

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ НЕКОТОРЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Профессор Э.Н. СОЛОШЕНКО

*Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков*

**Показаны трудности и приведены основные критерии дифференциальной диагностики лекарственной болезни с псевдоаллергическими и токсическими реакциями, с ложной поливалентностью и фармакофобиями. Отмечены недостатки провокационных кожных проб, а также важность для дифференциальной диагностики специфической иммунологической и биофизической диагностики.**

Побочное действие лекарственных средств (ПДЛС) продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем клинической медицины и, в частности, дерматологии. Ежегодно фармацевтической промышленностью в лечебную практику внедряется много новых лекарственных препаратов (в Украине используется свыше 8000 зарегистрированных лекарственных средств), и, несмотря на то, что синтезируемые вещества оказывают точно известное фармакологическое действие, непредсказуемой остается возможность развития побочных эффектов.

ПДЛС — любое непредусмотренное (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического) действие лекарства, наблюдаемое при использовании его в рекомендуемых дозах. Неуклонному росту побочных эффектов фармакотерапии способствует аллергизация населения вследствие загрязнения окружающей среды, постоянного контакта в быту и на производстве с разнообразными химическими веществами, полипрагмазии, политерапии и самолечения на фоне стрессов. Немалый вклад в процесс аллергизации населения вносят пестициды в овощах, консерванты и различные пищевые добавки, антибиотики и гормональные средства в мясе и молоке, в которые они попадают при лечении животных или при использовании в качестве стимуляторов роста. Подъем заболеваемости аллергозами зависит и от возрастания численности людей, профессия которых связана с вредными условиями труда (химики, строители, медики, парикмахеры, работники пищевой промышленности и т. д.), от употребления продуктов быстрого питания, высокоаллергенной пищи, а также от содержания в домашних условиях животных, птиц, аквариумных рыбок.

Согласно данным Института иммунологии МЗ РФ, в общей структуре аллергических заболеваний от 20 до 70% составляют аллергодерматозы [1]. Однако эти цифры являются лишь вершиной айсберга истинной распространенности данной патологии. В Украине, как и в других странах, до сих пор отсутствует официальная регистрация всех аллергических заболеваний кожи. Что же касается распространенности ПДЛС, то, по данным ВОЗ, в экономически развитых странах в месяц регистрируется приблизительно 8–10 случаев на 1 млн жителей, при этом у лиц, находящихся на амбулаторном лечении, число осложнений составляет 2–3%, а у стационарных больных — 6–12%. В Украине уже приняты нормативные документы (приказы МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г.;

№ 51 от 28.02.2001 г.; № 292 от 16.07.2001 г.), которые обязывают медицинских работников информировать Центр медицинской статистики о выявленных случаях ПДЛС. За период 1996–2001 гг. отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины получено 822 спонтанных сообщения, среди которых 52% — о случаях ПДЛС отечественного и 48% — зарубежного производства. При анализе этих статистических данных выяснилось, что ПДЛС чаще всего отмечается при применении сердечно-сосудистых (26%) и антимикробных (21%) препаратов [2].

В настоящее время нет общепризнанной классификации ПДЛС. Этиологический и клинко-описательный подходы к ее разработке оказались неприемлемыми из-за многообразия природы и механизмов осложнений фармакотерапии. Поэтому в основе ныне действующих различных классификаций чаще всего используется патогенетический принцип, согласно которому выделяют несколько причин, вызывающих развитие побочных эффектов [3]: фармакологическое побочное действие; токсическое побочное действие; побочное действие, обусловленное нарушением иммунной системы; псевдоаллергические реакции; канцерогенное действие; мутагенное действие; тератогенное действие; побочное действие, обусловленное массивным бактериолизом или изменением экологии микробов; лекарственная зависимость.

