

Трехростковая цитопения у ребенка с врожденной кавернозной трансформацией воротной вены

М.Е. Лохматова, И.О. Тайшихина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Марина Евгеньевна Лохматова lokhmatova@rambler.ru

В статье представлен случай наблюдения за пациентом в возрасте 1 года 9 месяцев с изолированной тромбоцитопенией, с падением тромбоцитов до 98 тыс/мкл, прогрессирующей в течение 1 года до трехростковой цитопении, явившейся следствием врожденной кавернозной трансформации воротной вены. Обсуждается дифференциальная диагностика цитопении у детей раннего возраста, которая является сложной клинической задачей. Дифференциальная диагностика может сопровождаться ошибками при постановке диагноза и, соответственно, выборе терапии. Настороженность клиницистов в отношении только гематологической патологии может привести к заблуждению. Отсутствие клинических проявлений и умеренные отклонения в гемограмме (гемоглобин — 98 г/л, эритроциты — $4,64 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $98 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/л$, абсолютное число нейтрофилов — $0,79 \times 10^9/л$) затрудняли диагностический поиск в данном случае.

Ключевые слова: цитопения, тромбоцитопения, гипертрофия селезенки, внепеченочная портальная гипертензия

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-108-114

Three-stage cytopenia in a child with congenital cavernous transformation of the portal vein

M.E. Lokhmatova, I.O. Taishikhina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The article represents a case of observation the patient aged 1 year 9 months with an isolated thrombocytopenia with a drop in platelets to 98 thousand/ μL , that had been progressed during 1 year to three-stage cytopenia, which was the result of a congenital cavernous transformation of the portal vein. The differential diagnosis of young children's cytopenia is a complex clinical task, which can be followed by errors in the diagnosis and, accordingly, the choice of therapy. The care of clinicians regarding only hematological pathology can lead to the confusion. The absence of clinical manifestations and moderate deviations in the hemogram (Hb — 98 g/l, RBC — $4.64 \times 10^{12}/l$, PLT — $98 \times 10^9/l$, WBC — $5.0 \times 10^9/l$, GR — $0.79 \times 10^9/l$) made the diagnostic search rather difficult in this case.

Key words: cytopenia, thrombocytopenia, hypersplenism, extrahepatic portal hypertension

Введение

Цитопения — это уменьшение количества клеточных элементов крови в любом из ростков [1]. Клинико-лабораторными критериями цитопении являются: показатель гемоглобина (Hb) < 110 г/л, число тромбоцитов (PLT) < $100 \times 10^9/л$, общее число лейкоцитов (WBC) < $3,5 \times 10^9/л$ (абсолютное количество нейтрофилов (АКН) < $1,5 \times 10^9/л$ для детей старше 1 года) [1, 2]. Изолированная цитопения может прогрессировать до двухростковой цитопении и панцитопении, наиболее часто сочетаются тромбоцитопения и анемия (77,5 %), реже — анемия и лейкопения (17,3 %), тромбоцитопения и лейкопения (5,5 %) [3].

Для демонстрации сложности дифференциальной диагностики цитопении у детей раннего возраста мы приводим следующий клинический случай.

Описание клинического случая

Пациент наблюдается в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) с возраста 1 год 9 месяцев с панцитопенией. Инфекционный анамнез: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до 6 раз в год. Профилактические прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Впервые снижение PLT до $70 \times 10^9/л$ у ребенка выявлено в возрасте 1 года 3 месяцев при контрольном обследовании.

Также обнаружена микроцитарная анемия (Hb — 98 г/л, эритроциты (RBC) — $4,64 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцитов (MCV) — 77 фл, эритроцитарный индекс — 315 г/дл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах — 24,2 пг) (табл. 1). PLT автоматическим методом — $98 \times 10^9/л$, по Фонио — $324,8 \times 10^9/л$. Такой разброс

