

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

Неотложные состояния в гематологии. Агранулоцитоз



доцент, к.м.н. Цыба И.Н.



зав. кафедрой, доц. к.м.н. Тарадин Г.Г.



доцент, к.м.н. Ракитская И.В.

«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»
Донецк, 4 декабря 2020 г

ТЕРМИНОЛОГИЯ



Агранулоцитоз – клинико-гематологический синдром, который регистрируется при значительном снижении или абсолютном отсутствии гранулоцитов, в результате которого число нейтрофилов составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Термин «агранулоцитоз» впервые был предложен немецким врачом W. Schultz в 1922 году в описании случая тяжёлой глоточной инфекции, сопровождающегося дефицитом гранулоцитов в периферической крови.

Термин «агранулоцитоз» ("agranulocytosis") имеет греческие корни, в нем «а-» – подразумевает отсутствие (без-) гранулоцитов, особой категории лейкоцитов, содержащих гранулы в своей цитоплазме, окончание «-osis» – обозначает заболевание (или расстройство). Поэтому, «агранулоцитоз» иногда используется в значении «нет гранулоцитов», в то время как для диагноза их полное отсутствие не требуется. Вместе с тем «-osis» традиционно используют в обозначении расстройств в системе крови, подразумевая пролиферацию и увеличение количества клеток (например «лейкоцитоз»), тогда как «-penia» предполагает снижение числа клеток (как, например, «тромбоцитопения»).

По этой причине «гранулопения» – более этимологически подходящий термин и более предпочтителен «агранулоцитозу», который ошибочно может быть истолкован как «agranulocyt-osis» в значении пролиферации гранулоцитов. Несмотря на это «агранулоцитоз» остается наиболее широко применяемым термином в обозначении рассматриваемого нарушения.

Синдром агранулоцитоза может угрожать жизни пациента!

Лейкоциты

гранулоциты

агранулоциты

нейтрофилы
≈ 70%

эозинофилы
≈ 1,5%

базофилы
≈ 0,5%

лимфоциты
≈ 24%

моноциты
≈ 4%

Функции

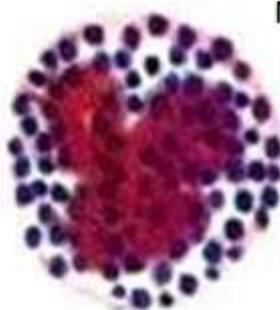
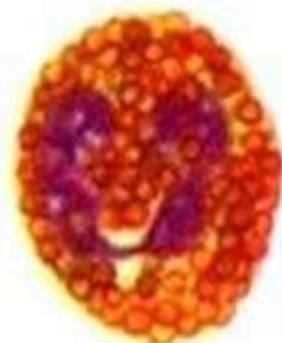
фагоцитоз

антигистаминное
действие

образуют
гепарин,
гистамин

клеточный иммунитет Т-
лимфоциты;
гуморальный иммунитет
В-лимфоциты;
клетки
иммунологической
памяти

фагоцитоз, синтез
лизоцима,
интерферона



нейтрофил

эозинофил

базофил

лимфоцит

моноцит

ФОРМЫ АГРАНУЛОЦИТОЗА



Принято выделять следующие формы агранулоцитоза:

- иммунная (лекарственно-индуцированная, гаптенная). Отличается быстрым развитием (дни, недели), характеризуется отсутствием анемии, тромбоцитопении и проявляется, в основном, инфекционным синдромом;
- миелотоксическая (цитостатическая болезнь). Характеризуется длительным развитием (недели, месяцы), сопровождается анемией и тромбоцитопенией. Проявляется анемическим, геморрагическим и инфекционным синдромами;
- аутоиммунная (сочетание с системными заболеваниями соединительной ткани, лимфомами, вирусными гепатитами).

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Лекарственно-индуцированная нейтропения или агранулоцитоз (ЛИА) является тяжёлой побочной реакцией, причиной которой может стать любой класс медикаментов.

Частота смертельных исходов при лекарственно-индуцированном, идиосинкратическом по своей природе агранулоцитозе, составляет $\approx 5\%$. В сравнении со значениями смертности 20 лет назад (от 10 до 16%) этот показатель снизился, что связано с ранним выявлением этого варианта агранулоцитоза и назначением необходимого лечения.

ЛИА развивается редко с частотой от 3 до 16 случаев на 1 000 000 населения в год. Весьма примечательно, что число случаев остается относительно постоянным в течение последних 30 лет, даже на фоне появления новых препаратов.

Pick AM, Nystrom KK. J Pharm Pract. 2014; 27(5): 447-52.
Andrès E., Maloysel F. Curr Opin Hematol. 2008;15(1):15-21.

