

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Врожденная нейтропения (ВН)** |
| Коды по МКБ 10: **D70, D84.8** |
| Возрастная категория: **Взрослые и дети** |
|  |
| Год утверждения: **2019 (не реже 1 раза в 3 года)**  ID:**КР338** URL: |
| Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики: |
| * **Национальное общество детских онкологов и гематологов** * **Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов** * **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов** |
|  |

**Утверждены**

Национальным обществом детских онкологов и гематологов

Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов  
\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

**Одобрены**   
Научным советом Министерства

Здравоохранения Российской Федерации

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc1378229)

[Ключевые слова 3](#_Toc1378230)

[1.1 Определение 7](#_Toc1378231)

[1.2 Этиология и патогенез 7](#_Toc1378232)

[1.3 Эпидемиология 7](#_Toc1378233)

[1.4 Кодирование по МКБ 10 17](#_Toc1378234)

[1.5 Классификация 17](#_Toc1378235)

[1.6 Клиническая картина 18](#_Toc1378236)

[2. Диагностика 20](#_Toc1378237)

[2.1 Жалобы и анамнез 20](#_Toc1378238)

[2.2 Физикальное обследование 20](#_Toc1378239)

[2.3 Лабораторная диагностика 21](#_Toc1378240)

[2.4 Инструментальная диагностика 24](#_Toc1378241)

[3. Лечение 24](#_Toc1378242)

[3.1 Консервативное лечение 24](#_Toc1378243)

[3.2 Иное лечение 27](#_Toc1378244)

[4. Реабилитация 28](#_Toc1378245)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 28](#_Toc1378246)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 31](#_Toc1378247)

[7. Организация медицинской помощи 31](#_Toc1378248)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 32](#_Toc1378249)

[Список литературы 33](#_Toc1378250)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 40](#_Toc1378251)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 41](#_Toc1378252)

[Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов 43](#_Toc1378253)

[44](#_Toc1378254)

[Приложение В. Информация для пациента 45](#_Toc1378255)

[Приложение Г. 48](#_Toc1378256)

Ключевые слова

* Тяжелая врожденная нейтропения
* Циклическая нейтропения
* Ген ELANE
* Ген HAX
* Ген WAS
* Агранулоцитоз
* Апоптоз
* Миелопоэз
* Миелограмма
* Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
* Миелодиспластический синдром
* Острый миелобластный лейкоз
* Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Список сокращений

АКН – абсолютное количество нейтрофилов

АлаТ - аланинамитотрансфераза

АсаТ- аспартатаминотрансфераза

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 фосфотаза

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

BCLXL – BCL-2­-ассоциированный агонист клеточной гибели

BFL1 – BCL­2-зависимый протеин A1

ССААТ – белок активирующий гранулоцитопоэз

C/EBP-α/β – энхансер-связывающие протеины- α/β

CXCR4 – рецептор к хемокинам

CSF3R – ген рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

eIF2A – фосфорилированный эукариотический фактор инициации трансляции 2А

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 0,5х109/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 1,5х109/л (для детей первого года жизни – менее 1,0 х109/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].

**Х-сцепленный рецессивный тип наследования** – наследование мутации генов, расположенных на Х 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 АКН снижается менее 0,2 х109/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

## 1.1 Определение

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 (Х-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 0,5х109/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

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.

## 1.3 Эпидемиология

Врожденная нейтропения является редкой патологией, её встречаемость составляет 3-8,5 случаев на миллион человек [7].

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 [8]. 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 нейтропении, вызванной мутациями в гене HAX1(кодирует HCLS1-ассоциированный белок Х1) – в 11% случаев всех ВН [9] – 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 НАХ1. 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 [10].

По данным SCNIR [8], приблизительно у 60 % пациентов с ВН выявляется мутация в гене ELANE, что важно учитывать при проведении первичного генетического исследования.

Мутации гена ELANE

Дефекты гена ELANE встречаются при ВН наиболее часто и как правило наследуются аутосомно-доминанто [11]. 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 [12,13].

Мутации гена НАХ1

Мутации гена НАХ1, приводящие к дефициту митохондриального белка НАХ1, обнаруживаются у пациентов с аутосомно-рецессивной ВН [14]. 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 [15].

Исследования взаимосвязи генотип-фенотип показали, что мутации гена НАХ1, 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) [14,16]. Мутации, которые затрагивают только одну изоформу белка (главным образом p.W44X, найденную в близкородственных семьях турецкого происхождения) приводят к ВН без неврологического компонента [17].

Мутации гена WAS

Одной из редких форм ТВН является Х-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 Х-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 [18-20]. 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) [18].

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. таблицу 1). 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 [4,11].

**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 [21]. 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 [22]. Мутации в гене ELANE прерывают начало трансляции, способствуют выработке короткой формы нейтрофильной эластазы, что приводит к изменению локализации мутантного белка [23]. Внутриклеточное накопление и неправильная локализация мутантной нейтрофильной эластазы вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР), что в свою очередь активирует реакцию несвернутых белков (РНБ) [24-26]. 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 [24-26]. В плазме крови пациентов с ВН отмечается резкое уменьшение количества ELANE-мРНК в промиелоцитах и нейтрофильной эластазе [27-28], 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 [29]. 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 [29].

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 [30].

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

- в костном мозге выявлено усиление апоптоза в предшественниках миелоидных клеток [31].

- обнаружено снижение экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2, BCL-2­ассоциированного агониста клеточной гибели (BCLXL) и бакуловирусного ингибитора апоптозных повторов - протеин 5 [32].

- отмечено повышение экспрессии BCL-2-зависимого протеина A1 (BFL1) и антиапоптотической изоформы белка клеточной дифференцировки (MCL1), который индуцирует развитие миелоидной лейкемией [32].