Таблица 1. Результаты клинических анализов крови пациента в динамике

Table 1. Results of clinical blood analysis of patient's in dynamics

Дата Date	WBC, × 10 ⁹ /л	RBC, × 10 ¹² /л	Hb, г/л g/l	PLT, × 10 ⁹ /л	АКН, × 10 ⁹ /л ACN	СОЭ, % ESR	АЛТ, Ед/л ALT, U/L	АСТ, Ед/л AST, U/L	ОБ, г/л TP, g/l	БО, мк- моль/л TB, umol/l	НБ, мк- моль/л IB, umol/l	ЩФ, МЕ/л ALP, IU/l
В дебюте заболевания In the onset of disease	5,0	4,64	98	98	0,79	15	24	53	57	8,1	6,5	365
При обращении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (течение аденоидита) When contacting the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (adenoiditis course)	3,0	3,8	117	98	0,7	21	40	61	53	7,9	6,0	
Течение ОРВИ Course of ARVI	1,5	4,21	115	37	0,5	8	51	87	56	7,1	5,6	
На фоне здоровья Against the background of health	3,08	4,02	110	129	1,45	12	53	66	54	7,8	5,9	
Первый день после операции The first day after surgery	11,4	4,55	120	107	8,65	7	2244	1251	51	35,6	17,7	
Через неделю после операции A week after surgery	4,11	3,51	111	83	2,25	21	292	61	58	14,7	8,8	
Через год после операции A year after the surgery	4,45	3,82	124	207	1,9	10	47	56	56	9	6,7	391

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ОБ — общий белок; БО — общий билирубин; НБ — непрямой билирубин; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. WBC — leukocytes; RBC — erythrocytes; Hb — hemoglobin; PLT — platelets; ACN — absolute neutrophil count; ESR — erythrocyte sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TP — total protein; TB — total bilirubin; IB — indirect bilirubin; ALP — alkaline phosphatase; ARVI — acute respiratory viral infection.

показателей связан либо с агрегацией, либо с увеличением размеров тромбоцитов, в результате чего гематологический анализатор принимает их за RBC. На момент исследования значения данному явлению не придали.

Выявлены незначительные нарушения обмена железа: сывороточное железо — 10,0 ммоль/л, трансферрин — 302 мг/дл, ферритин — 28 мкг/л, ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки — 66 %, насыщение трансферрина железом — 13 %. Ребенок получал лечение препаратами железа в возрастной дозировке. Контрольное исследование обмена железа через 3,5 мес от начала терапии отклонений не выявило.

При осмотре в консультативном отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева селезенка пальпировалась на 2 см ниже края реберной дуги. По остальным органам и системам — без патологии. На фоне острой инфекции (ОРВИ, аденоидит с фебрильной лихорадкой) наблюдалась прогрессия цитопении (см. табл. 1). Повторный анализ обмена железа без патологии. Сывороточные иммуноглобулины, исследованные для исключения аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), в норме. В целях дифференциальной диагностики с аплазией кроветворения и онкогематологической патологией проведено исследование костного мозга (КМ): пунктат умеренно клеточный, содержит капли нейтрального

жира, элементы стромы в значительном количестве, макрофаги, единичные из которых с морфологическими признаками гемофагоцитоза (по 5–8 ферментативно измененных гранулоцитов, тромбоцитов, нормобластов). Встречаются разрушенные гранулоциты, ядра мегакариоцитов. Эритропоэз по нормобластическому типу. Мегакариоцитарный росток раздражен, дисплазирован, мегакариоциты до 28–45 в препарате, большая часть без морфологических признаков «отшнуровки» тромбоцитов, единичные — со слабо выраженной «отшнуровкой».

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: правая доля печени — 93 мм, левая — 46 мм, увеличена, умеренный перипортальный фиброз. Желчный пузырь обычной формы и размеров с несколько утолщенной стенкой. Умеренный фиброз ложа желчного пузыря. Ствол воротной вены визуализируется на коротком протяжении от места слияния верхней брыжеечной и воротной вен, скорость кровотока на данном фрагменте — 14–17 см/с, достоверно правая и левая ветви воротной вены не определяются. Печеночные вены — 4 мм, кровоток фазный. Холедох не изменен. Селезенка — 120 × 41 мм, увеличена, без изменения структуры. Селезеночная вена не расширена. Определяются множественные спленоретроперитонеальные коллатерали



Рис. 1. Кавернозная трансформация основного ствола воротной вены по данным УЗИ

Fig. 1. Cavernous transformation of the main trunk of the portal vein according to ultrasound



Рис. 2. Кавернозная трансформация основного ствола воротной вены по данным доплерографии

Fig. 2. Cavernous transformation of the main trunk of the portal vein according to Doppler

в виде множественных извитых сосудов диаметром до 3 мм (рис. 1, 2). Объемных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве не обнаружено.

Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости: картина спленомегалии, порока развития системы воротной вены, признаки портальной гипертензии — множественные венозные коллатерали в воротах селезенки и ретроперитонеально.

Таким образом, данных за иммунологическую и гематологическую патологию не получено. Цитопения была связана с развитием гиперспленизма на фоне портальной гипертензии, причиной которой явилась врожденная кавернозная трансформация воротной вены.

В дальнейшем ребенку проведено оперативное вмешательство в виде формирования спленоренального анастомоза по типу «бок в бок». Результаты выполненных после операции анализов крови приведены в табл. 1. Увеличение показателей печеночных проб в раннем послеоперационном периоде можно объяснить травмированием ткани печени при проведении ревизии ветви воротной вены. В динамике эти показатели нормализовались. В настоящее время синтетическая функция печени не страдает. Ребенок выписан домой с положительной динамикой.

Через год после операции отмечается улучшение показателей гемограммы на фоне уменьшения размеров селезенки (по данным УЗИ ее размеры сократились до 114×36 мм).

Таким образом, в ходе разбора данного клинического случая мы столкнулись с трудностями диагностики цитопений у детей раннего возраста из-за многообразия вызывающих их причин.

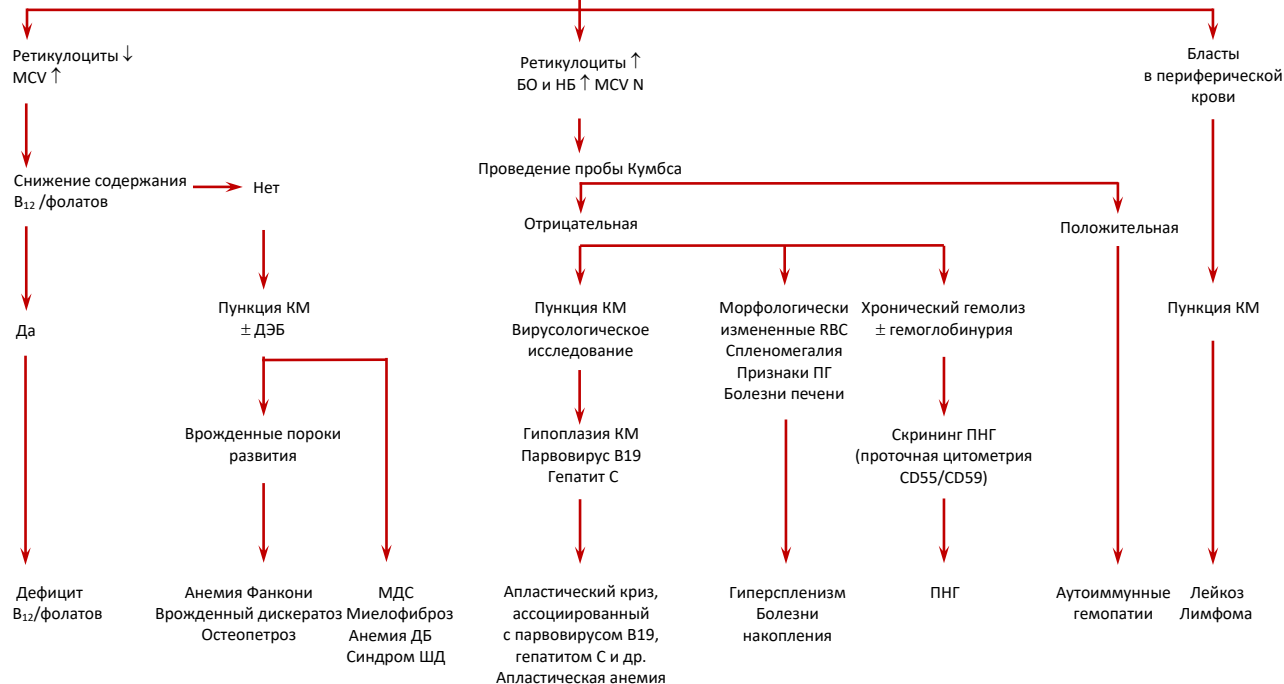
Обсуждение

При двух-/трехростковой цитопении необходима дифференциальная диагностика со многими гема-