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО АГРАНУЛОЦИТОЗА

В возникновении случаев ЛИА наблюдается гетерогенность патогенетических механизмов: в одних ситуациях воздействие иницирующего препарата продолжается в течение какого-то периода времени, в других оно весьма кратковременное. Возможные механизмы, лежащие в основе этого вида агранулоцитоза:

- запускаются через иммунную систему (некоторые препараты в процессе своего метаболизма стимулируют каскад Т-клеточных реакций, направленных преимущественно против миелоидных клеток);
- прямое повреждающее действия на миелоидные клетки (лекарственный препарат выступает в качестве гаптена и индуцирует синтез антител, посредством связывания с белками плазмы крови и приобретения свойств полноценного антигена. Сформированный комплекс, абсорбируясь на поверхности гранулоцитов, вызывает их гибель).
- прямое повреждение клеток микроокружения миелоидных предшественников в костном мозге.

Pick AM, Nystrom KK. J Pharm Pract. 2014 ; 27(5): 447-52.

Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Am J Hematol. 2009; 84(7): 428-34.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО АГРАНУЛОЦИТОЗА

1. Количество гранулоцитов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при двукратном подсчете.
2. Лихорадка и/или клиника инфекционного заболевания и/или признаки инфекционно-токсического шока.
3. Начало агранулоцитоза с момента начала терапии или в течение 7 дней после повторного назначения препарата, в случае, если он ранее вызывал агранулоцитоз у конкретного больного.
4. Полное выздоровление после отмены препарата: улучшение клинических симптомов, рост числа количества нейтрофилов более 1500 в мкл через месяц после отмены препарата.

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

- возраст >65 лет;
- абсолютное число нейтрофилов $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$;
- развитие сепсиса или септического шока;
- сопутствующая патология, например, почечная, сердечная, легочная недостаточность.

ЧАСТОТА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ АГРАНУЛОЦИТОЗОМ



Инфекции другой локализации
(4%)

Инфекция кожи (4%)

Боль в горле/острый тонзиллит
(7%)

Пневмония (10%)

Септицемия/септический шок
(34%)

Лихорадка (41%)

Лекарственные препараты, применение которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированного агранулоцитоза

Класс	Представители
Анальгетики, НПВП	ацетаминофен, аспирин, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, сульфасалазин
Антиконвульсанты	карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота
Противоинфекционные	антибиотики – бета-лактамы, цефалоспорины, сульфонамиды, ванкомицин; противовирусные – ацикловир, ганцикловир, абакавир); противогрибковые – тербинафин, амфотерицин В
Антипсихотики	клозапин, фенотиазин, рисперидон, оланзапин
Антитиреоидные препараты	пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол
Кардиоваскулярные	антиаритмики - прокаинамид, хинидин, амиодарон; каптоприл, фуросемид, спиронолактон, тиазидные диуретики; клопидогрель, тиклопидин
Желудочно-кишечная группа	метаклопромид, циметидин, ранитидин
Другие	инфликсимаб, деферипрон, аминоклутетимид

МИЕЛОТОКСИЧЕСКАЯ (ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ, ФЕБРИЛЬНАЯ) ФОРМА АГРАНУЛОЦИТОЗА



Фебрильная нейтропения (агранулоцитоз) является неотложной ситуацией в онкологии, требующей пристального наблюдения, обычно госпитализации пациента и часто внутривенного введения антибиотиков.

Нейтропения, возникающая на фоне проведения химиотерапии, остаётся главным побочным эффектом у пациентов со злокачественными новообразованиями, так как её развитие ограничивает дозу применяемого цитотоксического агента, что приводит к отсрочке лечения и/или необходимости снижения дозы.

Появление указанного варианта нейтропении не обязательно свидетельствует о неблагоприятном исходе. Фактически это скорее косвенный показатель ответа на проводимую цитостатическую терапию.

Daniel D., Crawford J. Seminars in Oncology. 2006; 33(1): 74–85.

МИЕЛОТОКСИЧЕСКАЯ (ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ, ФЕБРИЛЬНАЯ) ФОРМА АГРАНУЛОЦИТОЗА



Снижение нейтрофилов часто сопровождается снижением количества гемоглобина и тромбоцитов.

Частота возникновения анемии, тромбоцитопении и нейтропении различается для каждого режима химиотерапии.

Задачей врачей является определить, какие пациенты подвержены высокому риску миелосупрессии, а затем обозначить группу пациентов высокого риска развития тяжелой формы миелосупрессии – агранулоцитоза.

К предикторам развития нейтропении относят:

- пожилой возраст пациента,
- интенсивность режима химиотерапии и
- количество лимфоцитов в первый день лечения.

Kasi PM, Grothey A. Drugs. 2018; 78(7): 737-745.

АУТОИММУННАЯ ФОРМА АГРАНУЛОЦИТОЗА (НЕЙТРОПЕНИИ)



Аутоиммунная нейтропения – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся разнообразием клинических проявлений от асимптомного течения до тяжелых форм, сопровождающихся инфекционными осложнениями. Характеризуется наличием аутоантител, направленных против нейтрофилов, вызывающих их деструкцию.

