



Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз

*О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, Е. Е. Павлеева³, Е. В. Кравченко³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

Резюме. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз представляют собой серьезные и потенциально угрожающие жизни осложнения фармакотерапии. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о распространенности, факторах риска, патофизиологических механизмах, клинической картине, способах профилактики и лечения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза и лекарственных средствах, применение которых наиболее часто вызывает развитие этих состояний. В результате проведенного анализа установлено, что одной из главных причин возникновения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза является применение цитотоксических лекарственных средств (алкилирующих агентов, антиметаболитов, таксанов), нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, антитромбоцитарных, антиревматоидных, антиревматических, антиаритмических, антипсихотических лекарственных средств. Частота встречаемости лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза в целом низкая, от 3 до 16 случаев на 1 млн человек в год. К основным факторам риска развития этих состояний относят пожилой возраст, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточное питание, коморбидную патологию. При нейтропении и агранулоцитозе вне зависимости от этиологии могут наблюдаться такие симптомы, как лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит, сепсис. Практических методов для ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза не существует. Успешное лечение этих состояний базируется на принципе быстрого распознавания и немедленной отмены лекарственного средства, применение которого потенциально явилось причиной их развития. Профилактика нейтропении, ассоциированной с химиотерапией, заключается в снижении дозы химиотерапевтического агента. 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.

Ключевые слова: агранулоцитоз; нейтропения; лекарственные средства; нежелательные реакции

Для цитирования: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Павлеева ЕЕ, Кравченко ЕВ. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis

*O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, E. E. Pavleeva³, E. V. Kravchenko³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis are serious and potentially life-threatening complications of pharmacotherapy. The aim of the review was to systematise and analyse scientific literature on the prevalence, risk factors, pathogenesis, clinical picture, methods of prevention and treatment of drug-induced neutropenia and agranulocytosis, and medicinal products that most often lead to their development. The analysis revealed that one of the major reasons of drug-induced neutropenia and agranulocytosis is the use of cytotoxic drugs (alkylating agents, antimetabolites, taxanes), non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, antiplatelet, antithyroid, antirheumatic, antiarrhythmic, and antipsychotic drugs. The incidence of drug-induced neutropenia and agranulocytosis is generally low—from 3 to 16 cases per 1 million patients annually. The main risk factors for the development of these conditions include old age, female sex, history of chemotherapy or radiation therapy, malnutrition, and comorbidities. The symptoms in patients with neutropenia and agranulocytosis regardless of etiology can include fever, chills, apathy, myalgia, weakness, pharyngitis, gingivitis, sinusitis, stomatitis, bronchitis, and sepsis. There are no practical methods for early diagnosis or prevention of drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Successful management of these conditions

relies on timely identification and immediate withdrawal of the potential causative drug. Prevention of chemotherapy-associated neutropenia may consist in reducing the dose of the chemotherapeutic agent. Practicing physicians should be aware of the risk of drug-induced neutropenia and agranulocytosis. It is important to raise awareness among healthcare professionals of the methods of diagnosis and prevention of these conditions, as well as specific aspects of managing patients with these conditions.

Key words: agranulocytosis; neutropenia; drugs; adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Kravchenko EV. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):109–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Приобретенные нейтропении»¹ нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше 1 года и взрослых. С нейтропенией также тесно связано понятие агранулоцитоза — крайне тяжелой формы нейтропении со снижением уровня нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. Впервые агранулоцитоз был описан W. Schultz в 1922 г. и независимо от него R. Кракке в 1931 г. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста².

Лекарственно-индуцированная нейтропения относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья [1]. Она чаще всего возникает на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств (ЛС). Если применение препарата вызывает резкое снижение АКН до уровня $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, то такое явление называется лекарственно-индуцированным агранулоцитозом. Важно также разграничить агранулоцитоз вследствие полихимиотерапии и агранулоцитоз, вызываемый применением других ЛС. Первое состояние представляет собой прогнозируемую нежелательную реакцию, тогда как второе является плохо прогнозируемым осложнением фармакотерапии³.

Цель работы — систематизация и анализ данных научной литературы о распространенности, факторах риска, патофизиологических механизмах, клинической картине, способах профилактики и лечения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза и лекарственных средствах, применение которых наиболее часто вызывает развитие этого состояния.

Наибольший риск развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза

наблюдается при проведении полихимиотерапии, однако снижение количества гранулоцитов при этом — потенциально ожидаемое и прогнозируемое осложнение⁴. Общепринятой клинической практикой в гематологии/онкологии является назначение одновременно нескольких химиотерапевтических препаратов. Риск миелосупрессии при цитотоксической химиотерапии, как правило, возрастает с увеличением количества ЛС, дозы, частоты и продолжительности их воздействия [2]. К стандартным химиотерапевтическим препаратам, оказывающим цитотоксическое действие, относятся алкилирующие агенты, антимиетаболиты, антрациклины, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, таксаны и винка-алкалоиды. Все они могут вызывать нейтропению при использовании в виде монотерапии или в комбинации с другими ЛС. Большинство таргетных противоопухолевых ЛС вызывает нейтропению существенно реже, чем цитотоксические препараты. Вместе с тем некоторые ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб и понатиниб, способны индуцировать нейтропению у пациентов с острым и хроническим лейкозом, ассоциированным с наличием филадельфийской хромосомы (Ph+), особенно при классическом варианте течения заболевания [1].

