

Лекарственная нейтропения, что нужно знать фармацевту?



Обращаясь к инструкциям некоторых ЛС, можно обнаружить такой побочный эффект, как нейтропения. Что это такое?

СОБСТВЕННО НЕЙТРОПЕНИЯ

Нейтропенией называют уменьшение абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов до 1500–1200 клеток/мкл и менее. Риск инфекций значительно возрастает при уровне нейтрофильных гранулоцитов ниже 500 клеток/мкл (агранулоцитоз) и особенно высок, когда этот показатель не превышает 100 1/мкл. Нормальное количество нейтрофильных гранулоцитов зависит от возраста и расы. Так, для лиц белой расы нижняя граница нормы составляет 1500 в 1 мкл, а для лиц черной — 1200. Несколько меньшее число этих клеток у представителей черной расы связано, вероятно, с относительно меньшим их запасом в костном мозге. Нейтрофильные гранулоциты — это очень важная часть клеток «белой крови», но почему они так называются?

ПРЕДПОЧИТАЮЩИЕ БЫТЬ НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫМИ

Нейтрофильные гранулоциты составляют до 70% всех лейкоцитов, а их абсолютное содержание колеблется от 2,5–7,5 млрд в 1 л крови человека. Название этих лейкоцитов связано с открытием универсальной прописи для окрашивания тканей и клеток крови немцем Густавом Гимзе в 1904 г., но впервые описанным российским врачом Дмитрием Романовским в 1890 г. в журнале «ВРАЧЬ». Дело в том, что Д. Романовский искал способ окрашивания клеток крови, чтобы «увидеть» в световом микроскопе малярийный плазмодий в крови больных малярией, а обнаружил в том числе клетки с перетянутыми ядрами С-образной формы. Так имя этих клеток состоит из «нейтрос» — неизбирательный и «филос» — люблю, то есть дословно нейтрофил — «предпочитающий быть неизбирательным». Действительно, клетки нейтрофильных гранулоцитов содержат гранулы и при окраске по Романовскому они интенсивно окрашиваются как кислым красителем эозином, так и основными красителями, например, азуром. Как известно, существует три формы нейтрофильных гранулоцитов — юные (встречаются только при воспалении), палочкоядерные и сегментоядерные (зрелые).

КЛЕТКИ-КАМИКАДЗЕ

Нейтрофильные гранулоциты созревают в костном мозге в течение 7 дней, а находятся в кровеносном русле всего 8–12 ч. Этот процесс весьма чувствителен к различным факторам, в том числе к лекарствам и токсинам микробов. Их главным предназначением является фагоцитоз, недаром нейтрофильные гранулоциты вместе с

макрофагами, моноцитами и тучными клетками называют «профессиональными фагоцитами», то есть имеющими специальные рецепторы для «узнавания» бактерий и вирусов. Фактически, нейтрофильные гранулоциты — это *клетки-камикадзе*. Встречаясь с бактерией в организме, они поглощают ее (фагоцитируют), расщепляют внутри себя (лизируют) и далее погибают (некроз). Каждый фагоцит может лишь один раз в течение своей жизни поглотить антиген и затем должен погибнуть, высвобождая большое количество биологически активных веществ, которые повреждают бактерии и грибы, усиливая воспаление и хемотаксис иммунных клеток в очаг. Нейтрофильные гранулоциты содержат большое количество миелопероксидазы, фермента, способного окислять анион хлора до гипохлорита — сильного антибактериального агента. Миелопероксидаза как гемсодержащий белок имеет зеленоватый цвет, что и определяет зеленоватый оттенок самих нейтрофильных гранулоцитов, а также цвет гноя и некоторых других выделений, богатых нейтрофильными гранулоцитами.

ОТ ФАГОЦИТОЗА ДО НЕТОЗА!

Еще в 1880 г. Илья Мечников описал явление фагоцитоза, но понадобилось почти 125 лет, чтобы открыть дополнительное уникальное явление, присущее нейтрофильным гранулоцитам, — **нетоз** (от *англ.* NETosis — Neutrophil Extracellular Trap), которое описали американец Брингманн и соавт. в 2004 г. в журнале *The Science*. «*Trap*» в переводе с английского означает «ловушка». Оказалось, что нейтрофильные гранулоциты способны при столкновении с микробами запускать разрушение собственной клетки и выбрасывать тонкую сеточку собственной ДНК, которая и служит «силком»-ловушкой для микробов.

НЕЙТРОПЕНИЯ — ЭТО УДАР ПО ИММУНИТЕТУ

Последствия нейтропении — это наглядный пример того, насколько важна роль нейтрофильных гранулоцитов в защите организма от инфекции. Многочисленные клинические наблюдения показывают, что предрасположенность к бактериальным и грибковым инфекциям резко возрастает, когда число нейтрофильных гранулоцитов уменьшается до 1000 в 1 мкл и менее. Когда количество нейтрофильных гранулоцитов (палочкоядерных и сегментоядерных) менее 500 в 1 мкл, нарушаются взаимоотношения организма с нормальной микрофлорой кишечника и полости рта. Если

их количество не превышает 200 в 1 мкл, воспаление не развивается. При этом уменьшение количества нейтрофильных гранулоцитов до 750 клеток в 1 мкл и менее называют **агранулоцитозом**.

