

Попова Н.Г., Кочерова В.В.

НЕЙТРОПЕНИИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»****Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Резюме. Иммунодефициты в неонатальном периоде регистрируются часто. Нейтро- и лимфопении вторичного генеза выявляются при различных инфекционных заболеваниях анте-, интра- и постнатального периода инфицирования. Первичные иммунодефициты возникают вследствие генетической поломки иммунной системы и входят в синдромокомплексы наследственных и хромосомных заболеваний. Клиника иммунодефицитных состояний не имеет специфической картины и реализуется как вялотекущее инфекционное заболевание, часто приводя к сепсису. Новорожденные дети, особенно недоношенные, имеют функционально незрелую иммунную систему, при контакте с патогенами не формируют адекватный иммунный ответ, с быстрой генерализацией инфекционных заболеваний. Инфекционный процесс на фоне врожденного иммунодефицита может привести к летальному исходу. Клинический пример развития генерализованного инфекционного процесса с вторичным иммунодефицитом наглядно показывает сложность курации пациентов с летальным исходом.

Ключевые слова: иммунодефицит, нейтропения, новорожденные дети, сепсис

Popova N.G., Kocherova V.V.

NEUTROPENIA IN THE NEONATAL PERIOD: QUESTIONS REMAIN.**CLINICAL CASE****Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000**

Abstract. Immunodeficiency in the neonatal period is often recorded. Neutro- and lymphopenia of secondary genesis are detected in various infectious diseases of the ante-, intra- and postnatal period of infection. Primary immunodeficiency occurs due to genetic breakdown of the immune system and is included in the syndrome complexes of hereditary and chromosomal diseases. The clinic of immunodeficiency conditions does not have a specific picture, and is realized as a sluggish infectious disease, often leading to sepsis. Newborn children, especially premature infants, have a functionally immature immune system, do not form an adequate immune response when exposed to pathogens, which leads to rapid generalization of infectious diseases. An infectious process against the background of congenital immunodeficiency can lead to death. A clinical example of the development of a generalized infectious process with secondary immunodeficiency clearly shows the difficulty of curating patients with a fatal outcome.

Keywords: immunodeficiency, neutropenia, newborn children, sepsis

Нейтропении относятся к частым гематологическим синдромам в неонатологии, встречаются у 6–8% новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), преимущественно у недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1]. Нейтропения, особенно, тяжелая, хроническая у новорожденных, даже доношенных, повышает риск развития септических состояний, является предиктором развития лейкоза и может приводить к смертельным исходам [2].

Нейтропения – это синдром или первичное заболевание нейтрофильных лейкоцитов или предшественников нейтрофилов, сопровождается снижением абсолютного количества нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1 000 клеток в 1 мкл). Нейтропении могут протекать на фоне нормального содержания лейкоцитов (изолированная нейтропения), либо на фоне лейкопении. У недоношенных младенцев первых 2 недель жизни нейтропения диагностируется при снижении показателей нейтрофилов менее

1,5 тыс клеток в 1 мкл [3].

Нейтрофилы проходят дифференцировку и созревание в костном мозге. Процесс размножения и трансформации клеток «белой» крови происходит из морфологически неидентифицируемых клеток колониобразующей единицы грануломоноцитопоза и колониобразующей единицы гранулоцитопоза. Из клеток предшественников формируется пул гранулоцитов, состоящий из миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов. Морфологически распознаваемыми предшественниками гранулоцитов служат миелобласты, их число в миелограмме в норме менее 5%. В цитологическом исследовании клеток крови определяется пролиферирующий пул гранулоцитов (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) и созревающий пул (метамиелоциты палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) [4].

На заключительную стадию созревания гранулоцитов влияют колониестимулирующие факторы – это гранулоцитарно-макрофагальный фактор и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [5].