Причиной развития нейтропении и агранулоцитоза, помимо химиотерапевтических препаратов, может быть применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антибиотиков, антиагрегантов, антиаритмических, антигипертензивных, антипсихотических и некоторых других ЛС [3]. При масштабном анализе статей, проиндексированных в базах данных MEDLINE® (1966–2006) и EMBASE® (1989–2006), F. Andersohn с соавт. была выявлена информация о 980 случаях лекарственно-индуцированного агранулоцитоза [4]. Для оценки степени достоверности связи между развитием агранулоцитоза и применением того или иного ЛС авторами были использованы классификация и критерии

¹ Приобретенные нейтропении. Клинические рекомендации. ID: KP339. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/949>

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

причинно-следственной связи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В результате определенная взаимосвязь была обнаружена в 6% случаев, вероятная — в 44%, возможная — в 49%, сомнительная (маловероятная) — в 1%. В общей сложности 125 ЛС были признаны либо определены, либо вероятно связанными с развитием агранулоцитоза [4]. Те же критерии причинно-следственной связи ВОЗ использовались в более позднем исследовании типа «случай-контроль», проведенном в Берлине в период с 2000 по 2010 г. [5]. В результате клозапин, сульфасалазин, метамизол и тиамазол были определены как препараты, с наибольшей вероятностью вызывающие агранулоцитоз, что согласуется с более ранними исследованиями аналогичного дизайна «случай-контроль». ЛС, потенциально способные индуцировать нейтропению и агранулоцитоз, представлены в таблице 1.

Распространенность

Частота встречаемости агранулоцитоза в целом колеблется от 1,6 до 9,2 случая на 1 млн человек в год [10]. По результатам исследования, объединившего данные 17 гематологических отделений Европы с 1980 по 2001 г., распространенность внебольничного агранулоцитоза была относительно редкой и составила 3,4 случая на 1 млн человек в год при уровне смертности 0,24 случая на 1 млн человек в год и уровне летальности 7% [6]. Точная частота лекарственно-индуцированного агранулоцитоза нуждается в уточнении, но известно, что он чаще встречается у лиц пожилого возраста: более половины случаев данного заболевания было отмечено у пациентов старше 60 лет [4, 11]. Так, в ретроспективном анализе 90 клинических случаев лекарственно-индуцированного агранулоцитоза показано, что 67% пациентов были в возрасте 65 лет и старше [12]. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз наблюдаются у пожилых пациентов чаще в сравнении с лицами молодого и среднего возраста, поскольку по мере увеличения возраста возрастает количество принимаемых ЛС и шире распространена полиморбидность [12]. Согласно данным литературы, многие пожилые пациенты принимают от 4 до 5 ЛС на регулярной основе. У пожилых коморбидных больных с сердечной, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями схема лечения может включать 10 и более ЛС различных групп, что, в свою очередь, увеличивает риск развития лекарственно-индуцированного агранулоцитоза и усложняет поиск конкретного препарата, ответственного за развитие этого состояния [12].

Ряд исследований был посвящен изучению риска развития лекарственно-индуцированных

нейтропении и агранулоцитоза при применении отдельных групп ЛС. Так, в ретроспективном популяционном исследовании, основанном на анализе баз данных медицинского страхования 6 штатов США, была изучена взаимосвязь между использованием НПВС и развитием агранулоцитоза: отношение шансов составило 3,3 [1]. Однако в классе НПВС авторам исследования не удалось выделить отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с большим риском развития агранулоцитоза.

В классе атипичных антипсихотиков особое место занимает клозапин, применение которого также способно вызывать агранулоцитоз. При назначении этого препарата рекомендуется проведение еженедельного мониторинга уровня лейкоцитов. Частота возникновения клозапин-индуцированного агранулоцитоза за 1 год по результатам двух крупных регистровых пострегистрационных исследований безопасности, проведенных в США и объединивших данные около 11 000 пациентов, составила 0,8% [1]. Это коррелирует с результатами другого исследования, выполненного в Европе, по данным которого распространенность клозапин-индуцированного агранулоцитоза составила 0,73% на 12 760 пациентов [14].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

У пациентов с нейтропенией и агранулоцитозом, как правило, наблюдаются следующие симптомы: лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит и даже сепсис [1]. В отсутствие антибактериальной терапии у больных могут развиваться септицемия, пневмония, инфекции мягких тканей, орофарингеальной, периодонтальной и перианальной областей [1]. Приблизительно у половины пациентов с нейтропенией и лихорадкой имеется явная или скрытая инфекция [14]. Пациенты с абсолютным числом нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в крови находятся в группе риска развития бактериемии. Симптомы инфекционного воспаления у таких пациентов часто слабо выражены из-за неспособности иммунной системы развивать активный иммунный ответ, особенно на фоне применения антибиотиков. Иногда лихорадка является единственным признаком инфекционного процесса. Риск инфекционно-воспалительных осложнений значительно выше, если АЧН падает $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, жизнеугрожающая бактериемия в такой ситуации развивается в 20% случаев [1]. Появление нейтропении на фоне химиотерапии зависит от режима последней, однако в большинстве случаев АЧН резко снижается на 7–10 сут от начала курса лечения. При миелоаблативной и высокодозной химиотерапии

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза [1, 5–9]

Table 1. Drugs associated with the development of drug-induced neutropenia and agranulocytosis [1, 5–9]

