

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ В ПРОБЛЕМЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ. ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Проф. Э. Н. СОЛОШЕНКО

*ГП «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков*

**Представлено современное состояние проблемы лекарственной болезни и побочного действия лекарственных средств, нерешенные и спорные вопросы диагностики и лечения.**

*Ключевые слова: побочное действие лекарственных средств, лекарственная болезнь, диагностика, лечение.*

В XX в. побочное действие лекарственных средств (ПДЛС) и лекарственная болезнь (ЛБ) продолжают оставаться самыми актуальными медицинскими и социальными проблемами. По данным ВОЗ, ПДЛС в настоящее время занимает 5-е место в мире после сердечно-сосудистых, онкологических, легочных заболеваний и травм [1]. Причиной ежегодного неуклонного увеличения случаев ПДЛС и ЛБ являются [2, 3]:

нарушение экологии окружающей среды;  
наличие в продуктах питания пестицидов, консервантов, антибиотиков и гормональных средств;

длительность курсового лечения лекарственными средствами (ЛС) при многих заболеваниях; полипрагмазия (на фоне стрессов, урбанизации, химизации промышленности, сельского хозяйства и быта);

самолечение;  
безответственность государственной политики в вопросах продажи ЛС (без рецептов);

фармакологический бум (рост производства брендовых ЛС, генериков, БАДов).

О фармацевтическом буме говорят цифры использования на фармацевтическом рынке Украины более 7 тысяч ЛС в 15 тысячах лекарственных форм, производимых 76 странами мира. Эти данные подтверждаются объемами аптечных продаж ЛС отечественного и зарубежного производства в денежном, натуральном выражении и долларовом эквиваленте.

Из всех проявлений ПДЛС, по данным Украинского центра по изучению ПДЛС, 73% составляют аллергические реакции, 21% — побочные проявления, связанные с фармакологическим действием ЛС, и 6% — другие проявления. В дерматовенерологии среди наиболее часто регистрирующихся проявлений ПДЛС отмечают:

истинные аллергические реакции (лекарственная и сывороточная болезнь) — 1–30%;

токсикоаллергические реакции — 19%;

псевдоаллергические реакции — 50–84%;

фармакофобии — нет данных.

Несмотря на давность существования проблем ПДЛС и ЛБ, в них до сих пор остается много нерешенного и дискуссионного: отсутствие официальной статистики, отсутствие единого взгляда на их терминологию и классификацию, отсутствие ответственности отечественной терминологии истинных аллергических реакций на ЛС терминологии МКБ-10-го пересмотра, вопросы диагностики ПДЛС и ЛБ, и в частности, целесообразности постановки кожных проб с ЛС перед оперативным вмешательством и началом антибиотикотерапии, вопросы терапии ЛБ.

В настоящее время данные официальной статистики являются лишь вершиной айсберга, так как практически она не ведется.

Общепризнанная классификация ПДЛС отсутствует. Основные подходы (этиологический и клиничко-описательный), которые ранее использовались при составлении классификаций, в данном случае оказались не применимы, так как известно, что один и тот же лекарственный препарат может вызывать различную клиническую картину и наоборот. Поэтому в основу ныне действующих классификаций ПДЛС чаще всего ставят патогенетический принцип. Современным представлениям наиболее соответствует классификация, в которой выделяют [4]:

фармакологическое побочное действие;

токсическое побочное действие;

побочное действие, обусловленное нарушением иммунной системы;

псевдоаллергические реакции на лекарства;

канцерогенное действие;

мутагенное действие;

тератогенное действие;

побочное действие, обусловленное массивным бактериолизом или изменением экологии микробов (реакция Яриша — Геркстеймера, кандидомикоз, дисбактериоз);

лекарственная зависимость (наркомания и токсикомания, толерантность, синдром абстиненции, психогенные реакции и психофобии).

В клинической практике из всех видов побочного действия фармакотерапии наибольшее