В раннем возрасте выделяют первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) нейтропении, которые развиваются тремя путями: в результате снижения продукции костным мозгом; путем разрушения в периферическом кровотоке; снижения циркуляции за счет роста пристеночного пула. У младенцев различают нейтропении вследствие снижения количества клеток и функциональных нарушений [6, 7]. В исследованиях Hsieh M. M. (2007) выявлено доброкачественное снижение лейкоцитов нейтрофилов и лимфоцитов в крови у представителей различных этнических групп и рас [8]. У детей европейской и азиатской популяции количество циркулирующих гранулоцитов варьирует от 1,5 до 7,0 тыс, а в африканской может быть снижено до 0,4–0,6 тыс. В исследовании, проведенном с участием взрослых добровольцев афроамериканского происхождения, снижение нейтрофилов, как физиологическое состояние, определялось примерно в 4,5% случаев и ассоциировалось с Даффи отрицательным фенотипом группы крови [9].

Разрушение гранулоцитов после поступления в кровоток возникает при бактериальной инфекции. В периферической крови нейтрофильные лейкоциты находятся от нескольких минут до 6 часов и далее уходят в ткани, где и выполняют свою основную функцию: защиту организма от бактериальных и грибковых инфекций путем фагоцитоза. После завершения фагоцитоза нейтрофилы погибают и метаболизируются [10].

Функциональная незрелость гранулоцитов новорожденных характеризуется недостаточной бактерицидностью. Нейтрофилы содержат большее количество рецепторов для IgG, в сравнении с гранулоцитами взрослых. Функциональная недостаточность нейтрофилов новорожденных детей компенсируется увеличением количества клеток в крови [11].

Факторы внешней среды, особенности питания, течения заболевания влияют на содержание нейтрофилов в кровотоке. Дефицит микроэлементов, например меди, вследствие длительного парентерального питания, проявляется анемией и нейтропенией, миелодиспластическим синдромом с внутриклеточными изменениями, появлением сидеробластов, цитоплазматической вакуолизацией эритроидных и миелоидных предшественников, отложением железа в плазматических клетках. Наиболее подвержены медь – дефицитной нейтропении дети с некротизирующим энтероколитом, операциями на желудочно-кишечном тракте, которые снижают всасывание микроэлементов, с развитием поздней нейтропении [12].

Показатели нейтропении у новорожденных зависят от постнатального возраста и веса ребенка при рождении. Для детей, рожденных менее 1 500 граммов, в первые 6 часов жизни уровень нейтрофилов составляет 500 клеток в мкл, повышаясь до 1 800 клеток в мкл к концу 1 суток жизни. У новорожденных, с весом более 1 500 граммов нейтропенией является количество гранулоцитов менее 2 000 клеток в мкл при рождении, с их повышением до 6 000 клеток в мкл к концу первых суток [13]. Степень тяжести нейтропении оценивается по абсолютному количеству гранулоцитов, при показателях 1,0 тыс клеток в мкл диагностируется легкая форма, которая может быть проявлением транзиторного снижения и не коррелировать с частотой и тяжестью инфекционных заболеваний. При показателях нейтрофилов 0,5–1,0 тыс. клеток в мкл трактуется как умеренная нейтропения, сопряжена с реализацией инфекций у детей. В случае выявления нейтрофилов в абсолютном количестве 200–500 клеток в мкл расценивается тяжелым дефицитом и ассоциируется с высоким риском инфекций у большинства пациентов.

Агранулоцитоз выставляется в случае количества нейтрофилов менее 200 клеток в мкл, связан с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе оппортунистической флоры [14]. Длительность течения нейтропении может составлять до 3 месяцев (острые) и более 3 месяцев (хронические). По генезу – врожденные, в том числе наследственной природы, вторичные (приобретенные) и идиопатические. Врожденные нейтропении диагностируются у новорожденных от матерей с длительной артериальной гипертензией, резус конфликтной беременностью, вирусной инфекцией (цитомегаловирусной, Эпштейн-Барр вирусной, парвовирусной, краснушной). У плода донора при монохориальной двойне так же развивается нейтропения в антенатальном периоде и диагностируется при рождении. Заболевания самого ребенка с низким уровнем гранулоцитов сопровождаются нарушением обмена веществ (белков, углеводов, микроэлементов), нарушением костно-мозгового кроветворения. Идиопатическая нейтропения недоношенных детей диагностируется на фоне ранней анемии и имеет обратимое течение. Лекарственные препараты, подавляющие миелоидный росток, разнообразны, к ним относятся: антибактериальные препараты (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы, гликопептиды); противовирусные (ганцикловир, ацикловир); противосудорожные препараты (карбамазепин, диазепин); сердечно-сосудистые средства (каптоприл). При отмене лекарственного препарата, приводившего к нейтропении, количество клеток восстанавливается до физиологического уровня [15–19].

