

## СЛУЧАЙ ГЕМОТОКСИЧЕСКОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Гуляева Н.А.<sup>1</sup>, Иванова О.Н.<sup>1</sup>, Лугинова Е.Ф.<sup>2</sup>, Гурьева О.И.<sup>2</sup>, Золотарева Н.А.<sup>2</sup>, Андреева С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет, Якутск, e-mail: olgadoctor@list.ru;

<sup>2</sup>ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», Якутск

В данной статье описан клинический случай гемотоксической побочной реакции у пациентки на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии. Пациентка Д. госпитализирована в детское отделение № 2 НПЦ «Фтизиатрия» по направлению детского противотуберкулезного диспансера. Из анамнеза выяснено, что она состоит на диспансерном учете по контакту с мамой, больной инфильтративным туберкулезом нижней доли правого легкого, микобактерии туберкулеза (МБТ) + (чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам сохранена). Установлено, что появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией у пациентки связано с приемом ПАСК, который был назначен для возобновления интенсивной фазы химиотерапии 4 противотуберкулезными препаратами после хирургического лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2014 г.). В инструкции ПАСК допускается в редких случаях появление тромбоцитопении, лейкопении. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберкулезных препаратов показатели крови нормализовались на 8-е сутки лечения. По данному клиническому случаю подано извещение в Управление Росздравнадзора по РС(Я) о побочном действии, нежелательной реакции. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное. Самочувствие хорошее. По органам статус без отрицательной динамики. Гематологическое осложнение купировано, функция кроветворения восстановлена.

Ключевые слова: химиотерапия, тромбоцитопения, противотуберкулезная терапия, побочная реакция, анемия, лейкопения

## THE CASE OF HEAMATOLOGICAL ADVERSE REACTIONS ON THE BACKGROUND TB TREATMENT

Gulyaeva N.A.<sup>1</sup>, Ivanova O.N.<sup>1</sup>, Luginova E.F.<sup>2</sup>, Guryeva O.I.<sup>2</sup>, Zolotareva N.A.<sup>2</sup>, Andreeva S.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, e-mail: olgadoctor@list.ru;

<sup>2</sup>GBU RS (I) NPTS "Phthisiology", Yakutsk

This article describes a clinical case of hematotoxic adverse reaction in a patient on the background of anti-tuberculosis chemotherapy. Patient D was hospitalized in the children's Department №2 of SPC "Phthisiology" in the direction of children's TB dispensary. From the anamnesis it was found out that it consists on the dispensary account for contact with the mother, a patient with infiltrative tuberculosis of the lower right lung, Mycobacterium tuberculosis (MBT) + (sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculosis drugs is preserved). It was found that the appearance of anemia of mixed Genesis with thrombocytopenia in the patient is associated with the use of PASC, which was appointed to resume the intensive phase of chemotherapy with 4 anti-tuberculosis drugs after surgical treatment in accordance with Federal clinical guidelines (2014) In PASC instructions are allowed in rare cases, the appearance of thrombocytopenia, leukopenia. On the background of replacement therapy with blood components and the abolition of anti-tuberculosis drugs, blood counts normalized on the 8th day of treatment. In this clinical case, a notice has been submitted to the Roszdravnadzor office for RS(I) on side effects, adverse reactions. Currently, the patient's condition is satisfactory. Feeling good. On organs status without negative dynamics. Hematological complication was stopped, hematopoiesis function was restored.

Keywords: chemotherapy, thrombocytopenia, anti-tuberculosis therapy, adverse reaction, anemia, leukopenia

Изменения показателей общего анализа крови – нередкое явление у больных туберкулезом. Они отражают тяжесть интоксикации, особенности реактивности организма, степень тканевых повреждений, наличие сопутствующей патологии и нарушений

нутритивного статуса, в редких случаях свидетельствуют о специфическом поражении органов кроветворной системы [1-3]. Как правило, успешное лечение туберкулеза сопровождается нормализацией гемограммы. Однако у части больных в ходе противотуберкулезной терапии появляются негативные сдвиги гематологических показателей, свидетельствующие о нежелательном побочном действии противотуберкулезных препаратов. Частота гематологических побочных реакций невелика – от 1,2 до 22,8%. Нарушения в системе крови – редкое, но потенциально опасное осложнение противотуберкулезной химиотерапии. Среди гемотоксических побочных реакций наиболее значимыми являются цитопенические синдромы. Противотуберкулезные препараты могут вызывать уменьшение тех или иных пулов кровяных клеток вследствие миелосупрессии (подавления их образования в костном мозге) либо ускоренного разрушения в кровяном русле [4, 5]. Представляем клинический случай гемотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

**Цель исследования:** показать клиническое наблюдение гемотоксической реакции на фоне проводимой противотуберкулезной терапии у пациентки 20 лет.

