

Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз (клиническое наблюдение)

Н. А. Соколова¹, Л. В. Позднякова², И. С. Татарина²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 152 Федерального медико-биологического агентства», Московская обл., г. Дзержинский

РЕЗЮМЕ

Большинство нейтропений у взрослых и детей старшего возраста связано с приемом лекарственных препаратов, например нестероидных противовоспалительных или антирейдных средств, антибиотиков и др. В статье представлено клиническое наблюдение: развитие агранулоцитоза у 67-летней пациентки, лечившейся комбинацией нестероидных противовоспалительных препаратов (метамизол натрия и нимесулид). Агранулоцитоз успешно удалось купировать применением рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Метамизол натрия используется в клинической практике с 1922 года как анальгезирующее и антипиретическое средство, однако редкие случаи агранулоцитоза продолжают регистрироваться, и при назначении данного лекарства следует помнить об этом серьезном побочном эффекте метамизола натрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейтропения, лекарственно-индуцированный агранулоцитоз, агранулоцитоз, метамизол натрия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, побочные эффекты лекарств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced agranulocytosis (clinical observation)

N. A. Sokolova¹, L. V. Pozdnyakova², I. S. Tatarinova²

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Medical and Sanitary Unit No. 152 of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow Region, Dzerzhinsky, Russia

SUMMARY

The majority of agranulocytosis cases are caused by drugs, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, antithyroid agents, etc. Here, we report a case of severe agranulocytosis in a 67-year-old woman following nonsteroidal anti-inflammatory therapy which was successfully managed using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Although metamizole, has been in use since 1922 in the management of postoperative pain, colic pain, cancer pain and migraine, agranulocytosis as a direct side effect of metamizole therapy has been rarely reported. It is important to keep in mind this rare but potentially life-threatening adverse effect of metamizole, when initiating therapy.

KEY WORDS: neutropenia, agranulocytosis, drug-induced agranulocytosis, neutropenia non-chemotherapy drugs, granulocyte colony-stimulating factor, metamizole, adverse drug reaction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Агранулоцитоз, или тяжелая нейтропения, – это жизнеугрожающее состояние, при котором концентрация нейтрофилов в периферической крови снижается менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Механизмы развития приобретенной нейтропении (в том числе и крайнего ее варианта – агранулоцитоза) включают нарушение продукции гранулоцитов или их разрушение. Приобретенная нейтропения, индуцированная лекарственными средствами (химиопрепараты мы в данной публикации рассматривать не будем), встречается весьма часто в педиатрической и терапевтической практике [2]. Многие лекарственные препараты или их метаболиты, выступая в роли гаптен, опосредуют разрушение нейтрофилов или их предшественников иммунной системой [2]. Точная частота встречаемости агранулоцитоза лекарственного генеза неизвестна [1], приблизительно оценивается на уровне 1,1–4,9 новых случаев на 1 миллион человек в год [3].

Наибольший риск развития данного тяжелого осложнения у лиц пожилого возраста, что нередко связано с полипрагматией в этом возрастном периоде.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ц., 67 лет, пенсионерка, поступила в июле 2020 года в гематологическое отделение ФГБУЗ «МСЧ № 152 ФМБА» с жалобами на слабость, боли в суставах кистей и стоп, а также коленных и локтевых. Больная была направлена в гематологическое отделение в связи с ухудшением самочувствия, панцитопенией на амбулаторном этапе для проведения обследования и верификации диагноза. На момент поступления у больной температура тела нормальная, вечером в день поступления начало лихорадки – подъем температуры до $37,5^\circ\text{C}$, далее несколько дней температура тела пациентки держалась на уровне $37,8\text{--}38,2^\circ\text{C}$.

