

Изолированная нейтропения у детей: от педиатра к гематологу (обзор литературы)

Н.Б. Юдина, Н.В. Брежнева

БУЗ Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»;
Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114

Контакты: Наталья Борисовна Юдина n.yudina@list.ru

В практике детского гематолога пациенты с изолированной нейтропенией занимают определенное место, на их долю приходится около 15–20 % случаев всех обращений на консультацию к гематологу или педиатру. «Реактивный лимфоцитоз» — наиболее распространенная трактовка этого состояния специалистами «негематологического» профиля, которая приводит к определенному замешательству. В статье представлен обзор литературы с акцентом на проблему приобретенной изолированной нейтропении у детей, которая не связана с врожденной и приобретенной миелосупрессией, синдромами врожденной нейтропении, гиперспленизмом.

Ключевые слова: транзиторная нейтропения, хроническая аутоиммунная нейтропения, неонатальная изоиммунная нейтропения, идиосинক্রазия, TRALI-синдром, тяжелая хроническая нейтропения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-75-80

Isolated neutropenia in children: from the pediatrician to a hematologist (literature review)

N. B. Yudina, N. V. Brezhneva

Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1; 114 Lomonosov St., Voronezh, 394087, Russia

In the practice of pediatric hematologist, patients with isolated neutropenia occupy a certain place and account for about 15–20 % of all requests for a consultation with a hematologist or a pediatrician. “Reactive lymphocytosis” is the most common interpretation of this state by experts of “hematological” type, which leads to a certain confusion. The article presents a review of the literature with an emphasis on the problem of acquired isolated neutropenia in children, which is not associated with congenital and acquired myelosuppression, congenital neutropenia syndromes, and hypersplenism.

Key words: transient neutropenia, chronic autoimmune neutropenia, neonatal isoimmune neutropenia, idiosyncrasy, TRALI-syndrome, severe chronic neutropenia

Введение

Нейтропения (гранулоцитопения), как гематологическое состояние, наиболее характерна для детского возраста. Нейтропенические синдромы у детей патогенетически являются следствием нарушения миелопоэза в костном мозге, в ряде случаев связанным с генетическими дефектами, следствием процесса перераспределения нейтрофилов в пристеночном и циркулирующем клеточном пуле и повышенной деструкцией гранулоцитов в периферической крови. Возможно и сочетание этих патогенетических механизмов. Поэтому варианты нейтропенических состояний у детей весьма многочисленны и являются компетенцией детских гематологов и иммунологов. Корректное определение патогенетического механизма развития нейтропении у пациента необходимо для определения тактики ведения — наблюдения и проведения оптимальной терапии.

Терминология

Изолированная нейтропения у детей — снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей в возрасте от 2 недель до 1 года [1, 2]. Данное состояние наблюдается при разных ситуациях — от варианта нормы до жизнеугрожающих приобретенных и врожденных заболеваний. Клинические проявления, как и осложнения, зависят от тяжести нейтропении. Абсолютное количество нейтрофилов в пределах $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как легкая нейтропения и практически не влияет на частоту инфекционных эпизодов. Абсолютное количество нейтрофилов в пределах $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$ трактуется как умеренная нейтропения, при которой увеличивается риск инфекций у детей. Абсолютное количество нейтрофилов $0,2\text{--}0,5 \times 10^9/\text{л}$ классифицируется как тяжелая нейтропения, которая ассоциирована с высоким риском инфекций у большинства пациен-

тов. Количество нейтрофилов $0,2 \times 10^9/\text{л}$ и менее, определяемое как агранулоцитоз, несет риск тяжелых, жизнеугрожающих инфекций, как правило, с преобладанием оппортунистической флоры. Эти критерии оценки тяжести нейтропении по числу нейтрофилов в общем анализе крови были определены на основании клинического опыта наблюдений за пациентами с онкологической патологией, получающими химиотерапию, а также в клинических исследованиях в группах пациентов с изолированной нейтропенией, имеющих дифференцированный риск инфекций в зависимости от числа нейтрофилов [3].