Результаты наблюдения. Из анамнеза заболевания: пациентка Д., 1998 года рождения, госпитализирована в детское отделение № 2 НПЦ «Фтизиатрия» 05.07.2016 г. по направлению детского противотуберкулезного диспансера. Из анамнеза выяснено, что состоит на диспансерном учете с мая 2016 г. по контакту с мамой, больной инфильтративным туберкулезом нижней доли правого легкого, микобактерии туберкулеза (МБТ) + (чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам сохранена). Клинически отмечается постоянная субфебрильная температура, самочувствие особо не страдает. На рентгенограммах органов грудной клетки обнаружены очаговые тени в S1, S2, S3, S4, S6 правого легкого и S1-2, S3, S6 левого легкого в фазе инфильтрации и с полостями распада, увеличение внутригрудных лимфоузлов. В мокроте люминесцентной микроскопией обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). На Централизованной врачебно-консультационной комиссии (ЦВК) № 292 от 14.07.2016 г. выставлен клинический диагноз: А15.0 Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. IА. МБТ(+). 14.07.2016. Из протокола ЦВК по детству: назначен I режим химиотерапии интенсивная фаза (ИФ РХТ) (H 0,6 + R 0,45 + Z 1,5 + E 1,2). 18.10.2016 г. проведена повторная ЦВК по оценке эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза № 246 для планового контроля. Комиссия решила: рекомендовать с учетом распространенности процесса продлить ИФ РХТ до 120 доз.

15.11.2016 г. проведена ЦВК по оценке эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза № 267 по плановому контролю. Пациентка получила 120 доз по I режиму

химиотерапии. В динамике отмечается прекращение бактериовыделения, сохраняются мелкие полости распада S1-2 правого легкого. С учетом данных рекомендуется продлить интенсивную фазу режима химиотерапии до 150 доз. 09.12.2016 г. проведена консультация торакального хирурга. Заключение после проведенной консультации: показано хирургическое лечение. В связи с сохранением полостей распада рекомендован перевод в хирургическое отделение после 09.01.2017 г.

20.01.2017 г. переведена в хирургическое отделение Клиники № 1 на оперативное лечение.

25.01.2017 г. проведен 1-й этап хирургического лечения: резекция S1-2 левого легкого. 09.02.2017 г. проведен 2-й этап хирургического лечения: атипичная резекция S1-3 правого легкого.

С 27.02.2017 г. послеоперационный период протекал без осложнений. Переведена в детское отделение № 2 с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких с формированием туберкулом. Резекция S1-2 левого легкого 25.01.2017 г., S1-3 правого легкого 09.02.2017 г.

01.03.2017 г. проведена ЦВК с целью проведения анализа эффективности и исхода химиотерапии туберкулеза № 46 на внеплановый контроль. Решением ЦВК рекомендована терапия с 02.03.2017 г. ИФ РХТ: изониазид, пиперазинид, этамбутол, ПАСК (HZEPas) на 2 месяца. Далее на 4 месяца назначить фазу продолжения. Очередной контроль в мае 2017 г. после приема 60 доз.

06.03.2017 г. – 11.03.2017 г. периодически отмечает появление болей в суставах верхних и нижних конечностей, появление скованности в суставах. Визуально суставы не изменены. Отечности и гиперемии нет.

12.03.2017 г. Жалобы на насморк, кашель с мокротой, першение в горле, боли в суставах. Диагноз: ОРВИ. Острый фарингит.

13.03.2017 г. Пациентка предъявила жалобы на боли в суставах верхних и нижних конечностей, общую слабость, отмечено повышение температуры тела до 37°C.

14.03.2017 г. 13.00 час. Осмотрена педиатром. Жалобы на першение в горле, редкое покашливание. Самочувствие не страдает. Общее состояние ближе к средней степени тяжести. Поведение активное. Легкая гиперемия зева. На мягком нёбе единичные петехии. Кожные покровы бледные, на голенях единичные бледные синяки.

Температура тела 36,6°C. АД 110/60 мм рт. ст. ЧСС 90 ударов в 1 минуту.

Заключение. Нормохромная анемия 3-ей степени. Тромбоцитопения.

Рекомендовано: назначить общий анализ крови и мочи. Провести УЗИ внутренних органов, рентгенографию органов грудной клетки. Отменить лечение. Назначить

консультацию гематолога.

В результате проведенного обследования получены следующие результаты.