Включает первичную и вторичную аутоиммунную нейтропению.

Острая нейтропения, ассоциированная с инфекцией

К инфекционным агентам, ответственным за развитие нейтропении относят главным образом вирусы: человеческий герпес-вирус 6 типа (HHV-6), вирус гриппа, парвовирус-B19, вирус Эпштейн-Барра (EBV), цитомегаловирус (CMV). Чаще встречается у детей первых 2-х лет жизни.

Нейтропения, связанная с ВИЧ-инфекцией, встречается у 5-10% бессимптомных пациентов и у 50-70% пациентов с глубоким иммунодефицитом.

Хроническая аутоиммунная нейтропения наблюдается в контексте аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и синдром Шегрена) и гематологических новообразований.

Newburger PE. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 2; 2016(1): 38-42.

Autrel-Moignet A, Lamy T. Presse Med. 2014; 43(4 Pt 2): e105-18.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИАГНОСТИКА



Клиническая картина складывается из проявлений гранулоцитопении и тромбоцитопении, проявляется:

- инфекционным синдромом (язвенный стоматит, ангина, пневмония, сепсис);
- анемическим, геморрагическим синдромами (носовые кровотечения, кожные геморрагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг и другие органы).

Довольно опасным проявлением цитостатической болезни являются некротическая энтеропатия и поражение печени .

Оценка больного с нейтропенией включает полное клиническое обследование с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани, лимфом, гепатитов, ВИЧ-инфекции.

Обязательна (!) стерильная пункция и трепанобиопсия для исключения острого лейкоза и апластической анемии.



ЛЕЧЕНИЕ

1. Срочная госпитализация в боксированное отделение (желательно гематологическое!).
2. Устранение этиологического повреждающего фактора.
3. Создание асептических условий (УФО, уход за кожей и слизистыми оболочками, использование бактерицидных материалов для медицинского персонала, подкожные и внутримышечные инъекции полностью заменяются внутривенными).
4. Применение антибиотиков в течение не менее 5-7 дней (цепорин 2-3 г/сутки, амикацин 1 г/сутки, карбапенемы 2 г/сутки, дифлюкан 150 мг/сутки).
5. В случае некротической энтеропатии - голод, ранняя энтеральная стерилизация кишечника с одновременным эмпирическим применением комбинации антибиотиков широкого спектра действия и антимикотических препаратов.

ЛЕЧЕНИЕ (1)



6. При чёткой клинике энтеропатии – переход на полное парентеральное питание. Основное правило – обеспечение достаточной суточной энергетической ценности (в среднем 30 ккал/кг, выраженном катаболизме – 45 ккал/кг в сутки). Непрерывно вводят растворы глюкозы, белковые растворы, электролиты.

7. Длительное парентеральное питание требует подключения к этой схеме эмульсионных растворов липидов, таких как интралипид, либо эндолипид, либо кабивен. Их энергетическая ценность составляет 2000 ккал/л.

8. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ):
- гранулоцитарный КСФ (препарат филграстим, коммерческое название – ньюпоген);
- гранулоцитарно-макрофагальный КСФ: ленограстим (граноцит), молграмостим (лейкомакс), миеластра, лейкостим.

Препараты стимулируют продукцию функциональных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга, вызывают заметное увеличение числа нейтрофилов и небольшое увеличение числа моноцитов.



ЛЕЧЕНИЕ (2)

Степень увеличения числа нейтрофилов в крови зависит от дозы препаратов.

Лечение Г-КСФ значительно снижает частоту появления, тяжесть и продолжительность нейтропении.

После окончания курса лечения Г-КСФ (в частности, ньюпогеном,) число нейтрофилов в периферической крови повышается на 50% за 1-2 дня и достигает нормального уровня за 1-7 дней.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика агранулоцитоза требует осторожного применения тех медикаментов, которые могут чаще вызвать иммунный конфликт или угнетение гемопоэза (чаще всего анальгин, НПВП, сульфаниламиды, левомицетин, антитиреоидные, противотуберкулезные препараты и так далее). При их приёме проводить общий анализ крови необходимо не реже, чем раз в неделю.

Важно быстро выявить медикамент-гаптен и устранить его.
Убедить больного не принимать причинный препарат повторно.

ПРОГНОЗ

Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз дает высокий процент смертности, иногда достигая 80%.



Резко отягощается прогноз при повторном применении препарата, особенно на фоне основного заболевания. Однако, в последние годы в связи с использованием Г-КСФ прогноз значительно улучшился.

Важно (!) грамотно собрать лекарственный и аллергологический анамнез, быстро поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение. В подобной ситуации вероятность благоприятного исхода значительно возрастает.



Спасибо за внимание!