тологическими и негематологическими патологиями [11]. Пример алгоритма действий при выявлении у ребенка панцитопении представлен на рис. 3. В первую очередь следует подумать о возможной аплазии кроветворения (табл. 2). Прогрессирующая панцитопения в сочетании с врожденными аномалиями и типичной картиной КМ характерна для анемии Фанкони. При врожденном дискератозе отмечается классическая триада симптомов (чаще всего в возрасте 6–8 лет): пигментация кожи, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек. Приобретенная апластическая анемия также приводит к панцитопении. В постановке диагноза помогают миелограмма и трепанобиопсия [1, 4, 5]. Тромбоцитопения с умеренной анемией и лейкопенией могут сопровождать солидные опухоли и лимфомы. Диагноз позволяет установить гистологическое исследование образования и морфологическое исследование КМ [5]. Для мегалобластной анемии характерны поражения нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Диагностика — исследование содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке крови [2]. При онкогематологических заболеваниях лабораторно выявляется сниженное количество RBC, PLT и гранулоцитов. Количество WBC вариабельно. Для установления диагноза и уточнения формы проводят пункцию КМ, цитогенетический анализ и иммунофенотипирование [1, 4, 5].

При ALPS, в основе которого лежит нарушение процесса апоптоза лимфоцитов, выявляется лимфоцитоз с появлением атипичных лимфоцитов в сочетании с гемолитической анемией (у 50 % пациентов), нейтропенией, тромбоцитопенией, повышением иммуноглобулинов. В КМ компенсаторно увеличивается количество клеток миелоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного ряда. Клинически — уве-

Панцитопения

RBC, WBC, PLT, ретикулоциты
Индексы RBC
Мазок периферической крови
Билирубин

Pancytopenia

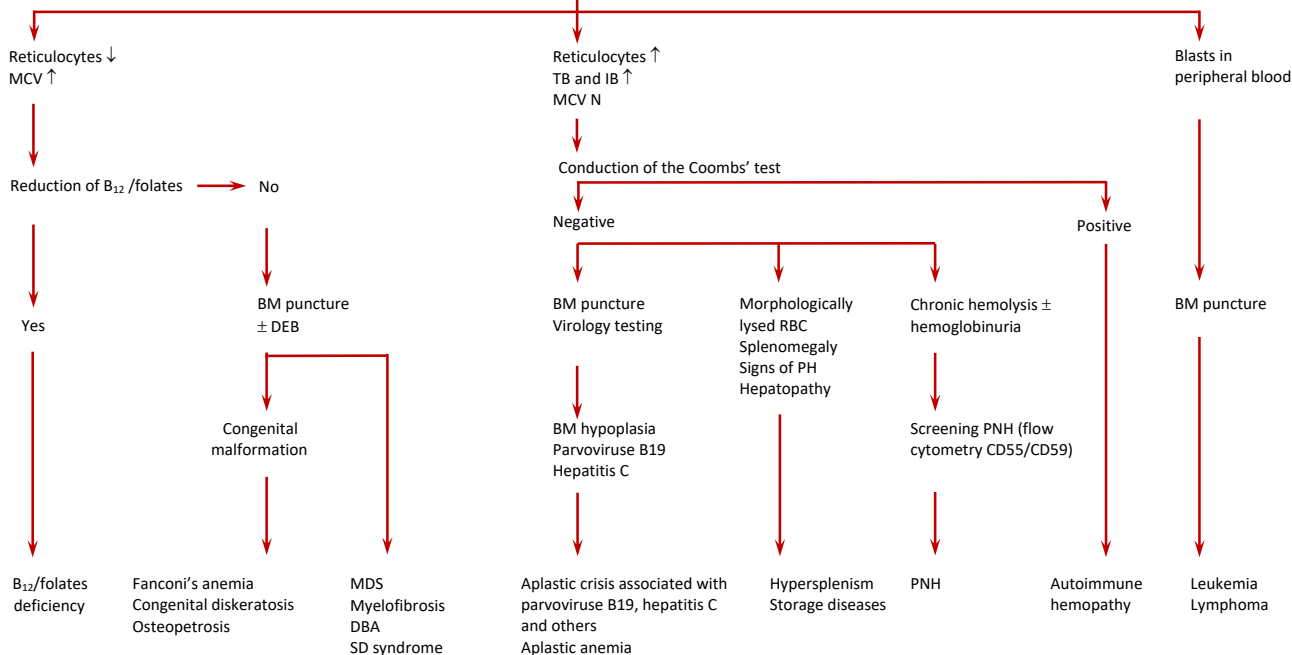
RBC, WBC, PLT, reticulocytes
Indices of RBC
Peripheral blood smear
Bilirubin