НАХ1 также экспрессируется в митохондриях, где он функционирует как антиапоптотический белок, мутантный ген НАХ1 вызывает апоптоз миелоидных предшественников вследствие потери митохондриями своих функций [17]. Кроме того, у пациентов с мутациями гена НАХ1 отмечалось увеличение цитохрома С в миелоидных предшественниках, который высвобождался из нефункциональных митохондрий [17,33]. 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 [34]. Неправильное гликозилирование белков нейтрофилов было описано у пациентов с мутациями генов G6PC3 и SLC37A4, наличие которых приводит к увеличению стресса ЭПР и апоптозу [30, 35].

**Нарушение экспрессии факторов транскрипции**

Большинство пациентов с ВН имеют повышенное количество моноцитов и эозинофилов (в 2-4 раза выше нормального содержания в крови) [36]. 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 [37, 38]. У пациентов с ВН экспрессия белка, активирующего гранулоцитопоэз – (ССААТ)/энхансер-связывающих протеинов-α/β (C/EBPα/β), резко снижена, а экспрессия транскрипционного фактора PU.1, активирующего моноцитопоэз не затронута или повышена [39,40]. Таким образом, нарушенное соотношение экспрессии C/EBPα 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 [36]. Постоянная экспрессия транскрипционного фактора ДНК - связывающего белка – ингибитора ID1, в человеческих гемопоэтических клетках повышает дифференцировку нейтрофилов и ингибирует развитие эозинофилов [41]. Г-КСФ вызывает повышение содержания ID1 в клетках предшественниках 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 [40].

**Пути передачи сигнала от рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в ядро клетки.**

**Роль никотинамида в гранулоцитопоэзе.**

У пациентов с ВН выявлены мутации белков, участвующих в передаче сигналов через Г-КСФ-сигнальный путь [42]. 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 [43] и клетки миелоидного ряда экспрессируют повышенное количество рецепторов к Г-КСФ [44].

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 [45].

Другой белок, принимающий участие в этом сигнальном пути, PTPN11, 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) [46,47,48]. Отмечено, что у пациентов с ВН – очень высокая экспрессия SHP2 [49].

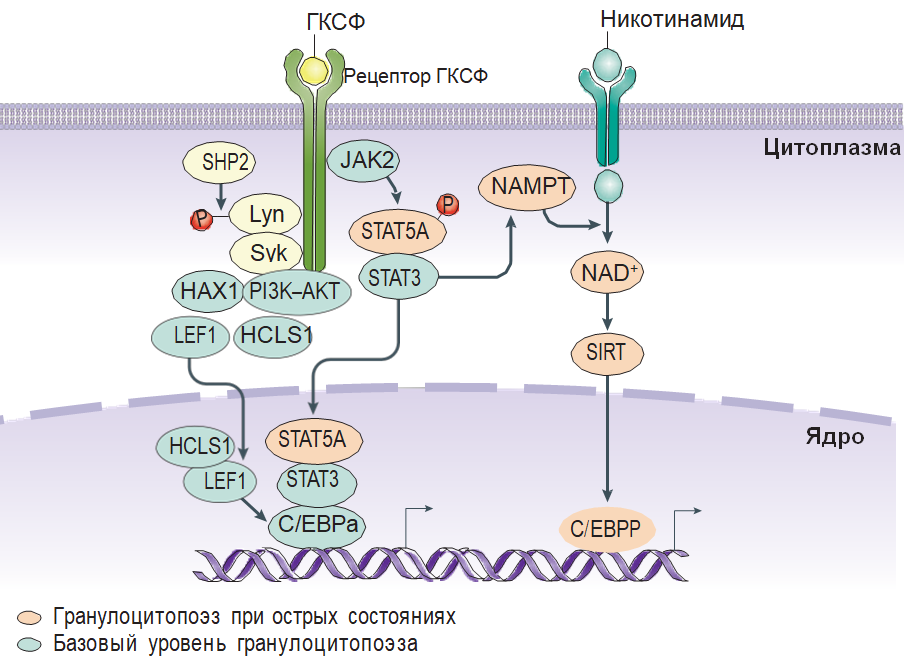
Фактор LEF1 значительно снижен на миелоидных предшественниках у пациентов с ВН. LEF1 активирует гранулоцито-специфические транскрипционные белки CCAAT, (C/EBPβ), CCND1, MYC, а так же антиапоптотический фактор IAP [39]. Экспрессия этих белков значительно снижена у пациентов с ВН в миелоидных предшественниках. Так же снижена активность PI3K, AKT, HCLS1 (HAX1) белков [40, 46].

Терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором рекомбинантным

(рчГ-КСФ) активирует еще один экстренный путь гранулопоэза - никотинамидфосфорибозилтрансферазный путь (NAMPT). NAMPT превращает никотинамид в никотинамидадениндинуклеотид (NAD+), активируя NAD+ зависимые белки деацетилазы сиртуины (SIRT), которые, в свою очередь, активируют C/ EBPβ белки, которые отвечают за гранулопоэз [50]. У пациентов с ВН - Г-КСФ активирует NAMPT и SIRT1 индуцированный гранулопоэз. [50]. Интересный факт, что никотинамид (витамин В3), субстрат NAMPT, способен увеличивать количество нейтрофилов у здоровых людей [50], 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 [40,45,47]. В результате отмечается уменьшение или отсутствие дифференцировки нейтрофилов (рисунок 2).

**Рисунок 2.** Внутриклеточные сигнальные пути, активирующиеся Г-КСФ [4].



**Прогностические факторы.**

В настоящее время выживаемость пациентов с ВН, включая пациентов с развившейся злокачественной трансформацией, составляет около 80% [51], 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 [7,51,52], 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 [53].

