

А.П. Волоха

Нейтропенії в дітей: набуті нейтропенії

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 66-76. doi 10.15574/SP.2021.117.66

For citation: Volokha AP. (2021). Neutropenia in children: acquired neutropenia. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 66-76. doi 10.15574/SP.2021.117.76

Нейтропенія визначається як зменшення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) менше 1500 клітин/мкл у периферичній крові. Нейтропенія — часта лабораторна знахідка в дітей. Важливо відрізнити транзиторні та доброякісні нейтропенії від тяжких вроджених нейтропеній. За ступенем тяжкості виділяють безсимптомну (легку), помірну і тяжку форму нейтропенії, схильність до інфекцій корелює з кількістю нейтрофілів. Нейтропенія може бути як набутою, так і вродженою. Найпоширенішими є набуті постінфекційні, медикаментозно-індуковані та імунні нейтропенії, вроджені нейтропенії зустрічаються рідко, маніфестують переважно в немовлят та дітей. Транзиторна нейтропенія часто супроводжує вірусні інфекції в дітей, проявляється в періоді гострої вірусемії. Загроза для пацієнта залежить від етіології нейтропенії, абсолютної кількості нейтрофілів та їх запасу в кісткового мозку. Ризик інфекцій суттєво зростає у пацієнтів з АКН менше 500 клітин/мкл. Найчастіші локуси інфекцій включають слизову оболонку ротової порожнини, шкіру, периректальну зону, ділянку промежини. Виразки ротової порожнини та гінгівіт — характерні ознаки клінічно значущої нейтропенії, потребують виключення її вроджених причин. Тяжкі інфекції в пацієнтів із нейтропенією зумовлені піогенними або кишковими бактеріями та різновидами грибів *Candida*.

Дітям раннього віку притаманна аутоімунна нейтропенія (АІН), яка має доброякісний перебіг і сприятливий прогноз. Аутоімунна нейтропенія характеризується зниженням кількості нейтрофілів як результат деструкції нейтрофілів в периферичній крові антинейтрофільними антитілами. Тривалість АІН зазвичай 3–5 років. Це самолімітоване захворювання, яке в більшості випадків не потребує лікування. Попри доброякісний перебіг АІН, можуть виникати загрозові інфекції. Лікування колонієстимулюючими факторами слід розпочинати після попередньої біопсії кісткового мозку у дітей з важкими інфекціями або такими, що потребують хірургічного втручання. Високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну та кортикостероїдів можуть бути ефективними при лікуванні АІН у пацієнтів із небезпечними для життя інфекціями.

Важливо розрізнити транзиторні та доброякісні форми нейтропенії від тяжкої вродженої нейтропенії, нейтропенії, асоційованої з гематологічними або системними захворюваннями. Уточнення причини нейтропенії є важливим для визначення тактики ведення пацієнта та прогнозу.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: нейтропенія, діти, імунодефіцити, аутоімунна нейтропенія.

Neutropenia in children: acquired neutropenia

A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Neutropenia is defined as a reduction in the absolute neutrophil count (ANC) below 1,500 cells/mcl in the blood. Neutropenia is a common laboratory finding in children. It is important to distinguish transient and benign causes from severe congenital neutropenia. Neutropenia can be classified in asymptomatic (mild), moderate, and severe form, the susceptibility to infection depending on ANC. Neutropenia can be either acquired or congenital. Infection, drugs, and immune disorders are the most common acquired causes while congenital causes are rare and confined mostly to infants and children.

Transient neutropenia often accompanies viral infections in children, manifested in the period of acute viremia. Young children are characterized by autoimmune neutropenia (AIN), which has a benign course and a favorable prognosis. Autoimmune neutropenia is characterized by a decrease in the number of neutrophils as a result of the destruction of neutrophils in the peripheral blood by antineutrophil antibodies. The duration of AIN is usually 3–5 years. This is a self-limiting disease that in most cases does not require treatment. Despite the benign course, serious infectious complications can occur. Treatment of myeloid growth factors should be started after a previous bone marrow aspiration biopsy in children with severe infections or requiring surgical intervention. High doses of intravenous immunoglobulin and corticosteroids may be effective in treating AIN in patients with life-threatening infections.

The danger to the patient depends on the etiology, ANC and bone marrow status. The risk of infections is significantly increased in patients with ACN less than 500 cells / μ l. The most common loci of infections include the oral mucosa, skin, perirectal area, perineum. Oral ulcers and gingivitis are characteristic signs of clinically significant neutropenia, requiring the exclusion of its congenital causes. Severe infections in patients with neutropenia are caused by pyogenic or intestinal bacteria and *Candida* species. It is important to distinguish between transient or benign causes and severe congenital neutropenia or neutropenia associated with serious haematological or systemic disease. Clarification of the cause of neutropenia is important for determining management and prognosis.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: neutropenia, children, immunodeficiency, autoimmune neutropenia.

Нейтропении у детей: приобретенные нейтропении

А.П. Волоха

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Нейтропения характеризуется снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) ниже 1500 клеток/мкл в периферической крови. Нейтропения — частая лабораторная находка у детей. Важно дифференцировать транзиторные и доброякаственные нейтропении от тяжелых врожденных нейтропений. Выделяют бессимптомную (легкую), среднюю и тяжелую формы нейтропении, склонность к инфекциям зависит от количества нейтрофилов. Нейтропения может быть приобретенной или врожденной. Наиболее частые причины нейтропении — инфекции, медикаментозно-индуцированные и иммунные нейтропении, врожденные нейтропении встречаются редко, манифестируют в основном у детей. Транзиторная нейтропения часто сопровождается вирусными инфекциями у детей, проявляется в периоде острой вирусемии. Для детей раннего возраста характерна аутоиммунная нейтропения (АИН), которая имеет доброякаственное течение и благоприятный прогноз. Аутоиммунная нейтропения характеризуется снижением количества нейтрофилов как результат деструкции нейтрофилов в периферической крови антинейтрофильных антителами. Продолжительность АИН обычно 3–5 лет. Это заболевание в большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением и не требует лечения. Лечение колоние-стимулирующими факторами

следует начинать после аспирационной биопсии костного мозга у детей с тяжелыми инфекциями или требующих хирургического вмешательства. Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина и кортикостероидов могут быть эффективны при лечении АИИ у пациентов с опасными для жизни инфекциями. Угроза для пациента зависит от этиологии нейтропении, абсолютного количества нейтрофилов и их запаса в костном мозге. Риск инфекций существенно возрастает у пациентов с АИИ менее 500 клеток/мкл. Часто локусы инфекций включают слизистую оболочку ротовой полости, кожу, перианальную зону, область промежности. Язвы ротовой полости и гингивит — характерные признаки клинически значимой нейтропении, требуют исключения ее врожденных причин. Тяжелые инфекции у пациентов с нейтропенией обусловлены пиогенными или кишечными бактериями и разновидностями грибов *Candida*. Важно дифференцировать транзиторные и доброкачественные нейтропении и тяжелую врожденную нейтропению или нейтропению, ассоциированную с гематологическими и системными заболеваниями. Уточнение причины нейтропении является важным для определения тактики лечения и прогноза. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейтропения, дети, иммунодефицит, аутоиммунная нейтропения.

