

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911253-58>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЕМЕ МЕТОТРЕКСАТА

В.И. Мазуров, М.С. Шостак, Е.Ю. Калинина, В.В. Рипачев, Р.А. Башкинов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Мазуров В.И., Шостак М.С., Калинина Е.Ю., и др. Клинический случай развития острой токсико-аллергической реакции при приеме метотрексата // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 53–58. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911253-58>

Поступила: 18.02.2019

Одобрена: 21.03.2019

Принята: 10.06.2019

♦ Описан случай развития острой токсико-аллергической реакции у пациентки с псориатическим артритом после однократного приема метотрексата. Подробно рассмотрены динамика лабораторных показателей и оказанная медицинская помощь, а также представлены результаты аутопсии. Течение заболевания и его исход проанализированы в свете современных клинических рекомендаций по ревматологии.

♦ **Ключевые слова:** псориаз; псориатический артрит; метотрексат; лекарственная аллергия.

CLINICAL CASE OF AN ACUTE ALLERGIC REACTION DUE TO SINGLE INTAKE OF METHOTREXATE

V.I. Mazurov, M.S. Shostak, E.Yu. Kalinina, V.V. Ripachev, R.A. Bashkinov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mazurov VI, Shostak MS, Kalinina EYu, et al. Clinical case of an acute allergic reaction due to single intake of methotrexate. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):53-58. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911253-58>

Received: February 18, 2019

Revised: March 21, 2019

Accepted: June 10, 2019

♦ This is the case report of an acute allergic reaction in a patient with psoriatic arthritis due to a single intake of low-dose methotrexate. The dynamics of laboratory parameters and the medical care provided are discussed in detail, and the results of the autopsy are presented. The course of the disease and its outcome were analyzed according to current treatment recommendations for psoriatic arthritis.

♦ **Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; methotrexate; drug hypersensitivity.

Введение

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой важную медицинскую и социальную проблему для ревматологии и дерматологии, поскольку встречается у 1,4 % лиц в общей популяции и быстро приводит к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1, 2]. Помимо кожных проявлений различной степени тяжести ПсА характеризуется прогрессирующим поражением опорно-двигательного

аппарата, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, а также повышением сердечно-сосудистого риска.

Современная комплексная терапия ПсА включает широкий спектр базисных противовоспалительных препаратов (сульфасалазин, гидроксихлорохин, метотрексат). Что касается нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС),

то, несмотря на уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни в период их применения, они принципиально не влияют на прогрессирование деструктивного процесса в суставах и сроки наступления инвалидности [3]. Напротив, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в адекватных дозах, при удовлетворительной переносимости пациентом, позволяют свести к минимуму дозы НПВП и ГКС, которые вызывают ряд значимых нежелательных явлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, а также могут снижать минеральную плотность костной ткани и вызывать остеопоротические переломы костей различной локализации даже при их применении короткими курсами [4]. Более того, системное применение ГКС имеет ограничение в связи с возможным утяжелением течения псориатического процесса [1, 5, 6].

Общепринятым фактом является то, что среди БПВП наилучшим профилем безопасности и наилучшей эффективностью обладает метотрексат (МТ), благодаря чему он внесен в перечень препаратов первой линии терапии активного ПсА [1, 7]. Помимо влияния на суставной синдром, МТ оказывает положительное действие на кожный псориаз [6]. Согласно клиническим рекомендациям EULAR при лечении МТ требуется динамическое наблюдение за пациентом с ПсА для оценки эффективности и безопасности терапии. Подтверждает необходимость соблюдения данных положений описываемый ниже клинический случай [8, 9].

Течение заболевания

Пациентка М., 66 лет, с ноября 2013 г. наблюдалась в нефрологическом центре ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова с диагнозом: «Сахарный диабет 2-го типа, протекающий с инсулиновой недостаточностью и значимыми осложнениями в виде поражения периферической нервной системы (полинейропатия), глаз (ретинопатия) и почек (диабетическая нефропатия с формированием хронической болезни почек (ХБП))». Наряду с сахарным диабетом, пациентка длительное время страдала кожным псориазом и ПсА (более 5 лет). С дебюта заболевания находилась в спонтанной ремиссии на фоне симптоматического лечения НПВП. Базисную терапию, в том числе метотрексат, не получала, у ревматолога не наблюдалась. Отмечалось постепенное прогрессирование ХБП до терминальной стадии, что послужило