В клинической практике, особенно дерматологической, из всех видов ПДЛС наибольшее распространение получили реакции, обусловленные нарушением иммунной системы организма, так называемые истинные аллергические реакции. В последние годы участились псевдоаллергические и токсико-аллергические реакции, вопрос о терминологии которых, как и аллергических реакций, до сих пор остается дискуссионным. Так, в российских стандартах диагностики и лечения в понятие «острой токсико-аллергической реакции на медикаменты» включаются крапивница (L 50), многоформная экссудативная эритема (L 51) и анафилактический шок (T 88.6) [4]. В стандартах дерматовенерологической практики семейного врача токсидермиями называют дерматиты, вызванные лекарственными средствами, принятыми внутрь, адекватно назначенными и правильно примененными (L 27) [5].

Между тем в МСКБ-10 в отдельную рубрику (D59) выделена болезнь, вызываемая лекарственными средствами [6]. Многолетние клинические на-

блюдения и экспериментальные исследования Института дерматологии и венерологии АМН Украины также дают основания рассматривать истинные аллергические реакции на лекарственные средства не как симптом или синдром, а как лекарственную (вторую) болезнь, развивающуюся на фоне любого патологического процесса при повторном приеме среднетерапевтических доз медикаментозных препаратов и обусловленную не столько фармакологическими характеристиками самого лекарственного препарата, сколько особенностями иммунной системы больного и его конституционально-генетической предрасположенностью. Подтверждением сказанного является вовлечение в патологический процесс при лекарственной болезни всех систем организма, несмотря на то, что клинически заболевание может протекать с преимущественным поражением одной из них, причем чаще всего кожи [7].

Основу аллергических реакций на лекарства составляют иммунологические механизмы, которые могут развиваться по четырем типам (реагиновый, цитотоксический, иммунокомплексный, гиперчувствительность замедленного типа), каждый из которых протекает в три стадии (иммунологическая, патохимическая и патофизиологическая).

Согласно концепции Института дерматологии и венерологии, у лиц с конституционально-генетической предрасположенностью в ответ на кратковременный или длительный прием медикаментозных средств развивается острый или хронический стресс, который на фоне гипокинезии, постоянных эмоциональных нагрузок, психических травм, различной соматической или инфекционной патологии приводит к нарушению функциональной деятельности диэнцефально-стволовой области головного мозга, в частности гипоталамуса. Вследствие сдвигов нейроэндокринной регуляции у больных развиваются изменения микроциркулярного, кислотно-щелочного, водно-электролитного гомеостаза, содержания некоторых микроэлементов, активности ферментов. Нарушается нормальное течение процессов перекисного окисления липидов со снижением активности антиоксидантной системы, понижаются неспецифические средства защиты, формируется склонность к аутоагрессии и иммунодепрессии. Утверждение о том, что при вторичном иммунодефиците развивается недостаточность функционирования иммунной системы, а при аутоиммунной патологии — ее гиперфункция, как показали исследования последних лет, оказалось неверным. Согласно современной точке зрения, при вторичном иммунодефиците, как и при аутоиммунном состоянии, происходит чрезмерная активация иммунокомпетентных клеток, заканчивающаяся их гибелью (апоптоз), в то время как аутоагрессия сопровождается накоплением аутореактивных клонов (отсутствие апоптоза). Поэтому весьма актуальным является изучение апоптотического механизма иммуносупрессии в патогенезе лекарственной болезни, как и генетических особенностей ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных препаратов наряду со структурой генов, контролирующими механизмы фармакологических реакций, а также фенотипа лиц, у которых име-

ется склонность к развитию аллергических реакций на лекарственные средства.

Среди факторов риска развития лекарственной болезни выделяют три группы ее основных причин.

Первая группа причин связана с природой лекарственного средства и его применением: это аллергенность препарата; повышение способности индуцировать иммунный ответ по мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы; доза; путь введения; длительность и частота курсов терапии — наименее опасно введение препарата через рот, при внутримышечном введении частота аллергических реакций составляет 1–2%, при аппликации — 5–12%, при ингаляциях — 15%.