Роль нейтрофілів в імунному захисті

Нейтрофіли, або поліморфноядерні лейкоцити, забезпечують захист організму від бактеріальних і грибкових інфекцій, беруть участь у гострому запаленні [7]. Нейтрофіли розвиваються з гемопоетичної стовбурової клітини в кістковому мозку, проходячи стадії мієлобласта, промієлоцита, мієлоцита і метамієлоцита. У процесі розвитку нейтрофілів зростає кількість гранул у цитоплазмі клітини, які містять велику кількість мікробіцидних речовин. Частка нейтрофілів у кістковому мозку становить 55–60% усіх інших клітин. В організмі людини утворюється протягом доби $1-1,5 \times 10^{11}$ нейтрофілів, і більшість із них знаходиться у вигляді резерву в кістковому мозку. Це важливий резерв нейтрофілів, які виходять на периферію у великій кількості за потребою в них. Після циркуляції в кровообігу протягом 3–12 год зрілі нейтрофіли надходять до тканин і живуть там 2–3 доби. Лише 2–5% загальної кількості нейтрофілів в організмі циркулює в кровообігу. Частина цих клітин розташована на судинній стінці, взаємодіє з клітинами ендотелію. У місці проникнення збудника в тканини ендотеліальні клітини активують нейтрофіли, які мігрують завдяки адгезії через судинну стінку і прямують на хемотаксичний сигнал. Потрапивши в тканини, нейтрофіли вбивають мікроорганізми мікробіцидними речовинами, що вивільняються з гранул або утворюються при «кисневому вибуху». Після завершення фагоцитозу нейтрофіли гинуть і метаболізуються [3,26].

Загальна характеристика нейтропеній

Нейтропенія — це зменшення абсолютного числа нейтрофілів (сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів) в об'ємі циркулюючої крові. Нейтропенію діагностують як синдром або як первинне захворювання нейтрофілів і/або їх попередників. Нормальна кількість нейтрофілів (паличкоядерні + сегментоядерні) становить від 1500 кл/мкл до 5000 кл/мкл, середній діапазон — у межах 2500–2800 кл/мкл [7,18,21].

Розрахунок абсолютної кількості нейтрофілів проводять за формулою: АИИ (абсолютна кількість нейтрофілів) = кількість лейкоцитів (клітин/мкл) × відсоток нейтрофілів (паличкоядерні + сегментоядерні) / 100.

Критерієм нейтропенії є зменшення АИИ у периферичній крові <1500 кл/мкл (у дітей першого року життя — <1000 кл/мкл). Нейтропенія може бути охарактеризована клінічно за ступенем тяжкості відповідно до АИИ як легка нейтропенія (1500–1000 кл/мкл), помірна нейтропенія (1000–500 кл/мкл) і тяжка нейтропенія (<500 кл/мкл). У дітей першого року життя нормальна кількість нейтрофілів становить >1000 кл/мкл. Загальноприйнятою градацією нейтропеній у світі в дітей віком до 1 року є: легка, зі значеннями АИИ у межах 800–1000 кл/мкл, середня — АИИ у межах 500–800 кл/мкл, тяжка — АИИ <500 кл/мкл [6,15,18].

Нейтропенії розподіляють на вроджені, які розвиваються внаслідок вродженого дефекту проліферації та дозрівання мієлоїдних і стовбурових клітин, і набуті, що виникають унаслідок впливу зовнішніх факторів (табл. 1). До вроджених нейтропеній належать тяжка вроджена нейтропенія з порушенням дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку, циклічні нейтропенії та нейтропенія з порушенням виходу гранулоцитів із кісткового мозку (мієлокахексія). Нейтропенія може бути одним із проявів синдромів недостатності кісткового мозку (вроджений дискератоз, синдром гіпоплазії хрящів та волосся), рибосомальних дисфункцій (синдром Швахмана—Даймонда) [4]. Нейтропенія також розвивається в разі порушення виходу нейтрофілів із кісткового мозку при WHIM-синдромі (бородавки, гіпогаммаглобулінемія, імунодефіцит і мієлокахексія) внаслідок мутації CXCR4, рецептора хемокінів, який відіграє вирішальну роль у транспортуванні циркулюючих нейтрофілів від кісткового мозку до крові та інших тканин [6].

У клінічній практиці виділяють гостру і хронічну нейтропенію. Більшість експертів вва-

Таблиця 1

Нейтропенія внаслідок впливу зовнішніх факторів на нейтрофіли і/або мієлоїдні клітини кісткового мозку [29]

Причина	Етіологічні фактори	Асоційовані прояви
Інфекції	Вірусні, бактеріальні, протозойні, грибові, рикетсіозні	Перерозподіл нейтрофілів із циркуляторного пулу в маргінальний, порушення продукції, посилення розпаду
Медикаментозно індуковані	Фенотіазин, сульфаніламід, антиконвульсанти, пеніцилін, амінопірини	Реакції гіперчутливості (лихоманка, лімфаденопатія, висипка, гепатит, нефрит, пневмонія, апластична анемія)
Ретикуло-ендотеліальна секвестрація	Гіперспленізм	Анемія, тромбоцитопенія
Заміщення кісткового мозку	Злоякісні пухлини: (лейкози, лімфоми, метастази солідних пухлин), хвороба Гоше, гранульоми, фіброз	Анемія, тромбоцитопенія, наявність незрілих мієлоїдних та еритроїдних прекурсорів у периферичній крові
Хіміо- або променева терапія	Супресія продукції мієлоїдних клітин	Гіпоплазія кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія
Порушення мієлопоезу	Недостатність харчування, дефіцит фолієвої кислоти, вітаміну В12, дефіцит міді та низький рівень церулоплазміну	Мегалобластна анемія, гіперсегментовані нейтрофіли
Імунна	Ізоімунна, аутоімунна	Затримка дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку на різних етапах, починаючи зі стадії метамієлоцита

жає, що гостра нейтропенія триває <3 міс, у дитячій практиці зазвичай асоціюється з гострою стадією або періодом реконвалесценції вірусних інфекцій. При хронічній нейтропенії зниження нейтрофілів утримується до 3 міс і більше [9,19].