поводом к переводу пациентки на хронический гемодиализ, который постоянно получала с 2014 г. в отделении диализа № 2 ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

В июле 2018 г. у пациентки стали нарастать явления кожного псориаза и ПсА (постепенное усиление боли и припухлости в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, коленных суставов с двух сторон). В сентябре 2018 г. обратилась к ревматологу по месту жительства, согласно критериям CASPAR 2006 г. был подтвержден диагноз: «Псориатический артрит, полиартрит, активность 2-й степени (DAPSA-17 баллов), ФК 2, осложненный синдромом карпального канала справа». Ввиду высокой клинико-лабораторной активности заболевания пациентке был рекомендован метотрексат в начальной дозе 10 мг в неделю *per os* и фолиевая кислота 5 мг в неделю (в день, свободный от приема метотрексата, и не менее чем через 24 ч после его приема). Были даны подробные рекомендации по схеме приема препарата и динамическому клинико-лабораторному контролю ревматологом по месту жительства 1 раз в месяц первые 3 месяца, далее 1 раз в 3 месяца.

15.09.2018 согласно рекомендации пациентка приняла одну таблетку метотрексата 2,5 мг после сеанса гемодиализа, общее самочувствие оставалось удовлетворительным. Во время планового сеанса гемодиализа 18.09.2018 пациентка не сообщила лечащему нефрологу о начале приема метотрексата в рамках терапии ПсА. О том, что пациентка начала прием метотрексата, нефрологу стало известно непосредственно перед очередным сеансом гемодиализа, запланированным на 20.09.2018. Лечащий нефролог рекомендовал прекратить прием препарата. Пациентке экстренно выполнен клинический анализ крови, по результатам которого отмечено снижение уровня гемоглобина (117 г/л) и незначительная абсолютная лимфоцитопения ($0,8 \cdot 10^9/\text{л}$), остальные показатели гемограммы были в пределах нормальных значений (табл. 1). Так как жалобы со стороны пациентки отсутствовали и показатели гемограммы отклонялись от нормы незначительно, экстренные лечебные меры не требовались, и пациентке было рекомендовано явиться в стационар для клинико-лабораторного контроля и планового гемодиализа через два дня. 22.09.2018 во время визита в стационар пациентка предъявила жалобы на появление и постепенное нарастание слабости, мелкоочечные высыпания по всей поверхности кожи геморрагического характера, не сливающиеся между собой и возвыша-

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей клинического анализа крови пациентки
The dynamics of the CBC parameters

Дата	Лейкоциты	Тромбоциты	Эритроциты	Гемоглобин
20.09.2018	$7,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$)	$291 \cdot 10^9/\text{л}$	$3,69 \cdot 10^{12}/\text{л}$	117 г/л
22.09.2018	$1 \cdot 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$)	$144 \cdot 10^9/\text{л}$	$3,52 \cdot 10^{12}/\text{л}$	113 г/л
25.09.2018	$0,3 \cdot 10^9/\text{л}$	$16 \cdot 10^9/\text{л}$	$3,15 \cdot 10^{12}/\text{л}$	97 г/л
26.09.2018	$0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — $0 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты — 1 %)	$5 \cdot 10^9/\text{л}$ (по Фонио — 8 промилле)	$2,44 \cdot 10^{12}/\text{л}$	78 г/л
27.09.2018	$0,0077 \cdot 10^9/\text{л}$	$2 \cdot 10^9/\text{л}$	$2,23 \cdot 10^{12}/\text{л}$	71 г/л

Таблица 2 / Table 2

Динамика биохимических показателей сыворотки крови за время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии
The dynamics of the blood serum test over the course of intensive care unit stay

Показатели	25.09.2018	26.09.2018	27.09.2018
Калий сыворотки	6,51 ммоль/л	5,57 ммоль/л	4,07 ммоль/л
Глюкоза венозной крови	12,9 ммоль/л	14,5 ммоль/л	11,8 ммоль/л
АЛТ	40 Ед/л	–	59 Ед/л
АСТ	47 Ед/л	–	84 Ед/л
Креатинин	624 мкмоль/л	–	–
Мочевина	23,1 ммоль/л	–	–
Билирубин общий	48 мкмоль/л	–	78 мкмоль/л
Креатинфосфокиназа	197 Ед/л	–	266 Ед/л
Креатинфосфокиназа миоглобиновая	45 Ед/л	–	32 Ед/л
Амилаза	167 Ед/л	–	125 Ед/л
Альбумин	29 г/л	–	34 г/л
Прокальцитонин	9,28 нг/л		
С-реактивный белок	–	365,83 мг/л	–
СОЭ	–	75 мм/ч	–