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

Риск развития МДС/ОМЛ у пациентов с ВН известен уже давно. P. 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 [54].

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 [55]. В 2000 г М. Freedman и соавт. предполагали, что причиной развития МДС/ОМЛ может быть использование в терапии ВН Г-КСФ [55].

В 2002г 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 [56].

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 костно-мозговых предшественниках, что объясняет причину развития лейкемических состояний [57].

Юлия Скокова с соавт. показали в своем исследовании [58], 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 соматические мутации, например, RUNX1 одновременно с мутацией CSF3R способствует реализации трансформации в ОМЛ/МДС [58]. 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 аберрации, 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 [58].

Типичные для ОМЛ мутации других генов встречались реже: мутация гена ЕРЗОО выявлена у 4 пациентов, гена FLT3-ITD - у 2 пациентов, гена CBL - у 1 пациента, гена SUZ12 - у 1 пациента. Мутаций генов СЕВРА, DNMT3A, IDH1, IDH2, NPM1 и ТЕТ2 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 [58,59] и вопрос о проведении ТГСК у них должен рассматриваться еще до его появления.

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. Makarvan и соавт. [63]. 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, р=2х10-4). Тем не менее, все мутации со сдвигом рамки считывания были ассоциированы исключительно с ТВН [63].

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 [63].

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 развился у 2 (8,3%) из 24 пациентов с мутацией S126L. Наблюдался только один случай МДС/ОМЛ при каждой из других мутаций, ассоциированных с МДС/ОМЛ [63].

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 [63, 64]. 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 0,40х10/л; р=5х10-20), а эффективная доза рчГ-КСФ – выше (6,7 против 2,1 мкг/кг в сутки; р=2х10-14) [63].

В случаи с МДС/ОМЛ, очень низкое количество нейтрофилов (определяемое как 0) значительно чаще встречалось у пациентов с такими мутациями, как А57Т (4 случая из 4), C151Y (3 случая из 4) и G214R (3 случая из 9) [63].

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) [63].

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 [63].

## 1.4 Кодирование по МКБ 10

**D70** – Агранулоцитоз

**Другие иммунодефициты (D84):**

**D84.8** – Другие уточненные иммунодефицитные нарушения

## 1.5 Классификация

В соответствии с классификацией, предложенной G. Bohn, K. Welte and C. Klein в 2007г [60], группа врожденных нейтропений делится на следующие подгруппы:

1. Изолированная тяжелая врожденная нейтропения /Циклическая нейтропения
2. Нейтропении, ассоциированные с гипопигментацией:

* Cиндром Чедиака-Хигаши
* Грисцели синдром тип 2
* Синдром Германского- Пудлака тип 2
* Дефицит р14
* Врожденный дискератоз

1. Синдромальные формы нейтропений без гипопигментации:

* Дефицит ростового фактора
* WHIМ 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 1,0-1,5х109/л |
| средняя | Концентрация между 0,5-1,0х109/л |
| тяжелая (агранулоцитоз) | Концентрация менее 0,5х109/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

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, G6PС3* 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 [4,8, 63].

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

2. Диагностика

## 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, 8, 61, 63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Основными жалобами при ВН являются рецидивирующие инфекционные заболевания, такие как отиты, тонзиллиты, стоматиты, рецидивирующее течение гингивита, инфекционные поражения кожи (омфалит, абсцессы, фурункулы), пневмония, не мотивированная 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 [4,8,61,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

**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 предшествующей локализации.*
4. *Волосы – для пациентов с синдромом Чедиаки-Хигачи, синдромом Грисцелл, синдром 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 Лабораторная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ с целью определения тяжести нейтропении [2,4,8,61,63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:**

1. *В каждом анализе рассчитывать АКН.*

*АКН рассчитывается по следующей формуле:*

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

1. Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции.
2. При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель!!!
3. 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 проводитьбиохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, АлаТ, АсаТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы, амилаза, липаза, холестерин [8,61,64].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуется** пациентам с ВН при наличии признаков острой или хронической инфекции,проведениепосевов 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 [2,8,61].

**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 [4,8,62,64].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ВН исследованиесывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM), иммунофенотипирование лимфоцитов, с целью исключение вариантов врожденной нейтропении в составе синдромов иммунодефицитов [4,8,61,62,63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**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).*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проведение костномозговой пункции (КМП),с целью оценки морфологического состава костного мозга – при постановке диагноза, и далее 1 раз в год, при необходимости чаще (дебют МДС/ОМЛ) [4,8,61,63].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**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 [4,8,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

* **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 [4,8,61,62,63]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 Х-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 [4,8,65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

## 2.4 Инструментальная диагностика

* **Рекомендуется** проведениеультразвукового исследования брюшной полости, почек, всем пациентам ВН, с диагностической целью для верификации диагноза или возможного выявления очагов инфекции [8,61,64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

* **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 [2,8,61,64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3. Лечение

## **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 x109/л. Препараты рчГ-КСФ,выпускаются в формах ленограстим и филграстим\*\*. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально [4,8,61,62,63].

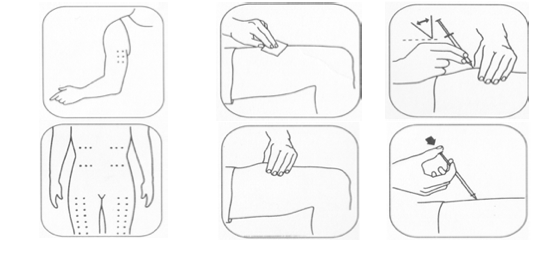
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**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 х 109/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 обучение родителей пациента и самого пациента самостоятельному введению рчГ-КСФ.*

**В случае отсутствия ответа на максимальные дозы рчГ-КСФ в** дозе >50 мкг/кг/сут, АКН <0,5 х109/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 x109/л [4,8,66,67].