Синдром нейтропенії характерний для багатьох захворювань крові (гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром), дифузних хвороб сполучної тканини, первинних імунodefіцитів (агаммаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосою, імунodefіцит із підвищеним рівнем IgM, загальний варіабельний імунodefіцит, ретикулярна дизгенезія).

За підозри на нейтропенію слід визначити, чи має пацієнт ізольовану нейтропенію або нейтропенію, асоційовану з анемією чи тромбоцитопенією. Клінічна ознака дефіциту більш ніж одного клітинного типу відрізняється від клінічної картини ізольованої нейтропенії. Анемія або тромбоцитопенія в поєднанні з нейтропенією часто відображає генералізовані синдроми недостатності кісткового мозку, такі як апластична анемія або інфільтративний процес кісткового мозку – лейкоз [26].

Обстеження дітей з нейтропенією

Початкова оцінка (табл. 2) має включати збір анамнезу та фізикальне обстеження. Важливо знати, чи були в анамнезі в дитини рекурентні бактеріальні інфекції, чи були нейтропенії або інфекції в родині, а після фізичного обстеження – чи є які-небудь вроджені аномалії, що дають змогу припустити наявність успадкованого синдрому [27].

Важливі моменти в анамнезі:

Чи був у попередніх аналізах крові нормальний рівень нейтрофілів?

Чи є в анамнезі нещодавно перенесена вірусна інфекція або рекурентні чи незвичні бактеріальні інфекції?

Як довго присутні симптоми?

Чи було застосування медикаментів?

Чи є в сімейному анамнезі рекурентні інфекції або рання дитяча смерть?

Чи є загальні симптоми, такі як втома, біль у суглобах або кульгавість?

Важливі моменти, на які слід звернути увагу під час обстеження:

Чи є виразки слизової оболонки ротової порожнини, гінгівіт або поганий стан зубів?

Чи є дані щодо інфекцій шкіри, верхніх дихальних шляхів, пневмоній?

Чи є ураження шкіри або виразки промежи-ни, периректальної ділянки?

Чи є дані про низький зріст чи мікроцефалію?

Чи є аномалії скелета, шкіри або нігтів?

Чи є синці або кровотечі?

Чи є супутня лімфаденопатія або гепатоспленомегалія?

Доцільно спостерігати пацієнта, який має вірусне захворювання і нейтропенію від легкого до помірного ступеня. Якщо нейтропенія зберігається або прогресує через 1–2 тиж, необхідна додаткова оцінка. Щоб визначити ступінь тяжкості й тривалості нейтропенії, потрібно не менш ніж три визначення АКН протягом 3 місяців.

Таблиця 2

Важливі клінічні ознаки при нейтропенії

Клінічна ознака	Особливості
Лихоманка	Визначає необхідність розгляду невідкладного лікування. Періодична лихоманка може свідчити про циклічну нейтропенію. Рецидивна лихоманка свідчить про нейтропенію тяжкого ступеня, аутоімунне захворювання або злоякісне новоутворення
Гінгівіт ¹	Зазвичай існує у хворих із нелікованими клінічно значущими хронічними нейтропеніями. Відсутність гінгівіту вказує на нормальний резерв кісткового мозку. Гінгівіт можна спостерігати при васкуліті незалежно від нейтропенії
Афти слизової оболонки ротової порожнини ^{1,2}	Характерні для нейтропенії зі зменшеним резервом нейтрофілів у кістковому мозку, насамперед виразки без ознак ексудату. Можуть спостерігатися при васкуліті незалежно від нейтропенії
Абдомінальний біль ²	Біль у животі або дискомфорт, навіть незначного характеру, може вказувати на виразки слизової оболонки кишечника, які є «вхідними воротами» для кишкових бактерій
Абсцеси ³	Гнійне запалення будь-якої локалізації (гнійний отит, гнійна ангіна, фурункул, абсцес) за наявності значної нейтропенії є вагомим доказом достатнього резерву кісткового мозку та здатності нейтрофілів проникати в тканини
Спленомегалія	Вказує на хронічний запальний стан і свідчить проти доброякісного характеру нейтропенії. Може бути єдиною ознакою хронічного запалення при деяких порушеннях, таких як системний ревматоїдний артрит або синдром великих гранулярних лімфоцитів, асоційований з нейтропенією
Швидкість осідання еритроцитів	Вказує на виражене запалення тканин. Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) може бути дуже важливим для оцінки нейтропенії та моніторингу тяжких форм хронічної нейтропенії
С-реактивний білок	Вказує на активацію моноцитів/макрофагів. Високий рівень С-реактивного білка (СРБ) свідчить про запалення і змінюється швидше за ШОЕ. Важлива оцінка обох запальних маркерів: рівня СРБ та ШОЕ. Один із показників може бути значно підвищеним, коли інший у нормі
Моноцитоз	Значний моноцитоз (від 30% до 50%) часто спостерігається при вродженій нейтропенії (циклічна нейтропенія, тяжка вроджена нейтропенія)
Анамнез	Часті бактеріальні інфекції, хронічна діарея, затримка фізичного розвитку
Дисморфія	Дисморфічні прояви насторожують щодо можливих вроджених синдромів недостатності кісткового мозку

Примітки: ¹Гінгівіт, виразки слизової оболонки ротової порожнини також можуть спостерігатися при васкуліті за наявності або відсутності нейтропенії. Дослідження резерву кісткового мозку в цьому разі є важливим диференціально-діагностичним методом. ²Симптоми та ознаки, що свідчать про низький резерв кісткового мозку. ³Симптоми та ознаки, що свідчать про достатній резерв кісткового мозку.

Якщо додаткова оцінка є обґрунтованою, виявлення антинейтрофільних антитіл вказує на наявність імунної нейтропенії. Визначення кількісних показників імуноглобулінів сироватки крові IgG, IgA і IgM та субпопуляцій лімфоцитів є важливим для діагностики первинного імунодефіциту. Крім того, можуть бути

корисними скринінгові тести на системний червоний вовчак, включаючи антинуклеарні антитіла та анти-ДНК антитіла.

