

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-18>

Фебрильная нейтропения: что важно знать терапевту

В. Черепанова¹, доктор медицинских наук,

З. Михайлова², доктор медицинских наук,

В. Синькова³

¹Городская клиническая больница №33 Ленинского района
Нижегородского

²Городская клиническая больница №38 Нижегородского района
Нижегородского

³Борская ЦРБ, Бор

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы этиологии, классификации и дифференциальной диагностики хронической нейтропии. Обсуждаются лекарственные препараты, назначаемые практикующими терапевтами для лечения различной соматической патологии как причины лекарственного (гаптенного) агранулоцитоза. Представлены алгоритм диагностики приобретенной нейтропии и протокол лечения фебрильной нейтропии у больных без онкологической патологии.

Ключевые слова: терапия, нейтропения, диагностика, лечение фебрильной нейтропии.

Для цитирования: Черепанова В., Михайлова З., Синькова В. Фебрильная нейтропения: что важно знать терапевту // Врач. – 2019; 30 (3): 82–86.
<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-18>

Среди разных видов лейкопении (снижение числа лейкоцитов в периферической крови) наибольшее практическое значение имеет нейтропения (НП). Ее выраженность может зависеть от расовой принадлежности. Так, у взрослых европеоидов содержание нейтрофилов может колебаться от 1500 до 7000 в 1 мкл. Однако принято считать, что понятие «нейтропения» предполагает количественные нарушения гранулоцитов с числом циркулирующих нейтрофилов <2500 в 1 мкл [1].

Выделяют следующие формы НП [2]:

- с мягким течением, когда количество нейтрофилов колеблется в пределах 2499–1800 в 1 мкл;
- с умеренным течением – количество нейтрофилов колеблется от 1799 до 500 в 1 мкл;
- с тяжелым течением – количество нейтрофилов <500 в 1 мкл. В клинической практике встречаются состояния, когда количество циркулирующих нейтрофилов составляет <100 в 1 мкл. В таких случаях используют понятие «агранулоцитоз», которое фактически означает почти полное отсутствие в периферической крови гранулоцитов, более тяжелое течение и риск для жизни пациента.

НП могут быть острыми, если диагноз установлен недавно, и хроническими, когда длительность заболевания составляет >3 мес.

Существует несколько классификаций хронических НП, которые основаны на этиологических факторах, патофизиологических механизмах, кинетических параметрах клеток и др. Одна из наиболее удобных — классификация Н. Paradaiki и соавт. [1], основанная на клинических и лабораторных признаках.

Среди хронических НП выделяют следующие:

А. Врожденные:

- тяжелые врожденные НП;
- редкие врожденные синдромы, сопровождающиеся НП;
- нарушения метаболизма, сопровождающиеся НП;
- расовые, этнические или семейные НП.

Б. Приобретенные:

- первичные или идиопатические НП;
- вторичные НП;
- НП как следствие воздействия химических соединений.

Приобретенные НП изучены пока недостаточно; так, недавно получены новые сведения о патогенезе этих синдромов, особенно в отношении иммунных НП.

Причинами острых (транзиторных) НП по данным Р. Newburger [3], могут быть: а) лекарственные средства (антиконвульсанты, антимицробные препараты, антипсихотические, антиревматоидные, анти тиреоидные препараты и др.); б) инфекции — вирусные (цитомегаловирус, вирусы Эпштейна—Барр, иммунодефицита человека, гепатита В или С, *influenza, parvovirus b19*), бактериальные (*Anaplasma Bruzella, Eherihia, paratiphoid, M. tuberculosis, tularemia, typhoid*), протозойные (*Plasmodium species*); в) антитела (неонатальная изоиммунная НП).

