© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 15.10.2025
Принята к печати 10.11.2025

EDN: YHGHAZ

DOI: 10.24287/j.1043

Характеристика генетических дефектов в группе детей с врожденной нейтропенией

Е.А. Деордиева[1], А.В. Павлова[1], Н.Б. Кузьменко[1], О.А. Швец[1], М.Г. Ипатова[2], Н.С. Грачев[1], Г.А. Новичкова[1], А.Ю. Щербина[1], Н.С. Сметанина[1], Е.В. Райкина[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Деордиева Екатерина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры аллергологии-иммунологии, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: deor2005@yandex.ru

Введение. Врожденная нейтропения представляет собой одно из серьезных и потенциально фатальных состояний вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих инфекций.
Цель исследования: выполнить анализ генетического разнообразия тяжелой врожденной нейтропении у детей, обратившихся в федеральный центр.
Материалы и методы. В исследование включены 178 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, соотношение по полу – 1,14:1 (95 мальчиков и 83 девочки). Критерии включения в исследование: постоянная/периодически возникающая нейтропения в общем анализе крови, как изолированная, так и в рамках синдромальной патологии. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методами высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (next generation sequencing), секвенирования по Сэнгеру или мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (для подтверждения крупных делеций).
Результаты. Обнаружено значительное разнообразие генетических дефектов, связанных с врожденной нейтропенией. Наибольшая группа была представлена синдромом Швахмана–Даймонда с биаллельными дефектами в гене *SBDS* – 38% (67/178), среди которых преобладала комбинация вариантов c.258+2T>C и c.183_184delTAinsCT (75%). Тяжелая врожденная нейтропения 1-го типа вследствие генетических дефектов в гене *ELANE* обнаружена у 28% (49/178) пациентов. Выявленные генетические варианты были локализованы во всех экзонах, а также в 3-м и 4-м интронах. У части пациентов (7/49) выявлены неблагоприятные аминокислотные замены Gly214 и Cys151, ассоциированные с агранулоцитозом, отсутствием ответа на гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и развитием миелодиспластического синдрома. Дефицит *GATA2* диагностирован у 8% (14/178) пациентов. Генетические варианты в гене *GATA2* были обнаружены в 5-м и 6-м экзонах и 5-м интроне, преобладали миссенс-варианты – 43% (6/14) и нонсенс-варианты – 28% (4/14), у 1 пациента подтверждена протяженная делеция, затрагивающая весь ген. Пациенты с WHIM-синдромом составили 6% (11/178). Среди гетерозиготных вариантов в гене *CXCR4* наиболее часто регистрировался c.1000C>T – 64% (7/11). Редкие случаи врожденной нейтропении включали дефекты в генах *CSF3R, GFI1, G6PC3, TAFAZZIN, VPS13B, CLPB, RAC2, LYST, RAB27A, DNAJC21, SRP54, SLC37A4, USB1* и недавно описанном гене *COPZ1*, а также пациентов с Х-сцепленной врожденной нейтропенией, связанной с активирующими вариантами в гене *WAS*.
Заключение. Современные генетические методы способствуют ранней диагностике, выбору оптимальной терапии и открытию новых генов, ассоциированных с данной патологией. Наличие семейных случаев доказывает важность своевременной генетической и пренатальной/преимплантационной диагностики.
Ключевые слова: *нейтрофилы, нейтропения, врожденные дефекты иммунитета, врожденная нейтропения, костномозговая недостаточность*

Деордиева Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025;24(4):42–54. DOI: 10.24287/j.1043

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.10.2025
Accepted 10.11.2025

The characterization of genetic defects in children with congenital neutropenia

E.A. Deordieva[1], A.V. Pavlova[1], N.B. Kuzmenko[1], O.A. Shvets[1], M.G. Ipatova[2], N.S. Grachev[1], G.A. Novichkova[1], A.Yu. Shcherbina[1], N.S. Smetanina[1], E.V. Raykina[1]

[1]The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
[2]The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Ekaterina A. Deordieva, Cand. Med. Sci., Assistant Professor at the Department of Allergy/Immunology, an allergist/immunologist at the Outpatient Clinic of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: deor2005@yandex.ru

Introduction. Congenital neutropenia is a severe and potentially fatal condition putting patients at high risk for life-threatening infections.
Aim: to analyze the genetic heterogeneity in severe congenital neutropenia in children treated at the federal hospital.
Materials and methods. The study included 178 patients aged 0 to 18 years, with the male-to-female ratio of 1.14:1 (95 boys and 83 girls). The inclusion criteria were: persistent or recurrent neutropenia in the complete blood count, either as an isolated finding or as a feature of a syndromic disease. All the patients underwent molecular genetic testing using high-throughput next generation sequencing, Sanger sequencing or multiplex ligation-dependent probe amplification (to confirm large deletions).
Results. A large variety of genetic defects associated with congenital neutropenia were identified. The majority of the patients (38% (67/178)) had Shwachman–Diamond syndrome with biallelic defects in the *SBDS* gene, with the combination of the c.258+2T>C and c.183_184delTAinsCT variants being the most common finding in this group (identified in 75% of the cases). Severe congenital neutropenia type 1 caused by defects in the *ELANE* gene was found in 28% (49/178) of the patients. The variants were located in all the exons as well as in introns 3 and 4. Some of the patients (7/49) had unfavourable amino acid substitutions at GLY214 and CYS151 associated with agranulocytosis, lack of response to granulocyte colony-stimulating factor and myelodysplastic syndrome. *GATA2* deficiency was diagnosed in 8% (14/178) of the patients. Genetic variants in the *GATA2*

gene were identified in exons 5 and 6 and intron 5, most of them being missense (43% (6/14)) or nonsense (28% (4/14)) mutations. In 1 patient, a large whole-gene deletion was confirmed. WHIM syndrome was reported in 6% (11/178) of the patients. The most common heterozygous variant in the *CXCR4* gene was c.1000C>T – 64% (7/11). In some rare cases described here, congenital neutropenia was caused by defects in such genes as *CSF3R, GFI1, G6PC3, TAFAZZIN, VPS13B, CLPB, RAC2, LYST, RAB27A, DNAJC21, SRP54, SLC37A4, USB1* or in the recently reported *COPZ1* gene. We also identified few patients with X-linked congenital neutropenia associated with activating variants in the *WAS* gene.
Conclusion. Modern genetic technologies allow for early diagnosis, optimal treatment selection and identification of novel genes involved in congenital neutropenia. As we continue to encounter familial cases, the importance of timely genetic and prenatal/preimplantation testing cannot be overstated.
Keywords: *neutrophils, neutropenia, inborn errors of immunity, congenital neutropenia, bone marrow failure*

