

ГЛАВА 15

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕЙТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗ

Согласно Российским клиническим рекомендациям [1], нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых. В зарубежных источниках существуют и несколько иные определения данного состояния [2, 3]. С нейтропенией тесно взаимосвязано также понятие агранулоцитоза, под которым понимается снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста [1, 4].

Частота встречаемости агранулоцитоза в целом как состояния колеблется от 2,5 до 9,2 случая на миллион человек в год [5–7]. По результатам одного из исследований, включающих в себя данные 17 гематологических отделений Европы, распространенность внебольничных случаев агранулоцитоза составила 3,4 случая на миллион населения в год при уровне смертности 0,24 случая на миллион населения в год и уровне летальности 7% [8].

Прогноз при нейтропении и агранулоцитозе напрямую взаимосвязан с инфекционными осложнениями. Риск инфекционных осложнений значительно выше, если АЧН падает ниже 100 клеток/ мм^3 , — в такой ситуации у 20% пациентов развивается жизнеугрожающая бактериемия [9]. Жизнеугрожающие факторы для пациентов с нейтропенией представляют собой такие микроорганизмы, как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), зеленящие стрептококки (*Streptococcus viridans*) [10, 11]. Распространенные грибковые инфекции, в особенности кандидоз и аспергиллез, ассоциируются с более чем 90% летальных исходов в группе пациентов с аллогенным трансплантатом [12].

В одном из исследований изучались прогностические факторы выживаемости у пациентов с агранулоцитозом ($n = 168$). Смертность от всех причин в анализируемой популяции составила 16% [13].

Согласно полученным результатам предикторами смертности являлись: почечная недостаточность, бактериемия, шок, пожилой возраст, снижение количества лимфоцитов, относительное снижение количества миелоидных предшественников, увеличение в процентном соотношении плазматических клеток. Неблагоприятными прогностическими факторами считаются также уровень нейтрофилов $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$, тяжелые заболевания и коморбидные состояния, госпитализация в момент развития лихорадки и выраженное истощение миелоидного ростка по данным биопсии костного мозга [14, 15]. Согласно литературным данным, у пациентов с агранулоцитозом с АЧН < 100 клеток/ мм^3 частота осложнений, приводящих к смертельному исходу, составляет 10%, а при АЧН > 100 клеток/ мм^3 она снижается до 3% [16]. У больных с бессимптомным агранулоцитозом летальность составляет 14%, увеличиваясь до 29% при наличии симптомов инфекции [12, 17].

Самый высокий уровень смертности наблюдается у ослабленных пациентов: пожилых больных (в возрасте старше 65 лет), а также у пациентов с почечной недостаточностью (уровень креатинина крови > 120 мкмоль/л), бактериемией или шоком на фоне нейтропении [14, 16].

ЛИН относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья [18, 19]. Она чаще всего возникает на фоне приема противоопухолевых препаратов. Если препарат вызывает резкое снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня менее чем 500 клеток/ мм^3 , то такое явление называется ЛИА, и в его основе, как правило, лежат иммунологические и цитотоксические механизмы [20–22].

По данным европейских исследований, смертность от ЛИА в течение последних 10 лет находилась в пределах 10–16% [23]. В последнее время этот показатель снизился в среднем до 5% (2,5–10%), вероятно, благодаря успехам в диагностике и лечении этого состояния [24]. В двух исследованиях, объединивших более 24 000 пациентов, смертность при клозапин-индуцированном агранулоцитозе варьировала от 0,016 до 0,017% [25]. По данным французской базы данных фармаконадзора, насчитывающей 102 случая агранулоцитоза за 15-летний период, установлено, что смертельный исход имел место у 1 из 21 пациента с антибиотико-индуцированным агранулоцитозом [21]. В шведском регистре мониторинга безопасности ЛС летальные исходы зафиксированы у 5 из 19 пациентов с сульфасалазин-индуцированным агранулоцитозом на протяжении 6-летнего периода наблюдения [27].

Общепринятой клинической практикой в гематологии/онкологии служит назначение химиотерапевтических препаратов в комбинации. Риск миелосупрессии при цитотоксической химиотерапии, как правило, возрастает с увеличением количества ЛС, дозы препаратов, частоты и продолжительности воздействия [28, 29]. Стандартные цитотоксические химиотерапевтические препараты включают алкилирующие