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Антибиотики			
Пенициллин G натриевая соль, ампициллин, нафциллин, оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, флоксациллин, цефотаксим, цефепим, цефтриаксон, цефалексин, цефалотин, цефепим, цефуросим, цефамандол, цефрадин, имипенем+циластатин, монобактамы, клиндамицин, хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, гентамицин, стрептомицин, ко-тримоксазол, ванкомицин, линкомицин, линезолид, миноциклин, норфлоксацин	Неизвестна	Формирование гаштенов	C
Другие синтетические антибактериальные средства			
Изониазид, этамбутол, нитрофурантоин, нифуроксазид, фузидовая кислота, рифампицин, тиаоацетазон, тинидазол	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Противолепрозные средства Дапсон	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Противовирусные лекарственные средства			
Абакавир, индинавир, ацикловир, ганцикловир, валганцикловир, зидовудин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Противогрибковые лекарственные средства			
Амфотерицин В, тербинафин, флуцитозин, гризеофульвин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Антигельминтные лекарственные средства			
Левамизол, мебендазол	Неизвестна	Неизвестен	C
Противомаларийные, противопротозойные лекарственные средства			
Хинин, хлорохин, гидроксихлорохин, пириметамин, амодиахин, метронидазол, мепакрин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Антигипертензивные лекарственные средства			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Каптоприл, лизиноприл, рамиприл	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Блокаторы кальциевых каналов Нифедипин	Неизвестна	Неизвестен	C
Бета-адреноблокаторы Пропранолол	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Диуретики Ацетазоламид, метазоламид, гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид, метолазон	Неизвестна	Неизвестен	C
Альфа-адреноблокаторы Доксазозин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам. Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречаемости	Механизм действия	Уровень доказательности
Альфа-адреномиметики Метилдопа	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Антиагреганты			
Дипиридамол Клопидогрел	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Тиклопидин	2,4%		B
Антикоагулянты			
Фениндион	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Антиаритмические лекарственные средства			
Аймалин, дизопирамид, пропафенон, хинидин, амиодарон, апридин, фенитоин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	C
Флекаинид		Формирование гаптенгов	
Прокаинамид	0,56%	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Сердечные гликозиды Дигоксин	Неизвестна	Неизвестен	C
Вазодилататоры Гидралазин, циненазид	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Фибраты Безафибрат	Неизвестна	Неизвестен	C
Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства			
Производные уксусной кислоты и родственные соединения Диклофенак, индометацин, сулиндак, толметин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	C
Пиразолоны Аминофеназон, метамизол натрия			C
Производные пропионовой кислоты Беноксапрофен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен			C
Оксикамы Пироксикам, теноксикам			C
Фенаматы Мефенамовая кислота			C
Производные салициловой кислоты Ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, месалазин			C
Бутилпиразолидины Фенилбутазон			C
Опиоидные наркотические анальгетики			
Пентазоцин	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование аутоантител к предшественникам миелопоэза	C
Лекарственные средства для лечения заболеваний центральной нервной системы			
Антидепрессанты			
Амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, досулепин, доксепин, имипрамин, флуоксетин, миансерин, мапротилин	Неизвестна	Неизвестен	C

Продолжение табл. 1

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Анксиолитики			
Диазепам, мепробамат, хлордиазепоксид	Неизвестна	Неизвестен	С
Антипсихотики			
Клозапин	0,7–0,8%	Глутатион-индуцирован- ный апоптоз и вторично развившийся оксидатив- ный стресс на фоне истощения депо аденозин- трифосфорной кислоты	В
Оланзапин, кветиапин, хлорпромазин, галоперидол, левомепромазин, тиаприд, тиоридазин, зипрасидон, рисперидон	Неизвестна		С
Противоэпилептические лекарственные средства			
Этосуксимид, вальпроат натрия, фенитоин, триметиадон, ламотриджин, карбамазепин	Неизвестна	Неизвестен	С
Противопаркинсонические лекарственные средства			
Леводопа	Неизвестна	Неизвестен	С
Противоопухолевые лекарственные средства			
Алкилирующие агенты, антиметаболиты, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	С
Аминоглутетимид, аминоптерин, тамоксифен, флутамид, нилутамид, ритуксимаб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб	Неизвестна	Неизвестен	С
Иммунодепрессанты			
Этанерцепт, инфликсимаб, пеницилламин	Неизвестна	Неизвестен	С
Гормоны и их аналоги, агонисты и антагонисты			
Калия перхлорат, карбимазол, пропилтиоурацил, тиамазол, метимазол	0,2–0,5%	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	В
Преднизолон	Неизвестна	Неизвестен	С
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов			
Бромфенирамин, хлорфенамин, метапирелен, теналидин, трипеленнамин, меггидролин, прометазин	Неизвестна	Неизвестен	С
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов			
Циметидин, фамотидин, ранитидин	Неизвестна	Цитотоксический: прямое поражение предшественников миелопоэза	С
Гипогликемические лекарственные средства			
Хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид	Неизвестна	Иммуноопосредованный: образование антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам	С
Прочие лекарственные средства			
Аллопуринол	Неизвестна	Неизвестен	С
Ацетилцистеин	Неизвестна	Неизвестен	С
Ацитретин	Неизвестна	Неизвестен	С
Йохимбина гидрохлорид	Неизвестна	Неизвестен	С
Колхицин	Неизвестна	Неизвестен	С
Метоклопрамид	Неизвестна	Неизвестен	С
Омепразол	Неизвестна	Неизвестен	С
Пирензепин	Неизвестна	Неизвестен	С
Рилузол	Неизвестна	Неизвестен	С
Ритодрин	Неизвестна	Неизвестен	С

Группа лекарственных средств / Лекарственное средство	Частота встречае- мости	Механизм действия	Уровень доказа- тельности
Соли золота Ауранофин	Неизвестна	Неизвестен	С
Сульфасалазин	0,6%	Иммуноопосредованный: образование антител к гра- нулоцитам и их клеткам- предшественницам. Цитотоксический: прямое поражение предшествен- ников миелопоэза	В
Цианамид	Неизвестна	Неизвестен	С

Примечание. Определения для уровней доказательности [1]: уровень А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В — доказательства из рандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С — доказательства из одного или нескольких опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

Note. Definitions of levels of evidence [1]: level A—data from one or more randomized controlled clinical trials; level B—evidence from randomized clinical trials, prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyses and/or post-marketing studies; level C—evidence from one or more published case reports or a series of clinical cases.