Deordieva E.A. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025;24(4):42–54. DOI: 10.24287/j.1043

Нейтропения – снижение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) менее порогового значения в зависимости от возраста (*таблица 1*) [1, 2], степень тяжести состояния определяется глубиной снижения нейтрофилов (*таблица 2*) [3]. Термин «агранулоцитоз» используется для обозначения тяжелой нейтропении с АКН <0,2 × 10^9/л и обычно ассоциируется с высоким риском тяжелых, опасных для жизни инфекций [4].

Одна из классификаций нейтропении основана на патогенезе, в ней нейтропения делится на врожденную и приобретенную [1]. В свою очередь, приобретенная нейтропения может носить первичный характер (наличие аутоантител или идиопатический механизм) либо вторичный (вследствие инфекций, аутоиммунных заболеваний, лекарственных воздействий, недостатка питания, гиперспленизма или гематологических заболеваний) [5].

Более редкими причинами нейтропении у детей являются врожденные дефекты иммунной системы (ВДИ). ВДИ характеризуются нарушением функционирования иммунной системы, что ведет к инфекционным заболеваниям, предрасположенности к аутоиммунным и воспалительным процессам, а также риску развития злокачественных новообразований [6]. Спектр врожденных нейтропений весьма разнообразен и варьирует от тяжелой врожденной нейтропении (ТВН) до различных синдромальных патологий [7]. На сегодняшний день выделяют 9 типов ТВН (*таблица 3*) [8]. Современная классификация врожденной нейтропении 2023 г. включает более широкий спектр генетических вариантов [1].

Цель настоящей работы – выполнить анализ генетических основ врожденной нейтропении у детей, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 178 пациентов из 174 семей в возрасте от 0 до 18 лет (на момент обследования), медиана (Q1; Q3) возраста на момент анализа составила 12 (2; 25) лет, соотношение по полу – 1,14:1 (95 мальчиков и 83 девочки). Диагноз нейтропении установлен в соответствии с критериями, включающими наличие постоянной или периодически возникающей нейтропении в общем анализе крови, как изолированной, так и в рамках синдромальной патологии. Длительность наблюдения составила 13 лет (с 2012 по 2025 г.).

Генетическая карта пациентов представлена в *таблице 4*.

Таблица 1
Пороговые значения АКН в зависимости от возраста при выявлении нейтропении [1, 2]

Table 1
Absolute neutrophil count (ANC) cutoff values according to the age of neutropenia detection [1, 2]

Возраст **Age**	**АКН, ×10^9/л** **ANC, ×10^9/L**
Доношенные новорожденные (72–240 ч после родов) Full-term infants (72–240 h after birth)	≤2,5
Недоношенные новорожденные Preterm infants	≤1,0
От 14 дней до 1 года 14 days to 1 year	<1,0
Дети старше 1 года Children over 1 year old	<1,5
Взрослые Adults	<1,8

Таблица 2
Степень тяжести нейтропении (не учтены дети до 1 года)

Table 2
The severity of neutropenia (children under 1 year of age are not taken into consideration)

Степень тяжести **Severity**	**АКН, ×10^9/л** **ANC, ×10^9/L**
Легкая Mild	<1,5
Средняя Moderate	<1,0
Тяжелая Severe	<0,5

Таблица 3
Типы ТВН [9]

Table 3
Types of severe congenital neutropenia (SCN) [9]

Тип ТВН **SCN Type**	**Ген** **Gene**
1	*ELANE*
2	*GFI1*
3	*HAX1*
4	*G6PC3*
5	*VPS45*
6	*JAGN1*
7	*CSF3R*
8	*SRP54*
9	*CLBP*
Х-сцепленная X-linked	*WAS*

Таблица 4
Генетическая карта пациентов с врожденной нейтропенией (n = 178), наблюдающихся в Центре им. Дмитрия Рогачева

Table 4
Genetic maps of the patients with congenital neutropenia treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (n = 178)