По данным литературы, потенциальный риск развития гаптенного агранулоцитоза возникает в случае применения таких часто используемых лекарственных препаратов, как анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (амидопирин, ацетаминофенон, ибупрофен, индометацин, диклофенак); гипотензивные (капотен, гидралазин, метилдопа, нифедипин) и антиаритмические средства (новокаиномид, пропранолол, хинидин), антибиотики и противотуберкулезные препараты (пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин, доксициклин, гентамицин, стрептомицин, ванкомицин, рифампицин, метронидазол, нитрофурантоин, изониазид и др.); H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин), диуретики (хлоротиазид, гидрохлортиазид, буметанид, хлорталидон, спиронолактон), сахароснижающие (хлорпропамид, толбутамид) и анти тиреоидные (карбимазол, метилтиоурацил, пропилтиоурацил) препараты; иммуносупрессанты и другие средства (ал-

лопуринол, колхицин, D-пеницилламин, этанол, левамизол, леводопа) [4–7].

Продолжает обсуждаться гематотоксичность НПВП (чаще это фенилбутазон — бутадиион, метамизол натрия — анальгин, реже — индометацин). В 2014 г. был «реабилитирован» метамизол натрия; выявлена значительно бóльшая частота развития при его приеме лекарственного агранулоцитоза у финнов и шведов. По данным систематического обзора [8], включившего результаты 22 исследований, *парацетамол* признан более безопасным, чем метамизол натрия. При развитии фебрильной лихорадки предпочтительны следующие анальгетики-антипиретики: *ибупрофен*, индометацин, напроксен [9, 10].

Лекарственная или идиосинкразическая НП чаще развивается у женщин. Появление лекарственно-ассоциированной НП в большинстве случаев непредсказуемо, данная реакция может дебютировать через 7–40 дней после отмены препарата, что важно помнить при назначении потенциально угрожающих медикаментов [4].

Приобретенные хронические НП встречаются в клинической практике терапевта значительно чаще, чем врожденные. НП, которая сопровождает какое-либо основное заболевание, называется вторичной. Выделяют 5 основных групп вторичных НП:

- вследствие гемопатий;
- вследствие аутоиммунных заболеваний;
- вследствие инфекций;
- вследствие гиперспленизма;
- обусловленные пролиферативным заболеванием больших гранулярных лимфоцитов [11].

Р. Newburger, D. Dale [12] выделяют следующие причины хронических НП: *привнесенные* (питание и иммунные заболевания) и *врожденные* (миелодисплазия, недостаточность костного мозга), изолированная НП — тяжелая врожденная, циклическая нейтропения, нейтропенические синдромы — Чедика—Хигаси, Кохена, Пудлака; нарушения метаболизма: болезнь депо гликогена-1b, Барт-синдром, синдром Пирсона; расстройство иммунной функции: гипер-IgM-синдром; нарушения молекулярного гомеостаза: врожденный дискератоз, анемия Фанкони, синдром Швахмана—Дайемонда, идиопатические НП.

НП, связанные с питанием, обусловлены дефицитом витамина B₁₂, фолиевой кислоты, меди или тяжелым дефицитом белка и калорий. Диагноз ставят по данным анамнеза, клинических проявлений и лабораторных показателей (уровень белка и метаболитов в сыроворотке крови).

НП часто развиваются у больных с аутоиммунными заболеваниями, среди которых выделяют 2 группы, связанные с:

- патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото);

- ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка – СКВ, синдром Шегрена, синдром Фелти). НП развивается вследствие образования антинейтрофильных антител, циркулирующих иммунных комплексов, нейтрофилассоциированного иммуноглобулина (Ig), клеточно- или цитокинопосредованной супрессии миелопоэза.

Среди заболеваний, сопровождающихся НП, следует обратить внимание на общий варьирующий иммунодефицит (CVID – common variable immunodeficiency). Это генетически гетерогенная поздно проявляющаяся недостаточность Ig (IgG, IgA, IgM). Среди аутоиммунных манифестаций CVID 20–50% составляют аутоиммунные цитопении (тромбоцитопении, гемолитические анемии, НП). Имеют место мутации гена X-сцепленной агаммаглобулинемии (*XLA*), генов X-сцепленной агаммаглобулинемии (*X-HIM*) или аутосомального синдрома гипер-Ig-MV (*HIM*), а также гена *SH2DIA* [13].

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Основное проявление НП – инфекционные осложнения. Их частота зависит от степени выраженности НП. При тяжелой НП развивается наибольшее количество инфекционных осложнений, также отличающихся своей тяжестью.

