

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при леукоцитопенија преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при леукоцитопенија, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2942/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈА

- Основи
- Референтни вредности
- Леукоцитопенија и склоност кон инфекции
- Етиологија на леукоцитопенијата
- Иследувања кај неутропенија
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ

- Поголемиот број на бели крвни клетки се или неутрофили (стапчести и полиморфонуклеарни гранулоцити, 35-70%) или лимфоцити (20-45%). Леукоцитопенијата скоро секогаш е причинета од намален број на неутрофили.
- Лимфоцитопенијата е многу ретко асоцирана со специфично заболување. Може да се види кај акутни и кај хронични инфекции, предизвикани од различни микроби, како и кај конгенитални или стечени имунодефицитни состојби.

РЕФЕРЕНТНИ ВРЕДНОСТИ

- Леукоцитопенија: бели крвни клетки $< 3.4 \times 10^9/\text{л}$.
- Лимфоцитопенија: лимфоцити во крвта $< 1.5 \times 10^9/\text{л}$.
- Неутропенија: (неутрофили во крвта $< 1.5 - 2.0 \times 10^9/\text{л}$).
- Степен на неутропенија:
 - Благ: неутрофили $1.0-1.5 \times 10^9/\text{л}$.
 - Умерен: неутрофили $0.5-1.0 \times 10^9/\text{л}$.
 - Тежок: неутрофили $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$.
- Агранулоцитоза: синдром кој се карактеризира со ненадејна медикаментозно-предизвикана неутропенија и пратечка инфекција. Овој термин обично не се користи како синоним за тешка неутропенија.

ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈА И СКЛОНОСТ КОН ИНФЕКЦИИ

- Намалениот број на Б-лимфоцити кај пациентот создава предиспозиција кон бактериски инфекции, додека намалениот број на Т-лимфоцити кај пациентот создава предиспозиција за инфекција, причинета од вируси, некои бактерии (микобактерии, салмонели, листерија), габи (кандида, аспергилус) и паразити (токсоплазма). Кај инфекцијата со ХИВ се следи бројот на Т хелпери (CD4) и се користи како индикатор за приемчивоста на пациентот кон инфекции.
- Неутропенијата создава склоност кон бактериски инфекции. Приемчивоста кон инфекции зависи од на пр. :
 - Степенот на неутропенија.
 - Неутрофили $1.0-1.5 \times 10^9/\text{л}$: нешто зголемен ризик од инфекција.
 - Неутрофили $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$: значително зголемен ризик од инфекција.
 - Дали пациентот има други постоечки состојби кои го зголемуваат ризикот од инфекција.
 - Имуносресивно заболување и/или лекови.
 - Коскена срцевина која слабо функционира.
 - Улцерации на кожата и/или мукозните мембрани.
- Бактериските инфекции кај неутропеничен пациент можат да варираат од благи инфекции на оралната празнина (улцерации) и горниот респираторен тракт до животни загрозувачки септични инфекции.

- Во отсуство на неутрофили, не се создава гноен исцедок. Оттаму, дијагнозата и локализацијата на инфекцијата кај неутропеничен пациент може да биде тешка. При неутропенија инфекцијата бргу ќе се прошири низ телото.
- Бактериските инфекции, кои се придружени со тешка неутропенија, треба да се третираат со антибиотици од широк спектар, кои мораат да се започнат веднаш без одлагање штом се земени хемокултура и други примероци за бактериски култури. Може да е индицирано давање на гранулоцитни стимулирачки фактори. (ннд = А)

ЕТИОЛОГИЈА НА ЛЕУКОЦИТОПЕНИЈАТА

- Лимфоцитопенија често се среќава кај акутни инфекции. Не е асоцирана со која било специфична инфекција. Исто така, може да биде присутна и кај хронични инфекции (туберкулоза, хистоплазмоза, бруцелоза), како и кај вродени и кај стекнати состојби на имунодефицит.