Число пациентов Number of patients	Ген (транскрипт) Gene (transcript)	Тип наследования Mode of inheritance	Экзон/интрон Exon/intron	Положение в комплементарной ДНК Position on the complementary DNA strand	Белок Protein	Тип мутации Type of mutation	Зиготность Zygosity	Экзон/интрон Exon/intron	Положение в комплементарной ДНК Position on the complementary DNA strand	Белок Protein	Тип мутации Type of mutation	Зиготность Zygosity
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*ELANE* (NM_001972.4)	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.239T>G	p.Val180Gly	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.455T>C	p.Leu152Pro	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.704T>G	p.Val235Gly	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.567C>G	p.Leu189=	Синонимичная замена Synonymous substitution	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.308G> T	p.Arg103Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	4-й интрон Intron 4	c.597+1G>A		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.290A>C	p.Gln97Pro	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.301G>A	p.Val101Met	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.159C>G	p.His53Gln	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.570G>A	p.Val190 =	Синонимичная замена Synonymous substitution	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
3	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.416C>T	p.Pro139Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.640_641delinsTT	p.Gly214Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
4	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.640G>A	p.Gly214Arg	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.698_702dup	p.Val235ProfsTer7	Дупликация со сдвигом рамки считывания A frameshift duplication	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.468G>T	p.Trp156Cys	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.466T>C	p.Trp156Cys	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.573G>T	p.Arg191Ser	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	4-й ин-трон Intron 4	c.597+1G>C		Сайт сплай-синга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.169G>A	p.Ala57Thr	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.608G>A	p.Gly203Asp	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.641G>A	p.Gly214Glu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.179T>C	p.Ile60Thr	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	1-й экзон Exon 1	c.2T>A	p.Met1Lys	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.206C>A	p.Ala69Glu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.391G>A	p.A131Thr	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.377C>G	p.Ser126Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.125C>T	p.Pro42Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й ин-трон Intron 3	c.367-8C>A		Сайт сплай-синга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.669C>A	p.Cys223Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.137C>A	p.Ser46Tyr	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*ELANE*	АД AD	4-й ин-трон Intron 4	c.597+5G>A		Сайт сплай-синга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.748G>A	p.Glu250Lys	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.193G>T	p.Val65Phe	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.248T>G	p.Val83Gly	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*ELANE*	АД AD	4-й экзон Exon 4	c.452G>C	p.Cys151Ser	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*CSF3R* (NM_000760.4)	АД AD	13-й эк-зон Exon 13	c.1640G>A	p.Trp54Ter	Нонсенс Nonsense	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*WAS* (NM_000377.3)	Х-сце-пленная X-linked	9-й экзон Exon 9	c.881T>C	P.Ile294Thr	Миссенс Missense	Гемизигота Hemizygote	–	–	–	–	–
1	*WAS*	Х-сце-пленная X-linked	9-й экзон Exon 9	c.812T>C	p.Phe271Ser	Миссенс Missense	Гемизигота Hemizygote	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*WAS*	Х-сцепленная X-linked	9-й экзон Exon 9	c.926G>T	p.Arg309Leu	Миссенс Missense	Гемизигота Hemizygote	–	–	–	–	–
1	*GFI1* (NM_005263.5)	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.235G>C	p.Val79Leu	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GFI1*	АД AD	7-й экзон Exon 7	c.1145A>G	p.Asn382Ser	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*G6PC3* (NM_138387.4)	АР AR	6-й экзон Exon 6	c.925delT	p.Phe309SerfsTer15	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*TAFAZZIN* (NM_000116.5)	Х-сцепленная X-linked	3-й интрон Intron 3	c.338+1G>A		Сайт сплайсинга Splice site	Гемизигота Hemizygote	–	–	–	–	–
1	*TAFAZZIN*	Х-сцепленная X-linked	8-й экзон Exon 8	c. 646G>A	p.Gly216Arg	Миссенс Missense	Гемизигота Hemizygote	–	–	–	–	–
1	*VPS13B* (NM_017890.5)	АР AR	14-й экзон Exon 14	c.5780C>A	p.Ser1927Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	34-й экзон Exon 34	c.5513_5527del	p.Asp1838_Thr1842del	Делеция без сдвига рамки считывания A non-frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote
1	*VPS13B*	АР AR	14-й экзон Exon 14	c.1971dupC	p.Asn658GlnfsTer18	Дупликация со сдвигом рамки считывания A frameshift duplication	Гетерозигота Heterozygote	27-й экзон Exon 27	c.4075dupA	p.Ser1359LysfsTer16	Дупликация со сдвигом рамки считывания A frameshift duplication	Гетерозигота Heterozygote
1	*VPS13B*	АР AR	48-й экзон Exon 48	c.8847T>G	p.Tyr2924Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	50-й интрон Intron 50	c.9258+1G>A		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote
1	*VPS13B*	АР AR	61-й экзон Exon 61	c.11733_11739del	p.Thr3912SerfsTer28	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote	20-й экзон Exon 20	c.2883T>G	p.Tyr961Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote
1	*CLPB* (NM_030813.6)	АД AD	15-й экзон Exon 15	c.1681C>T	p.Arg561Trp	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GATA2* (NM_032638.5)	АД AD	5-й интрон Intron 5	c. 1144-2A>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
4	*GATA2*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.1084C>T	p.Arg362Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*GATA2*	АД AD	6-й экзон Exon 6	c.1187G>A	p.Arg396Gln	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GATA2*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.1033_1060del	Ala345ArgfsTer33	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*GATA2*	АД AD		Del Gata2 (3q21.3)		Протяженная делеция A large deletion	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GATA2*	АД AD	6-й экзон Exon 6	c.1411C>A	p.His471Asn	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*GATA2*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.1082G>A	p.Arg361His	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GATA2*	АД AD	6-й экзон Exon 6	c.1312G>T	P.Ala438Ser	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*GATA2*	АД AD	5-й ин-трон Intron 5	c.1144-1G>A		Сайт сплай-синга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*CXCR4* (NM_003467.3)	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.1013C>G	p.Ser338Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*CXCR4*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.976dupC	p.Leu326ProfsTer18	Дупликация со сдвигом рамки считывания A frameshift duplication	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
7	*CXCR4*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.1000C>T	p.Arg334Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*CXCR4*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.1027G>T	p.Glu343Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*CXCR4*	АД AD	2-й экзон Exon 2	c.970_971insTCCT	p.Ser324PhefsTer21	Вставка со сдвигом рамки считывания A frameshift insertion	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*RAC2* (NM_002872.5)	АД AD	3-й экзон Exon 3	c.184G>A	p.Glu62Lys	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*LYST* (NM_000081.4)	АР AR	39–40-й экзоны Exons 39-40	Делеция 39–40-го экзонов Deletion of exons 39–40		Протяженная делеция A large deletion	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*LYST*	АР AR	6-й экзон Exon 6	c.3310C>T	P.Arg1104Ter	Нонсенс Nonsense	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*LYST*	АР AR	44-й эк-зон Exon 44	c.10894A>G	p.Ile3632Val	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	c.10104G>T	p.Gly3368=	Синони-мичная замена Synonymous substitution	Гетеро-зигота Heterozy-gote
1	*RAB27A* (NM_183235.3)	АР AR	1–5-й эк-зоны Exons 1–5	Дупликация участ-ка 1-го экзона и инвертированная дупликация 1–5-го экзонов Duplication of a region in exon 1 and an inverted duplication of exons 1–5			Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*RAB27A*	АР AR	3-й экзон Exon 3	c.148_149delAGinsC	p.Arg50LysfsTer35	Делеция и инсерция со сдвигом рамки считывания Frameshift deletion and insertion	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*SLC37A4* (NM_001164277.2)	АР AR	7-й экзон Exon 7	c.699C>G	p.Tyr233Ter	Нонсенс Nonsense	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
2	*SLC37A4*	АР AR	10-й экзон Exon 10	c.1042_1043delCT	P.Leu348ValfsTer53	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*SLC37A4*	АР AR	4-й экзон Exon 4	c.304G>A	p. Val102Ile	Миссенс Missense	Гомозигота Homozygote	-	-	-	-	-
50	*SBDS* (NM_016038.4)	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	2-й экзон Exon 2	c.183_184delinsCT	p.Lys62Ter	Нонсенс Nonsense	
6	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	5-й экзон Exon 5	c.653G>A	p.Arg218Gln	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote
3	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c. 258 + 2_258+3delTGinsCA		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	2-й экзон Exon 2	c.183_184delinsCT	p.Lys62Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	2-й интрон Intron 2	c. 258+1G>A		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote
2	*SBDS*	АР AR	2-й экзон Exon 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	1-й экзон Exon 1	c.107delT	Val36AlafsTer23	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	4-й экзон Exon 4	c.556del	p.Leu186Ter	Нонсенс Nonsense	Гетерозигота Heterozygote
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	3-й экзон Exon 3	c.337delA	p.Thr113LeufsTer8	Делеция со сдвигом рамки считывания A frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	2-й экзон Exon 2	c.129-71_c.140del		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote
1	*SBDS*	АР AR	2-й интрон Intron 2	c.258+2T>C		Сайт сплайсинга Splice site	Гетерозигота Heterozygote	3-й экзон Exon 3	c.356G>A	p.Cys119Tyr	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote
1	*DNAJC21* (NM_001012339.3)	АР AR	7-й интрон Intron 7	c.984-2A>G		Сайт сплайсинга Splice site	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	*SRP54* (NM_003136.4)	АД AD	8-й экзон Exon 8	c.569A>G	p.Asp190Gly	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*SRP54*	АД AD	5-й экзон Exon 5	c.349_351del	p.Thr117del	Делеция без сдвига рамки считывания A non-frameshift deletion	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
2	*SRP54*	АД AD	9-й экзон Exon 9	c.676G>C	p.Gly226Arg	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*SRP54*	АД AD	13-й экзон Exon 13	c.1105A>G	p.Met369Val	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*SRP54*	АД AD	8-й экзон Exon 8	c.535T>C	p.Phe179Val	Миссенс Missense	Гетерозигота Heterozygote	–	–	–	–	–
1	*USB1* (NM_024598.4)	АР AR	3-й экзон Exon 3	c.395_406delA	p.His132_Leu135del	Делеция без сдвига рамки считывания A non-frameshift deletion	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
1	*USB1*	АР AR	6-й экзон Exon 6	c.682C>T	p.Gln228Ter	Нонсенс Nonsense	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–
2	*COPZ1* (NM_016057.3)	АР AR	7-й экзон Exon 7	c.421C>T	p.Gln141Ter	Нонсенс Nonsense	Гомозигота Homozygote	–	–	–	–	–