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* *обучение 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 [68,69].

**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 [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

* **Рекомендуется** назначать пациентам с ВН толькопри наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне агранулоцитоза, отсутствии ответа на терапию рчГ-КСФ (ГМ-КСФ), инфузии донорских гранулоцитов, с целью предотвращения жизнеугрожающих септических состояний [70,71,72].

**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** 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[4,8,62,63].

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

*На весь период агранулоцитоза*

## 3.2 Иное лечение

* **Рекомендуется** проводить трансплантацию гематопоэтических стволовых клеток пациентам с ВН, 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, АКН <0,5 х109/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 [4,8,62,73,74].

**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. Реабилитация

* Социальная и психологическая реабилитация **рекомендована** всем пациентам с ВН с целью улучшения качества жизни и возможности социальной адаптации в обществе [4,8,77].

**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 х 109/л, ограничений для пребывания в детском коллективе нет.* *При невозможности достичь АКН выше 1,5 х 109/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 х 109/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 х 109/л ограничений в выборе профессии нет. При невозможности достичь АКН выше 1,5 х 109/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 х 109/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 х 109/л возможна постановка ортодонтического аппарата, при отсутствии на нем острых краев и шероховатых поверхностей.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

* **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) [6,8, 63,64].

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 х 109/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) [6,8, 63,64].

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, также обязательно проведение исследования перед плановым введением рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) [6,8, 63,64].

**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 [6,8, 63,64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

* **Рекомендована** терапия препаратами рчГ-КСФ (ГМ-КСФ) всем пациентам с ВН амбулаторно, длительно/пожизненно. [6,8, 63,64].

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 [6,8, 63,64].

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 [6,8, 63,64].

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) [8,62,75,76].

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 проба Манту/Диаскин теста нет.*

* **Рекомендовано** всем пациентам с ВН соблюдение правил личной гигиены, во избежание вторичного инфицирования [8].

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. [4,8,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

**Использования рчГ-КСФ во время беременности/ в период лактации**

По данным двух наблюдательных исследований, применение рчГ-КСФ в течение беременности безопасно и хорошо переносится [79,80]. 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 [80]. 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.

7. Организация медицинской помощи

**Показания для плановой госпитализации:**

1) Плановая КМП+ ЦГ исследование;

2) Динамической 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).

