

*И.А. Родионова,
С.В. Скрипниченко,
А.В. Шило, А.В. Мороз*

*Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца,
г. Киев*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРАНУЛОЦИТОЗА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме

В статье описан клинический случай агранулоцитоза при генерализованной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова

Агранулоцитоз, цитомегаловирусная инфекция, клинический случай.

Агранулоцитоз – резкое снижение числа лейкоцитов (менее $1 \times 10^9/\text{л}$ [нейтрофильных гранулоцитов – менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$]), приводящее к повышенной восприимчивости к бактериальным и грибковым инфекциям.

В большинстве случаев агранулоцитоз – осложнение лекарственной терапии; может быть также одним из проявлений основного аутоиммунного заболевания (например, системной красной волчанки). В зависимости от особенностей патогенеза, выделяются следующие формы агранулоцитоза: аутоиммунный, гаптенный и миелотоксический [1].

Кроме того, агранулоцитоз может развиваться в результате идиосинкразии к препаратам, обычно влияющим на кроветворение (наиболее часто к левомецетину и аминазину). Предполагается, что подавление гранулопоэза в этих случаях связано с генетическими дефектами кроветворных клеток больных агранулоцитозом. Идиосинкразия возможна как при длительном, так и при однократном применении препаратов.

Выраженная гранулоцитопения наблюдается также при вирусных инфекциях (гриппе, полиомиелите, кори, краснухе, оспе, инфекционном мононуклеозе, вирусном гепатите, цитомегаловирусной инфекции), развивается в течение 24-48 ч от начала заболевания, длится 3-5 дней, совпадает с периодом виремии и связана с образованием антилейкоцитарных антител.

Умеренная нейтропения выявляется при бруцеллезе, дизентерии, малярии, совпадает с максимумом клинических проявлений заболевания и, по-видимому, связана с токсическим действием возбудителя на фагоцитирующие клетки [5].

Клиническая картина заболевания характеризуется лихорадкой, слабостью, одышкой, тахикардией, болью в горле, появлением инфицированных язв на слизистых оболочках и коже.

Правильная дифференциальная диагностика различных форм агранулоцитоза определяет тактику терапии. Глюкокортикостероидные препараты противопоказаны при агранулоцитозе миелотоксическом, малоэффективны при гаптенном и высокоэффективны при аутоиммунном.

Профилактика агранулоцитоза заключается в осторожном применении препаратов, способных его вызвать, и контроле картины крови при цитостатической терапии. Дальнейшее применение препарата, спровоцировавшего агранулоцитоз, категорически запрещается [5, 7].

Гаптенный (иммунный) агранулоцитоз – одно из проявлений лекарственной аллергии. Гаптенным выступает лекарственный препарат. Гаптенный агранулоцитоз могут вызвать ацетилсалициловая кислота, фенацетин, амидопирин, бутадиион, индометацин, плаквенил, мепробамат, валиум, тубазид, ПАСК, этакриновая кислота, антималярийные и сульфаниламидные препараты, в том числе сахароснижающие, антибиотики, альдомет, аймалин, соли золота, декстран, динитрофенол, декарис, инсектициды [11].

Механизмы развития гаптенного агранулоцитоза остаются неясными. У больных гаптенным агранулоцитозом в крови обнаруживаются антитела против гаптена; антилейкоцитарные антитела для гаптенного агранулоцитоза не характерны. Формирование гаптенного агранулоцитоза возможно как в результате длительного, так и после однократного применения препарата. Доза не имеет существенного значения для развития гаптенного агранулоцитоза, повторное введение

закономерно вызывает более тяжелую реакцию.

У больных гаптенным агранулоцитозом отмечаются язвенно-некротический процесс слизистой оболочки рта, глотки, пневмония, сепсис, часто с грамотрицательной сапрофитной флорой, абсцедирование, некротическая энтеропатия [1, 11].

В начале реакции наблюдается гиперплазия костного мозга, сменяющаяся полным отсутствием гранулоцитарного роста на высоте реакции и исчезновением из крови нейтрофилов и моноцитов. В остальных элементах крови изменений обычно нет, геморрагические проявления не характерны. После отмены препарата, вызвавшего гаптенный агранулоцитоз, восстановление костного мозга происходит обычно в течение одной-двух недель. Возможен летальный исход, особенно после повторного приема препарата. Необходимо госпитализация больного, профилактика и лечение септических осложнений [5, 11, 14].

