КСФ – выше (6,7 против 2,1 мкг/кг в сутки; $p=2 \times 10^{-14}$) [73].

В случаи с МДС/ОМЛ, 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) [73].

Эффективная доза рчГ-КСФ у пациентов с ЦН была примерно одинаковой вне

зависимости от типа и локализации мутации. Напротив, в группе больных с ТВН были обнаружены корреляции между средней дозой рчГ-КСФ и расположением мутации, а так же между средней дозой рчГ-КСФ и типом мутации. Более высокие дозы препарата связаны с мутациями, расположенными в локусах поблизости от 5' и 3' - UTR, а не во внутренних областях гена. В частности, в более высоких дозах препарата нуждались пациенты с ранее описанными мутациями C151Y и G214R, в то время как более низкие дозы рчГ-КСФ были эффективны у пациентов с мутациями P139L и IVS4+5 G>A. У 5 пациентов с мутацией G214R была выполнена ТГСК в связи с отсутствием ответа на терапию рчГ-КСФ (средняя использованная доза препарата, которая не привела к терапевтическому эффекту, составила 80 мкг/кг/сут) [73].

При суммарном анализе риска таких факторов тяжести заболевания, как развитие МДС/ОМЛ, необходимость проведения ТГСК и смертельный исход так же была выявлена связь с расположением мутации и ее конкретным типом. После 20 лет применения рчГ-КСФ общее количество случаев и доля пациентов, у которых возникли эти угрожающие жизни осложнения, составило 53% для пациентов с мутациями, локализованными в области от 5' UTR до 2-го экзона, 71% для пациентов с мутациями в 5-м экзоне против 35% у пациентов с мутациями во внутренних областях гена (от 3-го экзона до 4 интрона). После 20 лет терапии рчГ-КСФ у всех 9 (100%) пациентов с мутацией G214R и у всех 4 (100%) пациентов с мутацией C151Y были угрожающие жизни осложнения, в то время, как ни у одного из 11 пациентов с мутациями P139L и IVS4+5 G>A угрожающие жизни осложнения не были зарегистрированы, и только у 2 (10%) пациентов из 20 с мутацией S126L также отмечены жизнеугрожающие осложнения. В целом, после 20-летней терапии рчГ-КСФ общее количество случаев угрожающих жизни осложнений составило 46% при ТВН против 7% при ЦН [73].

7.4 Распределение врожденных нейтропений в зависимости от типа мутации, с описанием сопутствующей патологии и другими гематологическими нарушениями, помимо нейтропении.

Название гена с мутацией	Заболевание	Другие гематологические нарушения	Не гематологические нарушения
Аутосомно-доминантный тип наследования			
<i>ELANE</i>	Тяжелая врожденная нейтропения	Моноцитоз, эозинофилия и развитие ОМЛ/МДС	Остеопения
<i>ELANE</i>	Циклическая нейтропения	Циклический гемопоэз и развитие ОМЛ/МДС	Нет

<i>GFII</i>	тяжелая врожденная нейтропения	Лимфоцитопения и повышенное количество незрелых миелоидных клеток в периферическом кровотоке и развитие ОМЛ/ МДС	Нет
<i>GATA2</i>	Врожденная нейтропения	Тяжелая моноцитопения, недостаток дендритных клеток и естественных киллеров, апластическая анемия и развитие нейтропении в ОМЛ/МДС	Инфекции, вызванные микобактериями, грибами или папиллома вирусами человека, лёгочная дисфункция, включая легочный альвеолярный протеиноз, бородавки и лимфатический отёк ног
<i>TCIRG1</i>	Врожденная нейтропения	Нет	У некоторых пациентов выраженные гемангиомы, которые становятся ещё более выраженными при терапии Г-КСФ
<i>CXCR4</i>	WHIM-синдром	Дефект В-клеток и гипогаммаглобулинемия	Кожные папилломы
Аутосомно-рецессивное наследование			
<i>HAX1</i>	Тяжелая врожденная нейтропения	Развитие ОМЛ/МДС	Неврологический фенотип у пациентов с мутациями в двух изоформах гена HAX1
<i>JAGN1</i>	Тяжелая врожденная нейтропения	Развитие ОМЛ	Плохая прибавка в весе и дефекты развития костей и зубов
<i>G6PC3</i>	Тяжелая врожденная нейтропения	Тромбоцитопения и развитие ОМЛ/МДС	Пороки сердечно сосудистой системы, усиленный сосудистый рисунок, пороки развития мочеполовой системы, патологии эндокринной системы и гиперэластичность кожи
<i>SLC37A4</i>	Болезнь накопления гликогена тип Ib	Развитие ОМЛ/МДС	Гипогликемия, гиперлактацидемия натощак, перегрузка печени гликогеном, колиты, панкреатиты и остеопороз
<i>SBDS</i>	Синдром Швахмана-Даймонда	Тромбоцитопения, анемия, апластическая анемия и развитие ОМЛ/МДС	Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, кардиомиопатия, метафизарная дисплазия, умственная отсталость и болезни печени