Определение количества нейтрофилов в периферической крови у представителей различных рас варьирует. Так, здоровая европейская и азиатская популяция имеет в норме количество циркулирующих гранулоцитов $1,5-7,0 \times 10^9/\text{л}$, а у некоторых представителей африканской расы это число может быть снижено до $0,4-0,6 \times 10^9/\text{л}$, что связано со снижением пула гранулоцитов в костном мозге. В одном исследовании, проведенном с участием добровольцев афроамериканского происхождения, нейтропения, как физиологическое состояние, определялась примерно в 4,5 % случаев и ассоциировалась с Даффи негативным фенотипом группы крови [4, 5].

Важно отметить, что ложное снижение числа нейтрофилов в общем анализе крови может быть связано с длительной доставкой образца крови от пациента до лаборатории, так как гранулоциты подвержены клампингу (т. е. скоплению в образце крови), что влияет на результаты исследования и ведет к некорректной трактовке нейтропении. Подсчет числа нейтрофилов зависит от состояния ребенка — его физической активности, питания и от времени забора крови. Так, у части детей определяемое число нейтрофилов в пределах $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ в раннее время суток является вариантом нормы. Данные факты необходимо учитывать при трактовке общего анализа крови и определении истинного нейтропенического состояния.

Классификация, этиологические факторы

Изолированная нейтропения может быть как транзиторной (или острая — в течение первых 3 мес), так и хронической (длительностью более 3 мес). Вторым важным вопросом, который встает перед специалистом, — определение участия в генезе нейтропении внутренних факторов (нарушения продукции нейтрофилов) или внешних этиологических моментов (лекарственные препараты, инфекции, аутоиммунный генез). Нейтропения может быть проявлением врожденных нейтропенических синдромов у детей (синдромы Костманна, Швахмана—Даймонда, Барта).

Инфекции. Транзиторная, или острая, изолированная нейтропения наиболее часто ассоциирована с вирусными инфекциями [6, 7]. В табл. 1 представлены

инфекционные агенты, потенциально связанные с нейтропеническим состоянием.

Таблица 1. Инфекционные причины изолированных нейтропений

Инфекции	Инфекционные агенты
Вирусные	Вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатитов В, С, D, E, парвовирус В ₁₉ , вирусы гриппа
Бактериальные	Риккетсиозы, тиф, паратиф, иерсиниоз, туляремия, бруцеллез, туберкулез, грамотрицательная флора у иммунокомпрометированных больных
Простейшие	Малярия, токсоплазмоз

Одним из основных этиологических факторов развития изолированной нейтропении являются вирусы: Эпштейна—Барр, приобретенного иммунодефицита, а также группы герпесвирусов [8]. Изолированная нейтропения разной степени тяжести, этиологически связанная с инфекциями, вызвана деструкцией циркулирующих гранулоцитов антинеитрофильными антителами. Грамотрицательный сепсис — одна из причин тяжелой нейтропении у детей, в том числе и у новорожденных, являющейся следствием бактериемии, эндотоксемии и активного клеточного фагоцитоза.

Лекарственные препараты. Лекарственно-ассоциированная изолированная нейтропения может быть представлена резким снижением гранулоцитов в общем анализе крови вплоть до нейтропении тяжелой степени, что ярко демонстрируют химиотерапевтические препараты. Лекарственная, или идиосинкразическая нейтропения, нередко развивается у подростков и у взрослых, чаще у женщин. Точный механизм развития этой уникальной реакции до конца не ясен, не исключены генетические особенности предшественников миелопоэза. Развитие лекарственно-ассоциированной нейтропении в большинстве случаев непредсказуемо, данная реакция может дебютировать через 7–40 дней после отмены препарата, что важно помнить при назначении потенциально угрожающих медикаментов. Лекарственные препараты, ассоциированные с миелотоксичностью, представлены в табл. 2.

