

И.Н. Лаврентьева¹, Н.А. Финогенова², Е.А. Мамедова¹, Т.В. Половцева¹,
Н.В. Каражас³, М.Ю. Калугина³, М.Н. Васильева³, А.Г. Румянцев²

ВЛИЯНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ГЕРПЕСВИРУСАМИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИГРАНУЛОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ И СРОКИ НАСТУПЛЕНИЯ РЕМИССИИ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ г. Москва,

²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» МЗ РФ, ³ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

Целью исследования являлось выявить влияние различных острых герпесвирусных инфекций (ГВИ) на длительность циркуляции антигранулоцитарных антител (АГАТ) и длительность нейтропении у пациентов раннего возраста. Обследованы 63 ребенка раннего возраста с нейтропениями, контрольную группу составили 48 детей, не имевших отклонений в анализах крови. Выявляли маркеры острых ГВИ (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ6, ВГЧП) у пациентов с нейтропениями методами ИФА, ПЦР, НРИФ. Определяли наличие АГАТ у пациентов с нейтропениями. Выявлено достоверное негативное влияние ВГЧ6 и герпесвирусных микст-инфекций на длительность нейтропении у детей раннего возраста. Значимых различий между наличием АГАТ и частотой инфицированности ГВИ не получено. Длительность циркуляции АГАТ не зависела от наличия маркеров ГИ при длительности нейтропении менее 6 месяцев, но при сроке циркуляции АГАТ более 6 месяцев длительность циркуляции АГАТ в группе детей с маркерами ГВИ была достоверно выше, чем в группе без маркеров ГВИ. Более длительная циркуляция АГАТ отмечена у детей с ВГЧ6 и микст-ГВИ, что свидетельствует об их более значимом влиянии на развитие аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: нейтропения, герпесвирусные инфекции (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ6, ВГЧП), антигранулоцитарные антитела, дети раннего возраста.

The aim of the study was to identify the influence of various acute herpesvirus infections (HVI) on continuous circulation of antigranulocyte antibodies (AGAB) and duration of neutropenia in patients of early age. The study included 63 children of early age with neutropenia, control group consisted of 48 children who had no abnormalities in blood tests. The markers of acute AIT (EBV, CMV, HHV6) were identified in neutropenic patients by ELISA, PCR, NRIF. The presence of AGAB in patients with neutropenia was studied. Significant negative impact of HHV6 and mixed herpesvirus infections in the duration of neutropenia in infants was proved. There were no significant differences between the presence of AGAB and frequency of HVI infection. The duration of AGAB circulation did not depend on the presence of markers of HVI with the duration of neutropenia less than 6 months, but in the term of AGAB circulation more than 6 months, AGAB circulation in children with HVI markers was significantly higher than in the group without HVI markers. Longer AGAB circulation was noticed in children with HHV6 and mixed-HVI, indicating more significant impact on the development of autoimmune process.

Key words: neutropenia, herpes virus infection (EBV, CMV, HHV6) antigranulocyte antibodies, infants.

Основным критерием нейтропении является снижение уровня нейтрофилов в периферической крови у младенцев в возрасте от 2 недель до 1 года менее 1000/ μ L, а после первого года жизни и у взрослых нижний предел составляет 1500/ μ L.

Нейтропения может быть самостоятельным заболеванием или синдромом при ряде соматических и инфекционных процессов. Вопросы патогенеза и диагностики различных форм нейтропений остаются актуальными до настоящего времени.

Контактная информация:

Лаврентьева Инна Николаевна – врач отделения гематологии и патологии гемостаза ГБУЗ Морозовская ДГКБ

Адрес: Россия, 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1

Тел.: (499) 236-15-87, E-mail: inna.nem@mail.ru

Статья поступила 24.04.14, принята к печати 24.09.14.

В детском возрасте первичные приобретенные нейтропении представлены в основном двумя формами – хроническими доброкачественными нейтропениями (ХДНДВ), включающими аутоиммунную нейтропению младенцев, и аутоиммунными нейтропениями (АИН).

В классификации нейтропений у детей, представленной в 2009 г. St. Orkin и соавт. [1], эти формы рассматриваются в рубрике «Нейтропении, обусловленные внешними факторами». У детей раннего возраста преобладает ХДНДВ. Многие зарубежные авторы считают, что хроническую доброкачественную нейтропению можно рассматривать как синоним аутоиммунных нейтропений (первичная аутоиммунная нейтропения – АИН) у детей [2, 3].