Якщо є підозра щодо циклічної нейтропенії з урахуванням сімейного анамнезу, при коливанні показника нейтрофілів, рецидивній лихоманці або наявності виразок ротової порожни-

Таблиця 3

Обстеження пацієнтів із нейтропенією [21]

Діагностика	Характеристика
Загальний аналіз крові в динаміці	Загальний аналіз крові та визначення абсолютної кількості нейтрофілів у динаміці часто є найкращим підходом
ШОЕ, С-реактивний білок	Підвищення ШОЕ і/або СРБ за відсутності явних ознак інфекції може свідчити про вогнище запалення на тлі нейтропенії або аутоімунного захворювання
Антитіла до HNA антигенів нейтрофілів ANA, С3, С4, анти-ДНК	Характерні для аутоімунної нейтропенії Скринінгові тести на дифузні хвороби сполучної тканини
В12, метилмалонова кислота, гомоцистеїн, мідь, церулоплазмін, піридоксин	Вказують на порушення мікроелементів, які можуть асоціюватися з недостатністю кісткового мозку. Високий рівень метилмалонової кислоти і/або гомоцистеїну свідчать про дефіцит вітаміну В12 або фолатів, якщо навіть їх сироватковий рівень у нормі. Низька концентрація церулоплазміну асоціюється з нейтропенією або панцитопенією
Стернальна пункція, біопсія кісткового мозку з цитогенетикою	Дослідження щодо можливої онкогематологічної патології, мієлодиспластичного синдрому, зупинки дозрівання нейтрофілів.
Цитогенетика може виявити неопластичний клон, характерний для лейкемії	
CD3/CD16/56, рівень імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, титр антитіл до правця	Дослідження NK-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Клон >20% характерний для синдрому великих гранулярних лімфоцитів.
Вроджений імунодефіцит може бути асоційований з нейтропенією	
Генетичне тестування	Дослідження мутацій деяких генів, характерних для вроджених нейтропеній

ни — загальний аналіз крові та підрахунок АКН слід виконати принаймні 2–3 рази на тиждень протягом 4–6 тиж (тобто більше одного, бажано двох, 21-добових циклів). У хворих на циклічну нейтропенію часто визначаються коливання моноцитів, кількість ретикулоцитів, лімфоцитів, еозинофілів і тромбоцитів також може мати циклічні зміни.

Якщо пацієнт має тяжку нейтропенію, слід звернутися до гематолога. Подальший діагностичний пошук передбачає проведення стерильної пункції, біопсії кісткового мозку. За підозри на тяжку вроджену нейтропенію проводять генетичне обстеження на мутації генів *HAX1*, *ELA2*, *G6PC3*, *WAS*, *SBDS*.

Схильність до інфекцій при нейтропенії

Схильність до інфекцій, асоційованих із нейтропенією, залежить від резервного пулу нейтрофілів у кісткового мозку та інших факторів, таких як наявність васкуліту або супутнього імунodefіциту. Деякі пацієнти з низькою АКН і нормальним резервом кісткового мозку не мають підвищеного ризику інфекцій через нейтропенію.

Окрім відмінностей у резерві кісткового мозку, ще кілька факторів можуть впливати на ризик інфекцій. У багатьох пацієнтів із хронічною формою нейтропенії спостерігається нормальний або підвищений вміст моноцитів у крові. Моноцити, як і нейтрофіли, є функціонуючими фагоцитами і, ймовірно, сприяють відсутності кореляції між АКН та ризиком інфекцій. Нейтропенія, асоційована з імунodefіцитом, може мати нормальний резерв мозку, але ризик інфекцій високий унаслідок порушення продукування захисних антитіл або ураження слизових оболонок при васкулітах.

Серед специфічних збудників, які виділяються в пацієнтів із нейтропенією — виключно піогенні або кишкові бактерії та різновиди грибів *Candida*. Зазвичай вони належать до ендогенних бактерій, включаючи *S. aureus* зі шкіри та грамнегативні мікроорганізми шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів. У разі наявності катетерів пацієнти швидше інфікуються коагулазонегативними стафілококами. Ізольована нейтропенія не підвищує схильності до вірусних або паразитарних інфекцій.

Найчастіші локуси інфекцій включають слизову оболонку ротової порожнини, шкіру, перианальну зону, ділянку промежини. Наявність хронічного періодонтиту, гінгівіту є вагомим показником того, що організм не може

мобілізувати нейтрофілів за відсутності їх запасу в кістковому мозку і, таким чином, може бути чутливим до тяжкої інфекції. Виразки ротової порожнини та гінгівіт — характерні ознаки клінічно значущої нейтропенії, потребують виключення її вроджених причин. При стійкій тяжкій нейтропенії розвиваються генералізовані інфекції з бактеріємією, інфекції легень і шлунково-кишкового тракту [21].

Нейтропенія при дефіциті харчування

Дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, а також вроджені дефекти метаболізму вітаміну В₁₂ асоціюються з нейтропенією та анемією. Харчова недостатність цих речовин рідко зустрічається в дітей і підлітків. Однак недостатність вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти можлива в дітей з хронічними захворюваннями в разі частих або тривалих госпіталізацій, насамперед із синдромом мальабсорбції, включаючи синдром короткої кишки. Навіть якщо пацієнти отримують вітаміни в парентеральних харчових розчинах, у важкохворих пацієнтів необхідно контролювати рівень цих вітамінів. Дефіцит вітаміну В₁₂ також може спостерігатися в дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, якщо в матері є дефіцит вітаміну В₁₂. Рання діагностика дефіциту вітаміну В₁₂ надзвичайно важлива, оскільки можлива затримка фізичного розвитку за відсутності вчасного лікування.

Дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти встановлюють при визначенні їх рівня в сироватці крові. За необхідності результати можуть бути підтверджені дослідженням метилмалонієвої кислоти і/або гомоцистеїну, рівень яких суттєво підвищений у разі недостатності вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти.

Дефіцит міді і низький рівень церулоплазміну є однією з причин ізольованої нейтропенії, а також панцитопенії. Це нерідко зустрічається в дітей із синдромом короткої кишки, які отримують парентеральне харчування, у пацієнтів із мальабсорбцією. Зміни в кістковому мозку можуть нагадувати мієлодиспластичний синдром. У дітей раннього віку на повному парентеральному харчуванні мідь часто видаляється з внутрішньовенного розчину, що призводить до її дефіциту [21].

Інфекційні причини нейтропенії

Постінфекційна нейтропенія є однією з найчастіших причин набутих ізольованих нейтропеній. Нейтропенія різного ступеня поєднується з багатьма інфекційними збудниками бактеріальної, паразитарної, вірусної етіології

(табл. 4). У більшості випадків, насамперед при вірусних інфекціях, нейтропенія короткотривала, рідко ускладнюється бактеріальною суперінфекцією.

У розвитку інфекційних нейтропеній задіяна низка різних механізмів, включаючи інфікування гемопоетичних стовбурових клітин, інфікування клітин ендотелію, посилення адгезії нейтрофілів до ендотелію, продукування антинейтрофільних антитіл та посилене використання нейтрофілів у місці інфікування, розвиток гіперспленізму. Препарати, які застосовуються для лікування цих інфекцій, також можуть викликати нейтропенію [21,29].

