

Тяжелые гематологические осложнения, индуцированные антибиотиками при лечении ветряной оспы

Т.С.Хлобыстова, В.И.Соколова, В.Е.Романов

Главный военный клинический госпиталь
ВВ МВД России, Балашиха Московской
области
РМАПО, Москва

Приводится клиническое наблюдение пациента с тяжелыми гематологическими осложнениями, проявляющимися лейкопенией и нейтропенией на фоне антибиотикотерапии. Комбинация парентерального назначения глюкокортикоидов (преднизолон) с колониестимулирующим фактором гранулоцитов обеспечила четкую положительную клинико-гематологическую динамику.

Ключевые слова: ветряная оспа, антибиотикотерапия, гематологические осложнения, преднизолон.

Severe hematologic complications induced by antibiotics in treatment of a chicken pox

T.S.Hlobystova, V.I.Sokolova, V.E.Romanov

This is a case report of patient chicken pox and severe hematologic complications (leukopenia, neutropenia) during treatment by antibiotics. Concomitant parenteral corticosteroid (prednisolone) and granulocyte colony-stimulating factor use was associated with positive clinical and hematologic dynamics.

Keywords: chicken pox, antibiotics, hematologic complications, prednisolone, granulocyte colony-stimulating factor.

За последние годы создано большое количество лекарственных средств, оказывающих самое глубокое и дифференцированное воздействие на органы и ткани человеческого организма. Однако клинические наблюдения и многочисленные исследования показали, что ряд лекарственных препаратов, давая положительный эффект при тех или иных заболеваниях, отрицательно влияет на некоторые функции организма. Все это возлагает на врача высокую моральную ответственность при назначении лекарств, заставляя учитывать жизненно важную необходимость в их применении, чтобы не нарушить одного из самых основных правил медицины, сформулированного еще в древности – «non nocere».

Нами приводится собственное клиническое наблюдение больного, получавшего высокие дозы антибиотиков по поводу тяжелой гангренозной формы ветряной оспы, что привело к развитию гематологических осложнений.

Агранулоцитоз – резкое снижение количества лейкоцитов, сопровождающееся значительным уменьшением содержания нейтрофилов в периферической крови: лейкоцитов – $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов – $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Агранулоцитоз подразделяется на две основные формы: миелотоксический и иммунный. Механизм миелотоксического агранулоцитоза обусловлен подавлением цитостатическими факторами предшественницы миелопоэза или полипотентной стволовой клетки. Причиной миелотоксического агранулоцитоза могут быть цитостатические факторы любой природы: химиопрепараты, антибиотики, ионизирующая радиация и др.

Иммунный агранулоцитоз в отличие от миелотоксического обусловлен не остановкой продукции нейтрофилов, а их гибелью в крови и костном мозге, иногда вплоть до клеток-предшественниц гранулоцитарного ряда вследствие появления антител против гранулоцитов. Различают гаптенный иммунный агранулоцитоз и аутоиммунный. Первый возникает под воздействием лекарственных препаратов, являющихся гаптенами, к которым относятся амидопирин, анальгин, бутадиион, сульфаниламиды, антиревматоидные, мочегонные, противотуберкулезные препараты. При аутоиммунном агранулоцитозе антилейкоцитарные антитела возникают вследствие патологической реакции иммунной системы с образованием аутоантител к лейкоцитам с неизменной антигенной структурой. Он часто наблюдается при больших коллагенозах (системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит).

По данным литературы, частота развития агранулоцитозов лекарственного происхождения составляет 4,7 случаев на 1 млн популяции в год. С возрастанием риска их возникновения увеличивается [2–5].

Больной О., 25 лет, находился на обследовании и лечении в терапевтическом отделении Главного военного клинического госпиталя ВВ МВД России с 08.01.2010 г. по 12.03.2010 г. При поступлении предъявлял жалобы на высокую температуру до 40°C , высыпания на туловище и конечностях, общую слабость, головную боль.