Точная распространенность нейтропении неизвестна. В доступной литературе наиболее часто встречаются данные о 1:100 000 детей до года [1, 2, 4]. Достоверных различий заболеваемости приобретенными нейтропениями у мальчиков и девочек ни в одном из исследований получено не было [5]. Средний возраст на момент диагностики АИН составляет от 6–12 до 3–30 месяцев. Спонтанное выздоровление происходит в возрасте 2–5 лет, а средняя продолжительность нейтропении составляет около 20 месяцев [6, 7]. По данным наших исследований, нейтропения у детей до года в 90% случаев возникает в возрасте от 5 до 15 месяцев жизни, медиана – 8 месяцев, что не противоречит результатам зарубежных авторов.

Прослеживается связь иммунной нейтропении у детей с интеркуррентными, в первую очередь вирусными инфекциями, и приемом медикаментов [3, 8]. Преимущественным патогенетическим механизмом иммунных нейтропений является разрушение нейтрофилов антигранулоцитарными антителами (АГАТ) и иммунными комплексами [8, 9]. Происхождение АГАТ при первичной иммунной нейтропении остается неизвестным, хотя широко признается, что механизм антителообразования включает молекулярную мимикрию микробных агентов. Также существует гипотеза, что антитела формируются в результате модификации эндогенных агентов под воздействием лекарственных препаратов, вирусных агентов, экспрессии аномальных лейкоцитарных антигенов или потери супрессорной активности против саморегулирующихся лимфоцитарных клонов [9–18]. В настоящее время доказано, что выявляемые при АИН антитела чаще всего принадлежат к классу IgG и направлены против гликозилированного участка изоформы FC γ RIIIb (или CD16b) и наиболее часто против антигена 1 (HNA1) нейтрофилов человека.

Результат теста на антитела не всегда может быть положительным и зависит от отдаленности сроков исследования от дебюта нейтропении. Кроме того, имеет значение чувствительность метода для выявления АГАТ. Косвенный иммунофлюоресцентный метод выявления АГАТ (DAR) является более чувствительным, чем тесты с использованием моноклональных

антител, специфической иммобилизации гранулоцитарных антигенов (MAIGA). Вероятно, что panantibodies FC γ RIIIb положительны в ранний период нейтропении, но они исчезают раньше, чем HNA1 антитела [19]. Показано, что АГАТ могут не определяться у детей с АИН при однократном обследовании. По данным Vux и соавт. [2], из 240 детей с АИН специфические АГАТ при первичном обследовании были выявлены только у 74% пациентов. При повторном анализе (до 3 анализов) АГАТ выявлялись еще у 26% пациентов. Audrain и соавт. [3] показали, что только 60% пациентов были позитивными по АГАТ. В 73% из них выявлялись анти-HNA-1 антитела.

В структуре инфекционных заболеваний в последние годы возросла роль герпесвирусных инфекций (ГВИ), что объясняется их широким распространением, тропностью к клеткам иммунной системы и их триггерной ролью в развитии аутоиммунной патологии. ГВИ характеризуются многообразными клиническими проявлениями от бессимптомного латентного течения до генерализованных форм с тяжелыми поражениями внутренних органов, в т.ч. лимфоидной системы [20].

Наиболее значимы ГВИ у иммунокомпрометированных лиц, к которым можно отнести и детей с нейтропениями. Исследовательской группой мультицентровых исследований под руководством J.M. Sheen [21] за 5-летний период (обследованы 735 пациента с нейтропениями, признанными приобретенными) было показано, что период нейтропении у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) был более продолжительным, чем нейтропении у пациентов с гриппом или Эпштейна–Барра-вирусной инфекцией. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что длительная приобретенная нейтропения была связана у пациентов молодого возраста с ЦМВ-инфекцией, а наличие нейтропении у детей с ЦМВ-инфекцией требует проведения противовирусной терапии для предотвращения длительного течения нейтропении [21]. Ранее нами было показано, что частота инфицирования ГВИ детей раннего возраста с нейтропениями достоверно выше, чем среди детей раннего возраста без нейтропении [22, 23].