Під час оцінювання пацієнта з інфекцією та нейтропенією виникає основне питання: що первинно — інфекція чи нейтропенія? Також критичним є питання, чи не загрожують пацієнтові з нейтропенією тяжкі інфекції, оскільки це вимагає негайного початку лікування.

Зазвичай бактеріальні інфекції характеризуються розвитком лейкоцитозу з підвищеною кількістю паличкоядерних форм клітин. Однак такі інфекції, як черевний тиф, дизентерія, бруцельоз, туберкульоз, часто асоціюються з нейтропенією. Бактеріальний сепсис також може спричинити нейтропенію. Тяжкі дисеміновані форми туберкульозу у 15% хворих супроводжуються розвитком лейкопенії, нейтропенії. Нейтропенія виникає у 20–30% пацієнтів із бруцельозом, до 50% — у хворих на черевний тиф.

Інфекція, викликана *Leishmania donovani*, спричиняє лихоманку, гепатоспленомегалію і нейтропенію, як прояв панцитопенії. Нейтропенія виникає внаслідок гіперспленізму, продукування антинейтрофільних антитіл. Тяжка нейтропенія при вісцеральному лейшманіозі призводить до розвитку вторинних інфекцій, іноді вимагає призначення лікування колонієстимулюючим фактором. Помірна нейтропенія нерідко виникає у хворих на малярію.

Транзиторна нейтропенія часто супроводжує вірусні інфекції в дітей, проявляється в періоді гострої вірусемії. Нейтропенія при вірусних інфекціях розвивається внаслідок транзиторного порушення регуляції мієлопоєзу або посилення розпаду нейтрофілів, триває 1–2 тиж, не супроводжується ускладненнями. Вірус гепатиту В, вірус Епштейна–Барра та ВІЛ можуть бути асоційовані з тяжкою і затяжною нейтропенією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто розвивається хронічна нейтропенія, характерна для стадії тяжкого імуноде-

фіциту. Понад 40% хворих у стадії СНІДу мають нейтропенію, що виникає на аутоімунній основі або внаслідок токсичної дії препаратів. Інфекційному мононуклеозу також притаманне продукування антинейтрофільних антитіл, яке реалізується в розвитку транзиторної нейтропенії [15].

Скринінг на вірусний гепатит С рекомендується пацієнтам із нейтропенією, оскільки нейтропенія описана у 3–20% пацієнтів за даними досліджень. При вірусному гепатиті В виявляли медикаментозно-індуковану нейтропенію. Цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція небезпечна для ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжкою імуносупресією, у хворих після трансплантації органів або стовбурових клітин кісткового мозку. Нейтропенія можлива при дисемінованій ЦМВ-інфекції в імуноскомпрометованих пацієнтів, а також як ускладнення від лікування ганцикловіром. Лейкопенія і помірна нейтропенія характерні для кору, краснухи, вітряної віспи. Нейтропенія виникає у 30–50% хворих на краснуху, утримується кілька тижнів. Тяжка нейтропенія може бути ускладненням вітряної віспи. Парвовірусна інфекція В19 зрідка асоціюється з первинною аутоімунною нейтропенією.

Імунні нейтропенії

Імунні нейтропенії характеризуються наявністю циркулюючих антинейтрофільних антитіл, що призводить до деструкції нейтрофілів шляхом комплементопосередкованого лізису або фагоцитозу опсонізованих нейтрофілів макрофагами селезінки [14].

Антинейтрофільні антитіла реагують із поверхневими антигенами нейтрофілів людини (*human neutrophil antigen*, HNA). Ці антигени не належать до HLA-антигенів. На сьогодні описано 11 антигенів HNA на п'яти білках мембрани гранулоцитів. HNA-1 (FcγIIIb рецептор),

Таблиця 4

Інфекції, що супроводжуються нейтропенією

Група інфекцій	Інфекції
Вірусні	Інфекційний мононуклеоз, ЦМВ-інфекція, вітряна віспа, епідемічний паротит, вірусні гепатити, кір, краснуха, рожеола, грип, парвовірусна інфекція В19, респіраторно-синцитіальна інфекція, ВІЛ-інфекція
Бактеріальні	Черевний тиф, паратифи, дизентерія, туберкульоз (дисемінований), бруцельоз, туляремія, пситтакоз
Протозойні	Малярія, лейшманіоз
Рикетсіози	Висипний тиф

Таблиця 5

Номенклатура антигенів нейтрофілів

Антигенна система	Антиген	Глікопротеїн
HNA1	HNA1a	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1b	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1c	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1d	Fc RIIIb/CD16b
HNA2	HNA2a	gp58-64 (CD177)
HNA3	HNA3a	Choline transporter-like protein 2
	HNA3b	
HNA4	HNA4	CD11b
HNA5	HNA5a	CD11a

експресується виключно на нейтрофілах, є найбільш імуногенним глікопротеїном на мембрані гранулоцитів і має чотири ізоформи (табл. 5). Аутоантитіла при аутоімунній нейтропенії найчастіше спрямовані проти нейтрофільних рецепторів FcγIIIb (HNA1) і рідше проти HNA4 (адгезивна молекула CD11b/CD18), зазвичай належать до класу IgG, інколи IgM [2,10].

Походження антитіл проти HNA невідомо. Їх синтез може бути пов'язаний з явищем молекулярної мімікрії збудників інфекції, особливо парвовірусу B19 [11]. Зміна ендogenous антигенів також може бути наслідком застосування ліків, аномальної експресії антигену HLA або дисфункції імуносупресивної відповіді [10]. Анамнез хвороби пацієнта має включати з'ясування про попереднє введення медикаментів, симптоми вірусних інфекцій, наприклад, вірус Епштейна—Барра, ЦМВ, парвовірусу B19 та анамнез гематологічних/аутоімунних захворювань [20]. Цікаво, що кількість нейтрофілів не залежить від рівня аутоантитіл.

Гранулоцит-специфічні антитіла, що викликають нейтропенію, спрямовані проти білків клітинної мембрани нейтрофіла і не мають відношення до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA, c-ANCA) у переважній більшості випадків. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла реагують із внутрішньоклітинними білками (протеїназа 3, мієлопероксидаза та ін.), продукуються при васкулітах.