Пациентка Ц. страдает ревматоидным артритом с 2011 года, с 2015 года – гипертоническая болезнь II стадии, хронический хеликобактерассоциированный гастродуоденит. В 2017 году в течение 3 месяцев принимала метотрексат с положительным клиническим эффектом, но в дальнейшем прекратила его прием по собственной инициативе. Боли в суставах возобновились, больная лечилась самостоятельно, используя для купирования

приступов комбинацию препаратов: метилпреднизолон в дозе 4 мг в сутки, нимесулид, метамизол натрия. В марте 2020 года у больной – ухудшение состояния (выросли интенсивность болей и скованность суставов), что заставило ее обратиться за медицинской помощью. В этот же период впервые было выявлено снижение уровня лейкоцитов до $2 \times 10^9/\text{л}$. В мае 2020 года было отмечено дальнейшее падение числа лейкоцитов до $1,2 \times 10^9/\text{л}$, а также уменьшение количества тромбоцитов до $164 \times 10^9/\text{л}$ относительно индивидуальной нормы. В июне 2020 года пациентка была проконсультирована гематологом, в ходе дополнительного лабораторного обследования был выявлен только незначительный дефицит фолиевой кислоты. Дальнейшее резкое ухудшение показателей периферической крови (лейкоциты – $0,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $121 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 108 г/л) потребовало в первую очередь исключения у пациентки онкогематологической патологии, что и привело к госпитализации.

Данные общего анализа крови (ОАК) при поступлении в стационар (исследование было выполнено с помощью 5-diff-гематологического анализатора Sysmex XN-L и методом световой микроскопии окрашенных мазков периферической крови): гемоглобин – 100,0 г/л; эритроциты – $3,62 \times 10^{12}/\text{л}$; MCH = 27,6 пг; MCV – 82,6 фл, RDW – 14,2%; лейкоциты – $1,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты – $178 \times 10^9/\text{л}$; ретикулоциты – 0,6%; СОЭ – 35 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).

Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы составили 6%; сегментоядерные нейтрофилы – 17%; эозинофилы – 0%; базофилы – 0%; лимфоциты – 67%; моноциты – 10%. Абсолютное число нейтрофилов – $0,17 \times 10^9/\text{л}$, а лимфоцитов – $0,67 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует состоянию агранулоцитоза и наличию абсолютной лимфопении.

Было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и различных групп лимфатических узлов. Были выявлены: умеренное увеличение селезенки – $13,2 \times 4,9$ см; признаки хронического калькулезного холецистита; диффузные признаки изменения паренхимы поджелудочной железы.

Сразу же при поступлении пациентке была выполнена пункция костного мозга. Заключение по данным миелограммы: пунктат нормоклеточный (число миелокариоты – $58,6 \times 10^9/\text{л}$); состав – полиморфный; бластные

клетки составили 2%, гранулоцитарный росток сохранен, созревание нейтрофилов резко задержано (индекс созревания нейтрофилов равен 7,6), нейтрофильный росток был представлен в основном нейтрофильными миелоцитами; эритроидный росток сохранен; эритропоэз нормобластический; задержка созревания эритрокариоты на полихроматофильных формах; мегакариоты – достаточное количество ($20 \times 10^6/\text{л}$), функциональная активность сохранена; клетки злокачественных новообразований не обнаружены.

У пациентки Ц. также было обнаружено повышение концентрации С-реактивного белка (30 мг/л) и уровня ревматоидного фактора (43 МЕ/мл), а также гамма-глутамилтранспептидазы до 456 Ед/л.

У больной Ц. выявлена нормохромная нормоцитарная анемия. На основании результатов исследования обмена железа, наличия у пациентки аутоиммунной патологии в активной фазе длительное время, повышения уровня воспалительных маркеров, было сделано заключение о развитии у нее анемии хронических заболеваний.

Были выполнены неоднократные посевы крови и мочи больной Ц., но результаты микробиологических исследований были отрицательными.

Наиболее вероятно, у пациентки Ц. развился лекарственно-индуцированный агранулоцитоз, вызванный длительным приемом метамизола натрия.

Больной была проведена антибактериальная и противогрибковая терапия (цефтриаксон 2 г в сутки в течение недели, далее ципрофлоксацин 1 г в сутки в течение недели, флуконазол 150 мг в сутки в течение 10 дней), на 5-й день госпитализации начата стероидная терапия (преднизолон в дозе 60 мг в сутки в течение 10 дней, затем дексаметазон в дозе 16 мг в сутки в течение 3 дней). Несмотря на проводимую терапию, в течение 7 дней не было положительной динамики, было принято решение о присоединении к лечебной схеме рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (pГ-КСФ, филграстима). Данный препарат вводился подкожно в дозе 600 мг в сутки в течение 3 дней, затем в дозе 300 мг в сутки в течение 7 дней. Отчетливый положительный результат был получен через 10 дней лечения pГ-КСФ (табл. 1): максимальный подъем концентрации лейкоцитов был зарегистрирован 24.07.2020 – $9,4 \times 10^9/\text{л}$, а 27.07.2020 наблюдался кратковременный подъем уровня

Таблица 1
Динамика изменений ряда гематологических показателей в ходе лечения пациентки Ц.

