

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ  
Министерство здравоохранения Забайкальского края

---

Государственное учреждение здравоохранения  
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

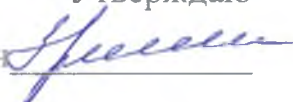
672038, г.Чита, ул. Коханского, д. 7

тел. (302-2) 72 02 71, 28 20 95

E-mail: [priem@kkb.chita.ru](mailto:priem@kkb.chita.ru)

---

От 17 декабря 2024 г. № 998-о

Утверждаю  
Главный врач   
В.В.Коренев

Информационное письмо

**Агранулоцитоз в практике врача**

*Заведующая отделением гематологии Левада Галина Васильевна  
врач-гематолог Колесникова А.С.*

## Агранулоцитоз в практике врача

Агранулоцитоз – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением уровня лейкоцитов (менее  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) за счёт гранулоцитов (менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тяжёлыми инфекционными осложнениями. Синдром описан впервые в 1922 году Шульцом, как реакция на амидопирин. Агранулоцитоз - это редкое заболевание (регистрируются 8-33 случая на 100 000 населения в год) с неблагоприятным прогнозом из-за тяжёлых инфекционных осложнений, смертность составляет до 80%.

К факторам риска развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза относят: пожилой возраст, применение комбинаций некоторых ЛС (потенциально опасные межлекарственные взаимодействия), генетическую предрасположенность, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточность питания, коморбидную патологию, инфекционные заболевания и принадлежность к этнической группе ашкенази.

По механизму возникновения агранулоцитоз подразделяется на миелотоксический агранулоцитоз (цитостатическая болезнь), иммунный (гаптенный-лекарственный) и аутоиммунный (при коллагенозах, лимфомах, вирусных гепатитах)

Наиболее частая причина агранулоцитоза-это лекарственные средства (60%). В мировой литературе зафиксировано более 300 лекарственных средств, вызывающих агранулоцитоз.

Чаще всего вызывает развитие агранулоцитоза:

-Пиразолоновый ряд ненаркотических анальгетиков (анальгин, бисептол и др.). Данные препараты вызывают агранулоцитоз гаптенного генеза. Необходимо учитывать, что агранулоцитоз развивается независимо от дозы препарата.

- Сульфаниламиды и антибиотики, противотуберкулезные препараты;

-Снотворные;

-Транквилизаторы;

-Вакцины;

-Цитостатики. Однако при приеме цитостатиков может быть развитие агранулоцитоза, который является закономерной реакцией на данную терапию. Эффект от цитостатической терапии напрямую связан с дозой;

-Химические вещества (бензин, бензол, алкоголь);

-Вирусные инфекции (гепатиты, грипп, инфекционный мононуклеоз). Кроме того инфекция, которая протекает с аллергическим компонентом и является предрасполагающим фактором к развитию агранулоцитоза;

-Идиопатический (нет явной причины).

У пациентов с нейтропенией и агранулоцитозом наблюдаются следующие симптомы: лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит и даже сепсис. В отсутствие антибактериальной терапии у больных могут развиться септицемия, пневмония, инфекции мягких тканей, орофарингеальной, периодонтальной и перианальной областей. Приблизительно у половины пациентов с нейтропенией и лихорадкой имеется явная или скрытая инфекция. Миелотоксический и аутоиммунный типы агранулоцитоза прогрессируют постепенно. Наиболее часто дебют заболевания с геморрагического синдрома в виде носового кровотечения, кровотечения десен, макро-

гематурии, геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых, боли в животе и вздутие, диарея, если поражен кишечник.

Гемограмма при агранулоцитозе характеризуется резким снижением количеством нейтрофилов. При дальнейшем развитии агранулоцитоза снижается количество эозинофилов и базофилов. При выходе из агранулоцитоза появляются моноциты, единичные миелоциты, зрелые гранулоциты. За неделю гемограмма приходит к норме. Аутоиммунный агранулоцитоз: количество лейкоцитов 1-2 на  $10^9$ /л за счет лимфоцитов и единичных гранулоцитов. Часто развивается анемия, тромбоцитопения. Характерны морфологические и функциональные изменения лейкоцитов: токсическая зернистость, пикноз ядер, нарушение фагоцитоза, уменьшение содержания гликогена, липидов и ферментов. Костный мозг: изолированное нарушение гранулоцитопоэза: может быть несколько вариантов нарушения: депрессия гранулоцитов зрелых в сочетании с омоложением. Такая ситуация наблюдается при «входе» или «выходе» из агранулоцитоза, депрессия гранулоцитов. Нет клеток в костном мозге и на периферии. Есть лимфоциты и плазменные клетки. Это характерно для тяжелого агранулоцитоза.

При миелотоксическом агранулоцитозе - подавление мегакариоцитарного и эритроцитарного ростков в сочетании с гранулоцитарным ростком. Через 2 недели происходит нормализация гемограммы до высокого бластоза (более 10-20%), часто наблюдается промиелоцитарный костный мозг.

При постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоза с состояниями на фоне злокачественных опухолей, в особенности лимфом и лейкозов, а также исключить наличие у пациента вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и идиопатической нейтропении. У пожилых пациентов подобные клинические случаи часто характеризуются более тяжелым течением с развитием сепсиса и септического шока.

Критериями лекарственно-индуцированного агранулоцитоза являются: 1) начало агранулоцитоза в период лечения или в течение 7 сут после применения ЛС с восстановлением количества нейтрофилов  $>1,5 \times 10^9$  /л на протяжении 1 мес после отмены препарата; 2) рецидив агранулоцитоза при повторном применении ЛС; 3) отсутствие анемии и тромбоцитопении.

Практических методов для ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоза не существует.

Профилактика нейтропении и агранулоцитоза, ассоциированных с химиотерапией, может быть реализована с использованием двух базовых стратегий. Первая стратегия - снижение дозы химиотерапевтического агента у пациентов с наличием эпизода нейтропении, вызванного предыдущим циклом химиотерапевтического лечения, вторая заключается в стимуляции миелоидных предшественников колониестимулирующими факторами (КСФ): филграстимом (гранулоцитарный КСФ, Г-КСФ), пегфилграстимом (пегилированный Г-КСФ), сарграмостином (гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, ГМ-КСФ).

Лекарственно-индуцированная нейтропения, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой, относится к неотложным состояниям и требует экстренного лечения. При дебюте лихорадки тактика ведения пациента заключается в немедленном взятии и посеве крови на гемокультуру и назначении антибиотиков широкого спектра действия. Первичная антибактериальная терапия направлена на угнетение патогенной флоры желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. При инфицировании *P. aeruginosa* стандартом яв-

ляется использование антибиотиков широкого спектра действия; назначение антибиотиков более узкого спектра действия должно быть основано на результатах бактериологического исследования чувствительности к антибиотикам. Предпочтение ванкомицину в качестве стартовой терапии следует отдавать при сепсисе, мукозите, метициллин-резистентных штаммах золотистого стафилококка или пенициллин-резистентного пневмококка, недавнем использовании фторхинолонов или явных признаках катетериндуцированной инфекции. Если на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия в течение 3–7 сут у пациента сохраняется фебрильная лихорадка в сочетании с нейтропенией, следует подозревать наличие системной грибковой инфекции. В таких случаях стандартной практикой является назначение противогрибковой терапии. Пациентам с нейтропенией, у которых быстро развилась лихорадка и признаки инфекционного воспаления, терапия должна быть начата немедленно.

Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о методах диагностики, профилактики и особенностях ведения пациентов с данными состояниями.