Анамнез заболевания: больным себя считает со 2 декабря 2009 года, когда появилась везикулезная зудящая сыпь на теле, по поводу чего был госпитализирован в лазарет войсковой части с предварительным диагнозом: ветряная оспа. По мере развития болезни высыпания приобрели распространенный язвенно-некротический характер, появилась лихорадка до 39°C и нарастала общая слабость. 10.12.2009 года пациент был переведен в инфекционную клиническую больницу Москвы, где при осмотре выявлены на теле множественные гнойничковые элементы, гнойные раны тыла правой стопы и левой подключичной области грудной клетки, выраженный отек правой нижней конечности. Проводилась этиотропная и патогенетическая терапия.

Спустя 2 дня состояние больного резко ухудшилось: гипертермия до $39-40^\circ\text{C}$, головная боль, артериальная гипотония 80/60 мм рт. ст., тахикардия до 120 уд/мин, ЧДД – 22 в 1 мин, дыхание по всем легочным полям везикулярное. Результаты общеклинического анализа крови: гемоглобин – 152 г/л, эритроциты – $5,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитоз – до $20 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом формулы влево. При посевах крови на гемокультуру и посевах мочи роста возбудителя не получено. Однако из раневого отделяемого выделен *Streptococcus pyogenes*. Острофазовые показатели: С-реактивный белок и белковые

Таблица 1. Динамика картины периферической крови

Показатели	08.01.10	09.01.10	10.01.10	11.01.10	14.01.10	15.01.10	18.01.10	22.01.10	26.01.10
Нв, г/л	93	80	82	74	89	75	105	95	98
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,29	3,0	3,1	2,8	3,5	2,8	4,4	4,0	3,6
ЦП	0,85	0,80	0,79	0,79	0,76	0,79	0,71	0,71	0,81
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	1,4	1,7	2,2	1,4	2,6	6,3	7	17,9	7,6
Миелоциты, %	–	–	–	–	1	6	11	12	6
Юные, %	–	–	–	–	2	4	10	5	–
Палочкоядерные, %	–	–	–	–	4	3	18	20	14
Сегментоядерные, %	6	4	1	2	1	4	37	36	49
Эозинофилы, %	6	5	1	3	–	–	–	–	1
Лимфоциты, %	71	87	93	86	77	74	19	16	18
Моноциты, %	17	4	5	9	15	8	5	11	12
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	–	450	480	462	542	–	403	251	170
СОЭ, мм/ч	–	47	45	60	45	30	27	20	25

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови

Показатель	08.01.10	15.01.10	26.01.10
Общий билирубин, мкмоль/л	9,2	9,8	14,2
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8	8,3	12,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,2	1,5	2,2
АСТ, Ед/л	71,2	20,4	18,3
АЛТ, Ед/л	60,8	31,8	29,8
ЛДГ общ., ед/л	340	436	220
КФК, Ед/л	608	20	–
ЩФ, Ед/л	64	–	–
Амилаза, Ед/л	64	–	–
Мочевина, ммоль/л	4,6	3,5	3,3
Креатинин, ммоль/л	77,4	77,7	78,3
Глюкоза, ммоль/л	6,2	5,0	4,4
Общий белок, г/л	71,9	68,4	–
Альбумин, г/л	30,4	36,1	–
Калий, ммоль/л	4,1	4,3	4,7
Натрий, ммоль/л	128	142	147
Хлор, ммоль/л	99	109	108
СРБ, мг/л	40	–	0