Дата	Гематологические показатели						
	WBC, $\times 10^9/\text{л}$	NEU, $\times 10^9/\text{л}$	LYM, $\times 10^9/\text{л}$	MON, $\times 10^9/\text{л}$	PLT, $\times 10^9/\text{л}$	HGB, г/л	СОЭ, мм/ч
10.07.20	1,0	0,18	0,67	0,1	178	100	35
17.07.20	2,0	1,64	0,28	0,08	232	101	38
27.07.20	9,4	7,89	1,22	0,28	105	102	10
03.08.20	8,54	7,56	0,67	0,17	173	100	11

Примечание: 10.07.2020 – поступление в стационар, 17.07.2020 – начало терапии pГ-КСФ, 27.07.20 – 10-й день терапии pГ-КСФ, 03.08.2020 – выписка из стационара; WBC – концентрация лейкоцитов, NEU – концентрация нейтрофилов, LYM – концентрация лимфоцитов, MON – концентрация моноцитов, PLT – концентрация тромбоцитов, HGB – концентрация гемоглобина, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

лимфоцитов до $1,22 \times 10^9/\text{л}$, однако впоследствии их количество вновь снизилось. На фоне подобранной терапии, включая рГ-КСФ, состояние больной улучшилось: нормализовалась температура, значительно регрессировали боли в суставах. Значительное уменьшение интенсивности воспалительного процесса подтверждено падением концентрации маркеров острой фазы воспаления (табл. 2) и уровня ревматоидного фактора.

На 18-й день лечения показатели периферической крови стабилизировались, но сохранились анемия легкой степени тяжести и лимфопения, и пациентка Ц. была выписана из стационара с рекомендацией контролировать параметры ОАК раз в неделю, продолжать лечение по предложенной схеме под контролем ревматолога и гематолога в амбулаторных условиях, избегать приема препаратов, которые могут индуцировать развитие цитопений.

Обсуждение

Пожилые пациенты, нередко одновременно получающие пять и более лекарственных препаратов, представляют собой группу риска в плане развития лекарственно-индуцированного агранулоцитоза [3]. Дополнительным фактором, увеличивающим опасность неблагоприятных побочных реакций лекарств, является распространенное в настоящее время самолечение пациентов. Отмена назначенных специалистами препаратов, произвольная их замена, введение дополнительно других препаратов, в том числе витаминов, биологически активных добавок, может привести к развитию тяжелых осложнений, в частности со стороны системы кроветворения.

- 72% всех нейтропений у взрослых и детей старшего возраста связаны с приемом лекарственных средств [4]. Основные причины развития лекарственной нейтропении:
- прямое цитотоксическое действие препарата на клетки-предшественники в костном мозге и вследствие этого задержка вызревания клеток в значительной степени нейтрофильного ряда в костном мозге, уменьшение образования нейтрофилов;
- повышение деструкции нейтрофилов либо их клеток-предшественников, наиболее часто это происходит с включением иммунного механизма – образуются антитела к лекарственным препаратам, которые имеют перекрестную специфичность к некоторым антигенам на поверхности нейтрофилов, а также лекарство или его метаболиты может выступать в роли гаптена [5, 6].

Препараты многих групп могут приводить к развитию нейтропении, а некоторые лекарства обуславливают развитие гипо- или апластической анемии (табл. 3). Это следует учитывать при введении в схему лечения пациентов новых препаратов, для которых известен такой побочный эффект, контролируя состояние системы кроветворения с помощью ОАК. Нейтропения развивается в среднем на 15-е сутки от момента начала приема медикамента [6]. Согласно другим данным, нейтропения, связанная с приемом лекарств, непредсказуема и чаще

Таблица 2
Динамика изменения ряда лабораторных показателей у пациентки Ц. в ходе лечения

Дата	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	РФ, МЕ/мл
10.07.2020	35	30	43
16.07.2020	38	28	40
24.07.2020	18	20	18
03.08.2020	11	1,82	18

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор.