ющиеся над поверхностью кожи, обострение кожных проявлений псориаза, а также впервые возникшие проявления буллезной токсикодермии (повышенная чувствительность и покраснение слизистой ротовой полости, кровавистые выделения из носа и прямой кишки). В клиническом анализе крови был выявлен агранулоцитоз (см. табл. 1), что послужило поводом к экстренной госпитализации в отделение реанимации СПбГБУЗ «Александровская больница» для проведения интенсивной терапии стимуляторами гемопоэза, компонентами крови, антибактериальными препаратами. Несмотря на проводимую в отделении терапию в период с 22.09.2018 по 25.09.2018, наблюдалась отрицательная динамика в виде ухудшения

самочувствия, прогрессирования лейкопении ($0,85 \cdot 10^9/\text{л}$ — $0,56 \cdot 10^9/\text{л}$ — $0,24 \cdot 10^9/\text{л}$ — $0,21 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении ($135 \cdot 10^9/\text{л}$ — $82 \cdot 10^9/\text{л}$ — $40 \cdot 10^9/\text{л}$ — $30 \cdot 10^9/\text{л}$).

25.09.2018 переведена из СПбГБУЗ «Александровская больница» в отделение реанимации и интенсивной терапии 18-2 ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» для проведения гемодиализа и продолжения лечения, где была осмотрена нефрологом, терапевтом, дерматологом, верифицировавшим буллезную токсикодермию, скорее всего связанную с приемом метотрексата. На фоне терапии преднизолоном, лейкоцитом, антибактериальными препаратами и симптоматического лечения, в том числе и регулярных инфузий свежемороженой

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей коагулограммы за время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии
The dynamics of the coagulation parameters over the course of intensive care unit stay

Дата	АЧТВ	Фибриноген по Клауссу	МНО
25.09.2018	35,7 с	9,62 г/л	3,17
26.09.2018	55,5 с	8,85 г/л	2,64
27.09.2018	34,4 с	7,51 г/л	–

плазмы, состояние пациентки ухудшалось, показатели клинического анализа крови прогрессивно снижались (см. табл. 1). Несмотря на комплекс осуществляемых лечебных мероприятий, 28.09.2018 пациентка скончалась.

Динамика основных показателей клинического анализа крови, биохимических показателей и коагулограммы представлены в табл. 1–3.

По данным аутопсии в отделении патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» смерть наступила от прогрессирующей хронической почечной недостаточности, утяжеленной обширным некротическим поражением кожи (буллезная токсидермия) и геморрагическим синдромом. Осложнения были обусловлены апластической анемией, подтвержденной постмортальным гистологическим исследованием костного мозга, преимущественно представленного жировой тканью с резким обеднением всех ростков кроветворения.

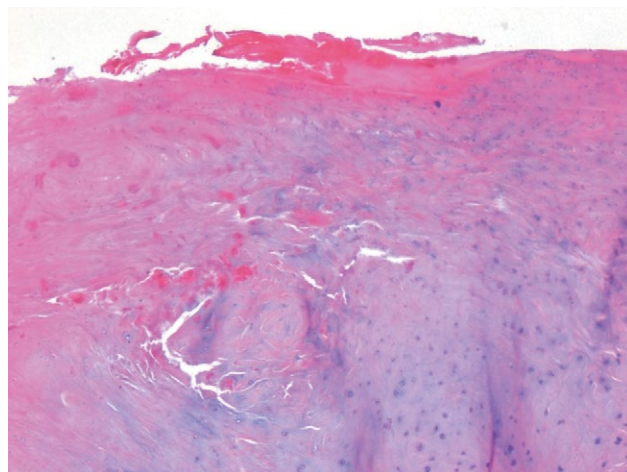


Рис. 1. Кожа. ×200, окраска гематоксилином и эозином. Акантоз, гиперкератоз, резкое утолщение рогового слоя. Зернистый слой отсутствует, акантотические отростки широкие, ветвятся и соединяются между собой

Fig. 1. Skin. ×200, stained with hematoxilin and eosin. Acanthosis, hyperkeratosis, and a substantial thickening of the stratum corneum. The figure demonstrates the absence of the granular layer. The acanthotic processes are wide, branching and connected to each other

Данные гистологического исследования органов

Кожа: акантоз, гиперкератоз, резкое утолщение рогового слоя, зернистый слой отсутствует, акантотические отростки широкие, ветвятся и соединяются между собой. Выраженная нейтрофильная инфильтрация с выраженными некротическими изменениями эпидермиса с формированием пузырей и отслойкой (рис. 1).