Самым ранним проявлением активности инфекции у больных с НП служит лихорадка [14]. Фебрильная лихорадка – повышение температуры, измеренной в ротовой полости, в пределах $\geq 38,3$ – $38,5^\circ\text{C}$ однократно или $\geq 38,0^\circ\text{C}$ более 2 раз на протяжении 12 ч (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [15]. При измерении температуры в подмышечной области указанные значения должны быть скорректированы путем вычитания $0,4^\circ\text{C}$.

Фебрильная НП – снижение абсолютного числа нейтрофилов $\leq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (или $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с ожидаемым дальнейшим снижением в течение ближайших 48 ч до уровня $\leq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) в сочетании с фебрильной лихорадкой [16].

Наиболее частые проявления фебрильной НП у больных без онкологических заболеваний: изолированная лихорадка (неизвестного происхождения) – 30%, язвенные поражения гортани, острый тонзиллит, инфекции верхней челюсти – 18,4%, пневмония – 18,4%, септицемия – 14,5%, глубоко расположенные абсцессы абдоминальные или тазовые – 39% и другие инфекции; частота летального исхода составляет 12% [17].

Возбудители инфекции: в 18% случаев – грамположительные кокки, в 12% – грамотрицательные бактерии, в 3% случаев – другие микроорганизмы. В 67% случаев не удается выделить возбудителей из крови или других биологических жидкостей [18].

При тяжелых поражениях кроветворной системы (агранулоцитоз) в полости рта и на миндалинах развиваются некротические изменения [19].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НП

НП – пониженное количество гранулоцитов, выявляемое при обследовании пациентов с лихорадкой, инфекцией. Постановка диагноза «нейтропения» требует использования разнообразных лабораторных высокоспецифических исследований (см. рисунок).

При выявлении НП в общем анализе крови (ОАК) необходимо повторное исследование числа нейтрофилов, как минимум ежемесячно в течение 3 мес. Исследование костного мозга при изолированной НП в большинстве случаев при среднетяжелом течении необходимо для определения глубины миелосупрессии, а также исключения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Тщательное исследование костного мозга и ОАК в сочетании с цитогенетическими исследованиями костного мозга необходимо перед началом терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) при тяжелой НП. В случае тяжелой хронической НП рекомендовано исследование костного мозга с хромосомным анализом (моносомия 7, гены семейства RUNX1) в динамике для выявления трансформации в ОМЛ на ранних стадиях.

Исследование антинейтрофильных антител (ANCA) методом иммунофлюоресценции или проточной цитометрии может помочь в диагностике аутоиммунной НП, но должно быть интерпретировано с учетом клинических данных и результатов исследования костного мозга.

Молекулярно-генетическое исследование необходимо проводить для выявления генетических случаев НП.

Другие лабораторные тесты могут включать иммуноферментный анализ, исследование ДНК и РНК инфекций методом полимеразной цепной реакции, исследование концентрации витамина B_{12} , фолиевой кислоты, меди, специфические иммунологические исследования для исключения аутоиммунных заболеваний.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НП

Первым этапом дифференциальной диагностики является определение хронического характера и степени тяжести НП. Показано последовательное изучение ОАК на протяжении 3 мес. В течение этого срока необходимо исключить вторичные или индуцированные химическими соединениями хронические НП с помощью дополнительных клинических и лабораторных методов исследования, включая цитогенетические; оценить частоту и выраженность инфекционных осложнений.

На следующем этапе диагностики хронических НП показано определение наличия в сыворотке крови больных ANCA. Положительный тест может свидетельствовать о приобретенной аутоиммунной НП.