Таблица 3
Лекарственные средства, вызывающие нейтропению [1, 2, 5, 6, 7, 8]

Группы лекарственных средств	Пример
Нестероидные противовоспалительные средства	Метамизол натрия, ибупрофен, индометацин, сулиндак, ацетилсалициловая кислота, амидопирин, сульфасалазин, фенилбутазон
Противосудорожные препараты	Производные вальпроевой кислоты, карбамазепин, диазепам, фенитоин, клоназепам, этосуксимид
Антибиотики	Сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды, этамбутол, макролиды, хлорамфеникол, сульфаметоксазол + триметоприм, ванкомицин, дапсон
Противовирусные препараты	Зидовудин, ацикловир
Противогельминтные средства	Мебендазол, левamisол
Противогрибковые средства	Гризеофульвин, амфотерецин В, флуцитозин
Психотропные средства, нейролептики	Клозапин, галоперидол, фенотиазин, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, мепробамат, кокаин, героин
Антиревматоидные препараты	Тиамазол, пропилютиоурацил
Сердечно-сосудистые средства	Прокаинамид, токаирид, флекаинамид, каптоприл, эналаприл, пропранолол, дипиридамо, дигоксин, гидралазин, метилдопа, нифедипин, пропafenон
Антигистаминные средства	Пипольфен, ранитидин
Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты	Аллопуринол
Противоопухолевые гормональные средства	Тамоксифен
Диуретики	Спиронолактон, фуросемид, ацетазоламид
Дофаминомиметики	Леводопа
Фибраты	Базафибрат
Гипогликемические средства	Толбутамид
Хелаторы железа	Деферипрон
Противомаларийные препараты	Хлорохин, хинин, амодиахин

проявляется через 7–40 дней после отмены препарата [7]. Механизмы действия препаратов на систему кроветворения продолжают изучаться, например установлено, что нестероидные противовоспалительные средства вызывают супрессию клеток-предшественников в костном мозге, а также опосредуют иммунную деструкцию нейтрофилов [7]. Сульфаниламиды и пенициллины оказывают также ингибирующее воздействие на клетки костного мозга [7]. Воспроизведение эффектов действия препаратов в эксперименте затруднено, поскольку, вероятно, негативное воздействие оказывает не само лекарственное вещество, а один из его метаболитов, титр образующихся антител может быть очень низким, не определяющимся стандартными методами [1].

Для лечения пациентов с самыми разными заболеваниями широко используются противовоспалительные средства (аминофеназон, фенилбутазон, бутадиион, ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.). К сожалению, препараты данной группы нередко применяются бесконтрольно, в рамках самолечения пациентами. На фоне их приема нередко развивается не только изолированная нейтропения, но и гипо- или апластическая анемия. Например, при приеме бутадииона частота возникновения лейкопении составляет 0,6%. Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах также может вызвать нейтропению. В условиях *in vitro* показано, что ацетилсалициловая кислота угнетает образование гранулоцитарных колоний дозозависимым способом [5]. В данном случае, наиболее вероятно, причиной развития у пациентки Ц. агранулоцитоза стал прием метамизола натрия. Комбинация метамизола натрия с нимесулидом является небезопасной, поскольку известно, что токсичные свойства метамизола усиливаются в комбинации с другими нестероидными противовоспалительными средствами. При применении нимесулида также могут наблюдаться в очень редких случаях агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения. Механизм развития нейтропении, наиболее вероятно, иммунный в данном случае: гетероиммунные или перекрестной специфичности антитела разрушали циркулирующие нейтрофилы, поскольку клеточность костного мозга у пациентки Ц. была нормальной, гранулоцитарный росток сохранен и представлен преимущественно нейтрофильными миелоцитами, что подтверждает задержку созревания нейтрофилов и выход их в периферическую кровь (количество нейтрофилов в периферической крови было крайне мало). Такая картина костного мозга обычна у пожилых лиц с лекарственно-индуцированным агранулоцитозом – клеточность костного мозга чаще всего в пределах референтных интервалов или несколько снижена, нередко наблюдается блок созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов [1]. Метамизол натрия используется в качестве анальгетика и антипиретика с начала 30-х годов XX века. Профиль безопасности у данного препарата хороший, но в то же время существует риск развития тяжелой нейтропении, в том числе с фатальными последствиями для пациента [8]. Риск развития метамизол-индуцированного агранулоцитоза