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1 | Выполнен осмотр врачом гематологом и/или иммунологом | С | 4 |
| 2 | Выполнено определение уровня абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови | С | 4 |
| 3 | Проведено исследованиесывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM) | С | 4 |
| 4 | Проведено цитогенетическое исследование пунктата костного мозга | С | 4 |
| 5 | Проведено молекулярно-генетическое исследование в генах: *ELANE, SBDS, WAS.* Проведение секвенирование нового поколения (NGS) – таргетная панель или полноэкзомное секвенирование | С | 4 |
| 6 | Проведена терапия рчГ-КСФ короткого действия (ленограстим/филграстим) | С | 4 |
| 7 | Проведена терапия ГМ-КСФ (молграмостим) | С | 3 |
| 8 | Отсутствие гнойно-септических осложнений на момент выписки из стационара | С | 4 |
| 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. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history / J. Donadieu, B. Beaupain, Odile Fenneteau et al. // British Journal of Haematology. – 2017. – Vol. 179 (4). – P. 557-574
2. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management / J. Donadieu, O. Fenneteau, B. Beaupain at al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2011. – P. 6-26.
3. Dale, D.C. Cyclic and chronic neutropenia / D.C. Dale, K. Welte // Cancer Treatmennt and Research. – 2011. – Vol. 157. – P. 97–108
4. Sever congenital neutropenias / J. Skokowa, D.C. Dale, K. Welte et al. // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. - Vol.8, №3. – P.17032
5. Welte, К. Severe congenital neutropenia / K. Welte, C. Zeidler // Hematoogy/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. Иммунология детского возраста. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. Медпрактика-М, 2006:191-197
7. Epidemiology of congenital neutropenia / J. Donadieu, B. Beaupain, N. Mahlaoui, C. Bellanne‐Chantelot // Hematology/ Oncology Clinics of North America. – 2013. – Vol. 27 (1). – P.1–17.
8. Европейский регистр тяжёлой хронической нейтропении. Электронный ресурс. Доступ: <http://www.severe-chronic> - neutropenia.org/forms/Europ\_Prot. pdf
9. Xia, J. Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia / J. Xia, A.A. Bolyard, E. Rodger et al. // British Journal of Hematology. – 2009. – Vol.147 (4). – P. 535-542
10. Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel / A. Lebel, J. Yacobovich, T. Krasnov et al. // Pediatric Blood & Cancer. – 2015. – Vol. 62 (1). – P. 103–108.
11. Borregaard, N. Severe congenital neutropenia: new lane for ELANE / N. Borregaard // Blood. – 2014. – Vol. 123 (4). – P. 462 – 463
12. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations / M. Germeshausen, M. Grudzien, C. Zeidler et al. // [Blood. –](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337561) 2008. – Vol. 111 (10). – P. 4954-4957
13. HAX1 mutations causing severe congenital neutropenia and neurological disease lead to cerebral microstructural abnormalities documented by quantitative MRI / K. [Boztug](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boztug%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21108402), X.Q. Ding, H. Hartmann et al. // Am J Medical Genetics A. – 2010. – Vol. 152 (12). – P. 3157-3163
14. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency / K. Matsubara, K. Imai, S. Okada et al. // Haematologica. – 2007. – Vol. 92 (12). – P. 123–125
15. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease) / C. Klein, M. Grudzien, G. Appaswamy et al. // Nature Genetics. – 2007. – Vol. 39. – P. 86–92
16. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations / M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan et al. // Blood. – 2015. – Vol. 126 (15). – P. 1865–1867
17. 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 / A.C. Ward, Y.M. van Aesch, J. Gits et al. // Journal of Experimental Medicine. – 1999. – Vol. 214, №12. – P. 497–507
18. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia / A. Triot, P.M. Järvinen, J.I. Arostegui et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123 (24). – P. 3811–3817
19. Digenic Mutations In Severe Congenital Neutropenia / M.Germeshausen, C. Zeidler, M. Stuhrmann et al. // Haematologica. – 2010. – Vol. 95 (7). – P. 1207-1210
20. Li, F.Q. Characterization of mutant neutrophil elastase in severe congenital neutropenia / F.Q. Li, M. Horwitz // Joernal Biological Chemhemistry. – 2001. – Vol. 276 (17). – P. 14230–14241
21. Neutropenia-associated ELANE mutations disrupting translation initiation produce novel neutrophil elastase isoforms / T. Tidwell, J. Wechsler, R.C. Nayak et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123 (4). – P. 562–569
22. Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis / D.S. Grenda, M. Marakami, J. Ghatak et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110 (13). – P. 4179–4187
23. Activation of the unfolded protein response is associated with impaired granulopoiesis in transgenic mice expressing mutant Elane / S Nanuna, M. Murakami, J Xia et al. // Blood. – 2011. – Vol. 117 (13). – P. 3539–3547
24. ELANE mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia / R. Nustede, M. Klimankou, O. Klimankou et al. // British Journal of Haematology. – 2016. – Vol. 172 (2). – P. 219–227
25. Neutrophil elastase is severely down-regulated in severe congenital neutropenia independent of ELA2 or HAX1 mutations but dependent on LEF-1 / J. Skokowa, J.P. Fobiwe, L. Dan at al. // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 3044–3051
26. Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia / H. Kawaguchi, M. Kobayashi, K. Nakamura et al. // JLB Journal of Leukocyte Biology. – 2003. – Vol. 73 (2). – P. 225–234
27. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation / O. Klimenkova, W. Ellerbeck, M. Klimiankou et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123 (8). – P. 1239–1249
28. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3 / K. Boztug, G. Appaswamy, A. Ashikov et al. // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – P. 32–43
29. 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 / G. Cario, J. Skokowa, Z. Wang et al. // British Journal of Haematology. – 2005. – Vol. 129 (2). – P. 275–278
30. 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 / G. Carlsson, A. A.G. Aprikyan, R. Tehranchi et al. // Blood. –2014. – Vol. 103 (9). – P. 3355–3361
31. Cellular and molecular abnormalities in severe congenital neutropenia predisposing to leukemia / A.A Aprikyan, T. Kutyavin, S Stein et al. // Experimental Hematolology. – 2003. – Vol. 31 (5). – P. 372–381
32. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia / K. Boztug, P.M. Järvinen, E. Salzer et al. // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46. – P. 1021–1027
33. G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: a novel mechanism for neutrophil dysfunction / B. Hayee, A. Antonopoulos, E.J. Murphy et al. // Glycobiology. – 2011. – Vol. 21. – P. 914–924
34. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias / M.A.Bonilla, D.Dali, C. Zeidler et al. // British Journal of Haematology. – 1994. – Vol. 88 (4). – P. 723–730
35. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors / H.S. Radomska, C.S. Huettner, P. Zhang et al. // Molecular and Cellular Biology. – 1998. – Vol. 18 (7). – P. 4301–4314
36. Rosenbauer, F. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation / F. Rosenbauer, D.G. Tenen // Nature Reviews Immunoogy. – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 105–117
37. LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia / J. Skokowa, G. Cario, M. Uenalan. et al. // Nature Medicine. – 2006. – Vol. 12. – P. 1191–1197