Примечание. *АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.*
Notes. *AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive.*

За семейный случай было принято наличие родственника с тем же генетическим дефектом и клиническими проявлениями заболевания, что и у пациента (*таблица 4*).

Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием стандартных протоколов. Поиск генетических вариантов выполнялся следующими методами:

- высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (next generation sequencing) в объеме таргетных панелей генов, полноэкзомного либо полногеномного секвенирования;
- секвенирование по Сэнгеру;
- мультиплексную лигазозависимую амплификацию проб (multiplex ligation-dependent probe amplification) использовали для выявления протяженных делеций и дупликаций.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием специализированного программного пакета XLSTAT (Addinsoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 2012–2025 гг. в Центре им. Дмитрия Рогачева были зарегистрированы 178 пациентов с различными генетическими дефектами, связанными с врожденной нейтропенией (*рисунок 1*).

Изолированная нейтропения представлена группой пациентов с дефектами в генах *ELANE, CSF3R, WAS* (n = 53).

ТВН 1-го типа (аутосомно-доминантный тип наследования) диагностирована у 49 пациентов (из 49 семей) с различными гетерозиготными вариантами в гене *ELANE*, из них 75% (37/49) с ТВН и 24% (12/49) с циклической нейтропенией. У 2 детей из неродственных семей были выявлены по одному родителю с тем же генетическим дефектом и клиническими проявлениями нейтропении, что расценено как семейные случаи. Причинно-значимые варианты были локализованы во всех экзонах гена *ELANE*, а также в 3-м и 4-м интронах (*рисунок 2*).

Миссенс-варианты в гене *ELANE* встречались в 73% (36/49) случаев, варианты сайтов сплайсинга – в 14% (7/49), синонимичные замены составили 6% (3/49), нонсенс-варианты – 4% (2/49), варианты со сдвигом рамки считывания – 1% (1/49). В данной когорте у 7 пациентов были выявлены варианты с неблагоприятным прогнозом: c.640G>A (n = 4), c.640_641delinsTT, (n = 1), c.641G>A (n = 1), c.452G>C (n = 1). Клинически у этих пациентов выявлялась тяжелая нейтропения вплоть до агранулоцитоза без гематологического ответа при использовании высоких доз гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (60–80 мкг/кг/сут), у 2 из них (с вариантами c.640G>A и c.452G>C) впоследствии развился миелодиспластический синдром.