<i>STK4</i>	Врожденная нейтропения	Моноцитопения и Т- и В-клеточная лимфоцитопения	Кожные папилломы и дефекты межпредсердной перегородки
<i>CLPB</i>	3-метилглутаконовая ацидурия тип VII	Развитие ОМЛ или МДС	Задержка психомоторного развития, прогрессирующая атрофия головного мозга, катаракта, 3-метилглутаконовая ацидурия, лицевой дисморфизм, кардиомиопатия или гипертрофия и гипотиреоз
<i>AP3B1</i>	Синдром Германского-Пудлака 2 типа	Нарушенная функция Т-лимфоцитов и естественных киллеров	Глазокожный альбинизм и геморрагический диатез
<i>LAMTOR2</i>	Недостаток белка p14	Накопление нейтрофилов в костном мозге, нарушение цитотоксичности, иммунодефицит	Глазокожный альбинизм и задержка роста
<i>USB1</i>	Пойкилодермия по типу Clericuzio	Нет	Пойкилодермия, генерализованный гиперкератоз ладоней и ступней, плохая прибавка в весе и рецидивирующие легочные инфекции
<i>VPS13B</i>	Синдром Коэна	Нет	Задержка психомоторного развития, ожирение, микроэнцефалия, скелетная дисплазия, мышечная гипотония и миопия
<i>VPS45</i>	Тяжелая врожденная нейтропения‡	Анизоцитоз и пойкилоцитоз, гипергаммаглобулинемия, почечный экстрамедуллярный гематопоз, фиброз костного мозга, прогрессирующая анемия и тромбоцитопения	Нефромегалия, спленомегалия, остеосклероз и неврологические нарушения: кортикальная слепота, потеря слуха и тонкое мозолистое тело
<i>CXCR2</i>	Врожденная нейтропения	Миелокатексис вследствие нарушения высвобождения нейтрофилов из костного мозга в периферический кровоток	Нет

<i>EIF2AK3</i>	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
<i>LYST</i>	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
<i>RAB27A</i>	Синдром Грисцелли 2 типа	Нарушение цитотоксичности, гипогаммаглобулинемия, тромбоцитопения, анемия и гемофагоцитарный синдром	Глазокожный альбинизм
<i>AK2</i>	Недостаток аденилат-киназы 2	Тяжелая лимфоцитопения	Потеря слуха на уровне внутреннего уха
<i>MRP</i>	Гипоплазия хрящей и волос (синдром Мак Кьюсика)	Иммунодефицит и анемия	Гипоплазия волос, скелетная и хрящевая гипоплазия
<i>TCN2</i>	Недостаточность транскобаламина II	Мегалобластная анемия и панцитопения	Метилмалоновая ацидурия, плохая прибавка в весе, рецидивирующие инфекции, умственная отсталость и неврологические нарушения
Смешанно-аутосомные типы наследования §			
<i>CSF3R</i>	Тяжелая врожденная нейтропения	Нет	Нет
Х-сцепленное наследование			

<i>WAS</i>	Х-сцепленная тяжелая врожденная нейтропения	Моноцитопения, лимфоцитопения, снижение IgA, сниженное количество естественных киллеров, подавление активности фагоцитов и развитие ОМЛ/МДС	Нет
<i>TAZ</i>	Синдром Барта	Нет	Кардиомиопатия, миопатия скелетных мышц, задержка роста, аномалии кардиолипина и 3-метилглутаконовая ацидурия
<i>CD40LG</i>	Гипер-IgM синдром	Комбинированный иммунодефицит; недостаток Т-, В- и 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

‡ Плохой ответ или его отсутствие на рчГ-КСФ у некоторых пациентов.

§ Доминантный, гомозиготный рецессивный или смешанный гетерозиготный рецессивный тип наследования.

|| Отсутствие ответа на рчГ-КСФ, хороший ответ на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

7.5 Использование колониестимулирующих факторов во время беременности и в период лактации

Использования рчГ-КСФ во время беременности/ в период лактации

По данным двух наблюдательных исследований, применение рчГ-КСФ в течение беременности безопасно и хорошо переносится [75,76]. Также не зафиксировано заметных побочных эффектов для плода. Не было замечено больших различий между исходами беременности и осложнениями у новорожденных детей и у женщин, получавших терапию, по сравнению с не получавшими [76]. Таким образом, рекомендовано продолжение терапии рчГ-КСФ в течение беременности у женщин с ВН.