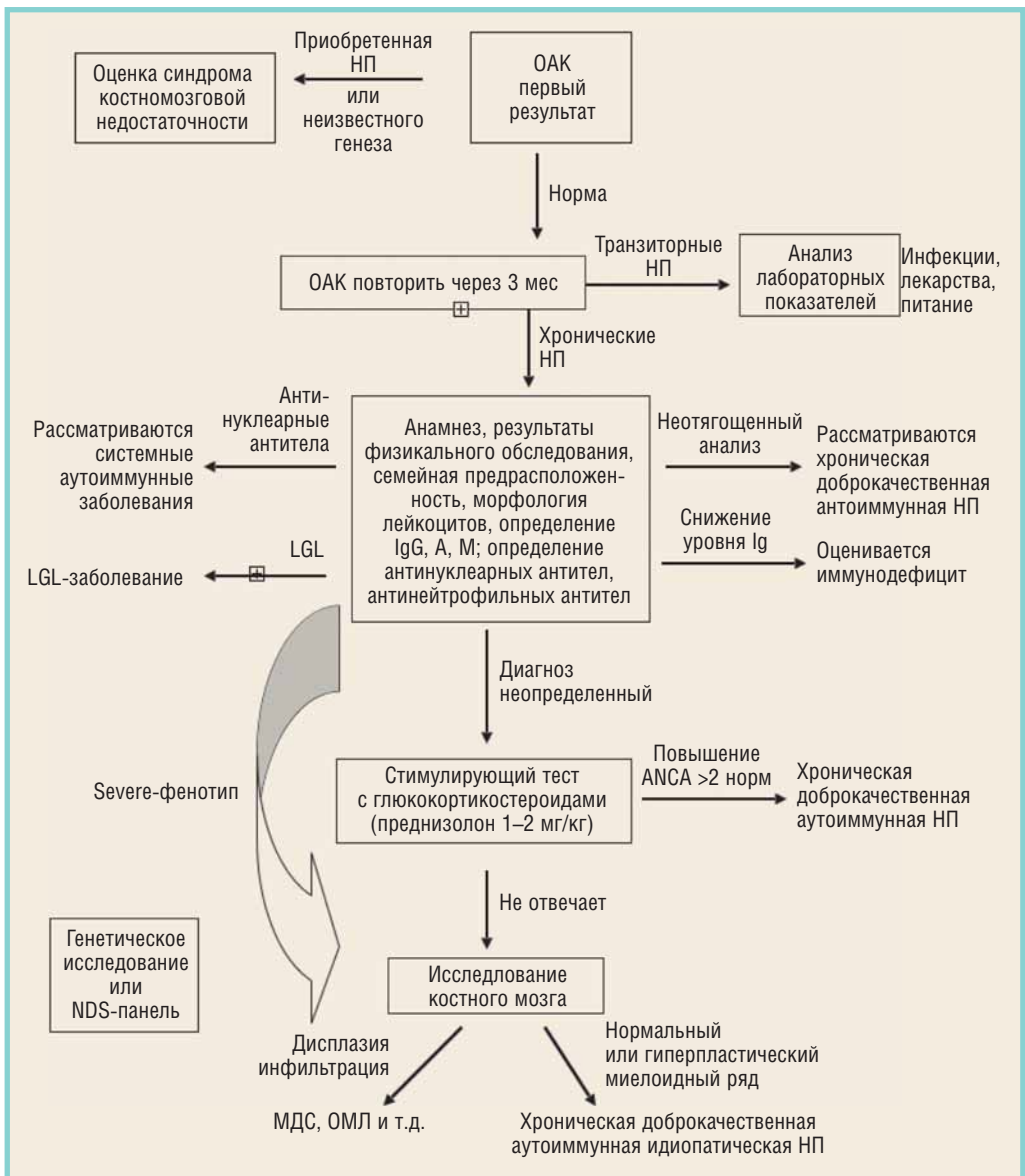
Третий этап диагностики предусматривает изучение и оценку мазков костного мозга и трепано-биоптатов. Гиперцеллюлярный костный мозг без сдвига влево нейтрофильного ростка кроветворения возможен как при аутоиммунной НП, так и при миелока-хексии. Гиперсегментация гранулоцитов и вакуолизация цитоплазмы в большей степени свидетельствуют в пользу диагноза миелока-хексии. Гиперцеллюлярный костный мозг со сдвигом влево различной степени обычно наблюдается у больных с неиммунной идиопатической хронической НП. Снижение клеточности костного мозга с задержкой созревания на уровне промиелоцит–миелоцит встречается при синдромах Костманна, Швахмана–Даймонда и болезни депо гликогена-1b.