Костный мозг: преимущественно представлен жировой тканью с резким обеднением всех ростков кроветворения (рис. 2, 3).

Почки: резкое нарушение архитектоники почки за счет замещения структуры стромы и клубочков фиброзной тканью с формированием рубцовых клубочков и крупных участков диффузного и очагового нефросклероза с гиалинозом и склерозом стенки артериол, с резко выраженным сужением их просвета. В единичных сохранившихся клубочках отмечается спадение петель, отложение белковых депо-

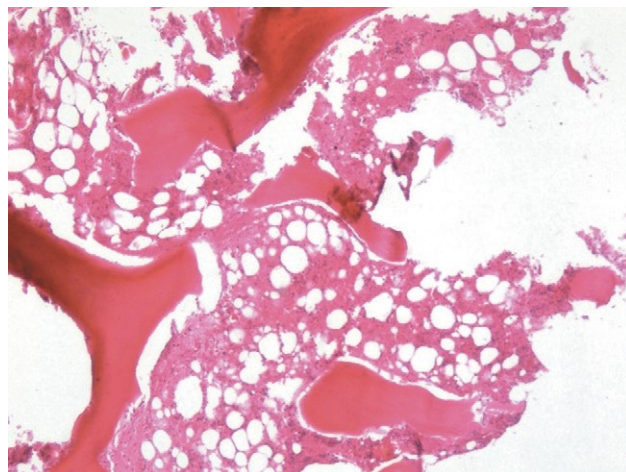


Рис. 2. Костные балки, костный мозг. ×40, окраска гематоксилином и эозином. Костные балки утолщены, костный мозг преимущественно представлен жировой тканью с резким обеднением всех ростков кроветворения

Fig. 2. Bone rods, bone marrow. ×40, stained with hematoxilin and eosin. Bone rods are thickened. The bone marrow is mostly represented by adipose tissue with a substantial depletion of all the sprouts of hematopoiesis

зитов, формирование синехий и выраженное расширение мочевого пространства. Эпителий канальцев уплощен, местами некротизирован, просвет расширен, в просвете (особенно мозгового слоя) обилие крупных гиалиновых цилиндров. Артерии крупного калибра с явлениями гиперэластоза и эластофиброза, с очаговым кальцинозом (рис. 4).

Патологоанатомический диагноз: «Основное заболевание: сахарный диабет II типа с инсулиновой недостаточностью (инсулинотерапия): атрофия, склероз, липоматоз тела и хвоста поджелудочной железы, диабетический нефросклероз, гемодиализ с 2014 г., вторичная артериальная гипертензия: гипертрофия миокарда левого желудочка. Псориаз, псориатический артрит. Осложнения: ХПН — фибринозный плеврит, фибринозно-эрозивный энтероколит, фибринозный альвеолит. Апластическая анемия, обусловленная однократным приемом метотрексата. ДВС-синдром: геморрагический синдром — множественные петехиальные кровоизлияния кожи, слизистых и серозных оболочек. Буллезная токсидермия: множественные сливающиеся некротические поражения кожи. Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты и ее ветвей с преимущественным поражением коронарных и церебральных артерий, диффузный мелкоочаговый атеросклеротический кардиосклероз, мелкие кисты в области подкорковых узлов полушарий головного мозга. Аномалия развития сердца: дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, первичная легочная гипертензия».

Заключение

Известно, что метотрексат относится к золотому стандарту в лечении ПСА, однако в редких случаях может вызывать выраженную депрессию костномозгового кроветворения, ведущую в конечном счете к агранулоцитозу. При назначении метотрексата требуется контроль за биохимическими и гематологическими показателями ежемесячно в первые 3 месяца его применения, в дальнейшем, при хорошей переносимости, один раз в 3 месяца. При этом, по данным современной литературы, доза метотрексата 10 мг не может являться причиной развития панцитопении. Исходя из вышесказанного, летальный исход в описанном нами клиническом случае, вероятно, связан с развитием острой токсико-аллергической реакции на однократный прием малой дозы препарата, которая сопровождалась угнетением