Хроническая изолированная нейтропения (общее число нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$) определяется длительностью более 3 мес. Число нейтрофилов зависит от времени суток взятия крови и других факторов (питания, физической активности), поэтому при первичной диагностике нейтропенического состояния необходимо провести серию общих анализов крови, чтобы убедиться в стойкости выявленных изменений, особенно в случаях нейтропений легкой и средней степени тяжести. В ситуации стойкого снижения числа гранулоцитов до $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ наиболее вероятен вариант аутоиммунной или идиопатической нейтропении [9, 10].

Таблица 2. Препараты, вызывающие нейтропению у детей

Медикаменты	Возможный патогенетический механизм		
	непосредственная супрессия	супрессия вследствие воздействия метаболитов	иммунная деструкция
Нестероидные противовоспалительные средства анальгин ибупрофен индометацин	+		+
Антиконвульсанты производные вальпроевой кислоты карбамазепин	+	+	
Химиопрепараты	+	+	+
Антибиотики сульфаниламиды пенициллины	+		
Транквилизаторы клоназепам фенотиазин		+	
Другие ранитидин левамизол деферипрон ритуксимаб наркотические средства (содержащие кокаин)	+	+	+

Изолированная тяжелая хроническая нейтропения (число гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) требует корректной постановки диагноза, так как состояние может быть следствием инфекционного процесса, аутоиммунных заболеваний и врожденных вариантов нейтропений. Случаи хронической нейтропении и причины их развития представлены в табл. 3.

Таблица 3. Причины хронических нейтропений у детей и возможные клинические варианты

«Внешние»:
нутрициенты — недостаточность: витамин B_{12} , фолаты, медь, альбумины
иммунные — аутоиммунные, врожденные иммунные расстройства, системные аутоиммунные болезни
«Внутренние»:
приобретенный синдром костномозговой недостаточности — приобретенная апластическая анемия
миелодиспластический синдром
врожденный синдром костномозговой недостаточности
изолированная нейтропения — тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна), циклическая нейтропения
нейтропенические синдромы — болезни сортинга нейтрофильных гранул (синдромы Чедиака—Хигаши, Гизели тип 2, p14-дефицит, синдром Германски—Пудлака тип 2, Кохен-синдром), метаболические болезни (гликогеноз тип 1b, синдром Барта, синдром Пирсона), функциональные иммунные нарушения (гипер IgM-синдром, гипоплазия хрящей и волос, иммуноостеодисплазия Шимке), болезни молекулярного гомеостаза (врожденный дискератоз, анемия Фанкони, синдром Швахмана—Даймонда)
идиопатическая нейтропения

В ряде случаев у детей хроническая нейтропения может быть связана с питанием, что более характерно для раннего детского возраста. Известно, что дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты или меди, а также тяжелый белковый дефицит могут влиять на активность миелопоэза и быть причиной нейтропении. Эти дефицитные состояния почти всегда сопровождаются трехростковой цитопенией, нежели изолированным снижением числа нейтрофилов. Их диагностика основывается на данных анамнеза, осмотра и лабораторном исследовании содержания витаминов и микроэлементов в крови. Это непременно необходимо учитывать, особенно в случаях ведения пациентов из социально неадаптированных семей.

Иммунная и аутоиммунная нейтропения. Неонатальная изоиммунная нейтропения возникает у новорожденных вследствие фето-материнской нейтрофильной несовместимости и трансплацентарного трансфера материнских антител к специфическим эпитопам, экспрессируемым на нейтрофилах новорожденных. Поллиморфизм рецепторов $Fc\gamma IIIb$, а также генетический дефицит рецептора $Fc\gamma IIIb$ у матери играет ключевую роль в развитии этого феномена. В некоторых случаях нейтропения может быть тяжелой степени и вести к развитию омфалита, целлюлита или сепсиса у новорожденного. Как и в случае других иммунных цитопений, процесс может разрешаться спонтанно, через 6–8 нед, с элиминацией материнских антител, но изолированная нейтропения средней или легкой степени может сохраняться у детей до 6-месячного возраста [11].