Использование ГМ-КСФ во время беременности/ в период лактации

Безопасность применения ГМ-КСФ при беременности не изучена, поэтому препарат противопоказан к применению при беременности.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом гематологом и/или иммунологом	C	4
2	Выполнено определение уровня абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови	C	4
3	Проведено исследование сывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM)	C	4
4	Проведено цитогенетическое исследование пунктата костного мозга	C	4
5	Проведено молекулярно-генетическое исследование в генах: <i>ELANE</i> , <i>SBDS</i> , <i>WAS</i> . Проведение секвенирование нового поколения (NGS) – таргетная панель или полноэкзомное секвенирование	C	4
6	Проведена терапия рчГ-КСФ короткого действия (ленограстим/филграстим)	C	4
7	Проведена терапия ГМ-КСФ (молграмостим)	C	3
8	Отсутствие гнойно-септических осложнений на	C	4

	момент выписки из стационара		
9	На этапе лечения при отсутствии ответа на терапию рчГ-КСФ, выполнено назначение антибактериальной, противогрибковой терапии с профилактической целью, возможно использование трансфузии гранулоцитов	С	4
10	На этапе лечения при отсутствии ответа у пациента на рчГ-КСФ (ГМ-КСФ), проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	В	2

Список литературы

1. Donadieu J. et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history // *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 179, № 4. P. 557–574.
2. Donadieu J. et al. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011. Vol. 6, № 1.
3. Dale D.C., Welte K. Cyclic and chronic neutropenia // *Cancer Treatment and Research*. 2011. Vol. 157. P. 97–108.
4. Skokowa J. et al. Severe congenital neutropenias // *Nat. Rev. Dis. Prim.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 3.
5. Welte K., Zeidler C. Severe Congenital Neutropenia // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009. Vol. 23, № 2. P. 307–320.
6. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф.Кококлиной и А.Г.Румянцева. 2002.
7. Borregaard N. Severe congenital neutropenia: New lane for ELANE // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 4. P. 462–463.
8. Germeshausen M. et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4954–4957.
9. Boztug K. et al. HAX1 mutations causing severe congenital neutropenia and neurological disease lead to cerebral microstructural abnormalities documented by quantitative MRI // *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2010. Vol. 152 A, № 12. P. 3157–3163.
10. Matsubara K. et al. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. // *Haematologica*. 2007. Vol. 92, № 12.
11. Klein C. et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease) // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39, № 1. P. 86–92.
12. Klimiankou M. et al. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 15. P. 1865–1867.
13. Ward A.C. et al. Novel point mutation in the extracellular domain of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor in a case of severe congenital neutropenia hyporesponsive to G-CSF treatment // *J. Exp. Med.* 1999. Vol. 190, № 4. P. 497–507.
14. Triot A. et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia // *Blood*. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 24. P. 3811–3817.
15. Germeshausen M. et al. Digenic mutations in severe congenital neutropenia // *Haematologica*.

Haematologica Journal Office, 2010. Vol. 95, № 7. P. 1207–1210.

16. Li F.Q., Horwitz M. Characterization of Mutant Neutrophil Elastase in Severe Congenital Neutropenia // J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2001. Vol. 276, № 17. P. 14230–14241.
17. Tidwell T. et al. Neutropenia-associated ELANE mutations disrupting translation initiation produce novel neutrophil elastase isoforms // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 4. P. 562–569.
18. Grenda D.S. et al. Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis // Blood. 2007. Vol. 110, № 13. P. 4179–4187.
19. Nanua S. et al. Activation of the unfolded protein response is associated with impaired granulopoiesis in transgenic mice expressing mutant Elane // Blood. 2011. Vol. 117, № 13. P. 3539–3547.
20. Nustede R. et al. ELANE mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 172, № 2. P. 219–227.
21. Skokowa J. et al. Neutrophil elastase is severely down-regulated in severe congenital neutropenia independent of ELA2 or HAX1 mutations but dependent on LEF-1 // Blood. 2009. Vol. 114, № 14. P. 3044–3051.
22. Kawaguchi H. et al. Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia // J. Leukoc. Biol. Wiley, 2003. Vol. 73, № 2. P. 225–234.
23. Klimenkova O. et al. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 8. P. 1239–1249.
24. Boztug K. et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3 // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2009. Vol. 360, № 1. P. 32–43.
25. Cario G. et al. Heterogeneous expression pattern of pro- and anti-apoptotic factors in myeloid progenitor cells of patients with severe congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor // British Journal of Haematology. 2005. Vol. 129, № 2. P. 275–278.
26. Carlsson G. et al. Kostmann syndrome: Severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells // Blood. 2004. Vol. 103, № 9. P. 3355–3361.
27. Aprikyan A.A.G. et al. Cellular and molecular abnormalities in severe congenital neutropenia predisposing to leukemia. // Exp. Hematol. 2003. Vol. 31, № 5. P. 372–381.
28. Boztug K. et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital

neutropenia // Nat. Genet. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 46, № 9. P. 1021–1027.

