

Лекарственно-индуцированная нейтропения у пациентки с реактивным артритом

М.Р. Мазра¹, А.Р. Юняев¹, Т.А. Соколова², Х.А. Баходурова¹, М.А. Громова¹, Ю.Б. Червякова¹, А.А. Копелев¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
mazra.marianna@yandex.ru

Аннотация

Лекарственно-индуцированная нейтропения встречается относительно редко, но при этом является тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением фармакотерапии. Одной из главных причин возникновения лекарственно-индуцированной нейтропении является применение цитостатических лекарственных средств – неотъемлемой части лечения многих ревматологических заболеваний. Практических методов для ранней диагностики или предотвращения лекарственно-индуцированной нейтропении не существует. Успешное лечение этого состояния базируется на принципе быстрого распознавания и немедленной отмены лекарственного средства, применение которого потенциально явилось причиной развития патологии. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения лекарственно-индуцированной нейтропении. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о методах диагностики, профилактики и особенностях ведения пациентов с данными состояниями. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с реактивным артритом, у которой на фоне приема сульфасалазина возникла лекарственно-индуцированная нейтропения.

Ключевые слова: сульфасалазин, цитопения, нейтропения, реактивный артрит, спондилоартропатия.

Для цитирования: Мазра М.Р., Юняев А.Р., Соколова Т.А. и др. Лекарственно-индуцированная нейтропения у пациентки с реактивным артритом. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 1: 20–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00113

Drug-induced neutropenia in female patient with reactive arthritis

Marianna R. Mazra¹, Akhmed R. Yunyaev¹, Tatyana A. Sokolova², Khushnuda A. Bakhodurowa¹, Margarita A. Gromova¹, Julia B. Chervyakova¹, Alexander A. Kopelev¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia
mazra.marianna@yandex.ru

Abstract

Drug-induced neutropenia is relatively rare, but it is a severe and unfavorable prognostic complication of pharmacotherapy. One of the main causes of drug-induced neutropenia is the use of cytostatic drugs – an integral part of the treatment of many rheumatological diseases. There are no practical methods for early diagnosis or prevention of drug-induced neutropenia. Successful treatment of this condition is based on the principle of rapid recognition and immediate withdrawal of the drug, the use of which is potentially the cause of the pathology. It is important for practitioners to be alert to the risk of drug-induced neutropenia. It is necessary to raise the awareness of healthcare professionals about the methods of diagnosis, prevention and management of patients with these conditions. The article presents a clinical observation of a patient with reactive arthritis in whom developed drug-induced neutropenia while taking sulfasalazine.

Key words: sulfasalazine, cytopenia, neutropenia, reactive arthritis, spondyloarthropathy.

For citation: Mazra M.R., Yunyaev A.R., Sokolova T.A. et al. Drug-induced neutropenia in female patient with reactive arthritis. Clinical review for general practice. 2022; 1: 20–23. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00113

Введение

Реактивный артрит (РеА) – спондилоартропатия, развивающаяся вскоре (обычно не позднее чем через 1 мес) после перенесенной причинной инфекции, часто ассоциированная с антигеном HLA-B27 [1–4].

К общепризнанным причинным инфекциям относятся урогенитальные и желудочно-кишечные, вызванные, соответственно, *Chlamydia trachomatis*, *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* [3]. Принято считать, что этиологический агент, не выходя сам за пределы очага первичной инфекции, провоцирует аутоиммунный процесс с участием макрофагов и дендрит-

ных клеток. Клинические проявления могут включать асимметричный артрит с преимущественным поражением крупных суставов, чаще нижних конечностей, энтезопатии, кожно-слизистые поражения, включая конъюнктивит и негнойные генитальные выделения (уретрит, цервицит) [1, 3, 4].

Согласно данным большинства авторов, распространенность РеА составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной форм соответственно [3]. Болеют преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет [4]. Терапия заключается в санации очага инфекции, чаще путем курсового

приема антибактериальных препаратов, также с целью облегчения симптомов и предупреждения развития дальнейшего поражения соединительной ткани применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГКС) и, при хроническом течении, базисные средства, среди них препаратом выбора служит сульфасалазин [2–8].

Известно, что сульфасалазин реализует свои эффекты путем расщепления (по мере накопления в соединительной ткани) на сульфамиридин, обладающий умеренным антибактериальным действием, и 5-аминосалициловую кислоту, ингибирующую синтез провоспалительных цитокинов. Он широко применяется в ревматологической практике, несмотря на разнообразные гиперчувствительные и дозозависимые побочные реакции [8]. Использование данного препарата может привести не только к образованию антител к молекулам нейтрофилов, но и к прямому цитотоксическому поражению клеток-предшественников нейтропоэза, что ведет к нейтропении – снижению абсолютного количества нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [5].