Для виявлення антинейтрофільних антитіл застосовують непрямі тести з визначення в сироватці крові пацієнта HNA-антитіл, які реагують із донорськими нейтрофілами. Найчастіше використовують реакцію імунофлуоресценції гранулоцитів (*granulocyte immunofluorescence test*, GIFT), але, через низьку чутливість, деякі лабораторії також використовують тест аглютинації гранулоцитів (*granulocyte agglutination test*, GAT). Комбінація GAT і GIFT

вважається найкращим методом виявлення антигранулоцитарних антитіл. Нейтрофільні антитіла часто наявні при низькому титрі і/або зв'язуються з нейтрофільноспецифічними антигенами з низькою авідністю і можуть бути не виявлені, коли розглядаються лише один раз. Особливість нейтрофіл-специфічних антитіл може бути підтверджена антиген-специфічним аналізом, таким як m-антигенспецифічна іммобілізація (MAIGA) [12].

Імунні нейтропенії розподіляють на первинні і вторинні. Первинні імунні нейтропенії діагностують переважно в дітей перших двох років життя. До них належать алоїмунна неонатальна нейтропенія та аутоїмунна дитяча нейтропенія. Вторинні імунні нейтропенії асоціюється з іншими аутоїмунними захворюваннями.

Алоїмунна нейтропенія в новонароджених зумовлена дією материнських антинейтрофільних антитіл, за механізмом подібна до гемолітичної хвороби новонароджених. Пренатальна сенсibilізація спричиняє продукцію материнських IgG-антитіл до антигенів нейтрофілів плода, успадкованих від батька. Трансплацентарна передача антитіл призводить до деструкції нейтрофілів новонародженого. Нейтропенія нерідко відзначається тяжким перебігом із розвитком бактеріальних інфекцій у перші 2 тижні життя. Материнські антитіла поступово зникають, кількість нейтрофілів у дитини відновлюється через 2–3 міс. Діагноз підтверджує позитивна реакція між сироваткою крові матері і батьківськими нейтрофілами. Можливий розвиток неонатальної алоїмунної нейтропенії вторинної щодо аутоїмунної нейтропенії матері [29].

Аутоїмунна нейтропенія (АІН) становить до 65% усіх первинних нейтропеній у дітей, характеризується доброякісним перебігом [20]. Поширеність АІН у дітей становить 1: 100 000, що робить його однією з найпоширеніших причин нейтропенії в дитячій популяції [2]. Однак сучасні дослідження з Італії (Farruggia et al., 2015) дають змогу припустити, що частота АІН недооцінена і становить близько 1:6300 у дітей [11]. Оскільки АІН має доброякісний перебіг, є докази щодо недостатніх повідомлень про це захворювання, що також підкреслюють часті випадкові результати (8–27% усіх випадків). Як свідчать дані спостережень, діагностика АІН нерідко відбувається під час проведення загального аналізу крові, запланованого з інших причин (хірургічного втручання, перед щепленням) і становить щонайменше

30% загальної кількості. Несподівана знахідка нейтропенії в дитини віком до 3–4 років вказує на діагноз раннього дитячого віку.

Діагноз найчастіше встановлюють у віці 5–15 міс. За результатами одного з опублікованих спостережень за 240 пацієнтами з АІН, у 80% дітей спостерігали легкі клінічні прояви (піодермія, отит, респіраторні інфекції). У 8% дітей АІН виявили випадково, і лише в 12% випадків захворювання характеризувалося тяжкими інфекціями, такими як пневмонія, сепсис, менінгіт [5]. АІН може проявлятися бактеріальними інфекціями м'яких тканин, у 23% дітей описані абсцеси (флегмони) статевої губи [2]. У більшості пацієнтів нейтропенія триває до 24 міс, після чого кількість нейтрофілів відновлюється до нормального рівня. Абсолютна кількість нейтрофілів у дітей з АІН може коливатися в межах 500–200 кл/мкл, нерідко асоціюється з моноцитозом, еозинофілією, анемією, тромбоцитозом.

Немає чіткої різниці в частоті захворюваності між дівчатками і хлопчиками. Більшість пацієнтів одужують у віці 4–5 років, понад 90% — до 2 років. Серйозні інфекції трапляються лише у 12–20% уражених дітей. Можлива легка асоційована лейкопенія, і близько чверті дітей мають моноцитоз.

Основний діагностичний критерій АІН — це виявлення антинейтрофільних антитіл. Титр антитіл може бути низьким, нерідко потребує проведення повторних досліджень [22]. Антинейтрофільні антитіла визначаються в переважній більшості пацієнтів з АІН при використанні кількох діагностичних методів. У разі застосування одного методу визначення антитіл менш імовірно. Можливості рутинного визначення антитіл до поверхневих антигенів нейтрофілів HNA в Україні на сьогодні відсутні.

Збільшення кількості циркулюючих нейтрофілів у застосуванні G-CSF відбувається завдяки стимуляції вивільнення нейтрофілів із кісткового мозку, індукції проліферації мієлоїдних клітин, розширення запасу кісткового мозку та зменшення апоптозу нейтрофілів. Основна мета лікування G-CSF — досягнення контролю над інфекціями, що загалом відображається в зростанні АКН до 1000–5000 кл/мкл, як при довготривалому застосуванні препарату, так і в режимі за потреби.

Гранулоцит-колоніестимулюючий фактор призначається при АІН у початковій дозі 1–2 мкг/кг/добу, а режим введення 2–3 рази на тиждень може бути достатнім для досягнення

захисного рівня нейтрофілів (1000–5000 кл/мкл). Якщо необхідний рівень нейтрофілів досягнуто протягом 5–7 діб, підтримують початкову дозу. Якщо АКН <1000 кл/мкл, рекомендують збільшення дози через 7 діб на 1–2 мкг/кг/добу кожні 5–7 діб [9,13].

У разі рецидивного афтозного стоматиту, гінгівіту рекомендують застосовувати місцеві антисептики. Вакцинацію дітей з АІН проводять згідно з Календарем профілактичних щеплень, за винятком живих бактеріальних вакцин. Важливим є захист таких дітей проти капсульних бактерій, рекомендована додаткова вакцинація проти пневмококу і менінгококу [25,28].

Хронічна ідіопатична нейтропенія

Термін «хронічна ідіопатична нейтропенія», також відома як «доброякісна хронічна нейтропенія», застосовують у пацієнтів із хронічною нейтропенією без очевидної причини. На противагу аутоімунній дитячій нейтропенії, яка виникає в ранньому дитячому віці, хронічна ідіопатична нейтропенія виникає в підлітковому віці або в дорослих. Хронічна ідіопатична нейтропенія в дорослих зазвичай доброякісна і неускладнена та характеризується відсутністю антинейтрофільних антитіл. Часто нейтропенію супроводжують помірна анемія і/або тромбоцитопенія. Клітинність кісткового мозку зазвичай нормальна, однак може бути помірна гіпоплазія мієлоїдного ростка зі зрушенням уліво [19,23].