На последнем этапе осуществляется диагностика семейных, расовых или этнических НП, а также более редких синдромов (Чедиака–Хигаси, гипер-IgM-синдром, связанный с X-хромосомой, врожденный дискератоз и т.д.).

Протокол лечения фебрильной НП у нераковых больных (по [17]):

- немедленная отмена любого подозрительного лекарства;
- немедленная госпитализация;
- первоначальное определение гемодинамической и респираторной функции для того чтобы наиболее точно проводить поиск потенциального источника инфекции;
- систематическое микробиологическое исследование образцов крови, мочи, кала, мазков из гортани;
- немедленное назначение антибиотиков широкого спектра (<1 ч после госпитализации), в первую очередь – пиперациллина (12 г/сут) или цефотаксима (3 г/сут) в комбинации с нетромицином (5

- мг/кг в сутки) или амикацином (15 мг/кг в сутки) в случае сепсиса, исключая аллергию к β-лактамам или β-лактаминдуцированный агранулоцитоз. Вторая линия антибактериальной терапии – по результатам микробиологического исследования и данным антибиотикограмм. Применяют гликопептидные антибиотики, карбапенемы в комбинации с амфотерицином или вориконазолом (в случае грибковых инфекций);
- применение гемопозитического ростового фактора (G-CSF 300 мг/сут);
- ежедневный мониторинг клинической картины и ОАК;



Алгоритм диагностики приобретенной нейтропении (по Dinauer M., Newburger P., Borregaard N., 2015). **Примечание.** LGL – большие гранулярные лимфоциты; LGL-заболевание – болезнь из больших гранулярных лимфоцитов линии Т-клеток или клеток-киллеров; NDS – анализ последовательности оснований ДНК, МДС – миелодиспластический синдром; Severe-фенотип – наличие тяжелых, рекуррентных или оппортунистических инфекций.

- дата регистрации в Национальном регистре побочных действий лекарств: в Российской базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора или базе Всемирной организации здравоохранения Vigibase. При поиске данных может быть использована классификация нежелательных реакций в соответствии с терминологическим словарем Standardised MedDRA Queries [20].

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Papadaki H., Eliopoulos G. An overview on the diagnosis, classification and differential diagnosis of chronic neutropenias // *Haema*. – 2002; 5: 39–49.
2. Воосок Г., Моррисон Дж., Попович М. et al. Mutations in SBDS are associated with Schwachman-Diamond syndrome // *Nat. Genet.* – 2003; 33 (1): 97–101.
3. Newburger P. Autoimmune and Other Acquired Neutropenias // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2016; 1: 38–42.
4. Драгомирецкая Н., Подзолков В. Случай агранулоцитоза, вызванного приемом диклофенака // *Врач.* – 2013; 2: 49–53 [Dragomiretskaya N., Podzolkov V. A case of diclofenac-induced agranulocytosis // *Vrach.* – 2013; 2: 49–53 (in Russ.)].
5. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 1232 с. [Kardiologiya: natsional'noye rukovodstvo. Eds. Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov / M.: GEOTAR-Media, 2008; 1232 p. (in Russ.)].
6. Табеева Р.Г. Непростые простые анальгетики, или о чем надо помнить при выборе анальгетика // *РМЖ.* – 2013; 21 (10): 470–5 [Tabeyeva R.G. Neprostyye prostyye anal'getiki, ili o chem nado pomnit' pri vybore anal'getika // *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* – 2013; 21 (10): 470–5 (in Russ.)].
7. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 25-й вып. Гл. ред. Г.Л. Вышковский / М.: ВЕДАНТА, 2016; 1288 с. [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS Entsiklopediya lekarstv. Ed. G.L. Vyshkovskiy / M.: VEDANTA, 2016; 1288 p. (in Russ.)].
8. Andrade S., Bartels D., Lange R. et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2016; 41 (5): 459–77.
9. Ушкалова Е.А. Профиль безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии // *РМЖ.* – 2014; 22 (21): 1526–9 [Ushkalova Ye.A. Profil' bezopasnosti anal'getikov-antipiretikov v pediatrii // *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* – 2014; 22 (21): 1526–9 (in Russ.)].
10. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: учебное пособие / М.: МИА, 2018; 368 с. [Ushkalova Ye.A., Zyryanov S.K., Pereverzev A.P. Klinicheskaya farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: uchebnoye posobiye / M.: MIA, 2018; 368 p. (in Russ.)].
11. Ганапиев А.А., Афанасьев Б.В. Гематология: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. 2-е изд., доп. и испр. / СПб: СпецЛит, 2011; 615 с. [Ganapiyev A.A., Afanas'yev B.V. Gematologiya: rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. N.N. Mamayeva. 2-ye izd., dop. i ispr. / Spb: SpetsLit, 2011; 615 p. (in Russ.)].