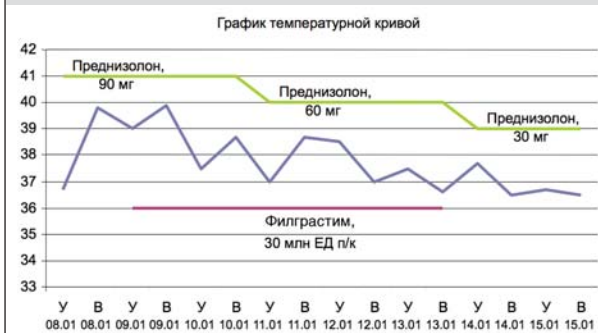
фракции не изменены. Начата антибиотикотерапия: меропенем 3,0 г/сут внутривенно в комбинации с ванкомицином по 2,0 г/сут в/в. Одновременно проводилась дезинтоксикационная терапия, обработка кожных элементов раствором марганцовокислого калия. При лихорадке (39–40°C) применялся ортофен 3,0 мл в/м. При эхокардиографии и дуплексном сканировании вен нижних конечностей патологии не обнаружено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: правая доля печени до 120 мм, левая до 74 мм, контур ровный, структура паренхимы однородная, эхогенность средней степени. Внутривенные протоки и холедох не расширены. Селезенка – 144×62 мм, структура однородная. Почки расположены типично, ЧЛС не расширены, конкременты не выявлены. Лимфатические узлы брюшной полости не увеличены. В паховой области справа множественные лимфоузлы размером до 20–30 мм, овальной формы, гипоэхогенные с эхогенными воротами. При цветном доплеровском картировании кровотока усилен. Заключение: увеличение селезенки, паховый лимфаденит справа без признаков абсцедирования.

На основании клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных методов исследований, результата посева раневого отделяемого (*Streptococcus pyogenes*) был выставлен диагноз: Ветряная оспа, гангрен-

нозная форма тяжелого течения. Гнойные раны правой нижней конечности и грудной клетки. Сепсис.

Проводилась комплексная терапия, которая обеспечила временный положительный эффект: улучшение общего самочувствия больного, снижение температуры тела до субфебрильных цифр, наблюдалась эпителизация раневых поверхностей конечностей и тела. Однако 1 января 2010 года состояние пациента ухудшилось: лихорадка до 39,0°C с ознобами, выросли признаки интоксикации, увеличился отек правой стопы. В связи с этим антибактериальная терапия была пересмотрена: увеличена суточная доза меропенема до 6,0 г в комбинации с ванкомицином по 2,0 г и рифампицином 0,9 г внутривенно капельно. С целью повышения иммунного статуса пациента в программу лечения был включен человеческий внутривенный иммуноглобулин – октагам, курсовая доза составила 27 г. Последующие трое суток наблюдалась нормальная температура тела, исчезли ознобы, уменьшилась отечность правой ноги. Однако с 7 января вновь появилась гипертермия до 39,0°C и потрясающие ознобы (см. рисунок). Следует отметить, что в гемограмме наблюдалось снижение гемоглобина до 87 г/л, эритроцитов – до $2,8 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – до $1,5 \times 10^9/л$ с нейтропенией и ускоренным СОЭ 50 мм/ч. На основании вышеизложенного был поставлен оконча-

Рис.1. График температурной кривой больного О., 25 лет



тельный клинический диагноз: Сепсис. Гангренозная форма ветряной оспы тяжелого течения. Гнойные раны правой стопы и грудной клетки. Токсическое поражение костного мозга, гипопластическая анемия, лейкопения и нейтропения. Пациент был переведен для дальнейшего лечения в Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД России.

На момент поступления в госпиталь состояние больного оценивалось как тяжелое. Сознание ясное. Температура тела 39,7°C. На коже туловища, верхних и нижних конечностей розеолезная сыпь, неяркая, склонная к слиянию. В левой подключичной области имеется рана 1,5×1,0 см и глубиной 0,5 см, дно ее выполнено вялыми грануляциями, практически без отделяемого. На коже спины и ягодиц множество мелких поверхностных ран 0,5 см в диаметре, покрытых сухими корочками. На тыльной поверхности правой стопы имеется рана 4×2,5 см, покрытая струпом серого цвета, без признаков перифокального воспаления. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев – бледно-розовый, налетов нет. При перкуссии грудной клетки ясный легочный звук, ЧДД – 20 в 1 мин. Дыхание по всем легочным полям везикулярное. Границы сердечной тупости в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 110 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание по поясной области безболезненное. Выраженная пастозность правой стопы.