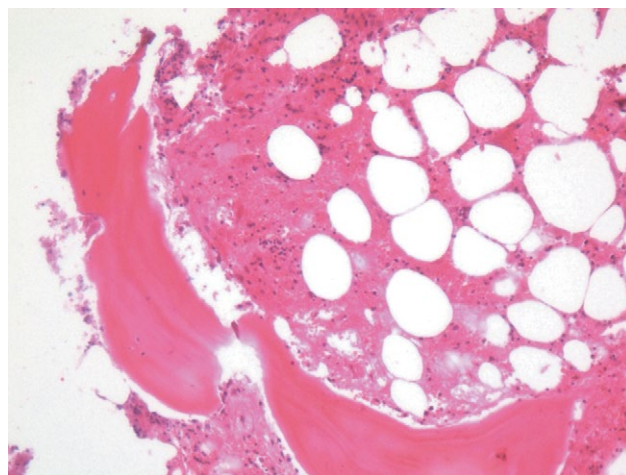


Рис. 3. Костные балки, костный мозг. $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином. Костные балки утолщены, костный мозг преимущественно представлен жировой тканью с резким обеднением всех ростков кроветворения

Fig. 3. Bone rods, bone marrow. $\times 100$, stained with hematoxylin and eosin. Bone rods are thickened. The bone marrow is mostly represented by adipose tissue with a substantial depletion of all the sprouts of hematopoiesis

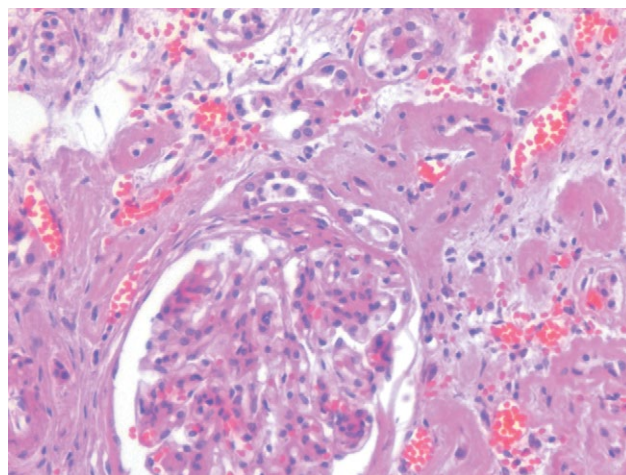


Рис. 4. Почка. $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином. В единичных сохранившихся клубочках отмечается спадение петель, отложение белковых депозитов, формирование синехий. Эпителий канальцев уплощен, местами некротизирован, просвет расширен. Артерии крупного калибра с явлениями гиперэластоза и эластофиброза, с очаговым кальцинозом

Fig. 4. A kidney. $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin. In a few remaining glomeruli loops are collapsed. Also protein deposits, and formation of synechia are observed. The epithelium of the tubules is flattened, with sites of necrosis, the diameter is increased. Large caliber arteries have signs of hyperelastosis and elastofibrosis, with focal calcification

костномозгового кроветворения, усугублением течения терминальной стадии ХБП, кожными проявлениями (буллезная токсикодермия), отеком и кровоточивостью слизистых оболочек. Предсказать развитие подобной реакции достаточно сложно, особенно на фоне неотягощенно-го аллергического анамнеза.

Следует отметить, что при депрессии костномозгового кроветворения уже в первые часы необходимо применение ростовых факторов, стимулирующих гемопоэз, проведение заместительной терапии гемокомпонентами, а также использование антибактериальных препаратов ввиду выраженной иммуносупрессии. Широкий диапазон примененных методов лечения в данном случае оказался неэффективным.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.А. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya. Ed. by E.L. Nasonova. Moscow: GEHOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
2. Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 19–22. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-19-22>.
3. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.А., Логинова Е.Ю., и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YuA, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>.
4. Lanasa A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):675-681. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204155>.
5. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Выявляемость псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 4. – С. 47–50. [Chamurliева MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-47-50>.
6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Доступно по: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaz.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2019 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh psoriazom. Available at: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaz.pdf>. 03.02.2019. (In Russ.)]
7. Coates LC, Helliwell PhS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-361. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150614>.
8. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of Methotrexate in psoriasis: A meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>.
9. The PLoS One Staff. Correction: Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158928>.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Виктор Владимирович Рипачев / Viktor Ripachev

Тел. / Tel.: +7(921)9865024

E-mail: ripachev-v-2010@yandex.ru