снижение АКН может происходить в течение нескольких дней [1, 2].

В нескольких исследованиях представлены специальные методы стратификации риска развития инфекционных осложнений у пациентов с лихорадкой и лекарственно-индуцированной нейтропенией [16, 17]. С клинических позиций с точки зрения прогноза необходимо разделять пациентов с высоким и низким риском развития инфекционных осложнений. Если длительность нейтропении у больного менее 7–10 сут, то его можно отнести к группе низкого риска развития инфекционных осложнений. Такая ситуация чаще наблюдается у пациентов, которым назначено лечение по поводу солидных опухолей. Нейтропения, сохраняющаяся в течение 10 сут, сопровождается высоким риском развития инфекции и чаще возникает у пациентов, получающих химиотерапию в связи с острым лейкозом или трансплантацией органа. Важно также отметить, что чем продолжительнее нейтропения, тем выше риск присоединения грибковой инфекции. Нейтропения, сохраняющаяся в течение более 14 сут, значительно увеличивает риск развития генерализованных форм аспергиллеза и кандидоза [1].

Особое место занимает агранулоцитоз, ассоциированный с применением клозапина в связи с его более высокой распространенностью по сравнению с агранулоцитозом, ассоциированным с прочими ЛС. Для упрощения его ранней диагностики были разработаны специальные алгоритмы⁵. Надежных методов для выявления агранулоцитоза, связанного с использованием других препаратов, в настоящее время не существует. Разработка программ мониторинга (как в случае с клозапином) могла бы способствовать раннему выявлению

лекарственно-индуцированного снижения уровня лейкоцитов. Однако высокая стоимость их разработки делает реализацию таких проектов практически невозможной.

При подозрении на лекарственно-индуцированную нейтропению и агранулоцитоз необходимы детальный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование пациента. Важным этапом в диагностическом поиске является проведение клинического анализа крови с подсчетом форменных элементов и лейкоцитарной формулы. В отдельных ситуациях существенное значение для подтверждения диагноза агранулоцитоза имеют результаты анализа крови на антинейтрофильные антитела и аспирационная биопсия костного мозга [18]. Следует отметить, что, как правило, развернутые методы лабораторно-инструментальной диагностики редко используются при первичном обследовании, особенно при АКН $>1 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты с нейтропенией, не получавшие ранее химиотерапию, должны быть тщательно опрошены на предмет наличия предшествующей вирусной инфекции, а также факта приема ЛС, потенциально способных вызвать снижение АКН.

В большинстве случаев лекарственно-индуцированный агранулоцитоз развивается на 7–14 сут от начала приема ЛС [1]. После отмены препарата разрешение нейтропении происходит обычно на 10–14 сут, но при значительном повреждении миелоидного ростка этот срок может превышать 14 сут [1].

Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоза с состояниями на фоне злокачественных опухолей, в особенности лимфом и лейкозов, а также

⁵ Clozapine REMS. <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u>

исключить наличие у пациента вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и идиопатической нейтропении. В целом нейтропения и агранулоцитоз могут возникать при большом количестве заболеваний, например при апластической анемии, аутоиммунной нейтропении, хронической идиопатической нейтропении, коллагенозах, циклической нейтропении, ВИЧ, гиперспленизме, миелодиспластическом синдроме, истинной лейкоцитарной аплазии, лучевой терапии, сепсисе, синдроме Шегрена, отравлении токсинами [19]. Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с нейтропенией в 30 и 10% случаев соответственно [1]. У пожилых пациентов подобные клинические случаи часто характеризуются более тяжелым течением с развитием сепсиса и септического шока [20]. Таким пациентам рекомендуется проведение аспирационной биопсии с иммунологическим и цитологическим исследованием биоптата для верификации этиологии нейтропении и исключения клинически значимой коморбидной патологии.

Критериями лекарственно-индуцированного агранулоцитоза являются [19, 21]:

1) начало агранулоцитоза в период лечения или в течение 7 сут после применения ЛС с восстановлением количества нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 1 мес после отмены препарата;

2) рецидив агранулоцитоза при повторном применении ЛС;

3) отсутствие анемии и тромбоцитопении.

Данные критерии неприменимы при наличии в анамнезе врожденной или иммуноопосредованной нейтропении, недавно перенесенного инфекционного заболевания (особенно вирусной этиологии), недавно проведенной химио- и/или иммунотерапии (с применением иммуноглобулинов, интерферонов, антител к фактору некроза опухоли, ритуксимаба) и/или лучевой терапии (исключения обусловлены, в первую очередь, возможностью развития на фоне таких методов лечения отсроченной нейтропении/агранулоцитоза через 3–4 недели, которые не укладываются в семидневный срок, обозначенный выше) и при наличии основного гематологического заболевания [19–21].

Также необходимо подчеркнуть, что лекарственно-индуцированный агранулоцитоз лишь в 10% случаев развивается у детей и подростков, а более половины случаев зарегистрировано у людей старше 60 лет [20, 22]. У пожилых пациентов с лекарственно-индуцированным агранулоцитозом или тяжелой нейтропенией дифференциальная диагностика является сложной задачей, так как индуцировать снижение количества гранулоцитов могут многие заболевания [1]. В гериатрической практике дифференциальную диагностику следует в первую очередь проводить с такими состояниями, как:

1) дефицит питательных веществ (кобаламина и фолиевой кислоты);

2) нейтропения при миелодиспластическом синдроме;

3) нейтропения при сепсисе (особенно вирусной этиологии) или нейтропения, связанная с гиперспленизмом [12].

