

Агранулоцитоз у загально-лікарській практиці: діагностика, лікування, профілактика та клінічний випадок

В.І. Ткаченко¹, Я.А. Садовнік¹, Н.В. Видиборець², О.К. Бондар², О.М. Баркар²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», ендокринологічний центр

У статті наведені дані літератури щодо класифікації, патогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики агранулоцитозу. Представлений клінічний випадок агранулоцитозу у практиці сімейного лікаря, що розвинувся на фоні застосування анти тиреоїдної терапії. Акцентовано увагу лікарів на необхідності моніторингу показників загального і біохімічного аналізів крові під час вживання анти тиреоїдних препаратів.

Ключові слова: агранулоцитоз, дифузний токсичний зоб, тиреотоксикоз, анти тиреоїдна терапія.

Агранулоцитоз – клініко-гематологічний синдром, що характеризується повним або частковим зникненням із периферійної крові нейтрофільних гранулоцитів [3], який перебігає з тяжкими інфекціями та некротичною ентеропатією [1, 2]. Характеризується зменшенням числа лейкоцитів до $1 \times 10^9/\text{л}$ і нижче з абсолютним падінням числа зернистих нейтрофільних гранулоцитів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [4].

У медичній літературі є багато даних стосовно виникнення агранулоцитозу у хворих із тиреотоксикозом, які використовували анти тиреоїдні лікарські засоби [3, 7]. Частота цього конкретного побічного ефекту 0,3–0,6%. Хоча анти тиреоїдно-індукований агранулоцитоз пов'язаний зі смертністю у 21,5% випадках [5, 7].

Доведено, що нейтропенічний вплив виявляють й інші препарати: сульфаніламід, ацетамінофен, амінодопирин, анальгін, каптоприл, гідралазин, метилдофа, прокаїнамід, пропранолол; антибіотики (цефалоспорини, кліндаміцин, доксициклін, гентаміцин, пеніциліни, стрептоміцин, ванкоміцин, бісептол), протитуберкульозні засоби (ізоніазид, рифампін), метронідазол, гідрохлортиазид, спіронолактон, ранітидин, ібупрофен, індометацин, клозапін, метоклопрамід, хінін, алопуринол, колхіцин, етанол, леводопа [5], цукрознижувальні засоби, засоби, що містять солі важких металів, антигістамінні засоби, барбітурати [3, 6].

Існує дві форми агранулоцитозу: мієлотоксичний та імунний. Мієлотоксичний агранулоцитоз виникає під впливом цитостатичних препаратів та іонізуючої радіації. Механізм виникнення зумовлений пригніченням клітини-попередниці мієлопоєзу [4].

Імунний агранулоцитоз зумовлений загибеллю нейтрофільних гранулоцитів у кістковому мозку, іноді клітин попередниць гранулоцитарного ряду, що спричинює появу антигранулоцитарних антитіл. Виділяють гаптенний та аутоімунний агранулоцитоз. Перший виникає внаслідок дії лікарських засобів, які виступають як гаптени. Аутоімунний провокується появою антигранулоцитарних антитіл внаслідок зміненої реакції імунної системи з утворенням аутоантитіл до лейкоцитів з незміненою антигенною структурою. Часто спостерігається даний тип при великих колагенозах (системний червоний вовчак, ревматоїдний поліартрит) [4].

Руйнування імуніопосередкованих зрілих нейтрофільних гранулоцитів є першим механізмом, який визначається як причина анти тиреоїдного агранулоцитозу [5].

Клініка. Клінічно медикаментозно-індукований агранулоцитоз проявляється через 7–14 днів після початку застосування першого курсу препаратів або через 1–2 дні при повторному вживанні цих ліків. Початок зазвичай гострий або підгострий, може супроводжуватися ознобом, гіпертермією та артралгіями [3, 5, 6]. Швидко приєднуються інфекційні ускладнення (ангіна, стоматит, кандидоз носоглотки). Найбільш небезпечними є септичні ускладнення. Класичним проявом агранулоцитозу являється некротична ангіна [4]. У той самий час швидко розвивається гранулоцитопенія, і менше ніж за добу настає повний агранулоцитоз. У зв'язку з порушенням міграції нейтрофільних гранулоцитів через слизові оболонки на мигдаликах спочатку виявляють брудно-сірий наліт, що перетворюється на некротичні бляшки та виразки. Некроз прогресує і втягує в патологічний процес глибші шари тканин, у свою чергу викликаючи біль у животі, здуття, нудоту, блювання, діарею (виникає некротична ентеропатія із тифоподібною картиною) [4, 5]. Такий процес не оминає і нирки (протеїнурія, гематурія, циліндрурія) та легені (пневмонія, абсцес, гангрена) [3]. Печінка може бути помірно збільшена, розміри селезінки, як правило, не змінюються. Жовтяниця зустрічається досить рідко [4]. З боку серцево-судинної системи спостерігається гіпотонія та анемічні серцеві та судинні тони. Можливе незначне збільшення шийних та підщелепних регіонарних лімфатичних вузлів [3, 5].