Учитывая, что наибольшая восприимчивость у детей к ГВИ отмечается в возрасте от 5 месяцев до 3 лет, а пик диагностики нейтропении также приходится на ранний возраст, нам представлялось важным выявить возможное влияние инфицированности различными ГВИ на длительность как иммунной нейтропении (в т.ч. на длительность циркуляции АГАТ), так и доброкачественной нейтропении у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

У всех пациентов проводили определение показателей периферической крови в динамике, наличие и определение уровня АГАТ в гранулоцитотоксическом тесте; определение маркеров ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6, ВПГЧ (методом ИФА определяли в сыворотке крови антитела

(АТ) различных классов, для выявления антигена (АГ) возбудителей в лейкоцитах крови применяли НРИФ (лаборатория эпидемиологии оппортунистических инфекций ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), в том же материале определяли ДНК методом ПЦР. Критерием острой ГВИ являлось выявление АТ класса IgM, наличие АГ и ДНК герпесвирусов в лейкоцитах.

Купированием нейтропении считали нормализацию показателей лейкоцитарной формулы в анализе периферической крови (более 1000 нейтрофилов (μL)). За дату наступления ремиссии был принят первый анализ периферической крови, после которого уровень нейтрофилов сохранялся стабильно в пределах нормы. Критерием острой ГВИ являлось выявление АТ класса IgM, наличие АГ и ДНК герпесвирусов в лейкоцитах.

Анализ данных выполнен с использованием программы STATISTICA 6.1. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обследованы 63 ребенка в возрасте от 2,5 месяцев до 3 лет с нейтропенией, из них 36 девочек и 27 мальчиков, составившие основную группу. В контрольную группу вошли 48 детей в возрасте от 6 дней до 3 лет, не имевшие отклонений в клиническом анализе крови.

В основной группе пациенты в возрасте 0–6 месяцев составили 15 человек; 6–12 месяцев – 13 детей, 1–3 лет – 35 детей.

Очень тяжелая нейтропения выявлена у 28 детей, тяжелая – у 15 детей, средней тяжести – у 15 и легкая – у 5 пациентов. Критерием очень тяжелой нейтропении было условно принято снижение уровня абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови менее 250 клеток/ μL , тяжелой – менее 500 нейтрофилов, средней степени тяжести – от 500 до 800 клеток, уровень нейтрофилов более 800 клеток условно принимали за легкую нейтропению.

По выявляемости АГАТ в гранулоцитотоксическом тесте в основной группе также выделялась подгруппа детей с наличием АГАТ и без них. Группу с АГАТ составили 30 детей, группу без АГАТ – 33 ребенка.

При этом в группе с АГАТ тяжелая и очень тяжелая нейтропения определялась у 22 детей (73,3%), нейтропения средней степени тяжести – у 6 детей (20%), легкой степени тяжести – у 2 детей (6,7%).

Результаты и их обсуждение

Среди детей с нейтропениями маркеры острых ГВИ определялись у 48 детей (76,2% пациентов), из них в виде моноинфекции – у 29 детей (46%), в виде микст-инфекции – у 20 детей (31,7%); маркеры ГВИ не определялись у 14 детей (23,8%).

В контрольной группе из 48 детей в возрасте от 0 до 3 лет маркеры острых ГВИ определялись у 28 детей (58,3%), не определялись – у 20 детей (41,7%).

При сравнении групп с помощью точного критерия Фишера Chi-square ($\chi^2=4,02$; $p=0,0449$) различие достоверно.

При сравнении основной и контрольной

групп по частоте выявления маркеров острых ГВИ были выделены подгруппы детей с маркерами моноинфекций (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6, ВПГ) и группа детей с микст-инфекциями в основной и контрольной группах.

Так, маркеры острой ВЭБ-инфекции в основной группе выявлены у 22 пациентов (34,9%), в контрольной группе – у 14 детей (29,2%) (точный критерий Фишера, $\chi^2=0,78$; $p=0,3787$, различие не достоверно).

Маркеры ЦМВ-инфекции в основной группе выявлены у 13 детей (20,6%), в контрольной группе – у 11 детей (22,9%) (различия не достоверны). Маркеры ВГЧ6 в составе микст-инфекций выявлены у 27 детей с нейтропениями (42,9%), в контрольной группе – у 8 пациентов (16,7%) (χ^2 с поправкой Йетса=7,49; $p=0,0062$, достоверное различие). Маркеры ВГЧ6 как моноинфекции выявлены у 11 детей основной группы (17,5%), в контрольной группе – у 2 детей (4,2%) (двусторонний тест Фишера $p=0,038$, различие достоверно).

Для ВПГ как моноинфекции, так и в составе микст-инфекции различия между группами были не достоверны. Микст-инфекции в группе детей с нейтропениями были выявлены у 42 детей (66,7%) (χ^2 с поправкой Йетса=5,34; $p=0,0208$, различие достоверно).