Среди всех видов нейтропений лекарственно-индуцированная форма является самой распространенной, однако причины снижения нейтрофильных гранулоцитов достаточно разнообразны: наследственные заболевания (циклическая нейтропения, синдром Чедиака–Хигаши, синдром Швахмана–Даймонда и др.), иммунная, нейтропения, ассоциированная с гиперспленизмом [6]. Независимо от этиологии это заболевание можно классифицировать по степени тяжести:

- легкая: $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- умеренная: $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелая: $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ – такое состояние также называется агранулоцитоз.

Важно отметить, что риск осложнений обратно пропорционален количеству нейтрофилов (см. таблицу) [7].

Вероятность осложнений от количества нейтрофилов <i>Probability of complications resulting from the neutrophil counts</i>	
Количество нейтрофилов	Осложнение
$<1,0 \times 10^9/\text{л}$	Рост восприимчивости к инфекционным заболеваниям
$<0,5 \times 10^9/\text{л}$	Вероятность возникновения инфекционных заболеваний от собственной микрофлоры
$<0,2 \times 10^9/\text{л}$	Отсутствие местной воспалительной реакции

Частота встречаемости лекарственно-индуцированной нейтропении в целом низкая – от 3 до 16 случаев на 1 млн человек в год [5]. Далее представлено описание нейтропении, развившейся на фоне приема сульфасалазина, у больной РеА.

Клиническое наблюдение

Больная А., 34 года, 01.11.2021 госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» с жалобами на интенсивную боль «во всех суставах», повышение температуры тела до 40°C , резистентное к НПВП. Из анамнеза: в течение года беспокоят боль и отек в правом ко-

ленном суставе, получала НПВП, пункции с введением ГКС местно – без эффекта. Наблюдается у ревматолога с диагнозом «спондилоартрит неуточненный». Результаты исследований маркеров системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, антинейтрофильные цитоплазматические, структурам ядра, антинуклеарный фактор) и исследование методом полимеразной цепной реакции на хламидии, микоплазмы отрицательные. Методами лучевой диагностики деструкции костной и структур сустава не выявлено. За 10 дней до настоящей госпитализации консультирована ревматологом, артрит сочтен хроническим реактивным, рекомендовано дообследование в объеме определения антител к бактериям рода *Shigella* – Флекснера и Зонне, добавлен к лечению курс антибактериального препарата из группы тетрациклинов (доксциклин) и сульфасалазин по стандартной схеме. На этом фоне отметила усиление и распространение боли «на все суставы» (при регрессе экссудативных изменений), повышение температуры тела до 40°C , резистентное к НПВП, в связи с чем 01.11.2021 вызванной бригадой скорой медицинской помощи доставлена в приемное отделение ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» и направлена в 3-е терапевтическое отделение.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Патологических изменений со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы нет. Отмечаются припухлость и сглаженность контуров правого коленного сустава. Конфигурация не нарушена. Кожа над поверхностью сустава гиперемирована, плотная, в складку не собирается, имеется выраженная локальная гипертермия. Наблюдаются резкое ограничение объема как активных, так и пассивных движений в правом коленном суставе, симптомы флюктуации и крепитации отрицательные. Малейшее изменение положения сустава сопровождается болью. Болезненность и деформация позвоночника отсутствуют.

В результате дообследований выявлено. Лабораторные данные: лейкопения $1,6 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтропении $1,03 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопении $0,34 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $110 \times 10^9/\text{л}$. Отмечены признаки воспаления в виде высоких показателей СОЭ 66 мм/ч, С-реактивного белка 146,53 мг/л, а также β_2 -, α_1 - и α_2 -глобулинов. Более того, удалось выявить хроническую железодефицитную анемию, о чем свидетельствовали микроцитоз, анизоцитоз, низкий гематокрит 28,3%, низкие показатели содержания железа – $1,9 \text{ мкмоль/л}$ и общей железосвязывающей способности сыворотки – $17,1 \text{ мкмоль/л}$, цветового показателя – 0,7. В анализе мочи была обнаружена микрогематурия (172,9 количество/мкл), лейкоцитурия (19,6 количество/мкл), протеинурия, гиперстенурия. По данным рентгенографии правого коленного сустава, выявлена неоднородность структуры мышечков правой бедренной кости за счет множественных мелких литических очагов без четких контуров, чередующихся с участками более плотной кости. Высота суставной

щели в пределах нормы. По данным компьютерной томографии правого коленного сустава, обнаружены признаки гонартроза 1-й степени, изменения костной структуры в дистальном эпифизе бедренной кости, надколеннике и медиальном мыщелке большеберцовой кости. Субхондральный склероз суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей. Выпот в супрапателлярной сумке до 19 мм. Кроме того, получен ответ из сторонней лаборатории, где перед поступлением больная прошла анализ крови на антитела к бактериям рода *Shigella* – Флекснера и Зонне, давший положительный результат. При детальном расспросе сообщила, что за 2–3 нед до дебюта заболевания употребила с мужем «постоявший суп», после чего у обоих был краткий эпизод тошноты и диареи, купировавшийся самостоятельно (ранее диспептические явления отрицала).