Хроническая аутоиммунная нейтропения у детей грудного и младшего возраста имеет доброкачественное течение, несмотря на низкое число нейтрофилов, и спонтанно проходит в возрасте 3–5 лет, средняя длительность заболевания составляет около 17–20 мес. В большинстве случаев оно начинается с фебрильной лихорадки, когда и выявляется нейтропения в общем анализе крови. В дальнейшем лихорадка купируется, а нейтропения сохраняется и требует наблюдения специалиста. У большинства детей определяются аутоантитела к поверхностным антигенам нейтрофилов [12, 13]. Клиническая значимость исследования аутоантител у пациентов с умеренной и тяжелой нейтропенией без эпизодов возвратной лихорадки и инфекций дискутабельна.

У взрослых детей с хронической аутоиммунной нейтропенией необходимо исключать врожденные иммунологические заболевания — аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и общую вариабельную иммунологическую недостаточность, что требует проведения специальных диагностических исследований [14, 15].

Изолированная нейтропения может быть частью проявлений системных аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита и синдрома Фелти, имеющих системную симптоматику и, соответственно, специфические иммунологические черты. Нейтропения купируется при лечении основного заболевания.

Клинические проявления

Клинические проявления изолированной нейтропении — разнообразие, в том числе по частоте инфекционных эпизодов. Тщательный инфекционный анамнез пациентов с нейтропенией является начальной ступенью обследования. Важен семейный и социальный анамнез, информация об условиях проживания, наличии домашних животных. Воспаления ротовой полости (стоматит, гингивит, периодонтит, потеря зубов), другие общие инфекционные процессы (целлюлит, синусит, отит, фарингит, пневмония, гастроинтестинальный синдром, флегмона, нейтропенический колит, сепсис) — все эти состояния требуют тщательного клинического анализа. Важно помнить, что при нейтропении общий воспалительный ответ редуцирован, типичные симптомы воспаления (боль, напряжение, гиперемия тканей) выражены нечетко или вообще отсутствуют, что диктует необходимость постоянного мониторинга клинического состояния пациента [16].

Лабораторная диагностика

Несмотря на то, что нейтропения — элементарный математический подсчет клеток, выявляемый при обследовании пациентов с лихорадкой, инфекцией или при плановом диспансерном обследовании, коррект-

ная постановка диагноза «нейтропения» требует использования разнообразных лабораторных дорогостоящих высокоспецифичных исследований.

В общем анализе крови при снижении числа гранулоцитов может отмечаться моноцитоз, умеренная эозинофилия, что иногда обращает на себя внимание педиатра при направлении ребенка на консультацию к гематологу. При выявлении нейтропении в общем анализе крови необходимо повторное исследование числа нейтрофилов, как минимум ежемесячно в течение 3 мес.

Исследование костного мозга при изолированной нейтропении в большинстве тяжелых и среднетяжелых случаях необходимо для определения глубины миелосупрессии, а также исключения острого миелоидного лейкоза. Тщательное исследование костного мозга и периферической крови в сочетании с цитогенетическим исследованием костного мозга необходимо перед началом терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) при тяжелой врожденной нейтропении.

В случае тяжелой хронической нейтропении рекомендовано исследование костного мозга с хромосомным анализом (моносомия 7, гены семейства *RUNX1*) в динамике для выявления трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) на ранних стадиях. Длительность периода с момента появления мутации в рецепторах Г-КСФ на клетках-предшественниках миелопоэза в костном мозге до клинических проявлений ОМЛ может насчитывать многие годы, поэтому необходим лабораторно-генетический мониторинг [17, 18].

Исследование антинейтрофильных антител методом иммунофлуоресценции или проточной цитометрии может помочь в диагностике аутоиммунной нейтропении, но должно быть интерпретировано в контексте клинических данных и результатов исследования костного мозга, так как эти тесты могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными [19, 20].