Таким образом, выявляемость маркеров герпесвирусных микст-инфекций у детей с нейтропениями достоверно превышает таковую у детей без нейтропений, среди моноинфекций достоверная разница получена только в подгруппе с маркерами ВГЧ6.

Среди детей с АГАТ маркеры острых ГВИ выявлялись у 23 детей, группу без маркеров острых инфекций составили 5 человек. Получено следующее распределение маркеров инфекций в группе детей с АГАТ: среди детей с маркерами только ВЭБ-инфекции АГАТ выявлены у 4 детей, среди детей с ЦМВ АГАТ выявлены у одного пациента, в группе с ВГЧ6 – у 2 пациентов, в группе с ВПГ – у 6 детей, среди детей с микст-инфекциями АГАТ выявлены у 10 пациентов.

Для оценки влияния выявления маркеров острых ГВИ на длительность нейтропении проводили сравнение группы детей с нейтропенией и маркерами ГВИ (49 детей) и группы детей с нейтропенией без маркеров ГВИ (14 детей), медиана длительности нейтропении в 1-й группе составила 16,4 мес, во 2-й группе – 12,9 мес (тест Сох-Mantel, $p=0,05409$). Таким образом, длительность выхода в ремиссию пациентов с нейтропенией и маркерами ГВИ достоверно превышала таковую у пациентов без ГВИ, что свидетельствует о влиянии ГВИ на длительность течения нейтропении (рис. 1).

Группу детей с нейтропениями и маркерами острой ВЭБ-инфекцией составили 11 человек (1-я группа), медиана длительности нейтропении составила 9,7 мес. Группу детей с нейтропенией и маркерами острой ЦМВ-инфекцией составили 3 ребенка (2-я группа), медиана длительности нейтропении составила 7,8 мес. Группу детей

с маркерами острой ВГЧ6-инфекции (3-я группа) составили 11 детей, медиана длительности нейтропении – 17,2 мес. В группе с маркерами острой ВПГ-инфекцией (4-я группа) – 4 ребенка, медиана длительности нейтропении – 15,6 мес. Группу с микст-инфекциями (5-я группа) составили 20 пациентов, медиана длительности нейтропении равна 20,96 мес (рис. 2).

При сравнении длительности нейтропении в данных группах с помощью Log-Rank теста получены достоверные различия между длительностью нейтропении в 1-й и 3-й группах ($p=0,00855$), в 1-й и 5-й группах ($p=0,00234$). Различия между 3-й и 5-й группами были не достоверны. Таким образом, наибольшая длительность нейтропении отмечалась в группах с маркерами острой ВГЧ6-инфекции и микст-инфекций. В группе с маркерами ВЭБ-инфекцией длительность нейтропении была наименьшей.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном негативном влиянии ВГЧ6 и герпесвирусных микст-инфекций как на течение, так и на длительность нейтропении у детей раннего возраста.

При сравнении длительности нейтропении в группах, разделенных по возрастным параметрам (на момент первичного обследования 0–6 мес, 6–12 мес и от 1 до 3 лет), статистическая оценка была затруднительна ввиду неравномерности распределения детей в сравниваемых группах.

При сравнении длительности нейтропении у пациентов с АГАТ и без них медиана длительности нейтропении в 1-й группе равна 15,63 мес, во 2-й группе – 12 мес. Достоверных различий между группами получено не было. Длительность нейтропении не зависела от наличия АГАТ, что, вероятно, объясняется различием в тактике терапии нейтропении, принятой в обеих группах. Большинство пациентов в группе детей с выявленными АГАТ и тяжелой нейтропенией получали терапию высокодозным внутривенным иммуноглобулином, что обуславливало уменьшение сроков циркуляции АГАТ и длительности нейтропении.

Вторым критерием для оценки влияния герпесвирусов на течение нейтропений у детей раннего возраста была длительность циркуляции АГАТ в группах пациентов с маркерами и без маркеров острых ГВИ.