29. Hayee B. et al. G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: A novel mechanism for neutrophil dysfunction // Glycobiology. 2011. Vol. 21, № 7. P. 914–924.
30. Rosenbauer F., Tenen D.G. Transcription factors in myeloid development: Balancing differentiation with transformation // Nature Reviews Immunology. 2007. Vol. 7, № 2. P. 105–117.
31. Radomska H.S. et al. CCAAT/Enhancer Binding Protein α Is a Regulatory Switch Sufficient for Induction of Granulocytic Development from Bipotential Myeloid Progenitors // Mol. Cell. Biol. American Society for Microbiology, 1998. Vol. 18, № 7. P. 4301–4314.
32. Skokowa J., Welte K. Dysregulation of myeloid-specific transcription factors in congenital neutropenia: Rescue by *namptnad* + *sirt1* // Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc., 2009. Vol. 1176. P. 94–100.
33. Buitenhuis M. et al. Differential regulation of granulopoiesis by the basic helix-loop-helix transcriptional inhibitors Id1 and Id2 // Blood. 2005. Vol. 105, № 11. P. 4272–4281.
34. Skokowa J., Welte K. Defective G-CSFR Signaling Pathways in Congenital Neutropenia // Hematology/Oncology Clinics of North America. 2013. Vol. 27, № 1. P. 75–88.
35. Mempel K. et al. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia // Blood. 1991. Vol. 77, № 9. P. 1919–1922.
36. Kyas U., Pietsch T., Welte K. Expression of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia // Blood. 1992. Vol. 79, № 5. P. 1144–1147.
37. Gupta K. et al. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34 + cells // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 16. P. 2550–2561.
38. Skokowa J. et al. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis // Nat. Med. 2012. Vol. 18, № 10. P. 1550–1559.
39. Futami M. et al. G-CSF receptor activation of the Src kinase Lyn is mediated by Gab2 recruitment of the Shp2 phosphatase // Blood. 2011. Vol. 118, № 4. P. 1077–1086.
40. Zhu Q.S. et al. G-CSF-induced tyrosine phosphorylation of Gab2 is Lyn kinase dependent and associated with enhanced Akt and differentiative, not proliferative, responses // Blood. 2004. Vol. 103, № 9. P. 3305–3312.
41. Tidow N., Kasper B., Welte K. SH2-containing protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 are dramatically increased at the protein level in neutrophils from patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome) // Exp. Hematol. 1999. Vol. 27, № 6. P. 1038–1045.
42. Skokowa J. et al. LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely

- reduced in congenital neutropenia // Nat. Med. Nature Publishing Group, 2006. Vol. 12, № 10. P. 1191–1197.
43. Skokowa J. et al. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD⁺–sirtuin-1-dependent pathway // Nat. Med. 2009. Vol. 15, № 2. P. 151–158.
 44. Donadieu J. et al. Epidemiology of Congenital Neutropenia // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2013. Vol. 27, № 1. P. 1–17.
 45. Европейский регистр тяжелой хронической нейтропении. Электронный ресурс. [Electronic resource].
 46. Xia J. et al. Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 147, № 4. P. 535–542.
 47. Lebel A. et al. Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel // Pediatr. Blood Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 1. P. 103–108.
 48. Bohn G., Welte K., Klein C. Severe congenital neutropenia: New genes explain an old disease // Current Opinion in Rheumatology. 2007. Vol. 19, № 6. P. 644–650.
 49. Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропения в практике детского гематолога/онколога // Онкогематология. 2015. Vol. 1. P. 46–52.
 50. Финогенова Н.А., Мамедова Е.А., Половцева Т.В. Критерии диагностики и прогноза нейтропений у детей. Методические рекомендации. 1995.
 51. Деордиева Е.А. Стратегия терапии детей с врожденной нейтропенией в зависимости от клинических и молекулярно-генетических особенностей. Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2018.
 52. Ипатова М.Г. et al. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Vol. 6. P. 181–186.
 53. Деордиева Е.А. et al. Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией в гене ELANE // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Vol. 1. P. 41–45.
 54. Yilmaz Karapinar D. et al. Management of a Patient With Congenital Biallelic CSF3R Mutation With GM-CSF // J. Pediatr. Hematol. Oncol. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2018. P. 1.
 55. Beaupain B. et al. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French severe chronic neutropenia registry // Pediatr. Blood Cancer. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1068–1073.
 56. Fioredda F. et al. Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: Clinical and pharmacokinetic data // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 128, № 17. P. 2178–2181.