38. Skokowa, J. Dysregulation of myeloid- specific transcription factors in congenital neutropenia / J. Skokowa, K. Welte // Annals of the NY Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 1176. – P. 94–100
39. Differential regulation of granulopoiesis by the basic helix-loop-helix transcriptional inhibitors Id1 and Id2 / M. Buitenhuis, H.W. van Deutekom, L.P. Verhagen et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105 (11). – P. 4272–4281
40. Skokowa, J. Defective G-CSFR signaling pathways in congenital neutropenia / J. Skokowa, K. Welte // Hematology/Oncology Clinics of North America. – 2013. – Vol. 27. – P. 75–88.
41. Increased serum levels of granulocyte colony- stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia / K. Mempel, T. Pietsch, T. Menzel et al. // Blood. – 1991. – Vol. 77. – P. 1919–1922
42. Kyas, U. Expression of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia / U. Kyas, T. Pietsch, K. Welte // Blood. – 1992. – Vol. 79. – P. 1144–1147
43. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34+ cells / K. Gupta, I. Kuznetsova, O. Klimenkova et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123 (16). – P. 2550–2561
44. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis / J. Skokowa, M. Klimiankou, O. Klimenkova et al. // Nature Medicine. – 2012. – Vol. 18 (10). – P. 1550-1559
45. G-CSF receptor activation of the Src kinase Lyn is mediated by Gab2 recruitment of the Shp2 phosphatase / M. Futami, QS Zhu, Z.L. Whichard. et al. // Blood. – 2011. – Vol. 118 (4). – P. 1077–1086
46. G-CSF-induced tyrosine phosphorylation of Gab2 is Lyn kinase dependent and associated with enhanced Akt and differentiative, not proliferative, responses / Q.S. Zhu, L.J. Robinson, V. Roginskaya, S. Corey // Blood. – 2004. – Vol. 103 (9). – P. 3305–3312
47. Tidon, N. 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) / N. Tidow, B. Kasper, K. Welte // Experimental Hematollogy. – 1999. – Vol. 27. – P. 1038–1045
48. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway / J. Skokowa, D. Lan, B.K. Thakur et al. // Nature Medicine. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 151-158
49. Gilman, P.A. Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia / Р.А. Gilman, D.P Jackson, H.G. Guild // Blood. – 1970. – Vol. 36 (5). – P. 576-85
50. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy / M.H. Freedman, M.A. Bonilla, C. Fier C et al. // Blood. – 2000. – Vol. 96 (2). – P. 429-36.
51. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients / C.Rigaud, A.S. Lebre, R. Touraine. et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2013. – Vol. 6. – Р. 70
52. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia / D.C. Dale, R.E. Person, A.A. Bolyard et al. // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 2317–2322
53. Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response / I. Köllner, B. Sodeik, S. Schreek, et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108 (2). – P. 493 – 500
54. Freedman, M.H. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias / M.H. Freedman, B.P Alter // Semin Hematol. – 2002. – Vol. 39 (21). – P. 128-33. Review
55. Distinct patterns of mutations occurring in de novo AML versus AML arising in the setting of severe congenital neutropenia / D.C. Link, G. Kunter, Y. Kasai, et al. // Blood. – 2007 – Vol. 110. – P. 1648-1655
56. Cooperativity of RUNX1 \*\* and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis / J. Skokowa, D. Steinemann, J.E. Katsman-Kuipers et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123. – P. 2229–2237
57. Two cases of cyclic neutropenia with acquired CSF3R mutations, with 1 developing AML / M. Klimiankou, S. Mellor-Heineke, O. et al. // Blood. – 2016. – Vol. 127. – P. 2638–2641.
58. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia / V. Makaryan, C. Zeidler, A.A. Bolyard et al. // Curr Opin Hematol. – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 3-11
59. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry / D.C. Dale, T.E Cottle, C.J. Fier et al. // Am J of Hematology. – 2003. – Vol.72 (2). – P. 82–93
60. Bohn, G. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease / G. Bohn, K. Welte, C. Klein // Curr Opin Rheumatol. – 2007. – Vol. 19 (6). – P. 644–650
61. Финогенова Н. А., Мамедова Е. А., Половцева Т.В.и др. Критерии диагностики и прогноза нейтропений у детей. Методические рекомендации. Москва 1995г.
62. Е.А. Деордиева / Стратегия терапии детей с врожденной нейтропенией в зависимости от клинических и молекулярно-генетических особенностей // Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2018г
63. Деордиева, Е.А. Нейтропения в практике детского гематолога/онколога / Е.А. Деордиева, А.Ю. Щербина // Онкогематология. – 2015. - №1. - С. 46-52
64. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда / М.Г. Ипатова, С.И. Куцев, П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина, Н.А. Финогенова, С.И. Полякова, Е.Ю. Захарова, А.Ю. Щербина, Е.А. Деордиева и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - №6. – С. 181-186
65. Генетические предикторы неблагоприятного течения тяжелой врожденной нейтропении у пациентов с мутацией в гене ELANE / Е.А. Деордиева, Т.В. Варламова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. - №1. – С. 41-45
66. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations / M. Klimiankou, O. Klimenkova, M. Uenalan et al. // Blood. – 2015. - Vol. 126. – P. – 1865-1867
67. Management of a Patient With Congenital Biallelic CSF3RMutation With GM-CSF / D.Y. Karapinar, H. H. Özdemir, B. Akinci // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. Publish Ahead of Print, NOV 2018
68. Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: clinical and pharmacokinetic data / Francesca Fioredda, Tiziana Lanza, Federica Gallicola // Blood. – 2016 – Vol. 128. – P. 2178-2181
69. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry / B. Beaupain, T. Leblanc, O. Reman et al. // Pediatric Blood & Cancer.- 2009. – Vol. 53 – P. 1068-1073
70. Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone / D.F. Stroncek, Y.Y. Yau, J. Oblitas, S.F. Leitman // Transfusion. – 2001. – Vol. 41. – P. 1037–1044
71. Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions / D. Atay, G. Ozturk, A. Akcay et al. // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2011. – Vol. 33 (6). – P. 220-225
72. Berliner, N. Congenital and Acquired Neutropenia / N. Berliner, M. Horwitz, T.P. Loughran Jr. // ASH Education Book. – 2004. – Vol. 2004 (1). – P. 63-79
73. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation / F. Fioredda, S. Iacobelli, B. Gaspar et al. // Blood. – 2015. – Vol. 126. – P. 1885–1892
74. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia / J.A. Connelly, S.W. Choi, J.E. Levine et al. // Current Opinion Hematology. – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 44-51
75. Weber D.J. Immunization of immunocompromised persons. / Weber D.J., Rutala W.A. // Immunol Allergy Clin North Am 2003;23(4):605–34
76. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(RR-02):1–61
77. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. / Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин и др. // Онкогематология. – 2015 – Т.1 – С. 7-15
78. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. / Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В. и др. // Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016 - Т15(1) – С. 10-16
79. 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 – 2014 – Vol. 99 – P. 1395–1402
80. Use of granulocyte colony- stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. / Boxer, L. A. et al. // Obstet. Gynecol. – 2015 – Vol. 125 – P. 197–203