оценивается, согласно данным исследования в Швеции, как 1 к 1500 пролеченных метамизолом пациентов [8]. Механизм токсичности метамизола натрия изучен недостаточно. В работе D. Rudin с соавт. на клеточной линии HL60 (клетки-предшественники гранулоцитов) было установлено, что один из основных метаболитов метамизола натрия (N-метил-4-аминоантипирин) увеличивает цитотоксичность в отношении этих клеток продуктов деградации гемоглобина, содержащих Fe^{3+} . Фактически N-метил-4-аминоантипирин участвует в реакции, в ходе которой Fe^{3+} в продуктах деградации гемоглобина превращается в Fe^{2+} , а образующиеся промежуточные соединения повреждают клетки линии HL60 [9]. Существенным недостатком данного препарата является то, что поскольку он был внедрен в клиническую практику давно, то изучение его действия в рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследованиях не проводилось. Было выполнено исследование по оценке безопасности применения метамизола натрия по сравнению с плацебо и другими анальгетиками, но применялся препарат в условиях стационара и коротким курсом [10]. Безопасность препарата при длительном его применении в амбулаторных условиях не изучалась в клинических исследованиях, которые удовлетворяли бы современным требованиям [10].

Антибиотики применяются очень широко, используются врачами многих специальностей, поэтому клиницистам следует обратить внимание, что практически все группы этих лекарств (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, сульфаниламиды и др.) могут оказывать негативное действие на систему кроветворения. Назначение цефалоспоринов, особенно на длительный срок в высоких дозах, может вызвать нейтропению у 15% больных [5]. Левомецетин угнетает костномозговое кроветворение в дозозависимой степени [5]. Левамизол (антигельминтный препарат) вызывает нейтропению примерно у 10% пациентов [5]. Карбенициллин угнетает клетки-предшественницы гранулоцитопоэза.

При использовании в терапии противосудорожных препаратов в качестве побочного эффекта у пациентов также нередко развивается нейтропения [5].

Многие сердечно-сосудистые средства (каптоприл, метилдопа, хинидин, пропранолол, гипотиазид, диакарб и пр.), которые принимаются длительно или пожизненно, могут оказывать неблагоприятное воздействие на систему кроветворения. Например, при приеме каптоприла, оказывающего угнетающее воздействие на систему кроветворения, нейтропения наблюдается у 0,3% пациентов [5]. При лечении новокаиномидом у большинства пациентов образуются ядерно-специфические антитела, но тяжелые нейтропении возникают редко. Флекаинид (противоаритмический препарат) выступает в роли гаптена, связываясь с мембраной нейтрофилов, что обуславливает развитие гаптеноопосредованной нейтропении [5].

Препараты – производные фетотиазина (аминазин, тиоридазин, метеразин) могут вызвать развитие агранулоцитоза через 3–6 недель от начала приема [5].

Для устранения лекарственной нейтропении достаточно исключить препарат или уменьшить его дозу, в случае развития агранулоцитоза и высокого риска появления инфекционных осложнений рекомендуется использовать рГ-КСФ.

Заключение

Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз является редким жизнеугрожающим заболеванием. Механизмы его развития остаются изученными недостаточно, но в то же время схемы лечения разработаны эффективные, которые привели к значительному снижению летальности в настоящее время. Порядка 30 лет назад летальность была от 10 до 30%, согласно данным различных европейских исследований, тогда как сейчас достигла уровня менее 5–10% [1]. Данная патология всегда требует мультидисциплинарного подхода, особенно у пожилых коморбидных пациентов, с обязательным привлечением к лечебному процессу гематолога, клинического фармаколога, гериатра и врача клинической лабораторной диагностики. Именно врач лабораторной диагностики должен оптимизировать план лабораторного обследования таких пациентов, поскольку проведение дифференциальной диагностики – сложная задача в данном случае и требуется проведение большого числа лабораторных исследований, из которых нужно выбрать те, которые будут наиболее информативны у конкретного больного.