Кроме того, у пациентов пожилого возраста чаще обнаруживаются ассоциированные с агранулоцитозом гематологические нарушения: анемия (в 20–30% случаев) и тромбоцитопения (в 10% случаев) [12]. Инфекционные осложнения нейтропении, как правило, возникают у «хрупких» пожилых пациентов, то есть имеющих синдром старческой астении. В силу этого растет и риск смертности, который составляет в данной возрастной группе пациентов от 5 до 20% [23]. В гериатрической практике применение таких препаратов, как клозапин, сульфасалазин, антипиретики, препараты, циклопедин, соли золота, пенициламин и фенилбутазон, ассоциировано с более высоким риском развития агранулоцитоза. Наибольшую смертность отмечают в группе пожилых пациентов с почечной недостаточностью, бактериемией или шоком в анамнезе [20, 21]. Согласно исследованию E. Andrès с соавт. [7], на скорость восстановления содержания нейтрофилов в крови у пожилых пациентов с агранулоцитозом оказывали влияние применение гемопоэтических факторов роста, исходное количество нейтрофилов, наличие лихорадки и сопутствующих инфекционно-воспалительных явлений, а также применение антитромбоцитарных препаратов.

Патофизиологические механизмы

Нейтропения, возникающая на фоне химиотерапии, развивается в результате цитотоксического влияния ЛС на клетки — предшественники костного мозга. Основное действие большинства противоопухолевых агентов заключается в нарушении клеточной пролиферации и подавлении синтеза ДНК [24]. Алкилирующие агенты, антиметаболиты, препараты, блокирующие митотическое деление клеток, антрациклины и ингибиторы топоизомеразы, по всей видимости, вызывают нейтропению посредством повреждения ДНК во время репликации, особенно в быстро делящихся клетках, таких как клетки костного мозга. Новые иммунологические противоопухолевые препараты и таргетные препараты, применяющиеся в онкологической практике, также могут индуцировать нейтропению, однако механизм ее возникновения в такой ситуации изучен недостаточно [1].

По механизму развития лекарственно-индуцированной нейтропении и агранулоцитоз можно разделить на три типа: 1) иммуноопосредованный

с образованием антител к гранулоцитам и их клеткам-предшественницам; 2) цитотоксический; 3) их совокупность (как правило, при этом происходит формирование гаптен) [1].

При иммуноопосредованном агранулоцитозе при участии ЛС образуются антитела к гранулоцитам. Например, хлорпропамид стимулирует выработку специфических антител, которые вызывают дозозависимое ингибирование клеток — предшественниц гранулоцитов, а метимазол и пропилтиоурацил могут инициировать антителообразование к нейтрофилам. Для обнаружения антител используют такие исследования, как реакция агглютинации лейкоцитов или иммуноферментный анализ [1].

Второй тип агранулоцитоза обусловлен прямым повреждением и, как следствие, гибелью клеток — предшественниц миелоидного ряда. Подобным образом действуют циметидин и хинидин, вызывая дозозависимую супрессию клеточных элементов костного мозга [24]. Механизм тиклопидин-индуцированного агранулоцитоза включает в себя образование реактивных метаболитов, нарушающих процессы нейтропоза [1]. При использовании сульфаниламидов могут происходить процессы N-хлорирования, опосредованные миелопероксидазой нейтрофилов, в результате чего формируется пул реактивных метаболитов, оказывающих прямое цитотоксическое действие [10].

Третий тип агранулоцитоза ассоциирован с образованием гаптен, причем описаны различные вариации механизмов его развития в зависимости от конкретного используемого препарата. Фрагмент лекарственного препарата (гаптен) фиксируется на мембране гранулоцитов, после чего иммуноглобулины G (IgG) начинают специфически связываться с гаптенизированными клетками, разрушая их как в сосудистом русле, так и в костном мозге. Отмена ЛС, применение которых ассоциировано с развитием агранулоцитоза, как правило, приводит к разрешению агранулоцитоза, однако формирование гаптена повышает риск образования антинейтрофильных цитоплазматических антител [1].

В некоторых случаях лекарственно-индуцированный агранулоцитоз развивается, задействуя одновременно несколько механизмов. Например, клозапин-индуцированный агранулоцитоз может быть обусловлен не только иммуноопосредованным процессом, но и окислительным стрессом и энергетическим дисбалансом. Накопление нитренийсодержащих продуктов метаболизма клозапина ведет к истощению депо глутатиона и аденозинтрифосфата, что, в свою очередь, вызывает апоптоз нейтрофилов. Между повторным приемом клозапина и уменьшением количества

нейтрофилов в крови, как правило, наблюдается задержка в 14 недель, что нельзя объяснить исключительно классической иммунной реакцией [26].

Факторы риска

К факторам риска развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза относят [10]: 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 (в частности, почечную недостаточность, аутоиммунные состояния), инфекционные заболевания (в том числе инфекционный мононуклеоз) и принадлежность к этнической группе ашкеназы (последний фактор имеет существенное значение для клозапин-ассоциированной нейтропении и агранулоцитоза).

Факторы, способствующие увеличению риска развития инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, включают выраженность и длительность существования нейтропении, функциональное состояние фагоцитов, нарушения в клеточном и/или гуморальном звене иммунитета, повреждение защитных барьеров (кожи и слизистой), состав эндогенной флоры и нозокомиальные инфекции [1].