Рис. 3. Пример диагностического поиска при выявлении у ребенка панцитопении

Fig. 3. An example of a diagnostic search for the detection of pancytopenia in a child

Примечание. ДЭБ — тест с диэпоксибутаном; ПГ — портальная гипертензия; МДС — миелодиспластический синдром; анемия ДБ — анемия Даймонда–Блекфена; синдром ШД — синдром Швахмана–Даймонда, ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглинурия.

Note. MCV — mean corpuscular volume; BM puncture — bone marrow puncture; DEB — test with diepoxybutane; PH — portal hypertension; MDS — myelodysplastic syndrome; DBA — Diamond–Blackfan anemia; SD syndrome — Shwachman–Diamond syndrome, PNH — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика двух-/трехростковых цитопений (начало)

Table 2. Differential diagnosis of two/three-stage cytopenia (beginning)

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Гемограмма <i>Hemogram</i>	Миелограмма <i>Myelogram</i>	Трепанобиопсия <i>Trepanobiopsy</i>	Особенности клинической картины <i>Specialties of the clinical picture</i>
Врожденная апластическая анемия <i>Congenital aplastic anemia</i>	Анемия нормоцитарная, гипо-, арегенераторная, снижение количества PLT, гранулоцитов <i>Normocytic anemia, hypo-, aregenerative, PLT and granulocyte count decreased</i>	Дисмегакариопоз, дисгранулоцитопоз, дизэритропоз <i>Dysmegakaryopoiesis, dysgranulopoiesis, dyserythropoiesis</i>	Сниженная клеточность КМ <i>Reduced cellularity of the BM</i>	Множественные врожденные аномалии, пороки развития скелета, деформации больших пальцев рук, микрофтальмия, микроцефалия, низкий рост, ретикулярная гиперпигментация, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек рта <i>Multiple congenital anomalies, skeletal abnormalities, deformities of the thumbs, microphthalmia, microcephaly, short stature, reticular hyperpigmentation, onychodystrophy, leukokeratosis of the mucous membranes of the mouth</i>
Приобретенная апластическая анемия <i>Acquired aplastic anemia</i>	Нормохромная нормоцитарная, иногда макроцитарная анемия <i>Normochromic normocytic anemia, sometimes macrocytic anemia</i>	Угнетение клеток эритроидного ряда с/без угнетения предшественников миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения <i>Inhibition of the erythroid cells with or without inhibition of the precursors of myeloid and megakaryocytic hematopoietic lineage</i>	Не информативна <i>Not informative</i>	Симптомы, обусловленные анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией <i>Symptoms caused by anemia, leukopenia, thrombocytopenia</i>
Мегалобластная анемия <i>Megaloblastic anemia</i>	Макроцитарная арегенераторная анемия, обычно гиперхромная, анизо- и пойкилоцитоз, снижение числа и изменение формы PLT, гиперсегментация нейтрофилов <i>Macrocytic aregenerative anemia, mostly hyperchromic, aniso- and poikilocytosis, decrease in the number and change in the form of PLT, hypersegmentation of neutrophils</i>	Эритроидная гиперплазия с мегалобластными изменениями. Признаки неэффективного эритропоза. Задержка созревания гранулоцитов, полисегментация нейтрофилов. Количество мегакариоцитов нормальное или снижено, «отшнуровка» PLT снижена <i>Erythroid hyperplasia with megaloblastic changes. Signs of ineffective erythropoiesis. Delay in ripening granulocytes, neutrophil polysegmentation. The number of megakaryocytes is normal or decreased, PLT release is reduced</i>	Не информативна <i>Not informative</i>	Анорексия, глоссит, «лакированный» язык, снижение желудочной секреции. У детей раннего возраста — отставание в росте, гипотрофия, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям. Поражение периферической нервной системы: атаксия, парестезия, гипорефлексия <i>Anorexia, glossitis, bald tongue, reduced gastric secretion. In young children - growth retardation, malnutrition, irritability, inveterate diarrhoeal disease, prone to infection. The defeat of the peripheral nervous system: ataxia, paresthesia, hyporeflexia</i>
Острые лейкозы <i>Acute leukemia</i>	Нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитопения. Количество WBC вариабельно. Бластемия <i>Normochromic normocytic anemia, thrombocytopenia. Variable amount of WBC. Blastemia</i>	Бластных клеток более 25 % с «обрывом» созревания гранулоцитов. Вариабельное количество миело-, мегакариоцитов, предшественников эритроидного ряда в КМ <i>There are more than 25 % of the blast cells with a "breakage" maturation of granulocytes. Variable amount of myelo-, megacaryocytes, precursors of erythroid cells of the BM</i>	Повышенное содержание бластных клеток в препарате, их гнездное расположение <i>The elevated level of the blasts cells in the medication and its nested attitude</i>	Увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия характерны для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ); расширение тени средостения за счет увеличения вилочковой железы — для Т-ОЛЛ; гипертрофия тканей десен часто встречается у детей с острым миелобластным лейкозом. Признаки не являются строго стабильными <i>Hyperadenosis, hepatosplenomegaly are typical for ALL; mediastinal widening by increasing the thymus gland — for T-ALL; hypertrophy of gum tissues is common in children with AML. The symptoms are not strictly stable</i>