Показатели анализа крови от 12.00 час, 13.03.2017 г. получены 14.03.2017 г.: эритроциты 2,06, гемоглобин 62, лейкоциты 4,7, тромбоциты 17, СОЭ 57 мм/час, сегментоядерные гранулоциты 55, палочкоядерные гранулоциты 11, эозинофилы 3, моноциты 4. По результатам показателей в общем анализе крови выявлены анизоцитоз, нормохромная анемия тяжелой степени (табл. 1).

Таблица 1

Общий анализ крови в динамике

Дата	06.07.2016	05.08.2016	13.03.2017	16.03.2017	19.03.2017	23.03.2017	30.03.2017
WBC	7.5 10 <sup>9</sup> /l	6.7	4.7	2,0	6,4	6,3	5,8
LYM#	2.5 10 <sup>9</sup> /l	1.7	1.6	0,6	2,7	2,0	1,5
MID #	0,5 10 <sup>9</sup> /l	0,6	0.2	0,2	0,9	0,4	0,5
GRA#	4,5 10 <sup>9</sup> /l	4.4	2.9	1,2	2,8	3,9	3,8
LYM %	32,9	25.8	33.7	31,1	42,8	32,2	26,0
MID%	6,5	8,3	5,3	8,1	14,2	6,8	8,4
GRA %	60,6	65,9	61,0	60,8	43,0	61,0	65,6
RBC	4.30 10 <sup>12</sup> /l	4,03	2.06	1,91	3,12	3,13	3,45
HGB	100 g/l	93	62	53	89	95	108
MCHC	297 g/l	300	336	325	330	338	326
MCH	23.2 pg	23.0	30,0	27,7	28,5	30,3	31,3
MCV	78.3 fl	77.0	89.4	85,8	86,5	90,0	96,0
RDW-CV	18.0 %	19.2	16,3	17,5	16,7	15,6	17,7
RDW-SD	46,9 fl	50,6	52,4	51,6	51,6	47,9	58,8
HCT	33.6 %	31,0	18,4	16,3	26,9	28,1	33,1
PLT	324 10 <sup>9</sup> /l	269	17	17	53	208	611
MPV	7,4 fl	6,8	9,5	8,6	8,8	8,3	6,9
PDW	15,3	15,4	17,6	17,9	16,5	15,9	15,3
PCT	0,239 %	0,182	0,016	0,014	0,046	0,172	0,421

Биохимический анализ крови от 15.03.2017. Общий белок – 70 г/л, альбумин – 37 г/л, мочевины – 8,0 мг/дл, креатинин – 77 мкмоль/л, общий билирубин – 22 ммоль/л, прямой

билирубин – 10,2 ммоль/л, аламинтрансфераза (АЛТ) – 33 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 25 Ед/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л (табл. 2).

Таблица 2

Биохимический анализ крови в динамике

Показатель анализа	15.03.2017	30.03.2017
Общий белок	70 г/л	65 г/л
Белковые фракции: – альбумины	37 г/л	35 г/л
Мочевина	8,0 ммоль/л	8,2 ммоль/л
Глюкоза	4,6 ммоль/л	5,5 ммоль/л
Креатинин	77 мкмоль/л	80 мкмоль/л
Билирубин (общий)	22 мкмоль/л	20 мкмоль/л
Билирубин прямой	10,0 мкмоль/л	5,0 мкмоль/л
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	33 ед/л	30 ед/л
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	25 ед/л	30 ед/л
Калий	4,8 ммоль/л	5,0 ммоль/л

14.03.2017 г. 20.00 час. Осмотр дежурного врача, заведующего отделением. Больная предъявляет жалобы на кашель с мокротой, со слов пациентки буро-желтого цвета. При осмотре миндалины без налета, язык географический. Кожные покровы без видимых высыпаний. АД 110/60 мм рт. ст. ЧСС 90 ударов в 1 минуту. Заключение: тромбоцитопения. Выраженная анемия.

15.03.2017 г. 09.00 час. Кашель сохраняется. Получено 30 мл мокроты слизистого характера без патологических примесей. Рекомендованы обзорная рентгенография ОГК, УЗИ органов брюшной полости.

В анализах крови от 13.03.2017 г. (табл. 1) отмечается появление картины нормохромной анемии тяжелой степени, возможно, связанное с приемом химиопрепаратов. Изменения биохимического анализа крови от 13.03.2017 касаются повышенного уровня прямого билирубина (табл. 2). С целью исключения внутреннего кровотечения срочно назначить проведение обзорной рентгенографии легких в 2 проекциях, УЗИ органов брюшной полости. На рентгенограмме в 2 проекциях: состояние после 2-сторонней резекции. За первым и вторым ребром правого и в первом межреберье левого легкого определяются тонкие цепочки танталовых швов, прилежащей легочной ткани участки

фиброзного уплотнения. Уплотнение паракостальной плевры в 4–5-м межреберье левого легкого до 4 мм. Заключение: диссеминированный туберкулез. Резекция S1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого.