Неутропенија, предизвикана од лекови

- Кај возрасните, лековите се најчеста причина за акутна појава на неутропенија која обично е блага и не дава симптоми.
- Лекови за рак и некои имуносупресивни лекови постојано ќе предизвикуваат неутропенија кај сите пациенти.
- Некои лекови само повремено ќе предизвикаат неутропенија кај мал број на пациенти (идиосинкратска неутропенија).
- Агранулоцитоза е животна загрозувачка медикаментозна предизвикана компликација и ризикот од нејзина појава е висок при давање на клозапин (види Терапија со клозапин), антитироидни лекови и сулфасалазин (може да е асоцирана и со други лекови).
- Давањето на лек за кој постои сомнение дека предизвикува неутропенија треба веднаш да се прекине. На пациентот не смее да му се даде лек кој во минатото и/му предизвикал агранулоцитоза или тешка идиосинкратска неутропенија.

Неутропенија, асоцирана со инфекции

- Покрај лековите, инфекциите се една од најчестите причини за акутна неутропенија.
- Многу вируси се во состојба да го намалат создавањето на неутрофили. Во некои случаи неутропенијата продолжува уште неколку недели откако пациентот заздравил од самата вирусна инфекција.
- Бактериските инфекции обично предизвикуваат неутрофилија колку намалено создавање на клетки во коскената срцевина (исклучок се микобактериските инфекции, бидејќи инфекцијата може да ја зафати самата коскена срцевина). Кај тешки инфекции, трошењето на неутрофилите во ткивата обично не е доволно да предизвика неутропенија, бидејќи здрава коскена срцевина е во состојба неколкупратно да го зголеми создавањето на неутрофили. Доколку функцијата на коскената срцевина е оштетена (на пр. крвно заболување, по лекување со цитостатици, алкохолизам) во текот на инфекции многу полесно ќе се јави неутропенија.
- Некои хронични инфекции (туберкулоза, тифус, бруцелоза, маларија) предизвикуваат спленомегалија и последичниот хиперспленизам може да предизвика неутропенија.

Имунолошки предизвикана неутропенија

- Алоимуна неонатална неутропенија
- Кај автоимуна неутропенија неутрофилите биваат уништени, бидејќи телото несоодветно создава антитела кон сопствените неутрофили, а можеби и кон нивните клетки прекурзори. И во најлош случај неутропенијата ќе биде само умерена, а во врска со степенот на неутропенијата приемчивоста кон инфекции ќе биде ниска.
- Кај некои автоимуни заболувања, на пр. системски лупус еритематозус, неутропенијата е прилично честа.

Неутропенија како карактеристика на хематолошки заболувања

- Многу хематолошки заболувања се асоцирани со неутропенија од различен степен: миелодиспластичен синдром (види Миелодиспластичен синдром - МДС), акутни леукемии (види Акутни леукемии кај возрасни), хронична лимфоцитна леукемија (види Хронична лимфоцитна леукемија - ХЛЛ), миелом (види Мултиплен миелом - ММ), миелофиброза (види Миелофиброза - МФ), апластична анемија, мегалобластна анемија (види Мегалобластна анемија).
- Сомнение за хематолошко заболување треба да се постави доколку, покрај неутропенија, крвната слика покажува абнормалности и кај другите клеточни линии или во диференцијалната крвна слика. Сама за себе неутропенијата е абнормален наод кој укажува на малигно заболување. Доколку постои сомневање за малигно хематолошко заболување, мора да се земе примерок од коскена срцевина.

Абнормална дистрибуција на неутрофилите во циркулаторниот систем

- Половина од неутрофилите се лабаво прикачени за сидовите на крвните садови (маргинација) и во текот на стресни ситуации бргу се ослободуваат во пулот на циркулирачки неутрофили. Кај некои здрави индивидуи пропорцијата на неутрофили во маргинираниот пул е значајно повисока од нормално, што доведува до неутропенија, т.е. псеудонеутропенија, каде ризикот од инфекција не е зголемен.
- Спленомегалија од која било причина може да предизвика хиперспленизам со пратечка анемија, тромбоцитопенија и/или неутропенија. Кај системски лупус еритематозус дури и слезенка со нормална големина може да биде прекумерно активна.

Хронична идиопатска неутропенија

- Стекната значајна неутропенија без јасна причина понекогаш се среќава кај здрави индивидуи (дијагноза на исклучување). Состојбата не е проследена со зголемен ризик од инфекции и не означува почеток на какво било друго заболување.