Вторая группа причин касается организма больного: это полипрагмазия и самолечение; психотравмы, эмоциональные стрессы; нервные и психические заболевания; аллергические заболевания; осложнения после введения вакцин и сывороток; длительный контакт по роду своей профессии с медикаментозными и химическими средствами, пестицидами; плохая переносимость запахов цветов, духов, красок, пылицы деревьев, трав; эндокринная патология; хронические соматические заболевания, особенно патология желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, почек; инфекционные заболевания, в том числе микозы и онхомикозы кистей и стоп, а также наличие очагов хронической инфекции; отягощенная наследственность.

Третья группа причин связана с сопутствующей медикаментозной терапией, поскольку известно, что некоторые препараты обладают адьювантными свойствами и повышают риск развития сенсibilизации.

В последние годы возросла частота лекарственной болезни у больных распространенными дерматозами (у 25%), что делает эту проблему чрезвычайно актуальной для дерматологов.

Реагиновый (I) тип аллергических реакций является у 37%; поражение иммунными комплексами (III тип) — у 3%, гиперчувствительность замедленного типа (IV) — у 60%, в то время как проявления по цитотоксическому (II) типу регистрируются довольно редко.

Многообразие иммунологических типов реакций обуславливает полиморфизм их клинических проявлений. В клинической классификации аллергических реакций на лекарственные средства выделяют [1, 3]:

генерализованные (мультисистемные) поражения (анафилактический шок; сывороточная болезнь; лимфаденопатия; лекарственная лихорадка);

поражения преимущественно кроветворных органов (тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз);

поражения преимущественно кожи, среди которых: а) часто встречающиеся (по типу крапивницы и отека Квинке; розового лишая Жибера, экземы, различных экзантем); б) менее часто встречающиеся (по типу многоформной экссудативной эритемы; пузырьных высыпаний, напоминающих дерматит Дюринга; васкулита; дерматомиозита); в) редко встречающиеся (синдром Лайелла; синдром Стивенса—Джонсона); г) поражение преимущественно отдельных

органов (легких, сердца, печени, почек, желудочно-кишечного тракта); д) поражение преимущественно нервной системы (энцефаломиелит, периферический неврит).

Основой диагностики лекарственной болезни общепринято считать клинические критерии, из которых наиболее важными являются [3]:

связь клинических проявлений с приемом лекарственного препарата;

эффект элиминации аллергена;

повторение симптомов заболевания при повторном употреблении того же лекарственного препарата, причем выраженность аллергической реакции увеличивается, а снижение дозы не предотвращает реакцию;

хорошая переносимость лекарственного средства в прошлом (наличие латентного периода сенсибилизации);

отягощенный индивидуальный и семейный аллергологический анамнез;

полиморфизм клинических проявлений;

положительные результаты специфических иммунологических тестов;

терапевтический эффект гипосенсибилизирующих средств.

Диагностика лекарственной болезни при характерном аллергологическом анамнезе и типичных ее клинических проявлениях не вызывает затруднений, а подтверждением диагноза служит циклическое течение процесса и довольно быстрая его ремиссия после отмены плохо переносимого лекарственного средства. Однако имеются трудности дифференциальной диагностики лекарственной болезни с основным заболеванием, за осложнение которого она часто и принимается, поскольку кожные проявления лекарственной болезни имеют большое сходство с клиникой многих истинных дерматозов.

Не меньшие трудности в постановке диагноза по клиническим критериям возникают из-за сходства лекарственной болезни с клиническими проявлениями некоторых инфекционных процессов (корь, краснуха, скарлатина, рецидивный сифилис), с токсическими, псевдоаллергическими реакциями на лекарственные средства, а также с фармакофобиями (психофобиями). Эти трудности диктуют необходимость поэтапной диагностики лекарственной болезни с обязательной постановкой этиологического диагноза:

анализ аллергологического анамнеза;

общее клинико-лабораторное обследование;

общее иммунологическое обследование;

специфическое иммунологическое обследование с целью выявления этиологического фактора аллергического процесса;

дифференциальная диагностика истинно- и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты;

дифференциальная диагностика лекарственной болезни с токсическими реакциями;

дифференциальная диагностика лекарственной болезни с некоторыми инфекционными заболеваниями (корь, скарлатина, краснуха, ветряная оспа, вторичный ранний свежий и рецидивный сифилис);

дифференциальная диагностика лекарственной болезни с истинными дерматозами;

дифференциальная диагностика лекарственной болезни с фармакофобиями (психогенными реакциями, психофобиями).