Миелотоксический агранулоцитоз (синоним: цитостатическая болезнь) – результат побочного эффекта противоопухолевой терапии и иммунодепрессии.

Миелотоксический агранулоцитоз в основном обусловлен изменением костномозгового кроветворения: подавлением пролиферации миелоидного ростка, миелоидной гипоплазией, снижением количества гранулоцитов, покидающих костный мозг, вторичной гранулоцитопенией. При цитотоксическом влиянии на стволовую кроветворную клетку развивается поражение всех ростков кроветворения с наступлением панцитопении. Характер клеточной патологии отражает механизм действия препарата: происходит нарушение синтеза ДНК (антиметаболиты), ингибирование митозов (колхицин, препараты барвинка). Синдром развивается постепенно, зависит от дозы препарата. Картина крови восстанавливается после отмены препарата.

Миелотоксический агранулоцитоз характеризуется развитием геморрагических проявлений, язвенного стоматита, ангины, пневмонии, а в тяжелых случаях – гепатита, сепсиса, некротической энтеропатии. Лечение включает борьбу с интоксикацией, инфекцией, при необходимости – парентеральное питание [7, 14].

Материалы и методы

Стандартные лабораторно-инструментальные исследования, включающие общий анализ крови, подсчет миелограммы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной полости, проведены на базе клинико-диагностической лаборатории Киевской городской клинической больницы (КГКБ) №9.

Иммунологические исследования выполнены в одной из частных лабораторий г. Киева.

Иммуноцитохимические исследования кост-

ного мозга и периферической крови проведены в иммуноцитохимическом отделе НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины.

Результаты и их обсуждение

В августе 2013 г. поступила в инфекционное отделение КГКБ №9 пациентка К., 26 лет, с жалобами на сильную слабость, боли в горле при глотании, повышение температуры тела до 40 °С. Впервые отметила повышение температуры тела до 39-40 °С и боль в горле при глотании за неделю до поступления в клинику. Обратилась к участковому терапевту с вышеперечисленными жалобами, было назначено симптоматическое лечение (полоскание полости рта растворами антисептиков, при повышении температуры выше 38°С – прием парацетамола). На фоне получаемого лечения состояние пациентки не улучшилось, и она была госпитализирована в инфекционное отделение.

При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести, температура тела – 38 °С, увеличены поднижнечелюстные лимфатические узлы, размерами 1,5-2 см в диаметре, мягкие и чувствительные при пальпации. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, звучные, тахикардия (ЧСС=96 уд. в мин.), АД=120/65 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1,5-2 см выступает из-под реберной дуги, край мягкий, гладкий, безболезненный. Селезенка пальпаторно в положении лежа на спине и правом боку не увеличена.

При осмотре ротовой полости: миндалины увеличены в размерах, гиперемированы с гнойным желто-белым налетом. Предварительный диагноз: «Лакунарная ангина (?)»

Проведение общего и биохимического анализов крови (табл. 1, 2) поставило под сомнение данный диагноз и принято решение о комплексном обследовании, включающем иммунологические исследования на наличие в организме вирусов из группы герпеса (цитомегаловирус – CMV, Эпштейн-Барр вирус – EBV), ревматологические пробы, УЗИ органов брюшной полости, консультацию гематолога с исследованием костного мозга (стерильная пункция с подсчетом миелограммы, трепанобиопсией подвздошной кости и последующим гистологическим исследованием), иммуноцитохимическими исследованиями мазков костного мозга и периферической крови.

Анализ крови на ревматологические пробы (5.08.2013 г.): антистрептолизин-О – 400 МО/мл (норма – до 250 МО/мл); С-реактивный белок – «+++» (норма – отрицательный результат); ревматоидный фактор – отрицательный (норма – отрицательный результат); серомукоид – 0,7 ед. (норма – 0,13-0,2 ед.); мочевая кислота – 199,4 мкмоль/л (норма – 208-434 мкмоль/л).