Расширение неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в России начало проводится с января 2023 года, позволяя своевременно выявлять маркеры Т и В-клеточных дефектов, другие первичные иммунодефициты, протекающие с лимфопенией (дефекты комплемента, фагоцитоза и др.). Скрининг является высокочувствительным, специфичным и экономически эффективным методом массового обследования новорожденных. Ранняя диагностика заболевания позволяет предупредить клиническую реализацию болезни или уменьшить ее проявления, своевременно назначить заместительную терапию, избежать развития медицинских осложнений и направить семьи с детьми, имеющими изменения, на генетическое консультирование.

Представляем клинический случай, который демонстрирует сложность диагностики нейтропений у новорожденных детей.

Мальчик 3. от 1-й беременности. Маме 19 лет, учащаяся медицинского колледжа, папе 20 лет. Родители соматически здоровы, брак зарегистрирован.

На учет в женской консультации мама встала с 7-8 недель беременности, наблюдалась регулярно. На 14-й неделе беременности у женщины выявлен урогенитальный уреаплазмоз, проводилось лечение Josamycin. Во втором триместре женщина перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры до 38 °С, терапию получала амбулаторно. На сроке беременности 37 недель у матери диагностирован бактериальный вагиноз, при обследовании полимеразной цепной реакцией (ПЦР) исключена инфекция, вызванная *Streptococcus Agalactiae*, назначена санация вагинальными свечами Clindamycin.

Роды произошли на сроке 38 недель 2 дня. Диагностирован патологический прелиминарный период. С целью родовозбуждения проводилась амниотомия.

Околоплодные воды светлые, безводный промежуток составил 12 часов 40 минут. Плацентарно-плодовый коэффициент составил 0,18 (при норме 0,16–0,2).

Мальчик родился 27.09.23 02:40, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов. Масса при рождении – 2993 гр. Рост – 49 см. Окружность головы – 33 см. Окружность груди – 32 см. К груди приложен в родильном зале, сосал активно. Ребенок через 2 часа с момента рождения переведен в отделение совместного пребывания с матерью. В первые сутки состояние ребенка расценивалось удовлетворительным. Период ранней адаптации протекал физиологично.

Отрицательная динамика состояния ребенка возникла в возрасте 1 сутки 18 часов, появилось беспокойство ребенка, повышение температуры до 38 °С, однако снижалась физическими методами охлаждения. Жалобы мамы на отказ ребенка от еды, выраженное беспокойство появились 28.09 в 23:30. При дыхании воздухом сатурация у ребенка составила 87%, частота дыхания повысилась до 56–60 в минуту, при аускультации дыхание было ослабленное, температура субфебрильная, 37,2 °С.

После осмотра ребенка реаниматологом состояние расценено тяжелым за счет дыхательной недостаточности (оценка по шкале Даунс 2 балла) и симптомов интоксикации, лихорадки. 29.09 в 01 ч 00 мальчик переведен в ОРИТН в условиях транспортного кувеза с дотацией увлажненной кислородо-воздушной смеси через воронку.

По экстренным показаниям выполнено гистологическое исследование последа, где выявлены выраженные инфекционно-воспалительные изменения (острый экссудативный плацентит, интерстициально-сосудистый фуникулит с флебитом, артериитом, очаговый базальный децидуит, интервиллизит (высокая степень инфицирования по смешанному пути)).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечено значительное снижение воздушности легочной ткани, множественные инфильтративные очаги, что расценивалось критерием врожденной пневмонии.

Учитывая анамнез матери, клинику, данные гистологии плаценты назначена комбинированная антибактериальная терапия (Ampicillini Sulbactami, Amikacin). С целью дезинтоксикации проводилась инфузия Meglumine sodium succinate 10 мл/кг/сут.

