

Н.А. Гуляева, Е.Ф. Аргунова, О.Н. Иванова, Т.Г. Дмитриева,
Е.Ф. Лугинова, О.И. Гурьева, Н.А. Золотарева, С.К. Андреева,
В.Д. Адамова

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПОДРОСТКА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.31

УДК 616-085616-085616-085

В статье описан клинический случай гематотоксической побочной реакции у пациентки на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии. Установлено, что появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией у пациентки связано с приемом ПАСК. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберкулезных препаратов показатели крови нормализовались.

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

The article describes a clinical case of a hematotoxic adverse reaction in a patient against the background of ongoing anti-tuberculosis chemotherapy. It has been established that the appearance of anemia of mixed genesis with thrombocytopenia in a patient is associated with the intake of PASK. On the background of the replacement therapy with blood components and the cancellation of anti-TB drugs, blood counts returned to normal.

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]. 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% [3, 4]. Нарушения в системе крови – редкое, но потенциально опасное осложнение противотуберкулезной химиотерапии. Среди гематотоксических 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 [2]. Представляем клинический случай гематотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

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

Результаты наблюдения:

Из анамнеза заболевания: Пациентка Д., 1998 г. рождения, госпитализирована в детское отделение №2 НПЦ «Фтизиатрия» 05.07.2016 г. по направлению детского противотуберкулезного диспансера. Из анамнеза выяснено, что состоит на диспансерном учёте 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 обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) люминесцентной микроскопией. На Централизованной врачебно-консультационной комиссии (ЦВК) №292 от 14.07.2016 г. выставлен клинический диагноз: A15.0 Диссеминиро-

ванный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. IA. МБТ(+). 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 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 этап хирургического лечения: резекция S1-2 левого легкого. 09.02.2017 г. проведен 2 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

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – доцент, nagulyaeva@yandex.ru, **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – проф., olgadoctor@list.ru, **АРГУНОВА Елена Филипповна** – доцент, eargunova@mail.ru, **ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – проф., dtg63@mail.ru, **АДАМОВА Валентина Дмитриевна** – студентка 1 курса, kirmmr@mail.ru; ГБУ НПЦ «Фтизиатрия»: **ЛУГИНОВА Евдокия Федоровна** – зам. гл. врача по детству, **ГУРЬЕВА Ольга Ивановна** – зав. отделением, **ЗОЛОТАРЕВА Нина Алексеевна** – врач фтизиатр, **АНДРЕЕВА Сардана Константиновна** – врач фтизиатр.

туберкулом. Резекция S1-2 левого легкого от 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 02.03.17 г. ИФ РХТ: изониазид, пипразинамид, этамбутол, ПАСК (HZEPas) на 2 мес. Далее на 4 мес. назначить фазу продолжения. Очередной контроль в мае 2017 г. после приема 60 доз.

06.03.2017-11.03.17 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. отмечены 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. 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 небе единичные петехии. Кожные покровы бледные, на голених единичные бледные синяки.

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

Заключение: Нормохромная анемия 3 ст. Тромбоцитопения.

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

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

Биохимический анализ крови от 15.03.17: общий белок – 70 г/л, альбумин – 37 г/л, мочевины – 8,0 мг/дл, креатинин – 77 мкмоль/л, общий билирубин – 22 мкмоль/л, прямой билирубин – 10,2 мкмоль/л, аламинотрансфераза (АЛТ) – 33 Ед/л, аспартатаминотранс-

фераза (АСТ) – 25 Ед/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л.

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

15.03.2017 г. кашель сохраняется. Получено 30 мл мокроты, слизистого характера без патологических примесей. Рекомендована обзорная рентгенография ОГК, УЗИ органов брюшной полости.

В анализах крови от 13.03.17 г. отмечается появление картины нормохромной анемии тяжелой степени, возможно, связанное с приемом химиопрепаратов. С целью исключения внутреннего кровотечения срочно назначено 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 ребрами правого и в первом межреберье левого легкого определяются тонкие целочки танталовых швов, прилежащие к легочной ткани участки фиброзного уплотнения. Уплотнение паракостальной плевры в 4-м–5-м межреберье левого легкого до 4 мм. Заключение: Диссеминированный туберкулез. Резекция S1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого.

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

15.03.2017 г. в 12.30 ч – консультация главного внештатного гематолога

МЗ РС(Я): к лечению подключить витамины, заместительную терапию. По его мнению, появление анемии связано с приемом химиопрепаратов.

15.03.2017 г. в 12.35 ч – 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. в 13.00 ч – прием в ОАРИТ. Пациентка доставлена на ногах. Общее состояние расценивалось как тяжелое. Сознание ясное. Контакт доступен. 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 мин. ЧД 18. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика прослушивается. Печень не увеличена. Мочится самостоятельно, моча светлая. В ОАРИТ поставлен диагноз: Тромбоцитопения неясной этиологии.

Рекомендовано определить группу крови, резус фактор с генотипами.

16.03.2017 г. 12.00 ч – проведен консилиум. Решением консилиума поставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких. МБТ (+) 1а ДУ, А15.0. Резекция S 1-2 левого легкого, S1-3 правого легкого. Нормохромная анемия тяжелой степени.