15.03.2017 г. УЗИ органов брюшной полости. Заключение: ЭХО признаки уплотнения желчного пузыря.

15.03.2017 г. 12.30 час. Консультация главного внештатного гематолога МЗ РС(Я): к лечению подключить витамины, заместительную терапию. По мнению главного внештатного гематолога МЗ РС(Я), появление анемии связано с приемом химиопрепаратов.

15.03.2017 г. 12.35 час. Осмотр анестезиолога-реаниматолога. На момент осмотра пациентка в ясном сознании. Клинические проявления внутреннего кровотечения не выявлены. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. По лабораторным данным имеются критическая тромбоцитопения и анемия тяжелой степени. Для проведения трансфузионной терапии компонентами крови пациент под контролем трансфузиолога переводится в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ).

15.03.2017 г. 13.00 час. Прием в ОАРИТ. Пациентка доставлена на ногах. Общее состояние расценивалось как тяжелое. Сознание ясное. Контакт доступен. Команды выполняет. Язык влажный, чистый. Кожные покровы чистые, бледные, сухие. Тургор и эластичность сохранены. Дыхание адекватное, проводится во все отделы. Сердечные тоны громкие, ритм синусовый, шумов нет. АД 140/90 мм рт. ст. Пульс 80 ударов в 1 минуту. ЧД 18. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика прослушивается. Печень не увеличена. Мочится самостоятельно, моча светлая. Диагноз: тромбоцитопения неясной этиологии.

Рекомендации: определить группу крови, резус-фактор с генотипами.

16.03.2017 г. 12.00 час. Проведен консилиум. Решением консилиума поставлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких. МБТ (+) 1а ДУ, А15.0. Резекция S1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого. Нормохромная анемия тяжелой степени (табл. 1). Рекомендовано: противотуберкулезные препараты отменить до нормализации показателей крови, назначить заместительную терапию с компонентами крови, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, аскорбиновую кислоту, проведение динамического контроля за показателями крови.

16.03.2017 г. Проведена проверка медицинской карты пациентки службой фармакологического контроля, в результате составлен акт с указанием необходимости установить причинно-следственную связь появления анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией, связанной с приемом противотуберкулезных препаратов. В инструкции препарата ПАСК указано на побочные реакции в виде тромбоцитопении в редких случаях.

19.03.2017 г. 12.00 час. По лабораторным данным отмечается значительная положительная динамика в виде нормализации показателей крови (табл. 1).

29.03.2017 г. Проведено ЦВК № 64. Решение ЦВК: появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией связано с приемом ПАСК, который был назначен 03.3.2017 г. в связи с необходимостью возобновления интенсивной фазы химиотерапии 4 противотуберкулезными препаратами после хирургического лечения в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2014 г.) в сочетании с Н, Е, Z.

В инструкции ПАСК допускается в редких случаях появление тромбоцитопении, лейкопении. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберкулезных препаратов показатели крови нормализовались на 8-е сутки лечения.

В связи с вышеизложенным установлена вероятная степень достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакцией.

29.03.2017 г. подано извещение в Управление Росздравнадзора по РС(Я) о побочном действии, нежелательной реакции.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное. Самочувствие хорошее. По органам статус без отрицательной динамики. Гематологическое осложнение купировано, функция кроветворения восстановлена.

#### **Выводы**

1. Изменение показателей анализа крови от 13.03.2017 г., анизоцитоз в анализе крови, нормохромная анемия тяжелой степени появились после приема ПАСК в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами, которые были назначены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2014 г.) по диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков. Изменения, вероятно, связаны с угнетением костно-мозгового кроветворения на фоне приема препарата ПАСК.

2. Согласно приказу МЗ РФ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» после исключения других факторов выявлена вероятная степень достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакцией на ПАСК.

#### **Список литературы**

1. Баласаянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие. СПб. 2011. 353 с.
2. Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии //

Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №4. С.56-65.

3. Иванова Д.А., Борисов С.Е, Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2012. №12. С.15-22.

4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. Национальная ассоциация фтизиатров. М., 2013. 48 с.

5. Смирнова Н.Г., Чефу С.Г., Коваленко А.Л. Влияние инфузионного гепатопротектораремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 9. С. 24-28.