По данным Международного исследования по изучению агранулоцитоза и апластической анемии (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS) [27], более 50% зарегистрированных случаев агранулоцитоза приходится на долю пациентов старше 50 лет. Частота встречаемости агранулоцитоза в женской популяции вдвое превышает таковую в мужской. Высокая встречаемость агранулоцитоза у пожилых лиц и преимущественно женщин подтверждается также данными реестра США по ведению пациентов, принимающих клозапин (Clozaril Patient Management System, CPMS) [28].

Риск развития агранулоцитоза может увеличиваться при использовании отдельных групп ЛС при конкретных заболеваниях, например каптоприла при почечной недостаточности. Анализ ряда клинических случаев указывает на увеличение риска развития агранулоцитоза при совместном использовании каптоприла, пробенецида и интерферона [1].

Доза ЛС и длительность лечения также могут играть значимую роль в развитии лекарственно-индуцированного агранулоцитоза. Так, результаты ретроспективных исследований показали, что прием метимазола в дозе 30 мг/сут был ассоциирован со значительным увеличением риска развития агранулоцитоза по сравнению

таковым для пациентов, получавших препарат в дозе 15 мг/сут (0,814% против 0,219% соответственно) [29]. Повышенный риск развития нейтропении ассоциирован с приемом бета-лактамов антибиотиков, при этом была обнаружена четкая зависимость между длительностью антибиотикотерапии и вероятностью возникновения нейтропении. Нейтропения у пациентов, применявших бета-лактамы антибиотиков в течение 10 и более сут, была выявлена в 5–15% случаев, а среди больных, получавших лечение менее 10 сут, — в 0,1% случаев [1].

Генетически детерминированная предрасположенность к развитию клозапин-ассоциированного агранулоцитоза может опосредоваться определенными генами гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens, HLA), а риск ее реализации может повышаться при некоторых аутоиммунных заболеваниях [26]. В ряде исследований подтверждена роль аллельного варианта *HLA-DQB1* главного комплекса гистосовместимости при развитии клозапин-ассоциированной нейтропении, а также установлена связь между последней и генетическим полиморфизмом генов белков — печеночных транспортеров *SLCO1B3* и *SLCO1B7* [26].

Прогноз

Прогноз при лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитозе напрямую связан с развитием инфекционных осложнений. Риск инфекционных осложнений значительно выше, если АКН снижается $<0,1 \times 10^9$ /л, в такой ситуации у 20% пациентов развивается жизнеугрожающая бактериемия [1]. Жизнеугрожающим фактором для пациентов с нейтропенией является заражение такими микроорганизмами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* [1]. Генерализованная грибковая инфекция, в особенности кандидоз и аспергиллез, ассоциируется с более чем 90% риском летальных исходов в группе пациентов с аллогенным трансплантатом [1].

В одном из исследований изучались прогностические факторы выживаемости у 168 пациентов с агранулоцитозом. Смертность от всех причин в анализируемой популяции составила 16% [30]. Согласно полученным результатам предикторами смертности пациентов являлись почечная недостаточность, бактеремия, шок, пожилой возраст, снижение количества лимфоцитов, относительное снижение количества миелоидных предшественников, увеличение в процентном соотношении плазматических клеток. Неблагоприятными прогностическими факторами считали также уровень нейтрофилов $<0,1 \times 10^9$ /л, тяжелые заболевания и коморбидные состояния, госпитализацию

в момент развития лихорадки и выраженное истощение миелоидного ростка по данным биопсии костного мозга [31].

В двух исследованиях, объединивших более 24 000 пациентов, смертность при клозапин-индуцированном агранулоцитозе варьировала от 0,016 до 0,017% [32]. E. Andres и соавт. [7] проанализировали 102 случая агранулоцитоза на территории Франции за 15-летний период и установили, что летальный исход имел место у одного из 21 пациента с агранулоцитозом, связанным с применением антибиотиков. По данным Шведского консультативного комитета по нежелательным лекарственным реакциям (Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, SADRAC), летальные исходы были зафиксированы у 5 из 19 пациентов с сульфасалазин-индуцированным агранулоцитозом на протяжении 6-летнего периода наблюдения [33].

Согласно данным литературы, у пациентов с агранулоцитозом, сопровождающимся снижением АКН $<0,1 \times 10^9$ /л, частота осложнений, приводящих к летальному исходу, составляла 10%, а при АКН $>0,1 \times 10^9$ /л она уменьшалась до 3% [4]. У больных с бессимптомным течением агранулоцитоза летальность составляла 14% и возрастала до 29% при наличии симптомов инфекции [34]. В Европе смертность от лекарственно-индуцированного агранулоцитоза в период 1990–2010 гг. находилась в пределах 10–16% [4, 11]. В последнее время этот показатель снизился в среднем до 5% (2,5–10%), вероятно, благодаря успехам в диагностике и лечении этого состояния [19]. Самый высокий уровень смертности наблюдался у ослабленных пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет), а также у пациентов с почечной недостаточностью (при уровне креатинина в сыворотке крови >120 мкмоль/л), бактериемией или шоком на фоне нейтропении [4].

Профилактика

Мероприятия, направленные на предупреждение развития лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза, имеют важное значение при назначении ЛС, потенциально способных вызвать данные нежелательные реакции. Профилактика нейтропении и агранулоцитоза, ассоциированных с химиотерапией, может быть реализована с использованием двух базовых стратегий. Первая стратегия заключается в снижении дозы химиотерапевтического агента у пациентов с наличием эпизода нейтропении, вызванного предыдущим циклом химиотерапевтического лечения [35], вторая — в стимуляции миелоидных предшественников колониестимулирующими факторами (КСФ): филграстимом (гранулоцитарный КСФ, Г-КСФ), пегфилграстимом (пегилированный Г-КСФ),

сарграмостином (гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, ГМ-КСФ) [1].