Конгенитална и наследна неутропенија

- Циклична неутропенија. Симптоматска неутропенија (т.е. инфекции) се јавува во регуларни интервали, обично на секои три недели и трае по неколку дена по епизода. Дијагнозата обично се поставува во првите 12 месеци од животот, а кај поблагите случаи подоцна.
- Тешка вродена неутропенија е ретка (на пр. Синдромот на Costmann). Неутропенијата може да биде асоцирана со наследни функционални нарушувања на Б- и Т-лимфоцитите, како и со некои вродени заболувања на развојот или метаболизмот.

ИСЛЕДУВАЊА КАЈ НЕУТРОПЕНИЈА

- Ургентноста во иследувањата, главно, зависи од степенот на неутропенија, симптомите на пациентот и дали постои основа за сомневање за малигно хематолошко заболување.
- Доколку клиничката слика е акутно настаната тешка неутропенија, иследувањата треба веднаш да започнат. Етиолошки може да се работи за медикаментозно индуцирана агранулоцитоза или за хематолошко заболување. Присуството на бласти во диференцијалната крвна слика може да укаже на акутна леукемија; вкупниот број на леукоцити може да биде низок, нормален или висок.
- Доколку неутропенијата е блага или умерена, диференцијалната крвна слика е нормална и нема анемија и/или тромбоцитопенија, обично е безбедно пациентот само да се следи. Во повеќето такви случаи неутропенијата е предизвикана од лек кој пациентот го користи или од вирусна инфекција. Неутропенијата може да е асоцирана и со друго заболување, на пр. системски лупус еритематозус или спленомегалија.
- Важно е да се утврди дали неутропенијата е ново појавен наод или веќе била присутна подолго време. Важно е да се проверат стари лабораториски резултати и внимателно да се земе анамнеза. Вистинска, клинички значајна неутропенија, ќе предизвика рекурентни

инфекции и, кај некои пациенти, улцерации букалната мукоза. Кај некои етнички популации и кај некои посебни фамилии, бројот на неутрофили може да биде понизок од нормалните референтни вредности. Псеудонеутропенијата може да се докаже со преднизолонски тест (40 мг орално, бројот на неутрофилите се одредува пред и 4-5 часа по земањето лек), кој покажува абнормално силно покачување на бројот на неутрофили.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- **Кохренови прегледи**
- **Други збирни докази**
- **Други интернет извори**

Кохренови прегледи

- Липозомален амфотерицин Б ,се чини, дека е значајно поефикасен од вориконазол во емпириска терапија при сомнение за габична инфекција кај неутропенични пациенти со канцер. (ннд=В)
- Антибиотска профилакса го намалува морталитетот од која било причина кај афебрилни неутропенични пациенти по хемотерапија. Најсилни се доказите за кинолони. Додавањето на профилакса против Грам-позитивни бактерии ја намалува инциденцата на Грам-позитивни бактериемии. (ннд=А)
- Орални антибиотици се прифатлива алтернатива за интравенските антибиотици во лекувањето на фебрилна неутропенија кај пациенти со канцер со низок ризик за компликации. (ннд=А)
- Неконклузивни се доказите за или против генерално користење на гранулоцитни трансфузии во лекување на инфекции кај пациенти со неутропенија, предизвикана од хемотерапија. (ннд=D)
- Емпириско лекување против Грам-позитивни бактерии со давање на гликопептиди (ванкомицин, теикопланин), се чини, дека не ги подобрува резултатите кај фебрилни неутропенични пациенти со канцер. (ннд=С)

Други збирни докази

- Импипенем-циластатин може да е поефикасен од лекувањето базирано на бета-лактами за емпириски третман на фебрилни неутропенични пациенти. (ннд=С)

Други интернет извори

- Distenfeld A. Agranulocytosis. eMedicine
- Godwin JE. Neutropenia. eMedicine
- Neutropenia. Merck Manual Online
- Lymphocytopenia. Merck Manual Online

РЕФЕРЕНЦИ

1. Marjaana Säily, Article ID: ebm 00307 (015.005) © 2012 Duedecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 27.04.2009**
2. **Упатството треба да се ажурира на 3 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**