В диагностике лекарственной патологии существенное значение имеют показатели периферической крови (табл. 1).

Из представленных данных видно, что у больного имело место снижение показателей гемоглобина до 74 г/л, эритроцитов до $2,8 \times 10^{12}/л$ при незначительных изменениях ЦП (0,85–0,71). Исходно у пациента отмечалась лейкопения $1,4 \times 10^9/л$ с выраженной нейтропенией ($0,08 \times 10^9/л$), лимфоцитоз, тромбоцитоз, высокие показатели СОЭ (60 мм/ч). Учитывая выраженные изменения гемограммы, для уточнения диагноза больному была предложена стерильная пункция, от которой он воздержался. Обращает внимание повышенный уровень С-реактивного белка до 40 мг/л (табл. 2).

Неоднократно проведенные микробиологические посевы крови и мочи были отрицательными. При исследовании сыворотки крови антитела к вирусу иммунодефицита человека, HBsAg и антитела к HCV отсутствовали. Общий анализ мочи – в пределах физиологической нормы. На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия: ЧСС – 99 в 1 мин, выраженное нарушение процессов реполяризации. Проводилась мультиспиральная КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, получены следующие результаты: в легких очаговых изменений не выявлено. Корни легких структурны, бронхи не расширены. Структуры средостения



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конференциях, Форумах и 13-й Медицинской специализированной выставке «Охрана здоровья детей – новые технологии-2011».

В ходе работы Конференции будут комплексно рассмотрены вопросы организации службы охраны здоровья детей, обсуждены наиболее актуальные проблемы современной педиатрии. В их числе:

- Лекарственное обеспечение и модернизация системы оказания медицинской помощи детям
- Организационные проблемы педиатрии. Первичная медико-санитарная помощь детям
- Современные подходы в работе реанимационно-консультативных центров в регионах
- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении детских болезней
- Новости Национального календаря вакцинопрофилактики
- Актуальные проблемы детской хирургии, уроandroлогии, ортопедии и травматологии детского возраста
- Новые концепции в детском питании
- Актуальные проблемы детских инфекций

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ И ФОРУМОВ:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Российская академия медицинских наук, Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Казанский государственный медицинский университет Росздрава, Казанская государственная медицинская академия Росздрава, ВК «Меткомцентр».

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 15 мая 2011 г., тезисы для публикации – до 15 июня 2011 г., работы на Конкурс молодых ученых – до 15 июня 2011 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конференциях, Форумах, выставке, Конкурсе работ молодых ученых и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 783-27-93, 134-30-83; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65, 631-14-12 и на веб-сайтах:

www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru
Адрес оргкомитета Конференции: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62 – Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru



МЕДИЦИНСКАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА «ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ - 2011»



21 – 22 сентября 2011 года

г. Казань, ул. Ершова, д. 1,

Гостиничный комплекс «Корстон-Казань», Бизнес-центр

Параллельно с Конференциями и Форумами пройдет 13-я Медицинская специализированная выставка «Охрана здоровья детей – новые технологии-2011», на стендах которой будут представлены свыше 50 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 20 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 2000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник
- Детское питание
- Витамины и гомеопатические средства
- Средства по уходу за детьми
- Специализированные издания и литература

ОРГАНИЗАТОР ВЫСТАВКИ: Выставочная компания «Меткомцентр»

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конференциях, Форумах и выставке можно получить по телефонам: (495) 681-76-65, 631-14-12, e-mail: zmir@sumail.ru