Рисунок 1
Распределение пациентов с врожденной нейтропенией по нозологическим формам (*n* = 178)
Figure 1
The distribution of the patients with congenital neutropenia according to the underlying genetic defect (*n* = 178)

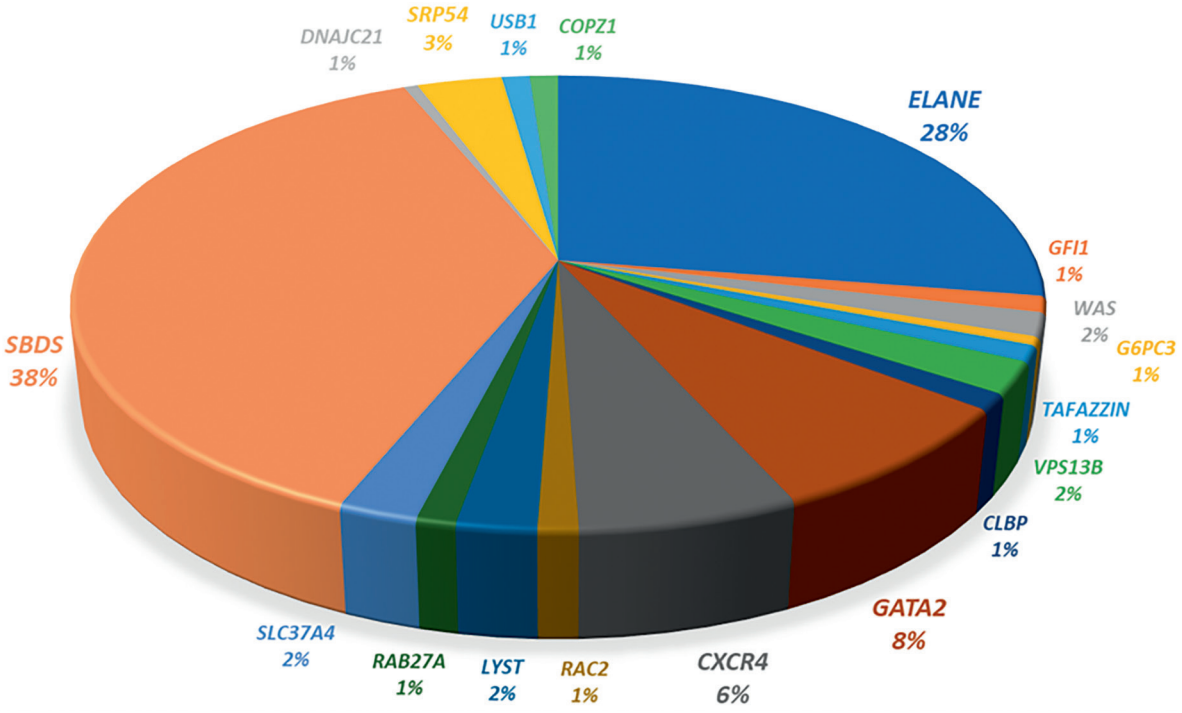
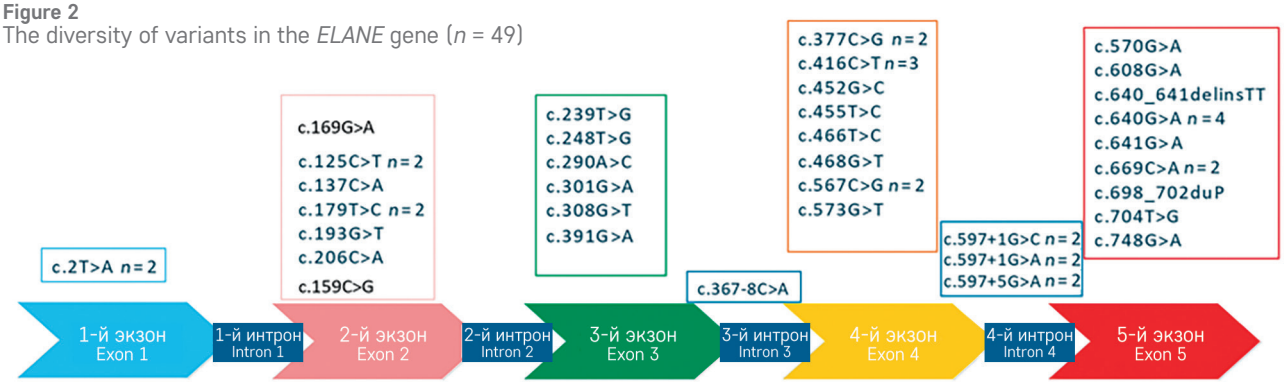


Рисунок 2
Разнообразие вариантов в гене *ELANE* (*n* = 49)
Figure 2
The diversity of variants in the *ELANE* gene (*n* = 49)



Очень редким случаем является изолированная ТВН 7-го типа, обусловленная биаллельными дефектами в гене рецептора колониестимулирующего фактора *CSF3R* с потерей функции. В Центре им. Дмитрия Рогачева зарегистрирован 1 пациент с нонсенс-вариантом c.1640G>A в гене *CSF3R* в гомозиготном состоянии.

Среди других редких нейтропений мы наблюдаем 3 пациентов с Х-сцепленной ТВН, связанной с активирующими вариантами в гене *WAS*: c.881T>C, c.812T>C, c.926G>T.

Нейтропения, ассоциированная с различными негематологическими проявлениями, представлена группой из 9 пациентов с дефектами в генах *GFI1, G6PC3, TAFAZZIN, VPS13B*.