Дифференцировать кожные проявления лекарственной болезни и истинные дерматозы помогают данные аллергологического анамнеза, особенно когда имеется четкая взаимосвязь между приемом лекарственного препарата и появлением обильных кожных высыпаний. В постановке этиологического диагноза помогают данные специфических иммунологических или биофизических тестов, с помощью которых удается выявить причинный фактор лекарственной болезни.

О токсическом побочном действии лекарств свидетельствуют передозировка лекарств, их кумуляция в связи с нарушением элиминации, обусловленной недостаточностью печени и почек, а также констатация ферментопатий, при которых отмечается замедление метаболизма терапевтических доз лекарств. Поскольку иммунологический конфликт не лежит в основе токсидермий, их диагностика строится на основании данных аллергологического анамнеза и клиники, для которой, наряду с кожной сыпью, характерны симптомы гастроэнтеропатии (боли в животе, диарея, метеоризм). При этом специфические иммунологические тесты, которые, судя по анамнезу, могли стать причиной токсидермии, должны быть отрицательными, содержание общего и специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови должно быть в пределах нормы.

Фармакофобия заключается в навязчивых переживаниях страха с четкой фабулой развития аллергического состояния на прием любого лекарственного средства. На нее указывает положительная внутрикожная проба с физиологическим раствором.

Ложная поливалентность развивается, как правило, у лиц с диэнцефальным синдромом, повышенной нервной возбудимостью. Период сенсибилизации к лекарственным препаратам у них отсутствует, аллергологический анамнез не отягощен, специфические иммунологические тесты с предполагаемыми лекарственными аллергенами отрицательны, хороший эффект оказывает седативная гипносуггестивная терапия.

Трудность дифференцировки лекарственной болезни и псевдоаллергических реакций на лекарственные средства связана с тем, что, хотя в основе патогенеза псевдоаллергических реакций лежит не иммунный конфликт, а совсем другие механизмы (гистаминовый, нарушение активации комплемента, нарушение метаболизма ненасыщенных жирных кислот, в первую очередь арахидоновой), они по своим клиническим проявлениям ничем не отличаются от истинных аллергических реакций на лекарственные средства. Дифференциальная диагностика лекарственной болезни и псевдоаллергических реакций строится преимущественно на субъективных критериях: отсутствие периода сенсибилизации по данным аллергологического анамнеза; кратковременная продолжительность псевдоаллергических реакций; отсутствие

*Дифференциально-диагностические критерии истинных и псевдоаллергических реакций на лекарственные средства*

Признак	Истинная аллергия	Псевдоаллергия
<b>СУБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>		
Отягощенная аллергическая наследственность	Выявляется у многих больных	Выявляется редко
Аллергические заболевания в настоящем и прошлом	Выявляются у многих больных	Выявляются редко
Причина реакций	Взаимодействие антигена с антителом	Либерация медиаторов, активация комплемента
Наличие периода сенсибилизации	Установлено	Не установлено
Доза препарата, вызвавшего реакцию	Не имеет значения	Как правило, значительная
Тип реакции	Любой из четырех типов	Преимущественно первый тип
Возможность повторных реакций	Установлена	Не установлена
Продолжительность реакций	Зависит от типа реакции	Кратковременная
<b>ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>		
Специфические иммунологические или биофизические тесты	Выявляют лекарственный аллерген, вызвавший развитие аллергии	Не выявляют аллергена
Пептиды средних молекул	Высокий уровень подфракций А1 и А3	Низкий уровень фракций С и D1
Соматотип	Астеники	Нормостеники
Тип темперамента	Меланхолики	Холерики

повторных реакций при применении сходных в химическом отношении препаратов. Из объективных критериев можно полагаться только на результаты специфических иммунологических тестов, которые при псевдоаллергических реакциях, как правило, отрицательны [1] (таблица).