Молекулярно-генетическое исследование (идентификация мутаций специфических генов) необходимо проводить для выявления генетических случаев нейтропений.

Другие лабораторные тесты могут включать иммуноферментный анализ, исследование ДНК и РНК инфекций методом полимеразной цепной реакции, исследование концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты, меди, специфические иммунологические исследования для исключения аутоиммунных заболеваний [20, 21].

Лечение изолированной нейтропении

Терапия изолированных нейтропений зависит от наличия и тяжести инфекционного эпизода. В случаях приобретенной легкой и умеренной нейтропении риск развития тяжелых инфекционных заболеваний минимален, поэтому целесообразна выжидательная тактика

ведения пациента, в большинстве случаев нейтропения разрешается самостоятельно. В случаях тяжелой нейтропении и агранулоцитоза появление лихорадки требует немедленной госпитализации и назначения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. В этих случаях антибактериальная терапия должна быть направлена, в том числе и против анаэробной флоры. Обязательно параллельное использование антимикотических средств.

Использование Г-КСФ патогенетически обосновано в случае тяжелой нейтропении и агранулоцитоза. В настоящее время рекомбинантный человеческий Г-КСФ широко используется для стимуляции продукции нейтрофилов. Рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование в рамках Международного регистра пациентов с тяжелой хронической нейтропенией показало, что введение Г-КСФ для поддержания числа гранулоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ достаточно для обеспечения противoinфекционной защиты для многих пациентов [22]. Режим введения Г-КСФ может быть различным (ежедневно, через день или 3 раза в неделю). Препарат используется в течение длительного периода времени (многие годы). Доза Г-КСФ должна корректироваться с учетом роста массы тела ребенка. Пегилированный Г-КСФ имеет определенные преимущества в лечении нейтропений, но достаточно дорог при длительном использовании.

Длительное использование Г-КСФ при лечении хронической врожденной нейтропении повышает риск развития ОМЛ. Согласно исследованиям, проведенным Международным регистром больных с тяжелой хронической нейтропенией, риск развития ОМЛ у больных, получавших Г-КСФ в течение длительного времени, оказался дозозависимым. Пациенты, которые плохо отвечали на терапию Г-КСФ и требовали повышения дозы более чем 8 мкг/кг/сут в катамнезе имели больший риск развития ОМЛ, чем пациенты, получавшие меньшие дозы [23, 24]. Недавние исследования показали, что некоторые мутации (мутации *ELANE*) ассоциируются с риском развития ОМЛ, но роль Г-КСФ

в развитии ОМЛ у больных с различными формами нейтропений по-прежнему дискуссионна [24]. Терапия Г-КСФ обеспечивает хорошее качество жизни у пациентов, поддерживая нормальное количество гранулоцитов. На сегодняшний день нет альтернативных лекарственных средств аналогичной эффективности [25, 26].

Глюкокортикостероиды повышают число нейтрофилов, но не стимулируют их продукцию, при этом увеличивается риск развития инфекций и токсических осложнений терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть рассмотрена как метод радикальной терапии лишь в исключительных случаях (врожденные нейтропении тяжелой степени) [27, 28].

Профилактика

При хронических нейтропениях тяжелой степени остро необходима профилактика развития инфекций. В семье, где есть ребенок с хронической нейтропенией, нельзя содержать домашних животных, аквариумы и комнатные растения, требуется тщательная обработка помещения, соблюдение правил личной гигиены, обработка кожи и слизистых ротовой полости растворами антисептиков. Эти меры не всегда предупреждают развитие инфекционных осложнений, так как основной источник инфекций у таких пациентов — микроорганизмы кожи и кишечника, но используемые меры дезинфекции могут минимизировать бактериальную и грибковую контаминацию.