Діагностика агранулоцитозу. Найбільш важливим для підтвердження агранулоцитозу є дослідження загального аналізу крові та пункція кісткового мозку. Картина периферійної крові характеризується лейкопенією ($1-2 \times 10^9/\text{л}$), гранулоцитопенією (менше $0,75 \times 10^9/\text{л}$) або агранулоцитозом, помірної анемією, при важких ступенях – тромбоцитопенією [5]. У разі гаптенного агранулоцитозу із крові зникають гранулоцити та моноцити. Інші формені елементи не зазнають суттєвих змін. Крім того, визначаються пікноз та розпад ядер, токсичну зернистість та вакуолізацію цитоплазми поодиноких гранулоцитів. Базофілів немає, іноді зустрічаються еозинофіли, ШОЄ збільшена [3].

При дослідженні мієлограми виявляється зменшення кількості мієлокариоцитів, зниження числа і порушення дозрівання клітин нейтрофільного паростка, наявність великої кількості плазматичних клітин і мегакаріоцитів. Для підтвердження аутоімунного характеру агранулоцитозу проводиться визначення антинейтрофільних антитіл [5, 7].

Диференційний діагноз проводять між імунним агранулоцитозом та лейкоемічною і алейкемічною формами гострої лейкоїї [3, 7].

Усім пацієнтам з агранулоцитозом показано проведення рентенографії легень, повторні дослідження крові на сте-

Аналіз крові загальний

Показник	Результат
Лейкоцити, г/л	0,4
Еритроцити, т/л	4,42
Гемоглобін, г/л	130
Тромбоцити, г/л	251
Паличкоядерні гранулоцити, %	2
Сегментоядерні гранулоцити, %	66
Лімфоцити, %	21
Моноцити, %	10
Еозинофіли, %	1
ШОЕ, мм/год	40

Біохімічний аналіз крові

Білірубін, мкмоль/л			Сечовина, ммоль/л	АЛТ	АСТ	Холестерин, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
заг.	прям.	непрям					
29,1	4,3	-	4,7	0,1	0,11	6,1	31
119,2	36	83,2	24,8	24,21	28,43	-	-

Загальний аналіз сечі

Колір	Прозорість	Питома вага	Реакція	Білок	Цукор	Епітелій	Лейкоцити
с/ж	проз	1016	кисла	-	-	+	Подин.

рильність, дослідження біохімічного аналізу крові, консультація стоматолога і отоларинголога. Диференціювати агранулоцитоз необхідно від гострого лейкозу, гіпопластичний анемії. Також слід виключити ВІЛ-статус [5].

Лікування. Лікувальна тактика складається з наступних моментів:

1. Усунення причини, що викликала різке зниження рівня гранулоцитів у крові.
2. Створення умов повної стерильності.
3. Профілактика і лікування інфекційних ускладнень (використання антибіотиків широкого спектра у великих дозах) [4].
4. Переливання лейкоцитарної маси [4].
5. Стероїдна терапія.
6. Стимуляція лейкопоезу [5].

Сьогодні існує велика кількість лікарських засобів, які можуть стимулювати дозрівання гранулоцитів. До них належать: нуклеїновокислий натрій, пентоксил, лейкоген, батілол, які є фізіологічними стимуляторами лейкопоезу. Проте ефект даних препаратів має доказову базу лише у разі помірної лейкопенії, особливо медикаментозної [4, 7].

При гаптенному агранулоцитозі слід негайно відмінити засіб, який виступає в ролі гаптenu. Сьогодні при цій формі для лікування не використовують глюкокортикостероїди, тому що це може призвести до стрімкого зниження протиінфекційного імунітету [3, 7].

Зменшити ризик розвитку лейкопенії і агранулоцитозу при застосуванні цитостатичних, у тому числі тиреостатичних препаратів, допомагає застосування з профілактичною метою фолієвої кислоти.

Клінічний випадок

Хвора І., 53 роки, звернулася у жовтні 2015 р. на прийом до сімейного лікаря зі скаргами на загальну слабкість, біль у серці, задишку, підвищення артеріального тиску. Під час детального опитування хворої стало відомо, що пацієнтка з 1993 р. хворіє дифузним токсичним зобом. У 1997 р. була виконана субтотальна резекція щитоподібної залози. Проте операція не дала бажаного ефекту і

в 2015 р. виник рецидив дифузного токсичного зоба. Виникнення рецидиву стало показанням до повторного оперативного лікування, але воно було відстрочено у зв'язку з виникненням у хворої запального процесу шкіри у ділянці шиї, проведено курс антибіотикотерапії. Ендокринологом призначено антириреїдну терапію, хвора лікувалась амбулаторно, додаткові обстеження не проходила, почувала себе задовільно. Відомо, що з серпня 2015 р. отримувала мерказоліл 7,5 мг, з вересня 2015 р. – мерказоліл 5 г на добу, препарат хвора приймала не постійно. Під час звернення до сімейного лікаря рівень тиреотропних гормонів: Т4 вільний – 22,06 (11,5–23,0 пмоль/л), Т3 вільний – 7,39 (2,5–5,8 пмоль/л), ТТГ – 0,18 (0,17–4,05). Сімейним лікарем погіршення стану хворої пов'язано з неповною компенсацією тиреотоксикозу, хвора направлена до ендокринолога для вирішення питання корекції рівня гормонів та підготовки до оперативного лікування. Через 5 днів хвора повторно звертається за допомогою через появу скарг на біль у животі, правому підребер'ї, діарею, підвищення температури тіла до 38,5°C. Під час лабораторного обстеження виявлено:

- Хворій встановлено діагноз «рецидив дифузного токсичного зоба». Тиреотоксикоз середньої важкості у стадії медикаментозної субкомпенсації. Агранулоцитоз внаслідок вживання антириреїдних препаратів.
- Хвору госпіталізовано до ендокринологічного центру КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня», відмінено вживання мерказолілу, призначено антибіотики широкого спектра дії, стероїдну та симптоматичну терапію. Незважаючи на проведене лікування, протягом 2-ї доби у хворої відбулося різке падіння тиску, переведена до відділення реанімації. Реанімаційні заходи були неуспішні. Констатована смерть.

Патологоанатомічний діагноз:

- основний: аденоматозний тиреотоксичний зоб з лімфоцитарною струмою (операція 1997 р.), рецидив (застосування мерказолілу);
- ускладнення: агранулоцитоз, ДВЗ-синдром, набряк головного мозку;
- супутній: калькульозний холецистит.

ВИСНОВКИ

Найбільш частими побічними явищами вживання мерказолілу є порушення функції печінки і агранулоцитоз, що може бути причиною смерті у 21,5% хворих. Застосування анти-треїдної терапії (мерказолілу) потребує постійного контролю не лише рівнів тиреоїдних гормонів, а й показників загаль-

ного та біохімічного аналізів крові. У разі появи ознак агранулоцитозу необхідно відмінити мерказоліл (або його аналоги) та проводити симптоматичну терапію. Сімейному лікарю слід пам'ятати спектр препаратів, побічними ефектами яких є агранулоцитоз, проводити моніторинг показників крові та вживати заходи профілактики побічних явищ при їх застосуванні.

Агранулоцитоз в общеврачебной практике: диагностика, лечение, профилактика и клинический случай

В.И. Ткаченко, Я.А. Садовник, Н.В. Выдыборец, О.К. Бондарь, О.Н. Баркар

Agranulocytosis in general practice: diagnosis, treatment, prevention and clinical case

V.I. Tkachenko, J.A. Sadovnik, N.V. Vydyborets, O.K. Bondar, O.N. Barkar

В статье приведены данные литературы о классификации, патогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике агранулоцитоза. Представлен клинический случай агранулоцитоза в практике семейного врача, развившийся на фоне приема антигипертиреоидной терапии. Акцентировано внимание на необходимости мониторинга показателей общего и биохимического анализов крови во время приема антигипертиреоидных препаратов.

Ключевые слова: агранулоцитоз, диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, антигипертиреоидные терапия.

The article presents literature about classification, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of agranulocytosis. The clinical case of agranulocytosis in practice of family doctor is presented, it developed in patient, who was taking antithyroid therapy. The attention of physicians to monitoring indicators of general and biochemical blood tests while taking antithyroid drugs has made.

Key words: agranulocytosis, toxic goiter, hyperthyroidism, antithyroid therapy.

Сведения об авторах

Ткаченко Виктория Ивановна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии послыдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: witk@ukr.net

Садовник Яна Анатольевна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии послыдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Выдыборец Неля Витальевна – Эндокринологический центр КУ КОС «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

Бондар Ольга Кирилловна – Эндокринологический центр КУ КОС «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

Баркар Оксана Николаевна – Эндокринологический центр КУ КОС «Киевская областная клиническая больница», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев Г.А. Агранулоцитозы / Г.А. Алексеев, И.А. Кассирский // Клиническая гематология. – 2-е изд. – М.: ГИМЛ, 1962. – С. 308–318.
 2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант. – М.: Медицина, 1955. – Т. 1. – 410 с.
 3. Гематология // Третяк Н.М. – К.: Зовнішня торгівля, 2005. – С. 178–187.
 4. Заболевания крови. Полный справочник / Дроздова М.В., Дроздов А.А. – М.: Эксмо, 2008. – С. 577–584.
 5. Lee CH. Antithyroid drug-induced agranulocytosis / CH Lee, RHS Liang // HKMJ. – 1999. – Vol. 5, № 4. – P. 394–396.
 6. Sun MT. Antithyroid drug-induced agranulocytosis / Sun MT, Tsai CH, Shih KC. // J Chin Med Assoc. – 2009. – № 72 (8). – P. 438–441.
 7. Reid Jeri R. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment / Jeri R. Reid, Stephen F. Wheeler // American Family Physician. – 2005. – Vol. 72, № 4. – P. 623–630.

Статья поступила в редакцию 02.10.2016