В связи с обнаруженной нейтропенией было принято решение об отмене сульфасалазина и назначении ГКС, комбинации антибактериальных средств с целью угнетения патогенной флоры желудочно-кишечного тракта и кожи, также проводилась заместительная терапия препаратами железа. На фоне лечения достигнут стойкий регресс клинко-лабораторной симптоматики, больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Таким образом, на основании анамнеза (предшествующей дебюту заболевания желудочно-кишечной инфекции), приведенной выше клинической картины (резистентный к симптоматической терапии моноартрит с синовитом), данных обследования (выявление в крови антител к шигеллам, смена на фоне коррекции терапии воспалительных изменений лейкопенией за счет нейтрофилов) был поставлен основной диагноз: постэнтероколитический РеА правого коленного сустава высокой степени активности, лекарственно-индуцированная цитопения. Отсутствие характерных кли-

нических признаков, костной деструкции, по данным лучевой диагностики, и лабораторных маркеров других системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, антинейтрофильные цитоплазматические, структурам ядра, антинуклеарный фактор) позволило уверенно исключить их в ходе обследования. Ведение больной по протоколу лекарственно-индуцированной цитопении привело к стойкому регрессу всех патологических явлений, что также свидетельствует в пользу правильности установленного нами диагноза.

Заключение

Приведенное наблюдение представляет интерес как в плане трудностей диагностики и лечения больных с РеА, так и необходимости быть готовыми к развитию даже считающихся редкими побочными эффектами терапии для своевременной их диагностики и купирования. Следует отметить, что нежелательные явления могут изредка возникать и при строгом следовании протоколам ведения (как в описанном случае) и необязательно свидетельствуют об ошибочности того или иного назначения. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения лекарственно-индуцированной нейтропении. Необходимо повышать информированность специалистов здравоохранения о методах диагностики, профилактики и особенностях ведения пациентов с данными состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declares that there is not conflict of interests.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература / References

1. Inman RD. Reactive arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS et al, editots. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2015; p. 928–40.
2. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдеc III.Ф. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 577–80. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-577-580 [Balabanova R.M., Belov B.S., Erdes Sh.F. *Vysokaya rasprostranennost' reaktivnogo artrita v Rossii: giperdiagnostika ili real'nost'*? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (6): 577–80. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-577-580 (in Russian).]
3. Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдеc III.Ф. Реактивные артриты. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (4): 414–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-414-420 [Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F. *Reaktivnye artrity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (4): 414–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-414-420 (in Russian).]
4. Белов Б.С., Балабанова Р.М. Реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (7–8): 63–70. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-63-70 [Belov B.S., Balabanova R.M. *Reaktivnye artrity: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020; 65 (7–8): 63–70. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-63-70. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-63-70 (in Russian).]
5. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (3): 109–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122 [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E., Kravchenko E.V. *Lekarstvenno-indutsirovannyye neitropeniya i agranulotsitoz. Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020; 8 (3): 109–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122 (in Russian).]
6. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. Twenty sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
7. Jameson JL, Fauci A, Kasper D et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2018.
8. Бадюкин В.В. Эффективность и переносимость сульфасалазина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 43 (4): 47–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-617 [Badokin V.V. *Effektivnost' i perenosimost' sul'fasalazina pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005; 43 (4): 47–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-617 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мазра Марианна Рамазиевна – студентка 4-го курса лечебного фак-та, каф. факультетской терапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mazra.marianna@yandex.ru

Marianna R. Mazra – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mazra.marianna@yandex.ru

Юняев Ахмед Рустамович – студент 4-го курса лечебного фак-та, каф. факультетской терапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akhmed.yunyaev@yandex.ru

Akhmed R. Yunyaev – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akhmed.yunyaev@yandex.ru

Соколова Татьяна Александровна – врач-терапевт, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: sokolova1993@me.com

Tatyana A. Sokolova – Therapist, Bauman City Clinical Hospital №29. E-mail: sokolova1993@me.com

Баходурова Хушнуда Азизовна – студентка 6-го курса лечебного фак-та, каф. факультетской терапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: xbaxodurova@mail.ru

Khushnuda A. Bakhodurova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: xbaxodurova@mail.ru

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Червякова Юлия Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chervyakova_j@mail.ru

Julia B. Chervyakova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chervyakova_j@mail.ru

Копелев Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akopelev@mail.ru

Alexander A. Kopelev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akopelev@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.02.2022