Заключение

Изолированная нейтропения у детей является редким состоянием, требующим корректной постановки диагноза и определения индивидуальной тактики ведения пациента. Кооперированное сотрудничество педиатров, детских гематологов, иммунологов, неонатологов и создание единого регистра будут способствовать как дальнейшему изучению данной гематологической проблемы, так и оптимизации алгоритма диагностики и лечения различных форм нейтропении у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финогенова Н.А. Болезни лейкоцитов. Практическое руководство по детским болезням. Под общ. ред. А.Г. Румянцева. Т. IV. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика, 2004. [Finogenova N.A. Diseases of white blood cells. A practical guide to pediatric diseases. Ed. by A.G. Romyantsev Vol. IV Hematology/Oncology pediatric. Moscow: Medpraktika, 2004. (In Russ.)].
2. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Применение рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у новорожденных. Показания и клинические рекомендации. Вопросы практической педиатрии 2012;7(4):44–9. [Volodin N.N., Romyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. Use of recombinant granulocyte colony-stimulating factors in the newborn. Indications and clinical guidelines. Voprosy prakticheskoy
- pediatrii = Issues of Practical Pediatrics 2012;7(4):44–9. (In Russ.)].
3. Newburger P.E., Dale D.C. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. Sem Hematol 2013;50(3): 198–206.
4. Hsieh M.M., Everhart J.E., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med 2007;146:486–92.

5. Reich D., Nalls M.A., Kao W.H. et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 2009;5:e1000360.
6. Husain E.H., Mullah-Ali A., Al-Sharidah S. et al. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:575–7.
7. Savard M., Gosselin J. Epstein–Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Res* 2006;119:134–45.
8. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev* 2005;7:187–96.
9. Dale D.C., Bolyard A.A., Schwinger B.G. et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220–31.
10. Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94:277–85.
11. Clay M.E., Schuller R.M., Bachowski G.J. Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematol* 2010;26:11–21.
12. Bruin M., Dassen A., Pajkrt D. et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang* 2005;88:52–9.
13. Bux J., Behre G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181–6.
14. Kwon S.W., Procter J., Dale J.K. et al. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang* 2003;85:307–12.
15. Podjasek J.C., Abraham R.S. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012;3:189.
16. Fung Y.L., Silliman C.C. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2009;23:266–83.
17. Beekman R., Valkhof M.G., Sanders M.A. et al. Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119:5071–7.
18. Skokowa J., Steinemann D., Makaryan V. et al. RUNX1 mutations are the most frequent leukemia associated mutations in congenital neutropenia patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:7.
19. de Alarcon P.A., Goldberg J., Nelson D.A., Stockman J.A. III. Chronic neutropenia: diagnostic approach and prognosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983;5:3–9.
20. Boxer L.A., Bolyard A.A., Schwinger B. et al. Antineutrophil antibodies lead to mistaken identity in severe congenital neutropenia. *Blood* 2005;106:385.
21. Riera N.E., Rosso S.M., Galan V. et al. Anti-polymorphonuclear neutrophil antibodies in patients with leukopenia or neutropenia. *Int J Lab Hematol* 2010;32:96–105.
22. Muschter S., Berthold T., Greinacher A. Developments in the definition and clinical impact of human neutrophil antigens. *Curr Opin Hematol* 2011;18:452–60.
23. Dale D.C., Bonilla M.A., Davis M.W. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496–502.
24. Rosenberg P.S., Zeidler C., Bolyard A.A. et al. Stable long-term risk of leukemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010;150:196–9.
25. Rosenberg P.S., Alter B.P., Bolyard A.A. et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628–35.
26. Makaryan V., Zeidler C., Bolyard A.A. et al. Clinical outcomes for patients with severe chronic neutropenia due to mutations in the gene for neutrophil elastase, ELANE. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:3275.
27. Beaupain B., Leblanc T., Reman O. et al. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1068–73.
28. Fioredda F., Calvillo M., Lanciotti M. et al. Pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:465–7.