Самые большие трудности возникают при постановке этиологического диагноза лекарственной болезни, когда возникает вопрос об идентификации препарата, вызвавшего развитие аллергического состояния, среди множества средств, применявшихся во время комплексной терапии.

Этиологическая диагностика лекарственной болезни с помощью кожных проб вызывает много дискуссий из-за их опасности для жизни больных, многочисленных противопоказаний и ограничений, а также из-за малой информативности в связи с частыми ложноположительными и ложноотрицательными результатами. Между тем кожные пробы продолжают широко использоваться в практическом здравоохранении, получив для этого нормативную базу (приказ МЗ № 127 от 02.04.2002 г. «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань») [8]. И все же ведущая роль в этиологической и дифференциальной диагностике лекарственной болезни отводится ре-

зультатам специфических иммунологических и биофизических тестов.

Протокол полного комплекса методов, обеспечивающего этиологическую диагностику и диагностику всех видов гиперчувствительности, должен включать [9]:

выявление реакций анафилактического, IgE-зависимого типа;

определение IgE-антител, связанных с базофилами;

регистрацию иммунокомплексных реакций; определение реакции цитотоксического типа; диагностику Т-клеточных и замедленных реакций.

Таким образом, существенным дополнением к клиническим критериям дифференциальной диагностики ПДЛС служит комплекс специфических иммунологических или биофизических тестов. Лабораторные методы выявления сенсибилизации к лекарственным средствам по безопасности и возможности их использования в любой период заболевания остаются предпочтительными, в отличие от кожных проб, которые не дают достоверной информации о наличии сенсибилизации, которые нельзя использовать в острой стадии кожного процесса, а главное — при постановке которых есть опасность развития анафилактического шока и летального исхода.

**Литература**

1. Клиническая аллергология: Руков. для практ. врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р. М. Хаитова.— М.: Мед-пресс-информ, 2002.— 624 с.
2. Вікторов О.П. Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми // Зб. наук. праць співробітників

КМАПО ім. П.Л. Шупіка.— К., 2002.— Вип. 11, кн. 2.— С. 484–493.

3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие.— Одесса: Астро-Принт, 1999.— 604 с.

4. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагно-

- стики и лечения / Под ред. Р.М. Хаитова.— М., 2001.— 96 с.
5. *Савчак В.І., Хара О.І.* Стандарти дерматовенерологічної практики родинного лікаря: Метод. рекомендації.— Тернопіль, 2002 — 29 с.
6. МСКХ та споріднених проблем охорони здоров'я X перегляду.— Женева (ВООЗ), 2001.— Т. 3.— С. 579.
7. *Солошенко Э. Н.* Лекарственная болезнь как актуальная социальная и клиническая проблема // Доктор.— 2005, № 1 (27).— С. 36–39.
8. Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.— К.: Київськ. міськ. наук. інформ.-аналіт. центр мед. статистики, 2002.— 120 с.
9. *Чернушенко Е.Ф.* Лекарственная аллергия // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.— К., 2002.— Вип. 11, кн. 2.— С. 525–534..

Поступила 02.11.2005

## URGENT ISSUES OF DIAGNOSIS OF SOME DRUG SIDE-EFFECTS

E.N. Soloshenko

### S u m m a r y

The difficulties of differential diagnosis of drug diseases with pseudoallergic and toxic reactions, false polyvalence and pharmacophobias are shown. Main diagnostic criteria are reported. The disadvantages of skin tests are described. Their significance for differential diagnosis of specific immunological and biophysical diagnosis is emphasized.