Среди них интересны 2 случая редкой формы аутосомно-доминантной ТВН 2-го типа, связанной с гетерозиготными вариантами в гене независимого фактора роста *GFI1*, у пациентов из неродственных семей. У одного из пациентов (c.1145A>G) с тяжелыми рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями нейтропения дебютировала в 2 года, по данным миелограммы отмечалось угнетение нейтрофильного роста. У второго пациента (c.235G>C) с клинической картиной рецидивирующих бактериальных инфекций нейтропения была выявлена лабораторно после 2 лет.

ТВН 4-го типа обусловлена биаллельными вариантами в гене одной из каталитических субъединиц глюкозо-6-фосфатазы *G6PC3*, приводящими к потере

функции соответствующего белка. В группе наблюдаемых пациентов выявлен 1 случай с вариантом в гене *G6PC3* c.925delT в гомозиготном состоянии.

Барт-синдром, сцепленный с Х-хромосомой и связанный с вариантами в гене *TAFAZZIN*, был подтвержден у 2 пациентов: c.338+1G>A и c. 646G>A.

Синдром Коэна, наследуемый аутосомно-рецессивным путем и обусловленный патогенными вариантами в гене *VPS13B*, диагностирован у 4 пациентов (*таблица 4*).

Нейтропения, связанная с иммунодефицитом/иммунной дисрегуляцией. У пациентов с аутосомно-доминантным *GATA2*-синдромом (n = 14) варианты в гене транскрипционного фактора *GATA2* были обнаружены в 5-м и 6-м экзонах и 5-м интроне; у 1 пациента подтверждена протяженная делеция, затрагивающая весь ген *GATA2* (*рисунок 3*). В данной когорте преобладали миссенс-варианты – 43% (6/14) и нонсенс-варианты – 28% (4/14).

Среди пациентов с WHIM-синдромом (n = 11) с гетерозиготными вариантами в гене *CXCR4* чаще всего регистрировался вариант c.1000C>T (n = 7). Другие варианты были представлены в единичных случаях. Зафиксирован один семейный случай, при котором патогенный вариант был найден у одного из родителей с клиническими проявлениями, соответствующими WHIM-синдрому (c.976dupC).

У 2 пациентов был диагностирован аутосомно-доминантный дефицит RAC2 с выявленным гетерозиготным вариантом в одноименном гене *RAC2* c.184G>A.

Синдром Чедиака–Хигаши с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный гомозиготными и компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *LYST*, диагностирован у 4 пациентов: делеция 39–40-го экзонов в гомозиготном состоянии (n = 2), c.3310C>T в гомозиготном состоянии, c.10104G>T и c.10894A>G в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Синдром Грисцелли 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный вариантами в гене *RAB27A*, подтвержден у 2 пациентов: гомозиготная структурная перестройка, включающая дупликацию участка 1-го экзона гена *RAB27A* и инверсию-дупликацию, вовлекающую 1–5-й экзоны гена *PIGB*, ген *PIGBOS1* (полностью) и прилежащий к ним межгенный участок; вариант со сдвигом рамки считывания в гомозиготном состоянии c.148_149delAGinsC.

Одному пациенту была диагностирована ТВН 9-го типа – с гетерозиготным вариантом в гене гомолога белка казеинолитической пептидазы B (*CLPB*) c.1681C>T и лабораторными проявлениями 3-метилглутаконовой ацидурией.

Разновидностью нейтропении, связанной с метаболическими нарушениями и дефицитом питания, является аутосомно-рецессивный гликогеноз 1b, вызванный биаллельными вариантами в гене *SLC37A4*, который был выявлен у 4 пациентов: c.699C>G, c.1042_1043delCT (n = 2), c.85G>A. Выявленные варианты были обнаружены в гомозиготном состоянии.

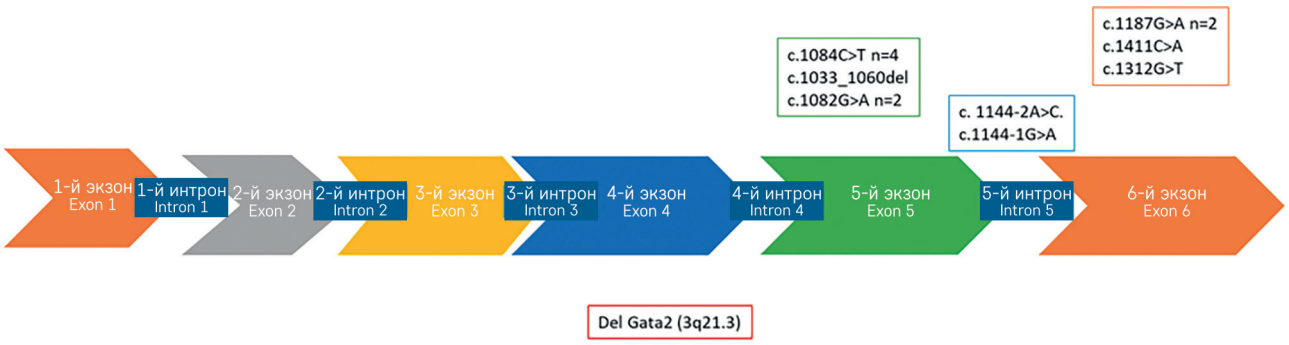
Нейтропения, ассоциированная с костномозговой недостаточностью, представлена дефектами в генах: *SBDS, DNAJC21, SRP54, USB1*.

Подавляющее большинство пациентов в данной группе приходится на синдром Швахмана–Даймонда (СШД) – 67 пациентов (из 63 семей) с патогенными биаллельными вариантами в гене *SBDS*. В 75% (50/67) случаев наблюдается сочетание вариантов c.258+2T>C и c.183_184delTAinsCT в компаунд-гетерозиготном состоянии. В 4 неродственных семьях было диагностировано по 2 ребенка с СШД с данными вариантами. Также в нашей когорте пациентов выявлены 3 пробанда с вариантом c.258+2T>C в гомозиготном состоянии. У 14 пациентов встречались другие сочетания (*таблица 4*). Помимо этого, у 1 пациента с СШД был выявлен редкий дефект в гене *DNAJC21* c.984-2A>G в гомозиготном состоянии.