дифференцированы, не изменены, патологически увеличенные лимфоузлы не определяются. Плевра не изменена, выпот в плевральной полости не выявлен. Печень не увеличена, структура однородная. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена не расширена. Структуры ворот печени четко дифференцированы. Желчный пузырь в сокращенном состоянии, без рентгеноконтрастных конкрементов. Стенки не утолщены. Поджелудочная железа структурна, не увеличена, паренхима однородная, вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. Общий желчный проток не расширен. Надпочечники не изменены. Селезенка нормальных размеров и структуры. Почки обычных размеров, контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочные системы обеих почек не расширены, рентгеноконтрастных конкрементов не выявлено. В брюшной полости и забрюшинном пространстве патологически увеличенных лимфоузлов не обнаружено. При гастроскопии выявлен поверхностный гастрит и недостаточность кардии.

Учитывая данные анамнеза, клинических проявлений болезни и результаты лабораторно-инструментального обследования, концепция диагноза была представлена следующим образом: токсическая реакция костного мозга, возможно обусловленная применением трех парентеральных антибиотиков в высоких дозах (меропенем, ванкомицин, рифампицин) на фоне гангренозной формы ветряной оспы.

Для ускорения регенерации костно-мозгового кроветворения подкожно вводился рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор филграстим в дозе 30 млн ЕД 1 раз в день в сочетании с преднизолоном внутривенно в суточной дозе 90 мг с последующим снижением до 60 и 30 мг/сут в течение 10 дней (рисунок). Одновременно проводилась дезинтоксикационная терапия и местная обработка ран. Температурная реакция снизилась на 5-й день от поступления в госпиталь, исчезли ознобы, уменьшилась выраженность астенического синдрома и закономерно появились положительные результаты в картине периферической крови, выражающиеся в повышении количества лейкоцитов до $2,6 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов до $0,21 \times 10^9/\text{л}$. С целью повышения гемоглобина и эритроцитов больной *per os* получал

препараты фолиевой кислоты 5 мг/сут в течение 30 дней. Полная нормализация периферической крови наступила к концу 2-го месяца лечения (эритроциты $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 118 г/л, лейкоциты $4,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $154 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 15 мм/ч). Существенное внимание уделялось терапии гнойно-некротических ран: регулярно проводилась обработка антисептиками. На обширном дефекте кожи тыла правой стопы было произведено хирургическое вмешательство: избыточные грануляции иссечены, рана санирована и ушита узловыми швами.

Заключение

Данное клиническое наблюдение больного иллюстрирует тяжелые гематологические осложнения, проявляющиеся лейкопенией и нейтропенией, на фоне антибиотикотерапии. Механизм развития гематологического синдрома не представляется возможным объяснить лишь с позиции токсического воздействия антибиотиков на стволовую клетку-предшественницу. Не исключается роль и иммунных факторов в реализации лейкопении, нейтропении, а также некротических поражений кожи. Проводимая нами глюкокортикостероидная терапия (преднизолон) в этой конкретной ситуации носила патогенетический характер. Комбинация парентерального назначения ГКС (преднизолон) с колониестимулирующим фактором гранулоцитов обеспечила четкую положительную клинико-гематологическую динамику. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Однако имевшие место нежелательные эффекты химиотерапии предполагают дальнейшее наблюдение гематолога.

Литература

1. Клиническая гематология: Руководство для врачей / Под ред. А.Н.Богданова и В.И.Мазурова. СПб.: 2008; 441–443.
2. Агранулоцитоз и нейтропения лекарственного происхождения. Безопасность лекарств 2000; 1: 5–9.
3. Andres E., Affenberger S., Alt M., Kaltenbach G., Maloisel F. The etiology, epidemiology and management of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. Med Hypotheses Res 2005; 2 (3): 515–524.
4. Patton W., Dufful S. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities. Drug Safety, 1994; 11 (6): 445–462.
5. Koumbourlis A.C., Heldrich F.J. Varicella infection with profound neutropenia, multisystem involvement and no sequelae. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988; 7: 429.