Через 2 часа, в связи с сохраняющимися дыхательными нарушениями, ребенок был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Через 4 часа после поступления, учитывая сохраняющиеся симптомы дыхательных нарушений, эпизоды гипоксемии, ослабление дыхательных шумов, ребенок переведен на ИВЛ с коррекцией параметров под контролем сатурации. При санации трахеи получена слизисто-гнойная мокрота, которая была направлена на бактериологическое исследования с оценкой чувствительности к антибиотикам. В виду стойкого снижения сатурации для дифференциальной диагностики с легочной гипертензией поэтапно повышалась концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Эффекта не получено, сохранялись низкие показатели сатурации и гипоксемия по лабораторным анализам кислотно-основного состояния. Гемодинамические показатели (давление, сердцебиение, скорость наполнения капилляров) в пределах нормы, мочился удовлетворительно. Стул отходил самостоятельно.

В динамике отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений в виде стойкой гипоксемии, несмотря на вентиляцию с "жесткими параметрами" ИВЛ.

Проведена эхокардиография, исключен дуктус-зависимый порок, сократительная способность миокарда не страдала.

По данным биохимического анализа крови, резко повышены белки воспаления (СРБ – 145 мг/л, РСТ – 8 нг/мл), в гемограмме выявлена выраженная абсолютная лейкопения ($0,91 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,1 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($0,51 \times 10^9/\text{л}$), моноцитопения ($0,28 \times 10^9/\text{л}$).

Диагностировано повышенное содержание ядросодержащих эритроцитов или нормобластов NRBC% (Nucleated red blood cells%) до 24,93%. В норме NRBC% у новорожденных детей 0-2%. Данные изменения расценивались проявлением инфекционного процесса и являлись маркером неблагоприятного клинического исхода.

По данным УЗИ тимуса, диагностирована выраженная гипоплазия тимуса с низким тимическим индексом 0,06 (норма 0,19–0,33).

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки прогрессировала гипопневматизация легких с нарастанием гипоксемии в крови, в связи с чем респираторная терапия продолжена в режиме высокочастотной искусственной вентиляции легких. Состояние ребенка усугублялось присоединением гемодинамических расстройств с нарушением микроциркуляции, ослаблением периферической пульсации. Проведена противошоковая терапия, восполнение объема циркулирующей крови (Sodium chloride 0,9%) и комбинированная инотропная терапия (Dopamine, Dobutamin, Epinephrine) с повышением доз в динамике.

Учитывая угнетение лейкоцитарного пула крови, гипоплазию тимуса проведена консультация с аллергологом-иммунологом «Института иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук. Выставлен предварительный диагноз: первичный иммунодефицит. Выполнена телемедицинская консультация с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, по

результатам которой рекомендовано лечение сепсиса, антибактериальная, посиндромная терапия, назначение внутривенного иммуноглобулина (Human normal immunoglobulin (IgM, A, G) «Pentaglobin»), при сохраняющейся нейтропении менее 500 клеток назначение стимулятора лейкопоза Filgrastim (Leucostim).

В биохимической лаборатории ФГБОУ ВО ЧГМА проведена оценка клеточного иммунитета в крови пациента, в котором выявлено резкое угнетение гранулоцитарного ростка в таблице 1 приведены показатели иммунограммы.

Таблица 1

Показатели иммунограммы пациента, на третьи сутки жизни

Параметры	%		Абс.число кл./мкл	
	Результат	Референс*	Результат	Референс*
Лимфоциты	52,37	40,00-79,30	489	3320-7006
Т-лимфоциты (CD3+CD19+)	67,77	51,80-74,20	331	2284-4776
Т-хелперы (CD3+ CD4+)	49,5	34,90-53,10	242	1523-3472
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	18,87	12,80-27,10	92	524-1583
«Двойные позитивные»	1,31	0,14-3,00	4	Dec-90
«Двойные негативные»	0,49	3,10-6,70	2	25-170
Активированные Т-лимфоциты (ранняя активация)	30,46	2,40-6,00	149	6-149
Активированные Т-лимфоциты (поздняя активация)	0,75	0,90-5,90	4	7-165
В-лимфоциты (CD3+CD19+)	9,02	17,00-37,20	44	776-2238
В1 лимфоциты (CD3+CD19+CD5+) относительно лимфоцитов	1,16	0,50-2,10	6	22-115
В-клетки памяти (CD3+CD19+CD27+) относительно лимфоцитов	0,49	0,80-6,80	2	60-150
Естественные киллеры	22,6	4,00-15,10	110	230-801
Т-NK-лимфоциты	0,01	0,20-6,00	0,00	7-160
Эозинофилы	4,68	1,00-5,00	40	0-450
Моноциты	4,46	3,00-11,00	44	90-800
Активированные моноциты	27,05	Не менее 42%		