Хронічна ідіопатична нейтропенія характеризується тяжчим клінічним перебігом, більшою частотою в жінок, відсутністю тенденції до спонтанного одужання, можливою асоціацією з аутоімунними захворюваннями [24].

Аутоімунна нейтропенія, асоційована з іншими захворюваннями

Вторинна АІН поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями. Основними відмінностями між первинною і вторинною АІН вважають вік появи (вторинна — значно пізніше) та спонтанне відновлення (практично відсутнє при вторинній АІН).

З нейтропенією в дитячому віці найчастіше асоціюють синдром Еванса та аутоімунну тромбоцитопенію. Набута нейтропенія, зазвичай легкого ступеня і часто інтермітуюча, може супроводжувати інші хронічні запальні та аутоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шогрена та саркоїдоз. Синдром Фелті при ревматоїдному артриті характеризується

тяжкою нейтропенією та спленоомегалією. Слід зазначити, що нейтропенія іноді з'являється за роки до інших проявів аутоімунного захворювання [17,24].

Нейтропенія, асоційована з первинними імунodefіцитами

Нейтропенія може виникати в поєднанні з низкою вроджених імунodefіцитів. До них належать гіпогаммаглобулінемії, дефекти Т-клітинної ланки імунітету та клітинна дисфункція природних кілерів (NK-клітин). У багатьох із цих пацієнтів спостерігається нейтропенія в сімейному анамнезі [4].

Такі хворі зазвичай маніфестують у дитинстві частими бактеріальними інфекціями, гепатоспленоомегалією та затримкою фізичного розвитку. Також можуть спостерігатися хронічна діарея, дерматит і рецидивні вірусні інфекції. Деякі з дітей помирають протягом перших років життя.

Важливо відрізнити цих пацієнтів від осіб зі значно поширенішими синдромами хронічної ідіопатичної або хронічної доброякісної нейтропенії немовлят і дітей. На відміну від цих розладів, у дітей з імунними дефектами, асоційованими з нейтропенією, є прояви повторних або незвичних інфекцій. Таким чином, діти з нейтропенією, які відстають у розвитку, хворіють на пневмонію або сепсис, повинні пройти імунологічне обстеження. Крім того, живі вірусні вакцини слід відтермінувати, препарати крові мають бути опромінені перед введенням до моменту виключення можливого дефекту Т-клітин [25,28].

Лікування цих порушень залежить від сукупності наявних імунологічних відхилень. Деякі пацієнти потребують трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Медикаментозно-індукована нейтропенія

Медикаментозно-індукована нейтропенія виникає як несприятлива ідіосинкратична реакція і є другою за частотою причиною нейтропенії. Справжня частота індукованої лікарськими засобами нейтропенії не відома, частота агранулоцитозу коливається приблизно від 1 до 10 випадків на 1 млн населення на рік. Механізми медикаментозно-індукованої нейтропенії різноманітні: імунітопосередкована нейтропенія, дозозалежне пригнічення мієлопопуляції та пряма токсична дія на мієлоїдні попередники. Ідіосинкратичні реакції непередбачувані і виникають із найрізноманітнішими лікарськими засобами, включаючи препарати альтернативної медицини або екстракти [4].

Медикаментозно-індукована транзиторна нейтропенія (за винятком хіміотерапії раку) може бути різного ступеня, від легкої нейтропенії з АКН <500 кл/мкл до небезпечного для життя агранулоцитозу (АКН <200 кл/мкл), з високим рівнем захворюваності і смертності, здебільшого характерні для осіб похилого віку, із супутніми захворюваннями.

Імунітопосередкована нейтропенія, як вважається, спричинена лікарськими засобами, що діють як гаптени і стимулюють утворення антитіл, зазвичай зберігається протягом 1 тиж після припинення застосування препарату. Це може бути результатом застосування амінопіріну, клозапіну, пропілтіоурацилу та інших анти tireoїдних препаратів, пеніциліну чи інших антибіотиків (табл. 6).

Слід зазначити, що серед дітей та молодих людей зареєстровано лише близько 10% випадків медикаментозно-індукованої нейтропенії, а переважна більшість — у пацієнтів від 60 років [6,29]. Тривалість впливу лікарських препаратів до початку агранулоцитозу є різною (2–60 діб), для 70% пацієнтів — понад 1 місяць. Час між появою агранулоцитозу та нормалізацією АКН становить від 4 до 24 діб. На відміну від АІН, у 2/3 випадків виявляють гіпоплазію кісткового мозку. У дитячому віці найчастіше нейтропенія виникає на тлі застосування протиепілептичних засобів: карбамазепіну і вальпроату. Нейтропенію спричиняють також протизапальні засоби (амінопірин і сульфасалазин), антимікробні (триметоприм/сульфаметоксазол), анти tireoїдні препарати, антипсихотичні засоби (клозапін) та інші, які застосовуються в гематологічній практиці, включаючи деферипрон і ритуксимаб. Розвиток нейтропенії тяжкого ступеня описаний

Таблиця 6

Препарати, що спричиняють нейтропенію

Групи лікарських засобів	Лікарський засіб
Протиепілептичні	карбамазепін, вальпроат
Антимікробні	сульфонаміди, пеніцилін, ванкомицин, цефалоспорины, хлорамфенікол, амфотерицин В
Противірусні	ганцикловір, озелтамівір
Антипсихотичні	клозапін, фенотіазин
Протизапальні	сульфасалазин, нестероїдні протизапальні засоби, пеніциламін, дипірон
Анти tireoїдні	метимазол, пропілтіоурацил
Імуносупресивні	ритуксимаб
Інші	амінопірин, левамизол

у 3–27% пацієнтів у віддалений період після призначення ритуксимабу — через 3–4 тиж, асоційований з тяжкими бактеріальними інфекціями, реактивацією туберкульозу, ЦМВ, оперізувального лишая [21].

Метаболічні захворювання

Хвороба накопичення глікогену типу Іb — це рідкісне порушення обміну речовин, що характеризується гепатомегалією, гіпоглікемією і лактат-ацидозом. Нейтропенія, дисфункція нейтрофілів, рецидивні інфекції та ентероколіти є додатковими важливими ознаками. Хвороба накопичення глікогену Іb викликається мутаціями в *G6PT1*, гені транспортера глюкозо-6-фосфату, трансмембранного білка ендоплазматичного ретикулама нейтрофілів та інших клітин. Мутації транспортера глюкози-6-фосфату погіршують виживання нейтрофілів, а також пригнічують «кисневий вибух», необхідний для знищення фагоцитованих збудників. Пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією успішно лікують препаратами колонієстимулюючого фактора [6].