57. Stroncek D.F. et al. Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone // *Transfusion*. 2001. Vol. 41, № 8. P. 1037–1044.
58. Atay D. et al. Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. Vol. 33, № 6.
59. Berliner N., Horwitz M., Loughran T.P. Congenital and acquired neutropenia. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2004. P. 63–79.
60. Heusinkveld L.E. et al. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure // *Journal of Clinical Immunology*. Springer New York LLC, 2019. Vol. 39, № 6. P. 532–556.
61. Fioredda F. et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: An analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 16. P. 1885–1892.
62. Weber D.J., Rutala W.A. Immunization of immunocompromised persons // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders, 2003. Vol. 23, № 4. P. 605–634.
63. Володин Н.Н. et al. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями // *Онкогематология*. 2015. Vol. 1. P. 7–15.
64. Kroger A.T. et al. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011. 1–60 p.
65. Кузьменко Н.Б. et al. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний // *Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Vol. 15(1). P. 10–16.
66. Gilman P.A., Jackson D.P., Guild H.G. Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. // *Blood*. 1970. Vol. 36, № 5. P. 576–585.
67. Freedman M.H. et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 2. P. 429–436.
68. Rigaud C. et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. Vol. 8, № 1. P. 70.
69. Freedman M.H., Alter B.P. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias // *Semin. Hematol.* W.B. Saunders, 2002. Vol. 39, № 2. P. 128–133.
70. Link D.C. et al. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia // *Blood*. 2007. Vol. 110, № 5. P. 1648–1655.
71. Skokowa J. et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital

- neutropenia: A unique pathway in myeloid leukemogenesis // *Blood*. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 14. P. 2229–2237.
72. Klimiankou M. et al. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML // *Blood*. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 21. P. 2638–2641.
73. Makaryan V. et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia // *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 22, № 1. P. 3–11.
74. Dale D.C. et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry // *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 72, № 2. P. 82–93.
75. Zeidler C. et al. Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European branch of the severe chronic neutropenia international registry // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2014. Vol. 99, № 8. P. 1395–1402.
76. Boxer L.A. et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia // *Obstet. Gynecol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 125, № 1. P. 197–203.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Деордиева Екатерина Анатольевна** — кандидат медицинских наук, член Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного регистра SCNIR.
- 2. Румянцев Александр Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов.
- 3. Щербина Анна Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор РАН, исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов.
- 4. Латышева Татьяна Васильевна** - доктор медицинских наук, профессор, член президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-гематолог
2. врач аллерголог-иммунолог
3. врач –педиатр
4. врач- терапевт
5. врач общей практики (семейный врач)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