Список литературы / References

1. Lorenzo-Villalba N., Alonso-Ortiz M.B., Maouche Y., Zulfiqar A.-A., and Andrés E. Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients. *J. Clin. Med.* 2020; (9): 1808. <https://doi.org/10.3390/jcm9061808>
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенных нейтропений. Год утверждения 2018. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennyye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/>
Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of acquired neutropenia. Year of approval 2018. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-priobretennyye-neitropenii-utv-minzdravom-rossii/>
3. Kubota Y., Wong T. Y. E. Severe drug-induced agranulocytosis successfully treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Case Rep. Med.* 2018; pp. 10–12. <https://doi.org/10.1155/2018/8439791>
4. Гематология / онкология детского возраста (под ред. Румянцевой А. Г. и Самочатовой Е. В.). М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М. 2004; 792 с.
Pediatric Hematology / Oncology (ed. by Rumyantsev A. G. and Samochatova E. V.). M.: MEDPRACTICA-M. 2004; 792 p.
5. Алексеев Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб.: Фолиант. 2002; 416 с.
Alekseev N. A. Clinical aspects of leukopenia, neutropenia and functional disorders of neutrophils. SPb.: Folio. 2002; 416 p.
6. Деордиева Е. А., Щербина А. Ю. Нейтропении в практике детского гематолога / онколога. *Онкогематология.* 2015; (1): 47–52.
Deordieva E. A., Shcherbina A. Yu. Neutropenia in the practice of a pediatric hematologist / oncologist. *Oncohematology.* 2015; (1): 47–52.
7. Юдина Н. Б., Брежнева Н. В. Изолированная нейтропения у детей: от педиатра к гематологу (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; (1): 75–80.
Yudina N. B., Brezhneva N. V. Isolated neutropenia in children: from pediatrician to hematologist (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015; (1): 75–80.
8. Cismaru A. L., Grimm L., Rudin D., Ibañez L., Liakoni E., Bonadies N., Kreutz R., Hallberg P., Wadelius M.; EuDAC Collaborators, Haschke M., Largiadèr C. R., Amstutz U. High-Throughput Sequencing to Investigate Associations Between HLA Genes and Metamizole-Induced Agranulocytosis. *Front Genet.* 2020 Aug 21; (11): 951. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00951>
9. Rudin D., Lanzilotto A., Bachmann F., Housecroft C. E., Constable E. C., Drewe J., Haschke M., Krähnenbühl S. Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells. *Biochem Pharmacol.* 2019; (163): 345–356. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.011>

Статья поступила / Received 04.03.21

Получена после рецензирования / Revised 18.03.21

Принята в печать / Accepted 25.03.21

Сведения об авторах

Соколова Наталья Александровна, к.м.н, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹. E-mail: sokolova.naf@mail.ru. Scopus Author ID: 56523449300. ORCID: 000-0002-0323-086X.

Позднякова Людмила Васильевна, к.м.н, врач высшей категории, зав. гематологическим отделением². E-mail: polyuva1606@gmail.com

Татаринова Инна Степановна, зав. клинико-диагностической лабораторией². E-mail: kd1152@mail.ru

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 152 Федерального медико-биологического агентства», Московская обл., г. Дзержинский

Автор для переписки: Соколова Наталья Александровна. E-mail: sokolova.naf@mail.ru

About authors

Sokolova Natalia A., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Postgraduate Education¹. E-mail: sokolova.naf@mail.ru. Scopus Author ID: 56523449300. ORCID: 000-0002-0323-086X.

Pozdnyakova Lyudmila V., PhD Med, physician of superior expert category, head of Hematology Dept². E-mail: polyuva1606@gmail.com

Tatarinova Inna S., head of Clinical Diagnostic Laboratory². E-mail: kd1152@mail.ru

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Medical and Sanitary Unit No. 152 of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow Region, Dzerzhinsky, Russia

Corresponding author: Sokolova Natalia A. E-mail: sokolova.naf@mail.ru

Для цитирования: Соколова Н. А., Позднякова Л. В., Татаринова И. С. Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит.* 2021; (30): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-19-23>

For citation: Sokolova N. A., Pozdnyakova L. V., Tatarinova I. S. Drug-Induced Agranulocytosis (clinical observation). *Medical alphabet.* 2021; (30): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-19-23>