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) следует применять лейкоцитарные ростовые факторы (КСФ) у пациентов, находящихся на химиотерапии [36]. Первичную профилактику нейтропении и агранулоцитоза с использованием КСФ следует также проводить у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию, если это целесообразно. Для первичной профилактики КСФ применяют начиная с первого цикла химиотерапии и в течение последующих циклов пациентам, у которых риск фебрильной нейтропении составляет около 20% и более на основании факторов, связанных с особенностями пациента, основным заболеванием и проводимым лечением. Для вторичной профилактики КСФ можно применять у пациентов с нейтропенией на фоне проведенного курса химиотерапии, после ремиссионно-индукционной терапии по поводу острого лейкоза, а также после высокодозной химиотерапии для ускорения приживления после трансплантации стволовых клеток [36].

Лечение

Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз представляют потенциальную угрозу для жизни пациента. Так же как и при других лекарственно-индуцированных заболеваниях и состояниях, первым шагом в лечении должно быть прекращение приема ЛС, применение которого было ассоциировано с развитием нейтропении или агранулоцитоза. После отмены ЛС восстановление количества нейтрофилов происходит, как правило, в течение 14 сут.

Лекарственно-индуцированная нейтропения, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой, относится к неотложным состояниям и требует экстренного лечения [18]. 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 является 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 катетер-индуцированной инфекции [1]. 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. В этой связи следует отметить, что Американским обществом специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America) опубликованы специальные клинические рекомендации по лечению нейтропении с фебрильной лихорадкой у пациентов с онкологическими заболеваниями [37].

Важную роль в восстановлении уровня нейтрофилов при агранулоцитозе играет использование КСФ [25, 38, 39]. КСФ улучшают выживаемость и стимулируют пролиферацию предшественников миелопоэза в костном мозге, тем самым увеличивая количество нейтрофилов в периферической крови [26]. Г-КСФ и ГМ-КСФ вводятся подкожно 5 и 250 мкг/кг/сут соответственно. Пегилированная форма Г-КСФ (пегфилгратим) вводится однократно подкожно в фиксированной дозе 6 мг. Эти препараты обычно хорошо переносятся пациентами, однако имеют сравнительно высокую стоимость. Спектр нежелательных реакций при применении этих препаратов включает боль в костях, лихорадку и местные нарушения в области инъекции. Ввиду того что агранулоцитоз является редким состоянием, проведение масштабных рандомизированных исследований для оценки эффективности терапии КСФ малоосуществимо. Опубликованы результаты отдельных исследований возможности использования КСФ у пациентов с лекарственно-индуцированным агранулоцитозом. Так, назначение Г-КСФ в дозе 300 мкг/сут не влияло на смертность, однако снижало средний период восстановления АЧН до 1×10^9 /л с 7 до 5 суток [32]. В обзоре F. Andersohn с соавт. [4], включающем описание нескольких клинических случаев, было показано, что у пациентов, получавших Г-КСФ или ГМ-КСФ, по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения, были ниже средняя длительность нейтропении (8 сут против 9) и риск развития инфекционных осложнений (14% против 29%) [4]. Известно, что использование Г-КСФ снижает количество дней госпитализации в стационаре и уменьшает необходимость назначения длительной антибактериальной терапии, особенно при наличии у пациентов неблагоприятных прогностических факторов [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз встречаются относительно редко, но при этом являются тяжелыми и прогностически неблагоприятными осложнениями фармакотерапии. Основными факторами риска развития этих состояний у пациентов являются пожилой возраст, женский пол, наличие химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточность питания и коморбидная патология. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз чаще всего возникают на фоне применения химиотерапевтических, антитромбоцитарных, анти тиреоидных, антиревматических, антиаритмических, антипсихотических ЛС, а также НПВС и антибиотиков. Можно выделить три основных механизма развития рассматриваемых лекарственно-индуцированных состояний: иммуноопосредованный с образованием антител к гранулоцитам и их предшественникам, цитотоксический и их комбинированный вариант, при котором, как правило, формируются гаптены.

Практических методов для их ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза в настоящее время не существует. Лечение состояний, ассоциированных с применением ЛС, основывается на принципах быстрого распознавания и немедленной отмены препаратов, применение которых явилось вероятной причиной их развития.

В связи с многообразием ЛС, которые потенциально могут стать причиной нейтропении и агранулоцитоза, важно повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о мерах профилактики и особенностях ведения пациентов с этими осложнениями. Наличие потребности в надежных и недорогих методах диагностики и профилактики лекарственно-индуцированных нейтропении и агранулоцитоза,

а также в алгоритмах мониторинга состояния пациентов с высоким риском возникновения таких осложнений, обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в этих направлениях.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *А. И. Кочетков* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, написание, редактирование и доработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи; *Е. Е. Павлеева* — сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование рукописи, работа с табличным материалом, утверждение окончательной версии статьи; *Е. В. Кравченко* — работа с источниками литературы, написание и редактирование рукописи, утверждение окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the idea, concept and design of the study, compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Aleksey I. Kochetkov*—took part in the elaboration of the design of the study, compilation and analysis of scientific literature, summarising of the study results, writing, editing and finalisation of the text, approval of the final version of the paper; *Elena E. Pavleeva*—compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, preparation of the tabulated data, approval of the final version of the paper; *Evgenii V. Kravchenko*—analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018.
2. Налетов АА, Шмальц ЕА, Зотов ПБ, Федоров НМ, Зайнетдинова ДЗ, Фадеева АИ. Фебрильная нейтропения как прогнозируемое осложнение полихимиотерапии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2019;(3):37–41. [Naletov AA, Shmalts EA, Zotov PB, Fedorov NM, Zaynetdinova DZ, Fadeeva AI. Neutropenic fever as prognostic complication of polychemotherapy. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2019;(3):37–41 (In Russ.)]
3. Andrès E, Maloïsel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):15–21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
4. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657–65. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009>
5. Huber M, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):339–45. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1618-1>
6. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):869–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.869>
7. Andrès E, Maloïsel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2619. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.21.2619>
8. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):376–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem332>
9. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22(6):822–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00893.x>
10. Andrès E, Mourrot-Cottet R. Idiosyncratic drug-induced severe neutropenia and agranulocytosis: state of the art. In: Gue-