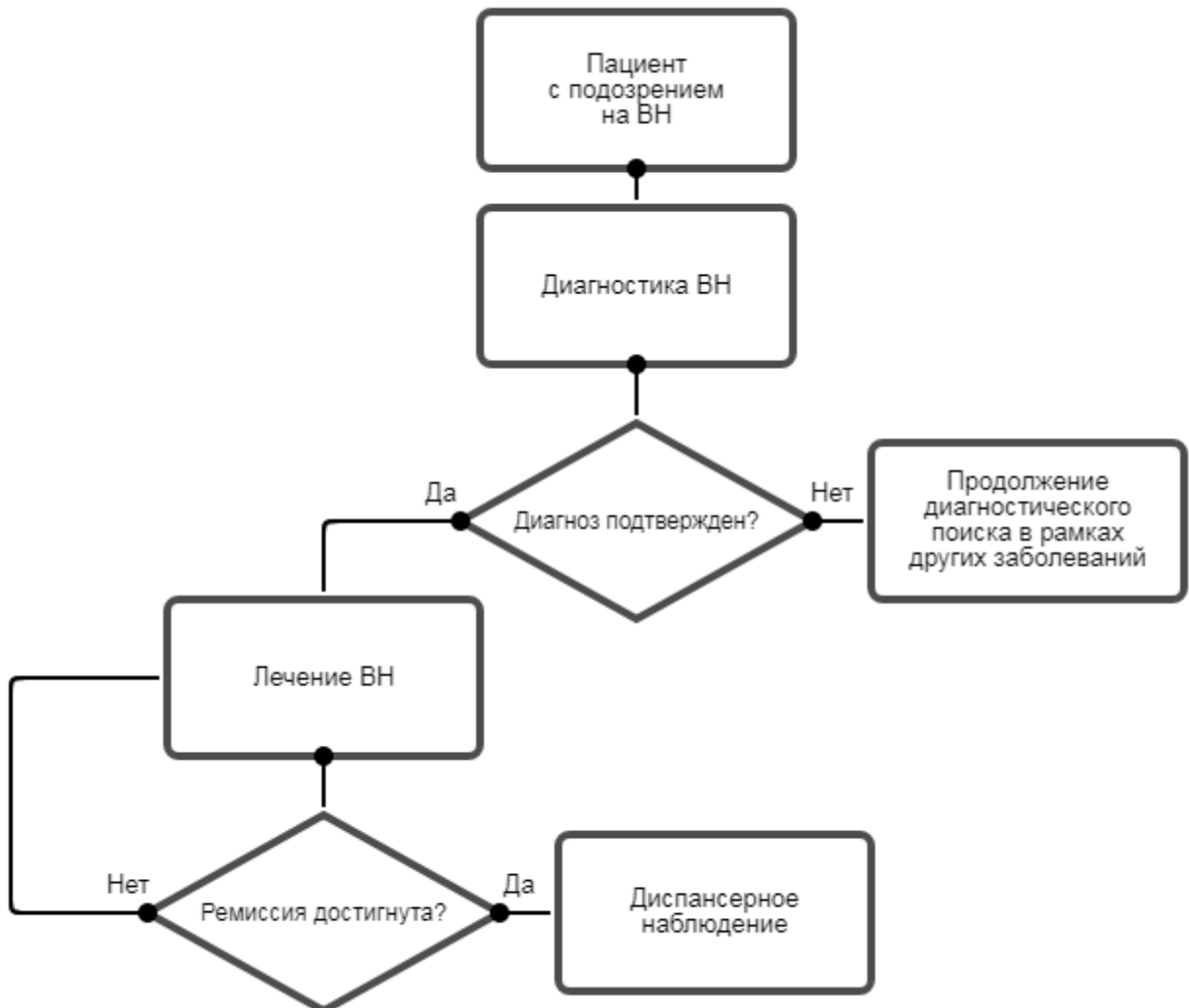
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

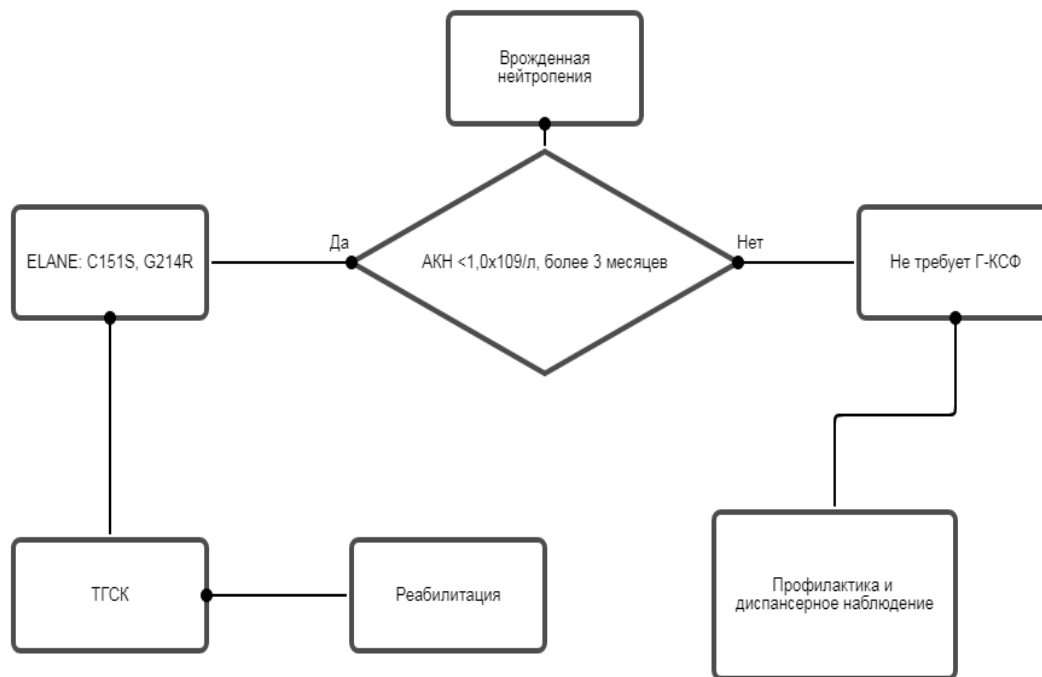
Дополнительные справочные материалы не представлены