Таблица 1. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы в динамике

Показатели анализа крови	6.08.2013 г.	15.08.2013 г.	23.08.2013 г.	31.08.2013 г.	2.09.2013 г.
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,38	3,9	4,16	4,1	4,0
Гемоглобин, г/л	126	110	120	111	114
Цветной показатель	0,9	0,86	0,86	0,89	0,89
Лейкоциты, $10^9/л$	1,1	1,5	1,0	2,6	3,4
Тромбоциты, $10^9/л$	209	242	344	386	384
СОЭ, мм/час	35	30	51	40	35
Палочкоядерные, %	1	1	0	0	1
Сегментоядерные, %	5	6	8	23	24
Моноциты, %	1	1	2	7	5
Лимфоциты, %	93	92	90	70	70

Таблица 2. Биохимическое исследование крови в динамике

Показатели	6.08.2013 г.	23.08.2013 г.	2.09.2013 г.
Мочевина, ммоль/л	4,3	5,3	4,6
Креатинин, мкмоль/л	83	87	73
Общий белок, г/л	74,4	87,6	71,6
Общий билирубин, мкмоль/мл/час	5,05	8,08	5,05
АлАТ, мкмоль/мл	0,25	0,12	0,65
АсАТ, мкмоль/мл	0,26	0,15	0,3
Тимоловая проба, Ед	4,3	4,1	4,7
Глюкоза, ммоль/л	5,5	4,5	5,32

УЗИ органов брюшной полости (5.08.2013 г.): печень увеличена (+ 2 см), однородная, средней эхогенности. Желчный пузырь и поджелудочная железа – визуально не изменены. Селезенка увеличена, $S=60 \text{ см}^2$. Лимфатические узлы брюшной полости не визуализируются. Почки – форма и размер в пределах нормы, паренхима – 16-17 мм, ЧЛС не расширен, конкременты не выявлены.

Лечение: пациентке была назначена антибактериальная терапия сульперазоном 1,0 г 2 раза в/в и амикацин 500 мг 3 раза в/в, а также дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

На протяжении недели состояние пациентки несколько улучшилось: температура тела на протяжении суток не превышала $37,5^\circ\text{C}$, боль в горле уменьшилась и пациентка смогла дробно питаться. Однако, показатели крови, а именно – количество лейкоцитов, оставалось на низких цифрах ($1,0-1,3 \times 10^9/л$). Пациентка проконсультирована гематологом с проведением стеральной пункции и подсчетом миелограммы.

Миелограмма: миелоциты – 1,0%; сегментоядерные – 5,5%; эозинофилы – 0,5%; моноциты – 10,5%; лимфоциты – 72,5%; плазматические клетки – 2,0%; нормоциты базофильные – 1,5%; нормоциты полихроматофильные – 3,0%; нормоциты оксифильные – 3,5%. Лейко-эритроидное соотношение – 11,5:1. Индекс созревания нейтрофилов – 0,2. Индекс созревания эритроцитов – 0,9. Костный мозг гипоклеточный.

Мазки костного мозга и периферической крови переданы в иммуноцитохимический отдел НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины для проведения иммуноцитохимических исследова-

ований с целью верификации диагноза.

Цитохимические исследования мазков костного мозга и периферической крови: в периферической крови лейкопения, нейтропения. В костном мозге признаки выраженной гипоплазии (аплазии). Редукция клеток эритробластического, мегакариоцитарного рядов, в большей степени мегакариоцитарного ряда. Немногочисленные лимфоциты, лимфоидного типа бласты – 5-8% с отрицательной реакцией на миелопероксидазу, кислую фосфатазу, кислую неспецифическую эстеразу; в части клеток гранулярная PAS-реакция.

Заключение: гипопластическое (апластическое) состояние кроветворения.

Заключение гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия подвздошной кости): вблизи костных балок часто выявляются нежные фиброретикулярные волокна, группы ретикулярных клеток. В препарате встречаются опустошенные костномозговые пространства, местами преобладает жировая ткань. Вблизи элементов стромы выявляются небольшие скопления клеток гемопоэза, главным образом лимфоциты и плазматические клетки, единичные клетки гранулоцитопоэза, элементы эритропоэза, ретикулярные клетки.

Установлен **клинический диагноз:** «Гипопластическое состояние кроветворения вторичного генеза. Фебрильная нейтропения. Агранулоцитоз (?)».

Учитывая анамнез начала заболевания, данные исследований костного мозга, встал вопрос о проведении дифференциальной диагностики между гипопластической анемией и генерализованной вирусной инфекции, возможно из группы герпес-вирусов, и было принято решение о проведении исследований на наличие цитомегаловируса и Эпштейн-Барр вируса.

Результаты исследований на вирусы из группы герпеса показали наличие в сыворотке крови пациента специфических IgM антител к цитомегаловирусу – 0,579 (положительный результат – более 0,358; отрицательный – до 0,293).