Таблица 2. Дифференциальная диагностика двух-/трехростковых цитопений (окончание)

Table 2. Differential diagnosis of two/three-stage cytopenia (end)

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Гемограмма <i>Hemogram</i>	Миелограмма <i>Myelogram</i>	Трепанобиопсия <i>Trepanobiopsy</i>	Особенности клинической картины <i>Specialties of the clinical picture</i>
Злокачественные лимфомы <i>Malignant lymphoma</i>	Нейтрофильный лейкоцитоз. Повышение СОЭ. При поражении КМ — анемия, тромбоцитопения, бластоз в периферической крови <i>Neutrophilic leukocytosis. Elevation of the ESR. Over the marrow failure — anemia, thrombocytopenia, blastosis in peripheral blood</i>	Изменения отмечаются при поражении КМ. Оценивается замещение нормальных ростков. Необходимо гистологическое исследование пораженного лимфатического узла <i>Changes are noted in the defeat of the BM. The substitution of normal lineages is estimated. Histological examination of the affected lymph node is necessary</i>	Не информативна <i>Not informative</i>	Клиническая картина разнообразна. Характер проявлений зависит от вида опухоли и распространенности процесса <i>The clinical picture is various. The nature of the manifestations depends on the type of growth and the prevalence rate of the process</i>
ALPS	Лимфоцитоз с появлением атипичных форм. Редко — лимфоцитопения. Анемия гиперрегенераторная, повышение лактатдегидрогеназы, нейтропения, тромбоцитопения <i>Lymphocytosis with the advent of atypical forms. Rare — lymphocytopenia. Anemia with high reticulocyte count, rise of lactate dehydrogenase, neutropenia, thrombocytopenia</i>	Количество миелокариоцитов повышенное или нормальное, повышено содержание клеток эритроидного ряда, мегакариоцитов, плазматических клеток и эозинофилов <i>The number of myelokaryocytes is increased or normal, elevated level of the erythroid cells, megakaryocyte, plasma cells and eosinophiles</i>	Не информативна <i>Not informative</i>	В первые годы жизни незлокачественная лимфаденопатия, увеличение селезенки. Клиника вариабельна <i>In the first years of life there is non-malignant lymphadenopathy, an increase in the spleen. The clinic is variable</i>
Гиперспленизм <i>Hypersplenism</i>	Анемия нормо- или макроцитарная, лейкопения, тромбоцитопения <i>Normocytic anemia or macrocytic anemia, leukopenia, thrombocytopenia</i>	Гиперплазия КМ с преобладанием незрелых предшественников RBC и PLT <i>BM hyperplasia with predominance of immature precursors of RBC and PLT</i>	Не информативна <i>Not informative</i>	Чувство тяжести в левом подреберье, при пальпации — болезненность, плотность и увеличение селезенки <i>Feeling of heaviness in the left hypochondrium, with palpation — tenderness, density and enlargement of the spleen</i>

личение шейных лимфатических узлов и селезенки, гиперспленизм, результатом которого и является панцитопения [4, 6, 7].