Патогенные варианты в гене *SRP54*, характерные для аутосомно-доминантной ТВН 8-го типа, при которой страдают процессы аутофагии, в нашей когорте пациентов представлены исключи-

Рисунок 3
Разнообразие вариантов в гене *GATA2* (n = 14)

Figure 3
The diversity of variants in the *GATA2* gene (n = 14)



тельно миссенс-вариантами (6/6). Один пациент имел известный патогенный вариант c.349_351del, 5 пациентов с доказанной тяжелой нейтропенией (АКН <0,5 × 10^9/л) имели ранее неописанные варианты (*таблица 4*).

Синдром Клерикузио (пойкилодермия с нейтропенией), передающийся по аутосомно-рецессивному типу, был обнаружен у 2 пациентов и обусловлен гомозиготными вариантами в гене *USB1*: c.395_406delA и c.682C>T.

В нашем Центре также наблюдаются 2 сиблинга с уникальным дефектом в гене *COPZ1* – c.421C>T в гомозиготном состоянии. У этих пациентов помимо нейтропении отмечался атипичный аутизм с умственной отсталостью, скелетными деформациями, лимфопролиферацией, гипергаммаглобулинемией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования, включающего группу пациентов детского возраста, выявлено значительное разнообразие генетических дефектов, связанных с развитием врожденной нейтропении, что указывает на необходимость тщательной дифференциальной диагностики таких состояний.

Анализ данных показал присутствие как распространенных форм изолированной ТВН 1-го типа (*ELANE*) – 27% (49/179), в том числе 2 семейных случая, так и крайне редких, таких как ТВН 7-го типа (*CSF3R*) и Х-сцепленная нейтропения (*WAS*). В литературе имеются публикации, описывающие взаимосвязь генотипа и фенотипа при мутациях в гене *ELANE*, в частности варианты Cys151Tyr и Gly214Arg, в аспекте развития миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), неэффективности препаратов Г-КСФ и неблагоприятного результата трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [9]. В нашем исследовании неблагоприятные варианты в аминокислотных остатках Gly214 и Cys151, связанные с плохим прогнозом течения болезни, выявлены в 14% (7/49) случаев, что дало возможность при постановке диагноза определить более ранние сроки к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и, как следствие, обеспечило наиболее благоприятный исход.

Особенностью ТВН 7-го типа (*CSF3R*) являются отсутствие гематологического ответа на препараты Г-КСФ и положительный эффект со стороны нейтрофилов от введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [10], что показывает необходимость персонализированного подхода в терапии при верификации генетического дефекта.

Стоит отметить, что отдельные разновидности, такие как ТВН 3-го типа, связаны с аутосомно-рецессивными дефектами в гене *HAX1* и составляют приблизительно 30% случаев ТВН, согласно литературным источникам [11], отсутствуют в нашем исследовании, что может свидетельствовать о редкой частоте встречаемости данной нозологии в российской популяции.

СШД – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, дисфункцией костного мозга (нейтропения, анемия, реже тромбоцитопения), задержкой роста и скелетными аномалиями [12, 13]. В 90% случаев СШД обусловлен патогенными биаллельными вариантами в гене *SBDS* [14]. В нашем исследовании СШД представляет собой наибольшую группу пациентов – 38% (67/178). Нельзя исключить, что это связано с хорошей осведомленностью врачей, в том числе смежных специальностей, приводящей к высокой выявляемости данной патологии. У большинства пациентов с СШД (75%) выявляется классическое сочетание компаунд-гетерозиготных вариантов c.258+2T>C и c.183_184delTAinsCT, что свидетельствует о наличии «горячих» точек мутагенеза и согласуется с данными литературы [15, 16]. Помимо характерных для СШД вариантов были выявлены и уникальные изменения в гене *DNAJC21*, не описанные ранее в научной литературе.

Среди пациентов с WHIM-синдромом, по данным литературы, наиболее часто встречается вариант c.1000C>T [17], в нашей группе он зарегистрирован в 64% случаев, что соответствует международным данным.

Такие редкие синдромальные формы, как Барт-синдром, синдром Коэна, гликогеноз 1b, синдром Чедиака–Хигаши, синдром Грисцелли 2-го типа, показывают необходимость мультидисциплинарного подхода при диагностике данных состояний, а также необходимости осведомленности врачей разных специальностей о данных патологиях.

В нашем исследовании широко представлена группа пациентов, где нейтропения ассоциирована с иммунодефицитными состояниями и недостаточностью костного мозга, данные группы заболеваний находятся на стыке двух специальностей – иммунологии и гематологии, что подчеркивает важность совместного ведения пациентов, в том числе учитывая высокие риски злокачественных трансформаций.

Среди крайне редких генетических вариантов отдельного упоминания требует недавно открытый дефект в гене *COPZ1*, который не включен в клас-

сификацию врожденных нейтропений 2023 г. [18]. На сегодняшний день в мире достоверно известны только 3 пациента с данным генетическим дефектом, 2 из них наблюдаются в нашем Центре.

К сожалению, мы до сих пор сталкиваемся с семейными случаями заболеваний, что подчеркивает важность своевременной генетической и пренатальной/преимплантационной диагностики, чему способствует развитие современных технологий молекулярно-генетических исследований. В свою очередь, персонализированный подход к ведению пациентов, основанный на детальном изучении генетических особенностей, становится важным инструментом повышения эффективности медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современных технологий молекулярно-генетических исследований открывает новые горизонты для улучшения диагностики и, как следствие, лечения нейтропении, а также открытия новых генов. Персонализация подходов к пациентам, основанных на детальном изучении генетических особенностей, становится важным инструментом повышения эффективности медицинской помощи.