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Деордиева Екатерина Анатольевна** — кандидат медицинских наук, член Национального общества 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 РАМН, президент Национального общества 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 Национального общества 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 П1** – Уровни достоверности доказательств

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень достоверности** | **Источник доказательств** |
| **I (1)** | Проспективные рандомизированные контролируемые исследования  Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных  Крупные мета-анализы  Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование  Репрезентативная выборка пациентов |
| **II (2)** | Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных  Несколько исследований с небольшим количеством пациентов  Хорошо организованное проспективное исследование когорты  Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне  Результаты не презентативны в отношении целевой популяции  Хорошо организованные исследования «случай-контроль» |
| **III (3)** | Нерандомизированные контролируемые исследования  Исследования с недостаточным контролем  Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками  Ретроспективные или наблюдательные исследования  Серия клинических наблюдений  Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию |
| **IV (4)** | Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные |

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций

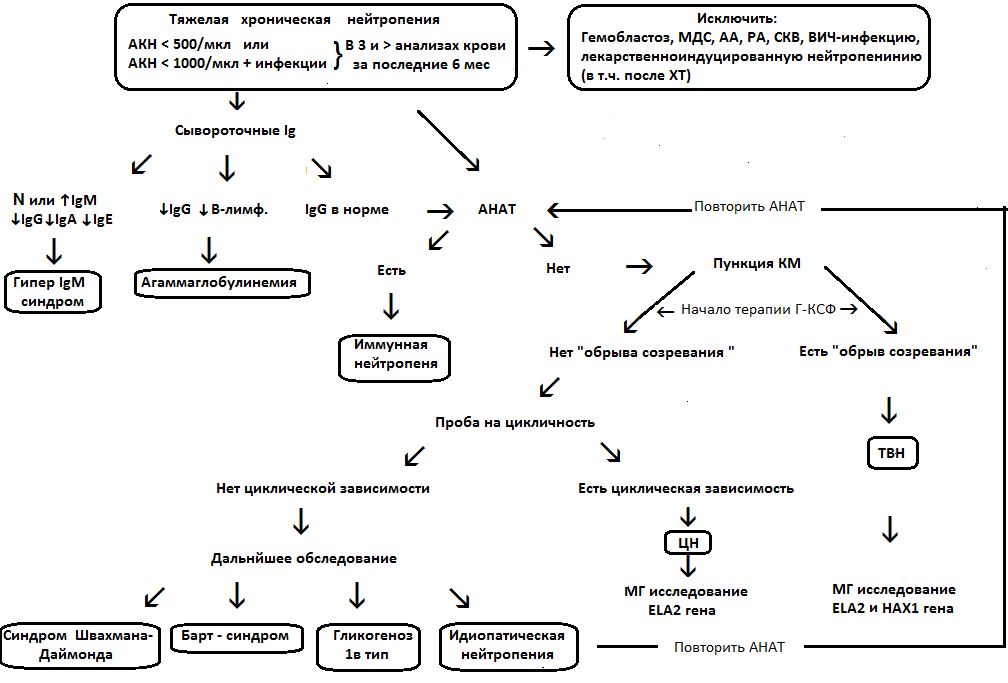
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Уровень убедительности** | **Описание** | **Расшифровка** |
| **A** | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией |
| **B** | Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений |
| **C** | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или*  нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске) | Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии  Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов |
| **D** | Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой | Не рекомендовано |

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациентов

**Алгоритм обследования пациента с подозрением на ВН**



**Алгоритм ведения пациентов с врожденной нейтропенией**

ВН

АКН <1,0x109/л, более 3 месяцев

Да

Г-КСФ 5-20 мкг/кг/сут

Есть ответ на Г-КСФ (АНК >1,0х109/л)

КМП+ЦГ 1 раз в год

Нет МДС/ОМЛ

Г-КСФ 5-20 мкг/кг/сут

Переход в МДС/ОМЛ

ТГСК

ЕLANE: C151S, G214R

Нет ответа на Г-КСФ + НАМ (АКН <0,5x109/л)

Повышение Г-КСФ до 60 мкг/кг/сут + НАМ

Нет ответа на max дозы Г-КСФ (АКН <0,5x109/л) + НАМ

Нет\*

Не требует Г-КСФ

наблюдение

Добавить профилактическую антибактериальную + противогрибковую терапию

Вакцинация\*\*

\*Характерно для пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда

\*\* За исключением пациентов с ВН в составе комбинированного иммунодефицита

Другие мутации ммумутации

Добавить никотинамид

Есть ответ на Г-КСФ + НАМ (АНК >1,0х109/л)

Нет ответа на Г-КСФ (АКН <0,5x109/л)

**+**

Приложение В. Информация для пациента

Термин нейтропения описывает ситуацию, когда количество нейтрофилов в крови слишком мало (у детей до года менее 1,0 х109/л, у детей старше года и взрослых менее 1,5 х 109/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).

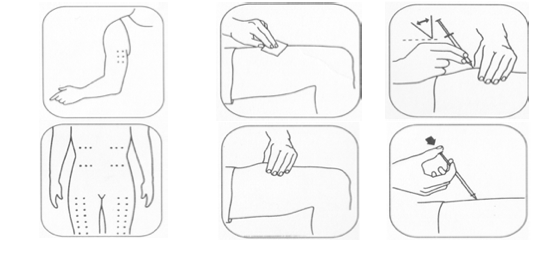
Врожденные нейтропении (ВН) – группа редких, генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся глубокой нейтропенией (агранулоцитозом), осложненной тяжелыми, подчас смертельными инфекциями, с или без других (синдромальных) проявлений

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 АКН снижается до уровня 0,2 х 109/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: НАХ1, G6PC3, VPS45, JAGN1. Также встречается Х-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 проведении перинатальной диагностики при планировании следующей беременности.

Для диагностики ВН проводится 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, АКН <0,5 х109/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

Так же 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 «скользкие 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.

Приложение Г.