Синдром гиперспленизма также может сопровождать заболевания негематологического профиля, такие как неопластические процессы, амилоидоз, туберкулез и др. Чаще всего (в 57 % случаев) гиперспленизм у детей возникает вследствие внепеченочной ПГ, причиной которой в 77–85 % случаев является обструкция портальной вены (ее тромбоз и кавернозная трансформация) [8, 9]. Грозным осложнением длительно существующей внепеченочной ПГ является варикозное расширение вен пищевода (80–90 % случаев), а также прогрессирующий фиброз печени (13–24 %) с нарушением ее синтетической функции. Выявляются коагулологические наруше-

ния в виде удлинения протромбинового времени, снижения фибриногена и агрегации PLT. Повышаются уровни ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы на фоне развития портальной билиопатии. Клинически выявляется увеличение плотности и размеров селезенки. Лабораторно — прогрессирует панцитопения: анемия, чаще нормоцитарная или макроцитарная; лейкопения; и в первую очередь тромбоцитопения (чаще субклиническая, но может быть и глубокой — до 20 тыс/мкл) вследствие хронической умеренной коагулопатии потребления, а также из-за синдрома гиперспленизма [9, 10]. PLT усиленно секвестрируются в селезенке, что в результате их способности удалять тромбопоэтин из кровеносного русла дополнительно способствует развитию тромбоцитопении [11].

Заключение

В представленном клиническом случае выявленная цитопения у ребенка явилась следствием болезни негематологического профиля, что напоминает нам о важности широкого клинического взгляда. Настороженность клиницистов, выявивших нарушения гемограммы, в отношении узкой гематологической направленности может привести к заблуждению и неправильным выводам и, как следствие, — к неправильной тактике лечения.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naseem S., Varma N., Das R. et al. Pediatric patients with bicytopenia/ pancytopenia: Review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. Indian J Pathol Microbiol 2011;54(1):75–80. doi: 10.4103/0377-4929.77329.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. et al. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. (In Russ.)].
3. van den Hurk K., Veenstra J., Hendriks H.A. Trombocytopenie. Ned Tijd Geneesk, 2016. 160 с.
4. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ, 2009. 1040 с. [Alekseev N.A. Hematology and immunology of childhood. SPb.: Gippokrat, 2009. 1040 p. (In Russ.)].
5. Erlacher M., Strahm B. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. Front Pediatr 2015;3:64. doi: 10.3389/fped.2015.00064.
6. Dale D.C., Bolyard A.A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Curr Opin Hematol 2017;24(1):46–53. doi: 10.1097/MOH.0000000000000305.
7. Farruggia P., Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. Ther Adv Hematol 2015;6(1):15–24. doi: 10.1177/2040620714556642.
8. Сухов М.Н., Дроздов А.В., Шурова О.А. Особенности внепеченочной портальной гипертензии у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Детская хирургия 2010;(6):32–6. [Sukhov M.N., Drozdov A.V., Shchurova O.A. Features of extrahepatic portal hypertension in children with oncological and hematological diseases. Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery 2010;(6):32–6. (In Russ.)].
9. Khanna R., Sarin S.K. Non-cirrhotic portal hypertension — diagnosis and management. J Hepatol 2014;60(2):421–41. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
10. Abramowsky C., Romero R., Heffron T. Pathology of noncirrhotic portal hypertension: clinicopathologic study in pediatric patients. Pediatr Dev Pathol 2003;6(5):421–6. doi: 10.1007/s10024-003-1002-8.
11. Sills R.H., Albany N.Y. Practical algorithms in pediatric hematology and oncology. Copyright 2003 by S. Karger AG, P.O. Box, CH–4009 Basel (Switzerland). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://ru.scribd.com/document/64320481/Practical-Algorithms-in-Pediatric-Hematology-and-Oncology>.

Статья поступила в редакцию: 30.03.2018. Принята в печать: 15.06.2018.

Article was received by the editorial staff: 30.03.2018. Accepted for publication: 15.06.2018.