Группу детей с нейтропениями, у которых в гранулоцитотоксическом тесте было выявлено наличие АГАТ в различных титрах (от 1:2 до 1:64), составили 30 пациентов. В данной группе маркеры острых ГВИ (как моно-, так и микст-инфекции) определялись у 23 детей. Группу детей с АГАТ и без маркеров острых ГВИ составили 7 пациентов. При сравнении длительности циркуляции АГАТ (рис. 3) в данных группах этот показатель в группе детей с маркерами ГВИ был выше, чем в группе без наличия маркеров ГВИ, однако при статистической обработке данных при помощи Log-Rank Test с использовани-

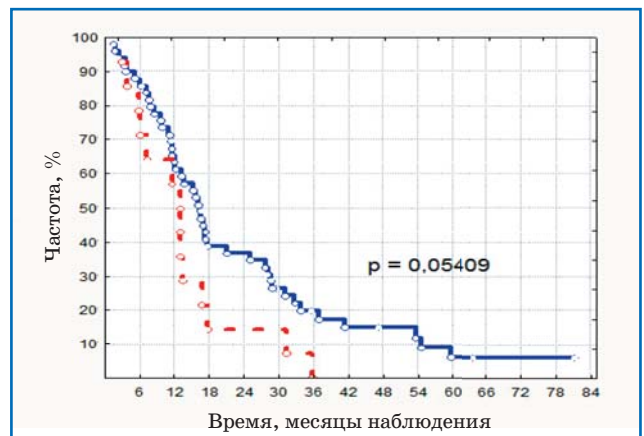


Рис. 1. Влияние ГВИ на длительность нейтропении у детей раннего возраста. — с ГВИ, - - без ГВИ; здесь и на рис. 2 и 3: o – Complete, x – Censored.

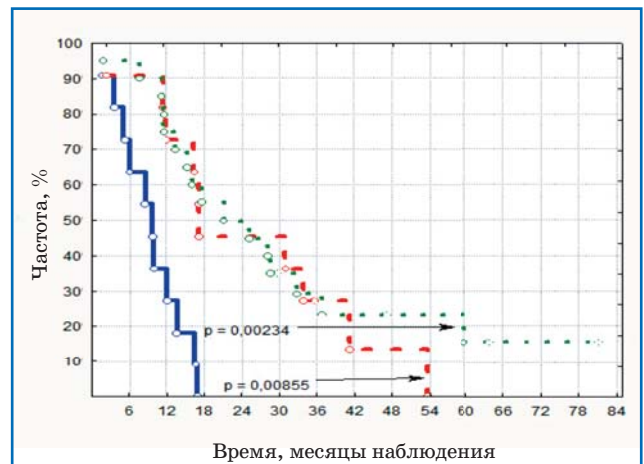


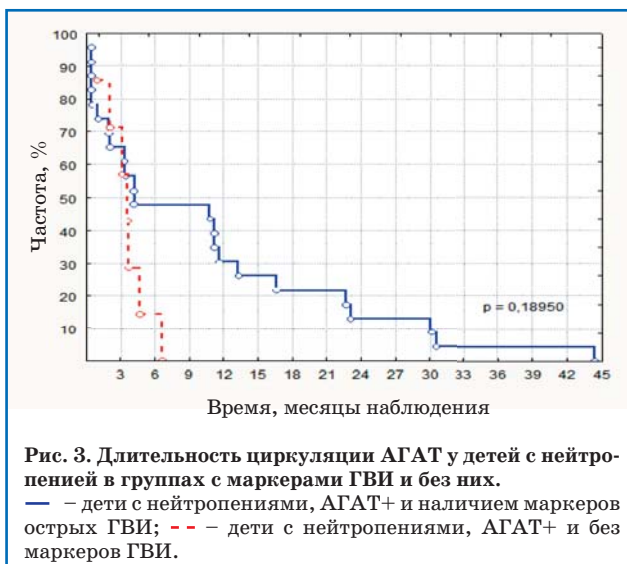
Рис. 2. Длительность нейтропении у детей раннего возраста с маркерами различных ГВИ. — ВЭБ, - - без ВГЧ6, микст-инфекция.

ем методики расчета Kaplan–Meier достоверных различий между данными группами получено не было ($p=0,18950$).

У 50% пациентов в обеих группах длительность циркуляции АГАТ не превышала 6 месяцев. При дальнейшем наблюдении в группе с маркерами ГВИ длительность циркуляции АГАТ превышала таковую в группе без ГВИ. Отсутствие достоверных различий, вероятно, можно объяснить значимым различием объема групп.

Среди детей с нейтропениями, наличием АГАТ и маркеров острых ГВИ маркеры ВЭБ как моноинфекции были выявлены у 4 детей, маркеры ЦМВ – у одного ребенка, маркеры ВГЧ6 – у 6 детей, маркеры ВПГ – у 2 детей, маркеры микст-инфекции выявлены у 10 пациентов. При сравнении длительности циркуляции АГАТ у детей с нейтропениями в зависимости от типа ГВИ было выявлено, что с маркерами ВГЧ6 и микст-инфекциями длительность циркуляции АГАТ была выше, чем с маркерами других ГВИ. Наименьшая длительность циркуляции АГАТ была в группе детей с маркерами ВПГ. Учитывая малочисленность групп, статистической достоверности также получено не было.