12. Newburger P., Dale D. Evaluation and Management of Patients with Isolated Neutropenia // *Semin. Hemat.* – 2013; 50 (3): 198–306.

13. Podjasek J., Abraham R. Autoimmune Cytopenias In Common Variable Immunodeficiency // *Front. Immunol.* – 2012; 3: 189.

14. Орлова Р.В., Чубенко В.А. Фебрильная нейтропения, инфекционно-токсический шок // *Практ. онкол.* – 2006; 7 (2): 69–76 [Orlova R.V., Chubenko V.A. Febril'naya neytropeniya, infektsionno-toksicheskiy shok // *Prakticheskaya onkologiya.* – 2006; 7 (2): 69–76 (in Russ.)].

15. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Рыков И.В. и др. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO#3s2. – 2017; 7: 486–95 [Sakayeva D.D., Orlova R.V., Rykov I.V. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii po lecheniyu infektsionnykh oslozhneniy febril'noy neytropenii i naznacheniyu koloniyestimuliruyushchikh faktorov u onkologicheskikh bol'nykh // *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO#3s2.* – 2017; 7: 486–95 (in Russ.)]. DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-486-495.

16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, 2016; v. 2; 154 p.

17. Andres E., Mourrot-Cottet R., Maloisel F. et al. History and Outcome of Febrile Neutropenia Outside the Oncology Setting: A retrospective Study of 76 Cases Related to Non-Chemotherapy Drugs // *J. Clin. Med.* – 2017; 6 (10): 92.

18. Mourrot-Cottet R., Maloisel F., Severac F. et al. Idiosyncratic Drug-Induced Severe Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients (≥75 years): A Monocentric Cohort Study of 61 Cases // *Drugs – Real World Outcomes.* – 2016; 3 (4): 393–9.

19. Бутов М.А. Пропедевтика внутренних болезней: учебное пособие. 2-е изд. / М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2016; 512 с. [Butov M.A. Propedevtika vnutrennikh bolezney: uchebnoye posobiye. 2 izd. / M.: FORUM: INFRA-M, 2016; 512 s. (in Russ.)].

20. Затолочина К.Э., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю. и др. Ривароксабан: сравнительный анализ нежелательных реакций в Российской и международных базах данных // *Клин. мед.* – 2017; 95 (5): 451–6 [Zatolochina K.E., Kazakov A.S., Kolesnikova E.Yu. et al. Rivaroxaban: comparative analysis of information on adverse reactions from russian and international databases // *Klinicheskaya meditsina.* – 2017; 95 (5): 451–6 (in Russ.)].

FEBRILE NEUTROPENIA: WHAT IS IMPORTANT FOR A THERAPIST TO KNOW

V. Cherepanova¹, MD; Z. Mikhailova², MD; V. Sinkova³

¹City Clinical Hospital Thirty-Three, Leninsky District, Nizhny Novgorod

²City Clinical Hospital Thirty-Eight, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod

³Bor Central District Hospital, Bor

The paper considers the etiology, classification, and differential diagnosis of chronic neutropenia. It also discusses the drugs prescribed by practicing therapists to treat various somatic diseases as the cause of drug (haptent)-induced agranulocytosis. The authors also give an algorithm for the diagnosis of acquired neutropenia and a protocol for the treatment of febrile neutropenia in non-cancer patients.

Key words: therapy, neutropenia, diagnosis, treatment of febrile neutropenia.

For citation: Cherepanova V., Mikhailova Z., Sinkova V. Febrile neutropenia: what is important for a therapist to know // *Vrach.* – 2019; 30 (3): 82–86. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-18>