распространение получили реакции, обусловленные нарушением иммунной системы организма, так называемые истинные аллергические реакции. Однако вопрос об их терминологии до сих пор остается дискуссионным. Если Е. А. Аркин (1901), Е. М. Тареев (1955), Е. Я. Северова (1968), Г. Маждраков, П. Попхристов (1973), Н. М. Грачева (1978) проявления истинных аллергических реакций на медикаменты называли «лекарственной болезнью», расценивая ее в качестве аналога «сывороточной болезни», то другие исследователи — лекарственной аллергией, токсидермией [5, 6]. Между тем, согласно многолетним клиническим наблюдениям и экспериментальным исследованиям, проведенным нашим институтом, есть основания рассматривать истинные аллергические реакции на ЛС не как симптом или синдром, а как самостоятельное мультифакторное заболевание — как вторую болезнь, развивающуюся на фоне любого патологического процесса и повторного приема среднетерапевтических доз медикаментозных препаратов, обусловленную не столько фармакологическими характеристиками ЛС, сколько особенностями иммунной системы больного и его конституционально-генетической предрасположенностью. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при развитии ЛБ в патологический процесс вовлекаются все системы организма, несмотря на то что клинически заболевание может протекать с преимущественным поражением одной из них, причем чаще всего кожи. Именно поэтому ЛБ, наряду с клиницистами всех специальностей, особый интерес представляет прежде всего для дерматологов.

В основе развития ЛБ лежат иммунологические механизмы, которые полностью соответствуют закономерностям любых других аллергических реакций на антиген [7–9]. Поэтому в течении ЛБ, как и в течении любого аллергического процесса, различают три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую (или стадию клинических проявлений). Особенности ЛБ проявляются только в иммунологической стадии и заключаются в том, что в этой стадии лекарственный препарат из гаптена превращается в полноценный антиген, на который  $\beta$ -лимфоциты начинают вырабатывать в большом количестве антитела и sensibilizированные лимфоциты. Чем больше попадает в организм антигена, тем выше становится концентрация антител и sensibilizированных лимфоцитов. В морфологическом и функциональном отношении sensibilizированные клетки не отличаются от нормальных, а sensibilizированный человек является практически здоровым до тех пор, пока в его организм не попадет повторно аллерген и не возникнут реакции антиген-антитело, сопровождающиеся массивным выделением медиаторов и патофизиологическими расстройствами [10].

Развитие аллергического процесса при ЛБ, как правило, протекает по четырем типам аллер-

гических реакций. При этом IgE-зависимая дегрануляция инициируется только специфическими аллергенами, которые уже в организме связываются с молекулами IgE, фиксированными на поверхности базофилов и тучных клеток за счет специального рецептора высокой аффинности к Fc фрагменту IgE. В свою очередь, связывание специфического аллергена с IgE формирует сигнал, передающийся через рецепторы и включающий биохимический механизм активации как мембранных фосфолипидов с продукцией инозитол-трифосфата и диацил-глицерола, так и фосфокиназы с последующим фосфорилированием различных цитоплазматических белков. Эти процессы изменяют соотношение цАМФ и цГМФ и приводят к увеличению содержания цитозольного кальция, что способствует перемещению гранул базофилов к поверхности клеток. Мембраны гранул и мембрана клеток сливаются, а содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство. В процессе дегрануляции базофилов периферической крови и тучных клеток, совпадающем с патохимической стадией аллергической реакции, в большом количестве выделяются медиаторы (гистамин, брадикинин, серотонин), а также различные цитокины. В зависимости от локализации комплексов антиген-антитело (IgE-тучные клетки или базофилы периферической крови) на том или ином шоковом органе возможно развитие разнообразных клинических проявлений ЛБ.

В отличие от ЛБ при псевдоаллергических реакциях отсутствует иммунологическая стадия, а потому патохимическая и патофизиологическая их стадии протекают без участия аллергических IgE-антител с избыточным высвобождением медиаторов, которое происходит неспецифическим путем. В патогенезе этого избыточного неспецифического высвобождения медиаторов при псевдоаллергии принимают участие три группы механизмов: гистаминовый; нарушения активации системы комплемента; нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. При этом в каждом конкретном случае ведущая роль отводится одному из этих механизмов [11]. Несмотря на различия в патогенезе ЛБ и псевдоаллергических реакций, в патохимической стадии как в одном, так и в другом случае происходит высвобождение одних и тех же медиаторов, что обуславливает одинаковые клинические симптомы и чрезвычайно затрудняет их дифференциальную диагностику [12].

При ЛБ, помимо изменений иммунного гомеостаза, нарушаются: нейроэндокринная регуляция, процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В последние годы в патогенезе ЛБ изучалась роль периферического звена эритрона, что позволило выявить усиление неоднородности популяции циркулирующих эритроцитов с преобладанием их макроформ, изменение барьерных функций мембран эритроцитов, перераспределение градиентов калия — натрия между плазмой и эритроцитами, проявляющееся потерей

избыточного калия и усилением входа в клетки ионов натрия и указывающее на нарушение ионотранспортной функции эритроцитов. При этом выявлена зависимость показателей, характеризующих физико-химические свойства эритроцитов, от клинических проявлений ЛБ. Анализ этих исследований свидетельствует, что эритроциты являются чувствительным звеном периферической системы эритрона в механизмах развития ЛБ и потому их морфометрические показатели, а также функциональное состояние их мембран можно включать в алгоритм обследования больных. Эти данные явились основанием для разработки биофизических способов экспресс-диагностики ЛБ, основанных на измерении уровней поглощения ультразвука эритроцитами, а также оценки скорости оседания эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов, которые выгодно отличаются от традиционных иммунологических тестов, так как являются более чувствительными и позволяют проводить диагностику за 20–30 мин [13].