**Таблица Г1.** Врожденные нейтропении, распределение в зависимости от типа мутации, с описанием сопутствующей патологии и другими гематологическими нарушениями, помимо нейтропении [4].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Название гена с мутацией** | | **Заболевание** | | **Другие гематологические нарушения** | **Не гематологические нарушения** |
| Аутосомно-доминантный тип наследования | | | | | |
| *ELANE* | | Тяжелая врожденная нейтропения | | Моноцитоз, эозинофилия и развитие ОМЛ/МДС | Остеопения |
| *ELANE* | | Циклическая нейтропения | | Циклический гемопоэз и развитие ОМЛ/МДС | Нет |
| *GFI1* | | тяжелая врожденная нейтропения | | Лимфоцитопения и повышенное количество незрелых миелоидных клеток в периферическом кровотоке и развитие ОМЛ/ МДС | Нет |
| *GATA2* | | 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 |
| *TCIRG1* | | Врожденная нейтропения | | Нет | У некоторых пациентов выраженные гемангиомы, которые становятся ещё более выраженными при терапии Г-КСФ |
| *CXCR4* | | WHIM-синдром | | Дефект В-клеток и гипогаммаглобулинемия | Кожные папилломы |
| Аутосомно-рецессивное наследование | | | | | |
| *HAX1* | | Тяжелая врожденная нейтропения | | Развитие ОМЛ/МДС | Неврологический фенотип у пациентов с мутациями в двух изоформах гена HAX1 |
| *JAGN1* | | Тяжелая врожденная нейтропения | | Развитие ОМЛ | Плохая прибавка в весе и дефекты развития костей и зубов |
| *G6PC3* | | 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 |
| *SLC37A4* | | Болезнь накопления гликогена тип Ib | | Развитие ОМЛ/МДС | Гипогликемия, гиперлактацидемия натощак, перегрузка печени гликогеном, колиты, панкреатиты и остеопороз |
| *SBDS* | | Синдром Швахмана-Даймонда | | Тромбоцитопения, анемия, апластическая анемия и развитие ОМЛ/МДС | Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, кардиомиопатия, метафизарная дисплазия, умственная отсталость и болезни печени |
| *STK4* | | Врожденная нейтропения | | Моноцитопения и Т- и В-клеточная лимфоцитопения | Кожные папилломы и дефекты межпредсердной перегородки |
| *CLPB* | | 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 |
| *AP3B1* | | Синдром Германского-Пудлака 2 типа | | Нарушенная функция Т-лимфоцитов и естественных киллеров | Глазокожный альбинизм и геморрагический диатез |
| *LAMTOR2* | | Недостаток белка р14 | | Накопление нейтрофилов в костном мозге, нарушение цитотоксичности, иммунодефицит | Глазокожный альбинизм и задержка роста |
| *USB1* | | Пойкилодермия по типу Clericuzio | | Нет | Пойкилодермия, генерализованный гиперкератоз ладоней и ступней, плохая прибавка в весе и рецидивирующие легочные инфекции |
| *VPS13B* | | Синдром Коэна | | Нет | Задержка психомоторного развития, ожирение, микроэнцефалия, скелетная дисплазия, мышечная гипотония и миопия |
| *VPS45* | | Тяжелая врожденная нейтропения‡ | | Анизоцитоз и пойкилоцитоз, гипергаммаглобулинемия, почечный экстрамедуллярный гематопоэз, фиброз костного мозга, прогрессирующая анемия и тромбоцитопения | Нефромегалия, спленомегалия, остеосклероз и неврологические нарушения: кортикальная слепота, потеря слуха и тонкое мозолистое тело |
| *CXCR2* | | Врожденная нейтропения | | Миелокатексис вследствие нарушения высвобождения нейтрофилов из костного мозга в периферический кровоток | Нет |
| *EIF2AK3* | | Синдром Уолкотта-Раллисона | | Нет | Инсулин-зависимый сахарный диабет с манифестацией в раннем детском возрасте, эпифизарная дисплазия, задержка роста, дисфункция печени и почек, задержка в развитии и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы |
| *LYST* | | Синдром Чедиака-Хигаши | | Нарушение функции естественных киллеров, лизосомные тельца включения в миелобластах, промиелоцитах и гранулоцитах, активация макрофагов и лимфопролиферативный синдром | Глазокожный альбинизм и нейродегенерация. Пепельные волосы |
| *RAB27A* | | Синдром Грисцелли 2 типа | | Нарушение цитотоксичности, гипогаммаглобулинемия, тромбоцитопения, анемия и гемофагоцитарный сидндром | Глазокожный альбинизм |
| *AK2* | | Недостаток аденилат-киназы 2 | | Тяжелая лимфоцитопения | Потеря слуха на уровне внутреннего уха |
| *RMRP* | | Гипоплазия хрящей и волос (синдром Мак Кьюсика) | | Иммунодефицит и анемия | Гипоплазия волос, скелетная и хрящевая гипоплазия |
| *TCN2* | | Недостаточность транскобаламина II | | Мегалобластная анемия и панцитопения | Метилмалоновая ацидурия, плохая прибавка в весе, рецидивирующие инфекции, умственная отсталость и неврологические нарушения |
| Смешанно-аутосомные типы наследования§ | | | | | |
| *CSF3R* | | Тяжелая врожденная нейтропения|| | | Нет | Нет |
| X-сцепленное наследование | | | | | |
| *WAS* | Х-сцепленная тяжелая врожденная нейтропения | | Моноцитопения, лимфоцитопения, снижение IgA, сниженное количество естественных киллеров, подавление активности фагоцитов и развитие ОМЛ/МДС | | Нет |
| *TAZ* | Синдром Барта | | Нет | | Кардиомиопатия, миопатия скелетных мышц, задержка роста, аномалии кардиолипина и 3-метилглутаконовая ацидурия |
| *CD40LG* | 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 IgМ, 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).