

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

# **НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ: АГРАНУЛОЦИТОЗ.**

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка **Цыба И.Н.**

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка **Яровая Н. Ф.**

ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка **Калуга А.А.**

Республиканская научно-практическая конференция

---

**«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»**

Донецк, 30 марта 2023 г.

**Агранулоцитоз** - клинико-гематологический синдром, который характеризуется снижением числа лейкоцитов- менее одной тысячи в мкл за счет гранулоцитов (менее 500 в мкл) и моноцитов, тяжелыми инфекциями и некротической энтеропатией.

---



# Лейкоциты

**Зернистые**

**Незернистые**

(синоним: Гранулоциты)

(синоним: Агранулоциты)

Нейтрофилы

Эозинофилы

Базофилы

Лимфоциты

Моноциты

70%

1,5%

0,5%

24%

4%

Функции:

Фагоцитоз    Антигистаминное действие    Образуют гепарин, гистамин

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

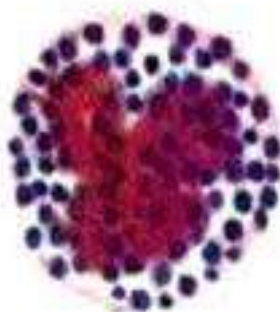
Фагоцитоз;  
синтез лизоцима,  
интерферона



Нейтрофил



Эозинофил



Базофил



Лимфоцит



Моноцит

# БЕЛЫЕ КРОВЯНЫЕ ТЕЛЬЦА - ЛЕЙКОЦИТЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДВУМЯ ГРУППАМИ КЛЕТОК:

## АГРАНУЛОУИТЫ



Лимфоциты



Моноцит

## ГРАНУЛОЦИТЫ



Эозинофил



Базофил




Нейтрофил

КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ  
ПРИ АГРАНУЛОЦИТОЗЕ  
**НЕ СНИЖАЕТСЯ**

КОЛИЧЕСТВО МОНОЦИТОВ, ЭОЗИНОФИЛОВ,  
БАЗОФИЛОВ И НЕЙТРОФИЛОВ **СНИЖАЕТСЯ**  
ПРИ АГРАНУЛОЦИТОЗЕ





Принято выделять следующие формы агранулоцитоза:

- *миелотоксическая* (цитостатическая болезнь);
  - *иммунная* (лекарственная, гаптенная);
  - *аутоиммунная* (сочетание с системными заболеваниями соединительной ткани, лимфомами, вирусными гепатитами).
-

- **Миелотоксический агранулоцитоз** характеризуется длительным развитием (недели, месяцы), сопровождается анемией и тромбоцитопенией,
- проявляется анемическими, геморрагическими, инфекционными синдромами.

- **Иммунный агранулоцитоз** отличается быстрым развитием (дни, недели), характеризуется отсутствием анемии, тромбоцитопении, проявляется, в основном, инфекционным синдромом.



Лекарственный препарат может выступать в качестве гаптена и индуцировать синтез антител.

Чаще всего это НПВП, сульфониламиды, препараты золота, антипиреоидные и противомаларийные средства. Препарат-гаптен связывается с белками плазмы крови и приобретает свойства полноценного антигена.

Этот комплекс абсорбируясь на поверхности гранулоцитов, вызывает их гибель.

# Механизм развития

---

Другой механизм развития синдрома связан с прямым угнетением миелопоэза.

Бета-лактамы, антибиотики, туберкулостатические препараты, цитостатические препараты, вальпроевая кислота, карбамазепин действуют по этому механизму, избирательно угнетая миелоидный росток в дозозависимом режиме.

# Механизм развития

---



*Третий механизм* связан с прямым повреждением клеток микроокружения миелоидных предшественников в костном мозге.

FDA в число наиболее опасных препаратов с подобным действием включило *фенотиазин, тиюрацил, пропилтиоурацил, амидопирин, фенилбутазон, левомицитин, сульфаниламиды.*

---

## *По этиологии:*

- обусловленные приемом токсичных препаратов;
- алиментарные;
- инфекционные (чаще вирусные);
- обусловленные лучистой энергией;
- обусловленные системными поражениями соединительной ткани;
- при авитаминозах;
- идиопатические.

# **Классификация агранулоцитозов**

---



*По патогенетическому признаку:*

- иммунные (гаптеновые, аутоиммунные)
- миелотоксические

# **Классификация агранулоцитозов**

---

*По клинике:*

А. Глоточно-ротовая форма:

- псевдодифтерическая;
- язвенно-некротическая;
- номатозная.

Б. Кишечная – некротическая энтеропатия.

В. Легочная:

- пневмоническая;
- гангренозная.

# **Классификация агранулоцитозов**

---



*По течению :*

- острейшие или молниеносные;
- острые;
- подострые;
- рецидивирующие;
- циклические.

# **Классификация агранулоцитозов**

---

1. Количество гранулоцитов в периферической крови менее 500 мкл 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 уже вызывал агранулоцитоз.
4. Полное выздоровление после отмены препарата: улучшение клинических симптомов, рост числа количества нейтрофилов более 1500 в мкл через месяц после отмены препарата.

## **Диагностические критерии гаптенowego агранулоцитоза.**

---



В общем анализе крови выявляется лейко- и гранулоцитопения. Количество эритроцитов у большинства больных в норме. Лишь при тяжелом течении болезни выявляется прогрессирующее панцитопения и появление геморрагического тромбоцитопенического синдрома.

Миелограмма характеризуется полным исчезновением предшественников гранулоцитов и их зрелых форм, при сохранении остальных ростков, количество бластов не увеличено, число плазматических клеток незначительно увеличено. При аутоиммунном агранулоцитозе исчезновение гранулоцитов и их предшественников неполное.

## **Диагностические критерии гаптенowego агранулоцитоза.**

---

Обследование больного с нейтропенией включает полное клиническое обследование его с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани, лимфом, гепатитов, ВИЧ-инфекции. Обязательна(!) стерильная пункция и трепанобиопсия для исключения острого лейкоза и апластической анемии.

---



***Миелопролиферативный*** ***агранулоцитоз***  
(цитостатическая болезнь, А.И.Воробьёв, 1965 год)  
полисиндромное заболевание, возникающее в связи с  
действием на организм цитостатических факторов и  
обусловленное гибелью делящихся клеток, в первую  
очередь костного мозга, эпителия желудочно-  
кишечного тракта, кожи, печени.

---

Клиническая картина складывается из гранулоцитопении и тромбоцитопении, проявляется инфекционным (язвенный стоматит, ангина, пневмония, сепсис), анемическим, геморрагическим (носовые кровотечения, кожные геморрагии, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг и другие органы) синдромом.

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

---



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 мед. персонала, подкожные и внутримышечные инъекции полностью заменяются внутривенными).

# ЛЕЧЕНИЕ.

---

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.

---



6. При четкой клинике энтеропатии – переход на полное парентеральное питание. Основное правило-обеспечение достаточной суточной энергетической ценности (в среднем 30 ккал/кг, при 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.

## **Лечение.**

---

## 8. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ):

-гранулоцитарный КСФ (препарат филграстим, коммерческое название – ньюпоген);


- гранулоцитарно-макрофагальный КСФ: ленограстим (граноцит), молграстим (лейкомакс), миеластра (верофарм), 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.

---





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 снижается на 50% за 1-2 дня и достигает нормального уровня за 1- 7 дней.

---

Гаптенный агранулоцитоз дает высокий процент смертности, иногда достигая 80%.

Резко отягощается анамнез 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. Вероятность благоприятного исхода в подобной ситуации значительно возрастает.

# Прогноз.

---



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

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

# Профилактика.

---