При сравнении длительности циркуляции АГАТ в группе детей с маркерами моноинфек-



ций (13 детей) и в группе с микст-инфекциями (10 человек) достоверных различий также не получено ($p=0,77059$).

Таким образом, при оценке полученных в ходе исследования данных длительность циркуляции АГАТ не зависела от наличия маркеров ГВИ при наблюдении до 6 месяцев. Однако при сроке циркуляции АГАТ более 6 месяцев длительность циркуляции АГАТ в группе детей с маркерами ГВИ значительно превышала тако-

вую, чем в группе детей без маркеров ГВИ. Более длительная циркуляция АГАТ отмечена у детей с ВГЧ6- и микст-инфекциями, что может свидетельствовать о более значимом влиянии на течение нейтропении ВГЧ6-инфекции и герпесвирусных микст-инфекций.

Выводы

1. Частота выявления маркеров острых ГВИ достоверно выше у детей раннего возраста с нейтропенией.

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном негативном влиянии ВГЧ6- и герпесвирусных микст-инфекций на длительность нейтропении у детей раннего возраста.

3. Значимых различий между наличием АГАТ и частотой инфицированности ГВИ не получено, длительность циркуляции АГАТ не зависела от наличия маркеров ГВИ при длительности нейтропении менее 6 месяцев. Однако при сроке циркуляции АГАТ более 6 месяцев длительность циркуляции АГАТ в группе детей с маркерами ГВИ была выше, чем в группе без маркеров ГВИ.

4. Более длительная циркуляция АГАТ отмечена у детей с ВГЧ6- и микст-ГВИ, что может свидетельствовать об их более значимом влиянии на развитие аутоиммунного процесса.

Литература

- Orkin St, Nathan D, Ginsburg D, et al. Haematology of infancy and childhood, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2009.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998; 91 (1): 181–186.
- Audrain M, Martin J, Fromont P, et al. Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011; 22 (5): 494–496.
- Lyall EG, Lucas GF, Eden OB. Autoimmune neutropenia of infancy. *J. Clin. Pathol*. 1992; 45 (5): 431–434.
- Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr. Med. Assoc. J*. 2010; 12 (2): 91–96.
- Финогенова Н.А. Дифференциальный диагноз и тактика лечения нейтропений у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999
- Smith H. Diagnosis in paediatric haematology. New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. *Transfus. Med*. 1992; 2 (2): 143–149.
- Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res. Ther*. 2005; 7 (5): 208–214.
- Ito T, Taniuchi S, Tsuji S, et al. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2011; 33 (7): 552–555.
- Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr. Med. Assoc. J*. 2010; 12 (2): 91–96.
- Madyastha PR, Fudenberg HH, Glassman AB, et al. Autoimmune neutropenia in early infancy. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 1982; 12: 356–367.
- Bux J, Hofmann C, Welte K. Serum G-CSF levels are not increased in patients with antibody-induced neutropenia unless they are suffering from infectious diseases. *Br. J. Haematol*. 1999; 105 (3): 616–617.
- Corbacioglu S, Bux J, Konig A, et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels are not increased in patients with autoimmune neutropenia of infancy. *J. Pediatr*. 2000; 137 (1): 96–99.
- Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang*. 2005; 88 (1): 52–59;
- Berliner N, Horwitz M, Loughran T. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2004; 63–79. PMID: 15561677.
- Половцева Т.В. Иммуногематологическая характеристика и особенности клинического течения хронических нейтропений у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1991.
- Зотиков Е.А., Васильева М.Н., Порешина Л.П. и др. Аутоантитела, подобные антидифференцировочным при иммунных нейтропениях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998; 4: 427–430.
- Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, et al. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood*. 1999; 94 (5): 1797–1802.
- Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev. Med. Virol*. 2010; 20 (2): 93–105. doi: 10.1002/rmv.638. PMID: 20127750.
- Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, et al. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2009; 53 (7): 1284–1288.
- Мамедова Е.А., Половцева Т.В., Финогенова Н.А. и др. Распространенность и клинические проявления герпетических инфекций при нейтропении у детей раннего возраста. III Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». М., 2010: 49–52.
- Лаврентьева И.Н., Финогенова Н.А., Мамедова Е.А. и др. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барра и герпеса человека 6-го типа при нейтропении у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2011; 3: 11–15.