В патогенезе ЛБ установлена роль синдрома эндогенной интоксикации, о чем свидетельствует высокий уровень пептидов средних молекул, а также при их хроматографическом анализе появление фракции А с подфракциями А1, А2, А3, отсутствующими у практически здоровых людей [18]. Изменяется структура генов, контролирующих механизмы фармакологической реакции и ответственных за синтез иммуноглобулинов Е и развитие сенсibilизации. При этом благоприятные условия для развития сенсibilизации возникают преимущественно у лиц с особым фенотипом ферментных систем, например при сниженной активности ацетилтрансферазы печени или фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, поэтому сейчас, как никогда, чрезвычайно актуально изучение в патогенезе ЛБ фенотипа — внешних проявлений генотипа, т. е. совокупности признаков у лиц, которые имеют склонность к развитию аллергических реакций на ЛС [7, 14].

Многообразие иммунологических типов при ЛБ выражается полиморфизмом клинических проявлений [8, 10] — генерализованными (мультисистемными) поражениями (анафилактический шок и анафилактоидные состояния, сывороточная болезнь и сывороточноподобные заболевания, лимфаденопатии, лекарственная лихорадка)

*с преимущественным поражением кожи:*

часто встречающиеся (по типу крапивницы и отека Квинке; розового лишая Жибера, экземы, различных экзантем),

менее часто встречающиеся (по типу многоформной экссудативной эритемы; пузырных высыпаний, напоминающих дерматит Дюринга; васкулита; дерматомиозита),

редко встречающиеся (синдром Лайелла; синдром Стивенса — Джонсона);

*с преимущественным поражением отдельных органов* (легких, сердца, печени, почек, желудочно-кишечного тракта);

*с преимущественным поражением кроветворных органов* (тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз);

*с преимущественным поражением нервной системы* (энцефаломиелит, периферический неврит).

Однако единый взгляд на клиническую классификацию ЛБ до сих пор отсутствует.

Отсутствие в МКБ-10 термина, объединяющего проявления истинных аллергических реакций на ЛС, свидетельствует, во-первых, о несоответствии международной и нашей терминологии, а во-вторых, фактически не позволяет проводить статистику и вынуждает изучать распространенность побочных эффектов фармакотерапии в основном по обращаемости.

При характерном аллергологическом анамнезе и типичных клинических проявлениях постановка диагноза ЛБ не вызывает затруднений. Диагноз подтверждается быстро и легко, когда имеется временная связь между приемом ЛС и развитием аллергического процесса, цикличностью течения процесса и довольно быстрой его ремиссией после отмены плохо переносимого ЛС. Между тем нередки трудности дифференциальной диагностики ЛБ и основного заболевания, за осложнение которого она часто принимается, поскольку кожные проявления ЛБ имеют большое сходство с клиникой многих истинных дерматозов, некоторых инфекционных заболеваний, а также с токсическими и псевдоаллергическими реакциями.

С учетом вышесказанного применяется поэтапная диагностика ЛБ [5, 13]:

оценка данных аллергологического анамнеза и клинических критериев ЛБ;

оценка результатов клинико-лабораторного обследования;

оценка специфического иммунологического обследования с целью выявления этиологического фактора аллергического процесса;

дифференциальная диагностика между истинно- и псевдоаллергическими реакциями на лекарственные препараты;

дифференциальная диагностика ЛБ и токсических реакций;

дифференциальная диагностика ЛБ и некоторых инфекционных заболеваний (корь, скарлатина, краснуха, ветряная оспа, вторичный ранний свежий и рецидивный сифилис);

дифференциальная диагностика ЛБ и истинных дерматозов;

дифференциальная диагностика ЛБ и психогенных реакций (психобобий).