*Референс для детей указан из исследований Lymphocytes subsets reference values in childhood. F.Tosato, G. Bucciol, G. Pantano, M. C. Putti, M. C. Sanzari, G. Basso, M. Plebani. Cytometry Part A 87A;8185,2015. DOI: 10.1002/cyto.a.22520

Учитывая крайне тяжелое состояние пациента, данные дополнительных методов исследования, был проведен консилиум и установлен диагноз:

Основной: Бактериальный сепсис у новорожденного.

Осложнения: Дыхательная недостаточность у новорожденного. Сердечно-сосудистая недостаточность. Инфекционно-токсический шок.

Основное фоновое состояние: Иммунодефицитное состояние. Панцитопения. Врожденный порок развития тимуса (гипоплазия).

Несмотря на проведение интенсивной терапии, продолжали прогрессировать полиорганные нарушения. 29.09.2023 21.00 произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия безуспешны, констатирована смерть ребенка.

01.10.23 получены результаты расширенного неонатального скрининга, проведенного в лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, генетические мутации, вызывающие первичные иммунодефициты, не выявлены.

Результаты аутопсии и патоморфологического исследования.

Основное заболевание: Врожденный клебсиеллезный сепсис, септицемия: двусторонняя серозно-фибринозная пневмония; интерстициальный гепатит; очаговый интерстициальный миокардит; диффузно-очаговый серозный менингит (посмертное бактериологическое исследование легкого, пупочной вены № 75-00/21783-02-23 от 06.10.23 г. выделен обильный рост *Klebsiella pneumoniae*). Миелоидная гиперплазия селезенки. Множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени.

Осложнения основного заболевания: Острая дилатация полостей сердца с наличием в полостях и крупных магистральных сосудах темной жидкой крови. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза: интерстициально-внутриальвеолярный отек легких, десквамативно-макрофагальный альвеолит, гиалиновая пневмопатия, внутриальвеолярные, интерстициальные кровоизлияния. ДВС-синдром: множественные сгустки, сгустки, эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Геморрагический синдром: множественные точечные и очаговые кровоизлияния в капсулу печени, тимуса, почек, висцеральную плевру. Серозно-фибринозный плеврит. Отек-набухание головного мозга с очагами перивентрикулярной лейкомаляции. Вторичное иммунодефицитное состояние: акцидентальная трансформация вилочковой железы II фаза. Тяжелая белковая дистрофия паренхиматозных органов.

Продленная ИВЛ (с 28.09.23): эрозивный трахеит.

Сопутствующее заболевание: Инфицирование *Ureaplasma spp.* (прижизненное исследование мазка из ротоглотки от 02.10.23 – обнаружена *Ureaplasma spp.*).

Масса тимуса – 7 г (при норме 9–11 г), тимус двудольной.

Заключение. Представленный нами случай приобретенной нейтропении наглядно демонстрирует возможность антенатально запущенной генерализованной клебсиеллезной инфекции приводить к развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Попова Н.Г. — разработка концепции, работа с источниками литературы, написание текста (50%);

Кочерова В.В. — получение и анализ данных, доработка или исправление рукописи (50%).

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют специальности 3.1.21. – «Педиатрия».