Органічні ацидури (ацидемії) — це група спадкових захворювань, обумовлених порушенням обміну органічних кислот та їх накопиченням у біологічних рідинах. Органічні ацидури можуть проявлятися відразу після народження в неонатальному періоді або залишатися субклінічними до старшого дитячого віку. Ізовалеріанова, пропіонова та метилмалонова ацидемії найчастіше асоціюються з розвитком нейтропе-

нії або панцитопенії. Хронічна прогресуюча форма ацидемії маніфестує зазвичай у ранньому дитячому віці. Провідними ознаками є прогресуюча затримка психомоторного розвитку, порушення харчування, часте блювання, розвиток метаболічного кризу з подальшим наростанням неврологічної симптоматики. Клінічні прояви нейтропенії маніфестують хронічною кандидозною інфекцією [21].

Висновки

Нейтропенія є частою лабораторною знахідкою в дітей. Етіологія варіює від доброякісної транзиторної поствірусної нейтропенії до тяжких вроджених форм захворювання. Визначення етіології нейтропенії може бути складним питанням, але з'ясування причини є важливим для визначення тактики лікування й прогнозу. Діти з нейтропенією можуть бути виявлені при обстеженні з приводу лихоманки або захворювання, або можуть виявитися випадково, коли з інших причин проводиться загальний аналіз крові. Нейтропенія може бути ізольованою знахідкою або асоційована з іншими цитопеніями. Важливо диференціювати транзиторні форми від тяжкої вродженої нейтропенії та нейтропеній при інших системних захворюваннях. Слід звернути увагу на пацієнтів із тяжкими та рецидивними бактеріальними інфекціями.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Audrain M, Martin J, Fromont P et al. (2011). Autoimmune neutropenia in children: Analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol.* 22: 494–496.
2. Autrel—Moignet A, Lamy T. (2014). Autoimmune neutropenia. *Presse Med.* 43: e105–118.
3. Borregaard N. (2010). Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity.* 33: 657–670.
4. Boxer LA. (2012). How to approach neutropenia *Hematology.* 174–182.
5. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. (1998). Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood.* 91: 181–186.
6. Celkan T, Koc BS. (2015). Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 50: 136–144.
7. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostiuhenko LV. (2013). *Dytiacha imunologhiya: pidruchnyk.* Za red. prof. L.I. Chernyshovoi, A.P. Volokhy. K.: VSV «Medytsyna»: 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). *Дитяча імунологія: підручник.* За ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. К.: ВСВ «Медицина»: 720].
8. Dale DC, Bolyard AA. (2017). An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 24: 46–53.
9. Dale DC. (2016). How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 23: 1–4.
10. Farruggia P, Dufour C. (2015). Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 6 (1): 15–24.
11. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G et al. (2015). Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol.* 90: E221–E222.
12. Farruggia P. (2016). Immune neutropenias of infancy and childhood. *World J Pediatr.* 12: 142.
13. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S et al. (2011). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* 57: 10–17.
14. Karakilic—Ozturan E, Karaman S, Soguksu P et al. (2020). The Role of Anti-neutrophil antibodies in the etiologic classification of childhood neutropenia: a cross-sectional study in a tertiary center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 42: 107.

15. Kyono W, Coates TD. (2002). A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin North Am.* 49: 929.
16. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B et al. (2017). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 35: 2082–2094.
17. Liles WC, Starkebaum G, Dale DC. (2004). Neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Blood.* 104: 2.
18. MOZ Ukrainy. (2020). Діагностика нейтропенії у дітей. *Клінічна настанова, заснована на доказах. Современная педиатрия.* 1 (105): 89–103. [МОЗ України. (2020). Діагностика нейтропенії у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. Современная педиатрия. 1 (105): 89–103].
19. Newburger PE, Dale DC. (2013, Jul). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 50: 198–206.
20. Newburger PE. (2016). Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016: 38–42.
21. Segel GB, Halterman JS. (2008). Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in Review.* 29 (1): 12–24.
22. Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. (2010). Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr Med Assoc J.* 12: 91.
23. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. (2015). Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood.* 126: 1643.
24. Starkebaum G. (2002). Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol.* 39: 121.
25. Szymon Janczar¹, Beata Zalewska-Szewczyk, Katarzyna Babol-Pokora. (2020). Vaccination in children with chronic severe neutropenia — review of recommendations and a practical approach. *Cent Eur J Immunol.* 45 (2): 202–205.
26. Teachey DT, Lambert MP. (2013). Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias in Childhood. *Pediatr Clin N Am.* 60: 1489–1511.
27. Thomas AE, Simpson LA. (2017). A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Pediatr Child Health.* 27: 511–516.
28. Volokha AP, Bondarenko AV, Boiarchuk OR. (2020). Vaktsynatsiia ditei z pervynnymy imunodefitsytamy. *Metodychni rekomendatsii:* 25. [Волоха АП, Бондаренко АВ, Боярчук ОР. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунodefіцитами. Методичні рекомендації: 25].
29. Walkovich K, Boxer LA. (2013). How to approach neutropenia in childhood. *Pediatrics in Review.* 34 (4): 173–184.

Відомості про авторів:

Волоха Алла Петрівна — завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>
Стаття надійшла до редакції 25.05.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology

Pediatric meetings consistently been at the unmistakable quality to help and support the logical and techno analysts. After a fruitful occasion during 2021 we are special to report **Pediatric Cardiology 2022 named 19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology** which is booked on May 18–9, 2022 **online course/virtual occasion**.

Online occasion plans to help all researchers and researchers from everywhere the world in conveying their thoughts by a protected and effective occasion. The objective of online occasion is to make global online occasions as protected as conceivable from general wellbeing dangers of the Covid-19 with specialized help to have for occasions. Gathering Series consistently been at the bleeding edge to help and support the logical and techno analysts and will be in future as well. We invite the support of Directors, Presidents, CEOs, delegates and modern chiefs from Pediatric Pharmaceutical and Healthcare areas making it a stage for worldwide systems administration advancing business connections, trading thoughts, energizes the impending explores and scientists

An online course is a drawing in online occasion where a speaker or little gathering of speakers, conveys a show to an enormous crowd where in the crowd who join in live can type questions/leave criticism utilizing the accessible intelligent apparatuses. It considers live association among moderator and the online participants. Participants can collaborate by means of talk and informing and utilize their receivers to talk during the Q&A segment. Once enrolled for the online class you get an email (typically 2 days before the occasion) with a web address, from PC or PC click on the web address of the online course.

More information: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>