Рекомендовано: противотуберку-

Общий анализ крови

Дата	06.07.16	05.08.16	13.03.17	16.03.17	19.03.17	23.03.17	30.03.17
WBC	7,5 10 ⁹ /л	6,7	4,7	2,0	6,4	6,3	5,8
LYM#	2,5 10 ⁹ /л	1,7	1,6	0,6	2,7	2,0	1,5
MID #	0,5 10 ⁹ /л	0,6	0,2	0,2	0,9	0,4	0,5
GRA#	4,5 10 ⁹ /л	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 ¹² /л	4,03	2,06	1,91	3,12	3,13	3,45
HGB	100 г/л	93	62	53	89	95	108
MCHC	297 г/л	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 ⁹ /л	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

лезные препараты отменить до нормализации показателей крови, назначить заместительную терапию с компонентами крови, витамины В6, В12, 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 и тромбоцитопении с приемом противотуберкулезных препаратов. В инструкции препарата ПАСК указано на побочные реакции в виде тромбоцитопении в редких случаях.

19.03.2017 г. 12.00 ч, по лабораторным данным, отмечается значительная положительная динамика в виде нормализации показателей крови.

29.03.2017 г. проведена ЦВК №64. Решение ЦВК: появление анемии смешанного генеза с тромбоцитопенией связано с приемом ПАСК, который был назначен 3 марта 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 указано появление тромбоцитопении, лейкопении в редких случаях. На фоне проведения заместительной терапии компонентами крови и отмены противотуберку-

лезных препаратов показатели крови нормализовались на 8-е сут лечения.

В связи с вышеизложенным установлена вероятная степень достоверности неблагоприятной побочной реакции.

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

В настоящее время состояние пациента 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., появление анизоцитоза в анализе крови, нормохромной анемии 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 препара-

тов для медицинского применения» после исключения других факторов выявлена вероятная степень достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакцией на ПАСК.

Литература

1. Аксенова В.А. Национальное руководство по фтизиатрии / В.А. Аксенова, А.С. Апт, В.С. Баранов. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 512 с.

Aksenova V.A. National guide to phthisiology / V.A. Aksenova, A.S. Apt, V.S. Baranov. – М.: Geotar-Media, 2010. – 512 p.

2. Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – №4. – С.56-65.

Ivanova D.A. Hematologic complications of tuberculosis chemotherapy / D.A. Ivanova // Tuberculosis and socially significant diseases. – 2014. – №4. – P.56-65.

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

Ivanova D.A. Frequency and risk of severe adverse reactions in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients / D.A. Ivanova, S.E. Borisov, A.M. Ryzhov, T.N. Ivanushkina // Tuberculosis and lung diseases. – 2012. – №12. – P.15-22.

4. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В.Ю. Мишин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

Mishin V.Yu. Drug complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis / V.Yu. Mishin. – М.: ООО «Medical Information Agency», 2007. – 248 p.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.32

УДК 616-002.5-031 (571.56)

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИГНАТЬЕВ Виктор Георгиевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ignat_prof@mail.ru, **ХОЛТОСУНОВ Иван Афанасьевич** – аспирант МИ СВФУ, врач колопроктолог, holtosunov.ivan@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Лена Александровна** – аспирант МИ СВФУ, врач колопроктолог, lena.krivoshapkina@mail.ru, **ДЯГИЛЕВА Татьяна Семеновна** – к.м.н., доцент, **ГУЛЯЕВА Надежда Андреевна** – к.м.н., доцент; РБ№2-ЦЭМП: **МИХАЙЛОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. КПО, valentina_mihail@mail.ru, **ЛУГИНОВА Олеся Афанасьевна** – врач колопроктолог, **СОЛОВЬЕВ Алексей Алексеевич** – врач колопроктолог, **СИДОРОВ Николай Анатольевич** – врач колопроктолог; **ИВАНОВА Оксана Валентиновна** – врач патологоанатом РБ №1-НЦМ.

В.Г. Игнатьев, В.М. Михайлова, И.А. Холтосун, Л.А. Кривошапкина, Т.С. Дягилева, О.А. Лугинова, А.А. Соловьев, Н.А. Сидоров, Н.А. Гуляева, О.В. Иванова

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И СКРИНИНГ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

В статье представлен клинический случай редкой локализации внелегочного туберкулеза – абдоминального туберкулеза в инкурабельной стадии.

Ключевые слова: туберкулез кишечника, гнойно-каловый перитонит, терминальная стадия, болезнь Крона.

The article reports the clinical case of rare localization of extrapulmonary tuberculosis – abdominal tuberculosis in incurable stage.

Keywords: intestine tuberculosis, purulent fecal peritonitis, terminal stage, Crohn's disease.

Введение. Абдоминальный туберкулез отличается полиморфизмом клинической картины, а иногда протекает только с лихорадкой без каких-либо симптомов, характерных для заболеваний желудочно-кишечного тракта. При любой локализации поражения в

патологический процесс вовлекается пищеварительный тракт. Специфические изменения редко ограничиваются отдельно кишечником, лимфатическими узлами или брюшиной. Как правило, эти анатомически тесно связанные образования вовлекаются в процесс