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

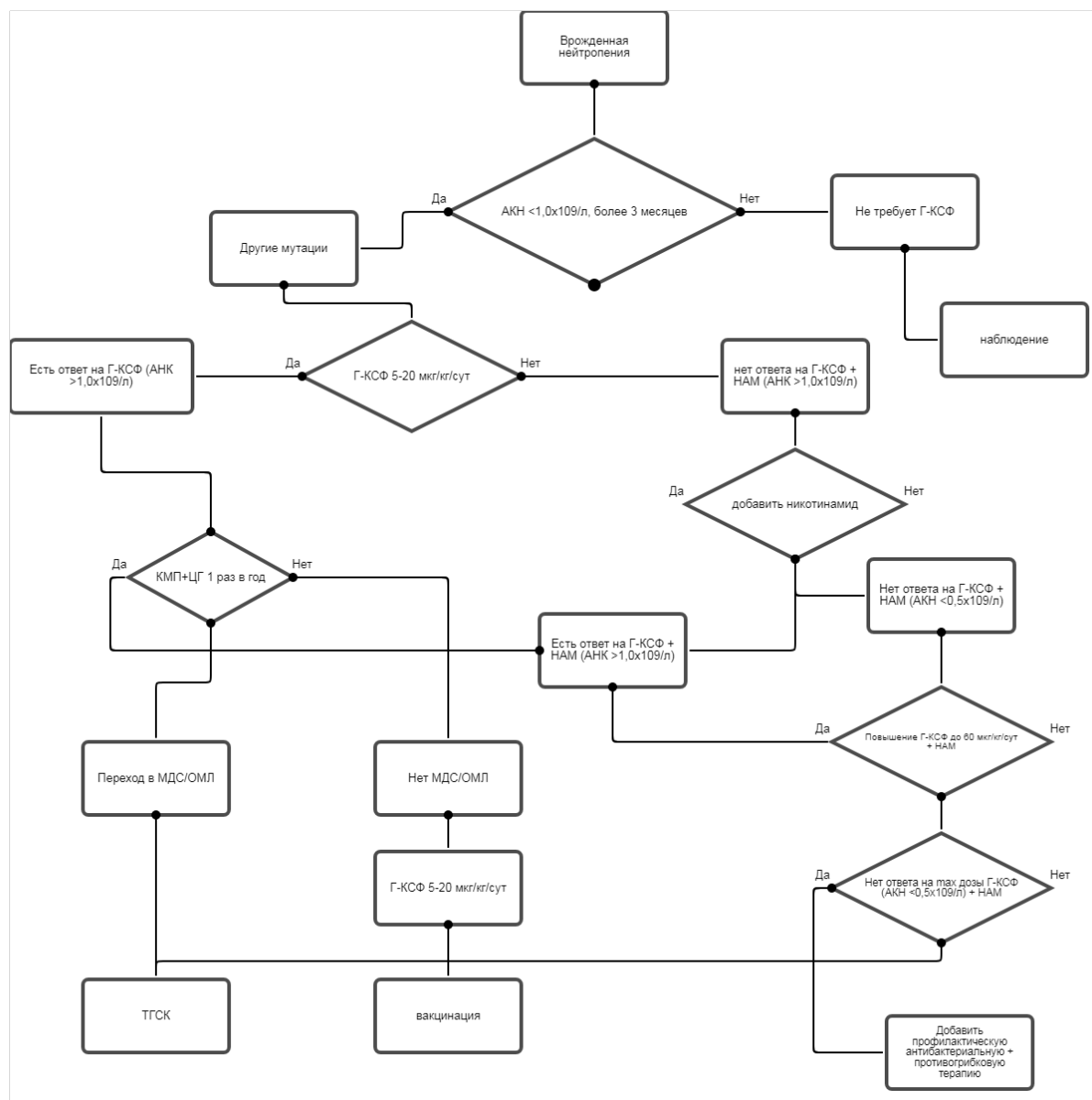
Алгоритм обследования пациента с подозрением на ВН



Алгоритм ведения пациентов с врожденной нейтропенией



Алгоритм терапии пациента с врожденной нейтропенией



Приложение В. Информация для пациента

Термин нейтропения описывает ситуацию, когда количество нейтрофилов в крови слишком мало (у детей до года менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, у детей старше года и взрослых менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Нейтрофилы очень важны для борьбы с бактериальными инфекциями, следовательно, пациент с низким количеством нейтрофилов может быть подвержен частым бактериальным инфекциям (гнойный отит, омфалит, стоматиты, гингивит, пневмонии, сепсис и менингит).