Окончательный диагноз: «Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (IgM к CMV). Агранулоцитоз».

Лечение. Была назначена следующая терапия: 1) цимевен 500 мг 2 раза в день в/в; 2) циклоферон; 3) протефлазид; 4) метилпреднизолон 500 мг в течение 5 дней с последующей полной отменой; 5) метрагил; 6) флуконазол.

На фоне назначенной терапии состояние пациентки и показатели анализа крови в течение 5 дней улучшились, пациентка была выписана под наблюдение семейного врача в поликлинику (показатели лейкоцитов при выписке составили $3,4 \times 10^9/\text{л}$).

В заключение следует отметить, что агранулоцитоз проявляет себя инфекционными процессами, обычно вызываемыми вирусами, бактериями или грибами: общие симптомы (лихорадка, слабость, потливость, одышка, учащенное сердцебиение), специфические проявления в зависимости от локализации воспаления и возбудителя инфекции (некротическая ангина, пневмонии, поражения кожи и др.) [6, 8].

Общая заболеваемость агранулоцитозом по международным исследованиям приближается к 1,0-3,4 случаям на 1 миллион населения. Заболеваемость напрямую зависит от множества инфекционных локальных поражений, например, поверхностные повреждения ротовой полости, слизистых оболочек, так и системных – сепсис. Вирусные инфекции часто приводят к легкой или умеренной нейтропении. Агранулоцитоз при этом не обязательно возникает, но возможность остается. Наиболее опасными микроорганизмами являются вирусы Эпштейн-Барр, гепатита В, желтой лихорадки, цитомегаловирус, вирус гриппа [4, 10, 12].

Цитомегаловирусная инфекция (Human Cytomegalovirus Infection, ЦМВ-инфекция, цитомегалия, вирусная болезнь слюнных желез, инклюзионная цитомегалия, болезнь с включениями) – антропонозная оппортунистическая инфекция, протекающая обычно латентно или легко. Возбудитель цитомегаловирусной инфекции – ДНК-геномный вирус рода Cytomegalovirus (Cytomegalovirus hominis) подсемейства Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. Резервуар и источник инфекции – человек с острой или латентной формой заболевания. Вирус может находиться в различных биологических секретах: слюне, отделяемом носоглотки, слезах, моче, испражнениях, семенной жидкости, секрете шейки матки [3].

У большинства (> 90%) детей и взрослых протекает латентно. И только у небольшой части инфицированных возникают клинические симптомы: сиалоаденит – увеличение слюнных желез, и мононуклеозоподобный синдром. Последний характеризуется умеренной лихорадкой, недомоганием, гепатоспленомегалией, нередко наблюдается тонзиллит. В крови обнаруживают лимфоцитоз и атипичные мононуклеары. Иногда возникает пневмония, которая характеризуется общеинфекционным синдромом, умеренными физикальными и рентгенологическими (по типу интерстициальной пневмонии) данными, гепатоспленомегалией, лейкопенией. При этом стандартная антибактериальная терапия не дает эффекта [2].

Таким образом, мы полагаем, что особенностью данного случая являются прогрессирование и генерализация цитомегаловирусной инфекции на фоне иммунодефицита. Это создало дополнительные трудности для диагностики цитомегаловирусной инфекции и сопутствующих этой инфекции гематологических симптомов. Именно для цитомегаловирусной инфекции характерен полиморфизм клинических проявлений, обязывающий врача проводить тщательное обследование таких пациентов для подтверждения или исключения этой инфекции.