Список литературы:

1. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Абсолютная нейтропения и развитие инфекций в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020. 19. 5. 358-352. Doi[^] 10.15690/vsp.v19i5.2211. – EDN CLBYFT.
2. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2019. Jan.133:149-162. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003. Epub 2018. Oct 13.
3. Делягин В.М., Садовникова И.В. Первичные иммунодефициты в педиатрической практике. М. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2020. 6–16.
4. Touw I. P. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. Curr. Opin. Hematol. 2022. Jan 1. 29 (1). 27–33. doi: 10.1097/МОН.0000000000000696.
5. Link H. Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Support Care Cancer. 2022. Sep. 30 (9).7067–7077. doi: 10.1007/s00520-022-07103-5.
6. Казакова Л.М. Нейтропении у детей. Мать и дитя в Кузбассе. 2010. 1 (40). 3–6. EDN MUSNJR.
7. Приобретенные нейтропении. Клинические рекомендации. 2018. 27. Электронный ресурс. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/> дата обращения 04.06.2024.
8. Hsieh M.M., Everhart J.E., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med. 2007; 146 : 486–92. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004.
9. Reich D., Nalls M.A., Kao W.H. et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. PLoS Genet. 2009. 5. e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360.

10. Робертс И., Бейн Б. Дж. Неонатальная гематология: практическое руководство. Перевод с англ. Под ред. Е.Н. Балашовой. М. ГЭОТАР-Медиа. 2024. 33-131. doi: 10.33029/9704-8412-8-NHP-2024-1-248.
11. Garley M., Nowak K., Jabłońska E. Neutrophil microRNAs. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2024. Jun. 99 (3). 864-877. doi: 10.1111/brv.13048.
12. Adler A., Worley S., Radhakrishnan K. Increased Needs for Copper in Parenteral Nutrition for Children in the Neonatal Intensive Care Unit With an Ostomy. *Nutr Clin Pract.* 2020. Aug. 35(4):724-728. doi: 10.1002/ncp.10365.
13. Glasser L., Sutton N., Schmeling M., Machan J.T.A comprehensive study of umbilical cord blood cell developmental changes and reference ranges by gestation, gender and mode of delivery *J. Perinatol.* 2015. Jul. 35 (7) : 469–75. doi: 10.1038/jp.2014.241.
14. Li L., Yang B., Xiang-Yu Gao et al. Risk factor for neutropenia of late newborns. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021. Apr. 23(4):375-380. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012026.
15. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sánchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N. Engl. J. Med.* 2015. Mar 5. 372 (10) : 933–43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
16. Tashiro M., Takazono T., Izumikawa K. Invasive *Malassezia* Infections. *Med. Mycol. J.* 2023. 64 (4) : 79–83. doi: 10.3314/mmj.23-003.
17. Nagalapuram V., McCall D., Palabindela P., et al. Outcomes of Isolated Neutropenia Referred to Pediatric Hematology-Oncology Clinic. *Pediatrics.* 2020 Oct; 146 (4) : e20193637. doi: 10.1542/peds.2019-3637.
18. Cattaneo A., Liguori M., Trombetta E., et al. Neonatal alloimmune neutropenia: diagnosis and management of 31 Italian patients. *Blood. Transfus.* 2023. May. 21 (3) : 227–234. doi: 10.2450/2022.0088-22
19. Соколова Н.А. Дифференциальная диагностика нейтропений. Справочник заведующего КДЛ. 2019. 10. 12–32. EDN BSADBC.
20. Зыкова Л.С., Бойко Г.А., Мещерякова А.И. и соавт. Доброкачественная нейтропения у ребенка раннего возраста (клинический случай). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2023. 68. S4. 153–154. EDN MDRBFE.

Reference:

1. Muhin V.E., Pankrat'eva L.L., Mileva O.I., Yarcev M.N., Volodin N.N. Absolyutnaya nejtropeniya i razvitie infekcij v rannem neonatal'nom periode u nedonoshennyh novorozhdennyh: odnomomentnoe issledovanie. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2020. 19. 5. 358–352. doi:10.15690/vsp.v19i5.2211. – EDN CLBYFT.
2. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Jan.133:149–162. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003. Epub 2018. Oct 13.
3. Delyagin V.M., Sadovnikova I.V. Pervichnye immunodeficiency v pediatricheskoj praktike. М. Izdatel'skaya gruppа «GEOTAR-Media». 2020. 6–16.
4. Touw I.P. Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr. Opin. Hematol.* 2022. Jan 1. 29 (1). 27–33. doi: 10.1097/MOH.0000000000000696.
5. Link H. Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Support Care Cancer.* 2022. Sep. 30 (9). 7067–7077. doi: 10.1007/s00520-022-07103-5.
6. Kazakova L.M. Nejtropenii u detej. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2010. 1 (40). 3–6. EDN MUSNJR. in Russian.
7. Priobretennye nejtropenii. Klinicheskie rekomendacii. 2018. 27. Elektronnyj resurs. <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/data-obrashcheniya-04.06.2024>. in Russian.
8. Hsieh M.M., Everhart J.E., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med.* 2007; 146 : 486–92. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004.
9. Reich D., Nalls M.A., Kao W.H. et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet.* 2009. 5. e1000360. doi: 10.1371/journal.pgen.1000360.
10. Roberts I., Bejn B. Dzh. Neonatal'naya gematologiya: prakticheskoe rukovodstvo. Perevod s angl. Pod red.

- E.N. Balashovoj. M. GEOTAR-Media. 2024. 33-131. doi: 10.33029/9704-8412-8-NHP-2024-1-248.
11. Garley M., Nowak K., Jabłońska E. Neutrophil microRNAs. Biol Rev Camb Philos Soc. 2024. Jun. 99 (3). 864–877. doi: 10.1111/brv.13048.
 12. Adler A., Worley S., Radhakrishnan K. Increased Needs for Copper in Parenteral Nutrition for Children in the Neonatal Intensive Care Unit With an Ostomy. Nutr Clin Pract. 2020. Aug. 35 (4) : 724–728. doi: 10.1002/ncp.10365.
 13. Glasser L., Sutton N., Schmeling M., Machan J.T. A comprehensive study of umbilical cord blood cell developmental changes and reference ranges by gestation, gender and mode of delivery J. Perinatol. 2015. Jul. 35 (7) : 469–75. doi: 10.1038/jp.2014.241.
 14. Li L., Yang B., Xiang-Yu Gao et al. Risk factor for neutropenia of late newborns. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021. Apr. 23 (4) : 375–380. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012026.
 15. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sánchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N. Engl. J. Med. 2015. Mar 5. 372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
 16. Tashiro M., Takazono T., Izumikawa K. Invasive Malassezia Infections. Med. Mycol. J. 2023. 64 (4) : 79–83. doi: 10.3314/mmj.23-003.
 17. Nagalapuram V., McCall D., Palabindela P., et al. Outcomes of Isolated Neutropenia Referred to Pediatric Hematology-Oncology Clinic. Pediatrics. 2020 Oct; 146 (4) : e20193637. doi: 10.1542/peds.2019-3637.
 18. Cattaneo A., Liguori M., Trombetta E., et al. Neonatal alloimmune neutropenia: diagnosis and management of 31 Italian patients. Blood. Transfus. 2023. May. 21 (3) : 227–234. doi: 10.2450/2022.0088-22.
 19. Sokolova N.A. Differencial'naya diagnostika nejtropenij. Spravochnik zaveduyushchego KDL. 2019. 10. 12–32. EDN BSADBC. in Russian.
 20. Zyкова L.S., Bojko G.A., Meshcheryakova A.I. i soavt. Dobrokachestvennaya nejtropeniya u rebenka rannego vozrasta (klinicheskij sluchaj). Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023. 68. S4. 153–154. EDN MDRBFE. in Russian.

Сведения об авторах.

1. **Попова Надежда Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, e-mail: popovaneo@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5062-1644>, Author ID РИНЦ: 413350, Author ID Scopus: 56175513400.
2. **Кочерова Виктория Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, e-mail: micropediatr@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7720-7339>, Author ID РИНЦ: 636482, Author ID Scopus: 57200200253.

Information about the authors.

1. **Popova N.G.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric, e-mail: popovaneo@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5062-1644>, Author ID РИНЦ: 413350, Author ID Scopus: 56175513400.
2. **Kocherova V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric, e-mail: micropediatr@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7720-7339>, Author ID РИНЦ: 636482, Author ID Scopus: 57200200253.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024