Нейтропения может быть обусловлена уменьшением образования нейтрофильных гранулоцитов, их перераспределением или усиленным разрушением под действием ряда факторов, к которым, к сожалению, относятся и многие лекарства. Такую нейтропению называют лекарственной.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Лекарственная нейтропения и агранулоцитоз связаны с воздействием на организм определенных ЛП.

Чаще всего встречается нейтропения, обусловленная применением цитостатиков и иммунодепрессантов, в том числе глюкокортикостероидов. Эти средства сейчас широко применяют для лечения злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Они вызывают нейтропению за счет подавления пролиферации стволовых клеток в костном мозге. Такую нейтропению иногда называют миелотоксическим агранулоцитозом. Кроме того, некоторые antimicrobные средства (левомецитин, триметоприм+сульфаметоксазол (бисептол), фторцитозин, видарабин, антиретровирусный препарат зидовудин) могут также вызвать нейтропению за счет подавления миелоидного ростка кроветворения. Степень угнетения кроветворения зависит от продолжительности лечения и, как правило, от дозы препарата, угнетающего миелоидный росток. Для лечения этой формы нейтропии и прежде всего нейтропии у онкологических больных, которым проводят химиотерапию, применяют рекомбинантные препараты, например, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (филграстим).

Основные симптомы нейтропии неспецифичны — это боль в суставах, воспаление слизистой оболочки рта, боль в животе, повышение температуры тела, слабость, неврологические нарушения, признаки интоксикации (рвота, тошнота). При острой нейтропии, например, возникшей на фоне химиотерапии, риск инфекций выше,

чем при нейтропии, существующей месяцами или годами.

Другая важная причина нейтропии — применение препаратов, которые, выступая в роли гаптен, опосредуют разрушение нейтрофильных гранулоцитов или их предшественников иммунной системой. Дело в том, что практически любой ЛП органической природы может выступать проантигеном, то есть гаптен, и способен связываться с белками и после этого становится антигеном. Такую нейтропению иногда называют гаптенным агранулоцитозом. В этом случае нейтропения развивается примерно на 7-е сутки после начала приема препарата и не зависит от его дозы, а процесс созревания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге не нарушается. Если препарат назначен не впервые, то антитела к нему уже могут существовать, и нейтропения способна развиться через несколько часов после приема. Эту форму лекарственной нейтропии может вызвать практически любой препарат, но главной причиной служат широко используемые antimicrobные средства: сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины и многие другие препараты (таблица).

Несмотря на то, что частота лекарственной нейтропии невысока и составляет один случай на 1 млн человек, в роли гаптена может выступать множество ЛП, особенно при повторном, системном применении, поэтому необходимо помнить об этом. Группу потенциального риска проявления побочного эффекта препаратов в виде нейтропии составляют дети, лица пожилого возраста, пациенты с аутоиммунными и хроническими (инфекционного и неинфекционного происхождения) заболеваниями. В случае появления хотя бы одного из симптомов нейтропии необходимо по возможности прекратить прием ЛП и обратиться за консультацией к врачу.

Будьте здоровы!

**Руслан Редькин, канд. фарм. наук,
Нинель Орловецкая, канд. фарм. наук,
Оксана Данькевич, канд. фарм. наук,**

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Препараты, потенциально вызывающие нейтропению и агранулоцитоз

Группа	Препарат	Механизм действия
Анальгетики (противовоспалительные препараты)	Индометацин, ибупрофен, аспирин, месалазин, аминопирин, фенилбутазон, анальгин	Выступая в роли гаптен (проаллергенов), опосредуют разрушение нейтрофильных гранулоцитов или их предшественников иммунной системой, кроме левомецитина и сульфаниламидов, которые способны подавлять миелоидный росток кроветворения
Нейролептики и антидепрессанты	Фенотиазины, клозапин, рисперидон, имипрамин, дезипрамин, галоперидол	
Противосудорожные препараты	Вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин, этосуксимид, месантоин	
Антитиреоидные препараты	Тиоурацил, пропилтиоурацил, карбимазол, метимазол, тиоцианат	
Антигистаминные препараты	Циметидин, ранитидин	
Барбитураты	Фенобарбитал	
Антибиотики и химиотерапевтические средства	Пенициллины, цефалоспорины, левомецитин, гентамицин, метронидазол, рифампицин, изониазид, пириметамин, левамизол, сульфаниламиды, дапсоном, хлорохин, ацикловир, зидовудин, ципрофлоксацин	Подавление роста и деления стволовых клеток в костном мозге и миелоидного ростка кроветворения (миелотоксический агранулоцитоз)
Сердечно-сосудистые препараты	Прокаинамид, каптоприл, пропранолол, гидралазин, метилдопа, нифедипин, тиклопидин, хинидин, тиазидные диуретики	
Цитостатики	Метотрексат, мельфалан, бусульфид, карбоплатин, цисплатин, цисдиамин-дихлорплатины, паклитаксел, доксорубин, циклофосфамид, эпозид	
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и др.	
Другие медикаменты	Иммуноглобулины, аллопуринол, колхицин, тамоксифен	