БЛАГОДАРНОСТЬ
Авторы выражают благодарность фонду «Наука – детям» за поддержку в проведении исследования.
ACKNOWLEDGEMENTS
The authors would like to thank the Science for Children Foundation for the support of the study.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА
Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информированное согласие на проведение генетического исследования и публикацию полученных результатов было получено от самих пациентов и/или их законных представителей (родителей).
ETHICS REVIEW
The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Informed consent for genetic testing and publication of the results was obtained from the patients and/or their legal representatives (parents).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.
FUNDING
Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTEREST
The authors confirm that there is no conflict of interest to declare.

ВКЛАД АВТОРОВ
Все авторы внесли равнозначный вклад в работу.
AUTHOR CONTRIBUTIONS
The authors contributed equally to the work.

ORCID
E.A. Deordieva: https://orcid.org/0000-0002-8208-2075
A.V. Pavlova: https://orcid.org/0000-0002-3974-5662
N.B. Kuzmenko: https://orcid.org/0000-0002-1669-8621
O.A. Shvets: https://orcid.org/0000-0001-5347-7150
M.G. Ipatova: https://orcid.org/0000-0003-0295-4820
N.S. Grachev: https://orcid.org/0000-0002-4451-3233
G.A. Novichkova: https://orcid.org/0000-0002-2322-5734
A.Yu. Shcherbina: https://orcid.org/0000-0002-3113-4939
N.S. Smetanina: https://orcid.org/0000-0002-8805-1499
E.V. Raykina: https://orcid.org/0000-0002-7634-2053

Литература / References

1. Fioredda F., Skokowa J., Tamary H., Spanoudakis M., Farruggia P., Almeida A. et al. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. Hemasphere 2023;7(4):e872. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000872. Erratum in: Hemasphere 2023;7(5):e897. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000897
2. Schmutz N., Henry E., Jopling J., Christensen R.D. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. J Perinatol 2008;28(4):275–81. doi: 10.1038/sj.jp.7211916
3. Segel G.B., Halterman J.S. Neutropenia in pediatric practice. Pediatr Rev 2008;29(1):12–23; quiz 24. DOI: 10.1542/pir.29-1-12
4. Newburger P.E., Dale D.C. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. Semin Hematol 2013;50(3):198–206. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.010
5. Newburger P.E. Autoimmune and other acquired neutropenias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:38–42.
6. Poli C.M., Aksentijevich I., Bousfiha A.A., Cunningham-Rundles C., Hambleton S., Klein C. el al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Hum Immun 2025;1(1):e20250003. DOI: 10.70962/jhi.20250003
7. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol 2019;133:149–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.003
8. Parisi X., Bledsoe J.R. Discerning clinicopathological features of con-

genital neutropenia syndromes: an approach to diagnostically challenging differential diagnoses. J Clin Pathol 2024;77(9):586–604. DOI: 10.1136/jcp-2022-208686

9. Makaryan V., Zeidler C., Bolyard A.A., Skokowa J., Rodger E., Kelley M.L. et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for *ELANE*-associated neutropenia. Curr Opin Hematol 2015;22(1):3–11. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000105
10. Klimiankou M., Klimenkova O., Uenalan M., Zeidler A., Mellor-Heineke S., Kandabarau S. et al. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations. Blood 2015;126(15):1865–7. DOI: 10.1182/blood-2015-07-661264
11. Klein C., Grudzien M., Appaswamy G., Germeshausen M., Sandrock I., Schäffer A.A. et al. *HAX1* deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 2007;39(1):86–92. DOI: 10.1038/ng1940
12. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A., Khaw K.T. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J Pediatr 1964;65:645–63. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
13. Ипатова М.Г., Деордиева Е.А., Швец О.А., Мухина А.А., Моисеева А.А., Родина Ю.А. и др. Генетические и клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана–Даймонда в России: проспективное исследование. Вопросы современной педиатрии 2019;18(5):393–400. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2057 [Ipatova M.G., Deordieva E.A., Shvets O.A., Mukhina A.A., Moiseeva A.A., Rodina Yu.A. et al. Genetic and clinical features of Shwachman–Diamond syndrome in russian population: prospective study. Current Pediatrics 2019;18(5):393–400. (In Russ.)].
14. Boocock G.R., Morrison J.A., Popovic M., Richards N., Ellis L., Durie P.R. et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman–Diamond syndrome. Nat Genet 2003;33(1):97–101. DOI: 10.1038/ng1062
15. Mellor-Heineke S., Skokowa J., Gerschmann N., Deordieva E., Tesakov I., Kinsey S. et al. Genetic and clinical characteristics of patients with Shwachman Diamond syndrome with special consideration of treatment with granulocyte-colony stimulating factor. Haematologica 2025;110(9):2171–5. DOI: 10.3324/haematol.2024.286119
16. Кузьменко Н.Б., Алексенко М.А., Мухина А.А., Родина Ю.А., Фадеева М.С., Першин Д.Е. и др. Особенности генетического разнообразия у пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024;23(4):131–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137 [Kuzmenko N.B., Alexenko M.A., Mukhina A.A., Rodina Yu.A., Fadeeva M.S., Pershin D.E. et al. Genetic diversity in pediatric patients with inborn errors of immunity in Russia. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024;23(4):131–7. (In Russ.)].
17. Geier C.B., Ellison M., Cruz R., Pawar S., Leiss-Piller A., Zmajkovicova K. et al. Disease progression of WHIM syndrome in an international cohort of 66 pediatric and adult patients. J Clin Immunol 2022;42(8):1748–65. DOI: 10.1007/s10875-022-01312-7
18. Borbaran Bravo N., Deordieva E., Doll L., ElGamacy M., Dannenmann B., Azevedo J. et al. A new severe congenital neutropenia syndrome associated with autosomal recessive *COPZ1* mutations. Blood 2025;145(20):2317–35. DOI: 10.1182/blood.2023022576