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

Аутосомно-доминантная ВН обусловлена мутацией в гене ELANE. Это наиболее часто встречаемая мутация, приблизительно в 60-70% случаев тяжелой врожденной нейтропении. Одна из ее разновидностей - Циклическая нейтропения (ЦН). ЦН отличается периодичностью снижения нейтрофилов: во время 3–5-дневной нейтропенической фазы АН снижается до уровня $0,2 \times 10^9/\text{л}$, а в оставшееся время восстанавливается до нормы. Клинически ЦН протекает более благоприятно, инфекции возникают, как правило, только во время нейтропенической фазы. При аутосомно-рецессивном типе наследования встречаются более редкие мутации в генах: HAX1, G6PC3, VPS45, JAGN1. Также встречается X-сцепленная ТВН. При врожденной нейтропении с аутосомно – доминантным типом наследования и при циклической нейтропении риск развития заболевания у ребенка составляет 50%. При врожденной нейтропении с аутосомно – рецессивным типом наследования риск развития заболевания у ребенка составляет 25%.

В связи с чем рекомендовано проведение перинатальной диагностики при планировании следующей беременности.

Для диагностики ВН проводятся основные исследования: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, пункция костного мозга, цитогенетическое исследование костного мозга, с целью верификации диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование. В последующем костномозговая пункция и цитогенетическое исследование проводится ежегодно.

Все больные с врожденной нейтропенией, в связи с риском развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций нуждаются в терапии препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора рекомбинантного (рчГ-КСФ). Пациенты с мутацией в

гене *CSF3R* нуждаются в терапии макрофагальным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Препарат вводится подкожно, в индивидуально подобранной дозе. Рекомендуемые места инъекций – околопупочная область, наружная часть плеча и бедра (рисунок 1). Рекомендуется чередовать места инъекций.

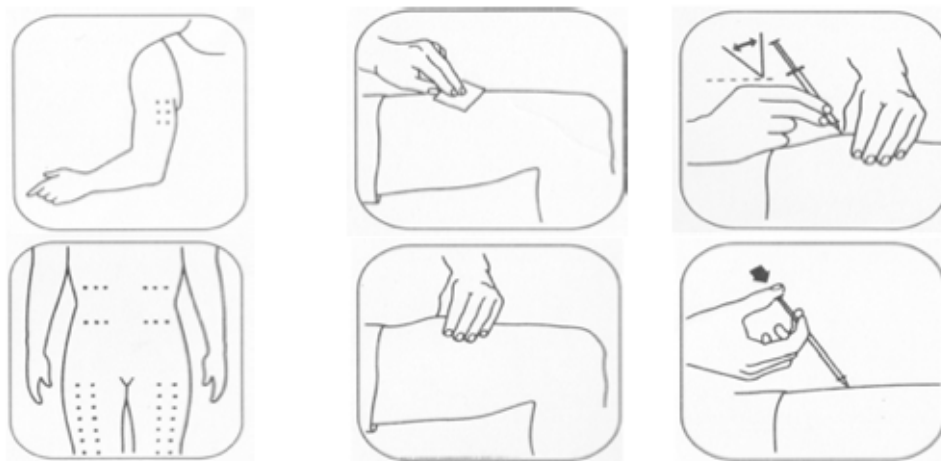


Рисунок 1. Места инъекций и правила введения рчГ-КСФ (ГМ-КСФ).

Как только подобрана доза рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) пациенты могут вести нормальный образ жизни, в том числе посещать детские учреждения, заниматься активно спортом.

Альтернативным методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Данная терапия показана пациентам в следующих случаях:

- Развитие ОМЛ.
- Развитие МДС
- Наличие цитогенетических аномалий с риском развития МДС\ОМЛ.
- Выявление соматических мутации в генах *RUNX1* и *CSF3R* с риском развития МДС\ОМЛ
- Отсутствие гематологического ответа на рчГ-КСФ в дозе >50 мкг/кг/сут, АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами.
- Наличие прогностически неблагоприятных мутации в гене *ELANE* (в позиции *C151S* и *G214*), сопровождающиеся высоким риском тяжелого течения ВН

Также немаловажную роль в поддержании пациента является соблюдение правил личной гигиены и гигиены полости рта.

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены:

1. Тщательное, не менее 15 минут, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
2. Ежедневное мытье под душем.
3. При образовании ран, порезов, мацераций - обработка мест ранений раствором бриллиантовой зелени.
4. Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток; для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользящие и плоские» зубные нити.
5. При возникновении афт во рту: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами, 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами, при дефектах слизистой полости рта исключить использование зубных щёток и нитей.
6. Питание: использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду
7. Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными, исключение посещения людных мест.
8. Избегать употребление ректальных свечей, у девушек использование гигиенических прокладок вместо тампонов.