- nova M, Balatzenko G, eds. *Hematology—Latest Research and Clinical Advances*. IntechOpen; 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78769>
11. Andrès E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):143–51. <https://doi.org/10.1586/ehm.11.12>
 12. Andrès E, Maloisel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2002;13(5):324–8. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00085-7)
 13. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, Schlienger JL, Maloisel F. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis. *QJM*. 2001;94(8):423–8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.8.423>
 14. Бабкина АС, Голубев АМ, Сундуков ДВ, Баширова АР, Голубев МА. Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов. *Общая реаниматология*. 2018;14(2):35–45. [Babkina AS, Golubev AM, Sundukov DV, Bashirova AR, Golubev MA. Clozapine: mechanisms of toxicity and side effects. *General Reanimatology*. 2018;14(2):35–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-2-35-45>
 15. Liu ZC, Uetrecht JP. Metabolism of ticlopidine by activated neutrophils: implications for ticlopidine-induced agranulocytosis. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(7):726–30.
 16. Starkebaum G, Kenyon CM, Simrell CR, Creamer JJ, Rubin RL. Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;78(2):112–9. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0020>
 17. Fitch JH, Koeffler HP. Cimetidine and granulopoiesis: bone marrow culture studies in normal man and patients with cimetidine-associated neutropenia. *Br J Haematol*. 1980;46(3):361–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb05982.x>
 18. Черепанова ВВ, Михайлова ЗД, Михайлова ЮВ, Синькова ВВ. Нейтропении: старая проблема — новое прочтение. Советы гематолога кардиологу. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):47–50. [Cherapanova VV, Mikhailova ZD, Mikhailova JV, Sinkova VV. Neutropenia: this old problem is a new reading. Hematologist tips for the cardiologist. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):47–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-11006>
 19. Andrès E, Mourrot-Cottet R, Maloisel F. Diagnosis and management of idiopathic drug-induced and severe neutropenia and agranulocytosis: What should the lung specialist know? *J Lung Health Dis*. 2018;1(1):31–8.
 20. Andrès E, Cottet-Mourrot R, Keller O, Serraj K, Vogel T. Clinical arthralgias of drug-induced agranulocytosis or severe neutropenia in elderly patients. *J Hematol Thrombo Dis*. 2016;4(2):1000235. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000235>
 21. Andrès E, Mourrot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *QJM*. 2017;110(5):299–305. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hew220>
 22. Coates TD. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. UpToDate; 2020. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis>
 23. Shapiro S, Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, et al. Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. Aplastic Anemia Study Group. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(4):573–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.573>
 24. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000;58(1):207–16. <https://doi.org/10.1124/mol.58.1.207>
 25. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038>
 26. Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, Pardinas AF, Goldstein JI, Rees E, et al. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1502–8. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.97>
 27. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. *BMJ*. 1988;297(6643):262–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6643.262>
 28. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290303>
 29. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*. 2009;19(6):559–63. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0364>
 30. Hermans P. Haematopoietic growth factors as supportive therapy in HIV-infected patients. *AIDS*. 1995;9 Suppl 2:S9–14.
 31. Maloisel F, Andrès E, Kaltenbach G, Noel E, Martin-Hunyadi C, Dufour P. Prognostic factors of hematological recovery in life-threatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med*. 2004;33(17):1164–8. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(04\)98884-7](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(04)98884-7)
 32. Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(3):224–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1542>
 33. Keisu M, Ekman E. Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972–1989. Clinical features, and estimation of its incidence. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(3):215–8. <https://doi.org/10.1007/BF02333012>
 34. Ferretti G, Papaldo P, Cognetti F. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;355(5):526; author reply 527. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061587>
 35. Макарова ПМ, Галстян ГМ, Троицкая ВВ, Кузьмина ЛА, Дризе НИ, Паровичникова ЕН. Применение мультипотентных мезенхимных стволовых клеток для лечения септического шока у больной с агранулоцитозом. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(4):48–52. [Makarova PM, Galstyan GM, Troitskaya VV, Kuzmina LA, Drize NI, Parovichnikova EN. Use of multipotent mesenchymal stem cells for the treatment of septic shock in severe neutropenic patient. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2015;60(4):48–52 (In Russ.)]
 36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
 37. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):427–31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq147>
 38. Багрова СГ. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;2(31):6–15. [Bagrova SG. Granulocyte colony-stimulating factors in prevention of febrile neutropenia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;2(31):6–15 (In Russ.)]
 39. Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol*. 2010;150(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08104.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Павлеева Елена Евгеньевна, канд. мед. наук. *Elena E. Pavleeva*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2923-6450>

Кравченко Евгений Владимирович. *Evgenii V. Kravchenko*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8551-1421>

Статья поступила 30.05.2020

После доработки 10.08.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 30 May 2020

Revised 10 August 2020

Accepted for publication 10 September 2020