Выводы

1. Клиническая картина агранулоцитоза характеризуется лихорадкой (повышение температуры тела до 40°C и выше), учащением пульса и дыхания, резким падением артериального давления и признаками септического шока, если присоединилась инфекция. Часто появляются афтозные язвы в ротовой полости, лакунарная ангина, увеличение и болезненность десен. В большинстве случаев гнойные выделения отсутствуют, так как в организме недостаточное количество нейтрофилов для формирования гноя [1, 7, 14].
2. Для диагностики агранулоцитоза необходим подсчет абсолютного количества нейтрофилов крови, определение только количества лейкоцитов для этого недостаточно. Нейтропению диагностируют при числе нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [5, 6, 11].
3. Исследования пунктата и трепанобиоптата костного мозга позволяет провести дифференциальную диагностику и установить механизм развития агранулоцитоза (нарушение продукции нейтрофилов в костном мозге, повышенное разрушение в крови, обнаружение атипичных или повышение количества бластных клеток и т.д.) [1, 10].
4. При неясном диагнозе необходимо дополнительно исследовать кровь на антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антиагранулоцитарные антитела, провести печеночные тесты (трансаминазы, билирубин, маркеры вирусных гепатитов), ВИЧ, иммунологические исследования для выявления вирусов группы герпеса (цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирус) [7, 13, 14].
5. Лечение больных с агранулоцитозом предполагает тщательное соблюдение мер асептики и антисептики (ношение лицевых масок, мытье рук с антисептиками и т.д.). В большинстве случаев источником инфекции, прежде всего бактериальной и грибковой этиологии, служит желудочно-кишечный тракт, поэтому проводят деконтаминацию кишечника. С этой целью применяют антибактериальные препараты,

чувствительные в отношении грамотрицательной флоры (ципрофлоксацин), сульфаметоксазол. Последний также обладает активностью в отношении пневмоцистной инфекции [13].

6. У 16% больных, умерших от септического шока в состоянии агранулоцитоза, обнаруживают массивные кровоизлияния в надпочечники. У подавляющего большинства больных, полу-

чавших глюкокортикоидные гормоны в курсах химиотерапии при септическом шоке, выявляют лишь относительную надпочечниковую недостаточность. Следовательно, включение в терапию септического шока малых доз (250-300 мг в сутки) гидрокортизона патогенетически оправдано [9].

Список использованной литературы

1. Демидова И.А. Случай успешной терапии гаптенного агранулоцитоза / И.А. Демидова, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1999. - №2. - С. 52-53.
2. Рахманова А. Цитомегаловирусная инфекция / А. Рахманова, В. Пригожина, В. Неверов // Инфекционный контроль. - 2002. - №1. - С. 25-27.
3. Чернышева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция (лекция) / Л.И. Чернышева // Сучасні інфекції. - 1999. - №3. - С. 71-79.
4. Agranulocytose aigue mortelle due a la ticlopidine / J.M. Marc [et al.] // J. Eur. Vrg. Reanim. - 1990. - Vol. 3. - P. 221.
5. Andres E. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strawboard teaching hospital (1985-2000) and review of the literature / E. Andres, J.E. Kurtz, F. Maloisel // Clin. Lab. Haematol. - 2002. - Vol. 24. - P. 99-106.
6. Briere J. Agranulocytoses aigues medicamanteuses Imprevisibles et graves, elles posent le probleme de leur prevention / J. Briere // Rev. Prat. (Paris). - 1989. - Vol. 39. - P. 73-74.
7. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in series of 168 episodes / A. Julia, M. Olona, J. Bueno [et al.] // Br. J. Haematol. - 1991. - Vol. 79. - P. 366-371.
8. Hardin A.S. Chlorpheniramine and agranulocytosis / A.S. Hardin // Ann. Intern. Med. - 1988. - Vol. 108. - P. 770.
9. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies / A. Salama, B. Schütz, V. Kiefel [et al.] // Br. J. Haematol. - 1989. - Vol. 72. - P. 127-132.
10. Keisu M. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system / M. Keisu, B.E. Wilhelm, J. Palmblad // J. Int. Med. - 1990. - Vol. 228. - P. 353-360.
11. Kracke R.R. Recurrent agranulocytosis / R.R. Kracke // Am. J. Clin. Pathology. - 1931. - Vol. 1. - P. 385.
12. Lekhakula A. Drug-induced agranulocytosis: experience in two university hospitals / A. Lekhakula, D. Swasdikul // J. Med. Assoc. Thai. - 1991. - Vol. 74. - P. 121-130.
13. Patton W. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities / W. Patton, S. Duffull // Drug Safety. - 1994. - Vol. 11. - P. 445-462.
14. Schultz W. Ueber eigenartige Halserkrankungen / W. Schultz // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1922. - Vol. 48. - P. 1495-1499.

Надійшла до редакції 13.06.2014

MEDICAL CASE OF AGRANULOCYTOSIS IN PATIENT WITH GENERALIZED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.A. Rodionova, S.V. Skrypnichenko, A.V. Shylo, A.V. Moroz

Summary

In the article, a medical case of agranulocytosis in patient with generalized cytomegalovirus infection is presented.

Keywords: agranulocytosis, cytomegalovirus infection, medical case.