Диагностика истинно- и псевдоаллергических реакций строится преимущественно на субъективных критериях их различий (при псевдоаллергии по данным аллергологического анамнеза отсутствует период сенсibilизации; продолжительность псевдоаллергических реакций кратковременна; отсутствуют повторные реакции при применении сходных в химическом отношении препаратов). Из объективных дифференциально-диагностических

критериев можно полагаться лишь на результаты пробирочных специфических иммунологических тестов, которые при псевдоаллергических реакциях на лекарственные препараты бывают, как правило, отрицательными [9, 10].

О токсическом побочном действии лекарств свидетельствуют: передозировка лекарств; кумуляция лекарств в связи с нарушением элиминации, обусловленной недостаточностью печени и почек; констатация ферментопатий, при которых отмечается замедление метаболизма терапевтических доз лекарств.

О психофобии свидетельствует положительная внутрикожная проба с физиологическим раствором.

Больше всего дискуссий возникает при постановке этиологического диагноза ЛБ.

Как правило, этиологическая диагностика ЛБ проводится с помощью:

провокационных проб (подъязычная проба, назальный тест, кожные пробы); специфических иммунологических и биофизических тестов.

Из провокационных проб сравнительно редко ставят подъязычную, назальную и конъюнктивальную пробы, на которые, впрочем, случаи развития аллергических осложнений не описаны [14]. Традиционно более широко применяют поэтапную постановку капельной, аппликационной, скарификационной и внутрикожной проб [5, 9, 10, 14], диагностическая ценность которых на протяжении нескольких десятилетий продолжает оставаться дискуссионной [15]. Наряду с противниками применения кожных проб в целях прогноза и диагностики ЛБ, даже те, которые ориентируются на их постановку, признают их нецелесообразность, связанную с опасностью для жизни больного и малой информативностью из-за развития ложноположительных и ложноотрицательных реакций [6, 15]. Между тем, в последние годы вышел проект нового приказа об улучшении диагностики ЛБ, в котором акцент диагностики продолжает делаться на кожные пробы.

Наиболее частыми причинами ложноположительных реакций кожных проб являются: повышенная чувствительность капилляров кожи к механическому раздражению; неспецифическое раздражающее действие аллергенов вследствие неправильного их приготовления (аллерген должен быть изотоническим и иметь нейтральную реакцию); трудность дозируемости вводимого аллергена; чувствительность к консервантам (фенол, глицерин, мертиолят); метааллергические реакции (положительные реакции в определенный сезон года с аллергенами, на которые больные в другое время года не реагируют); наличие общих аллергических группировок между некоторыми аллергенами; использование для разведения лекарственных препаратов нестандартизируемых растворов [16].

Из причин ложноотрицательных реакций известны следующие: отсутствие необходимого лекарственного аллергена; потеря лекарственным

препаратом аллергенных свойств вследствие его длительного и неправильного хранения или в процессе разведения, поскольку до сих пор нет стандартизированных лекарственных аллергенов; отсутствие или снижение чувствительности кожи больного, вызванное: а) отсутствием кожносенсibiliзирующих антител; б) ранним этапом развития повышенной чувствительности; в) истощением запаса антител в период или после обострения заболевания; г) снижением реактивности кожи, связанным с нарушением кровоснабжения, отеком, дегидратацией, влиянием ультрафиолетовой радиации, преклонным возрастом; д) приемом большим непосредственно перед тестированием антигистаминных препаратов [9, 16].

Немаловажным фактором, ограничивающим применение кожных проб с лекарственными препаратами является их относительная диагностическая ценность, поскольку регистрация их положительных результатов в определенной мере свидетельствует о наличии аллергии, а отрицательных — ни в коей мере не указывает на отсутствие у больного аллергического состояния [17]. Этот факт можно объяснить тем, что, во-первых, большинство лекарственных препаратов являются гаптенами — неполноценными аллергенами, которые становятся полноценными только тогда, когда связываются с альбуминами сыворотки крови. Именно поэтому не всегда удается воссоздать на коже реакцию, адекватную той, что происходит в организме больного. Во-вторых, практически все лекарственные препараты в организме претерпевают ряд метаболических превращений, при этом сенсibilизация развивается, как правило, не на сам лекарственный препарат, а на его метаболиты, что также может констатироваться отрицательной реакцией на тестируемый препарат [5].

Для постановки кожных проб, помимо их малой информативности и относительной диагностической ценности, имеется много и других противопоказаний, из которых основными являются: острый период любого аллергического заболевания; указание в анамнезе на анафилактический шок, синдромы Лайелла, Стивенса — Джонсона; острые интеркуррентные инфекционные заболевания; обострение сопутствующих хронических заболеваний; декомпенсированные состояния при болезнях сердца, печени, почек; заболевания крови, онкологические, системные и аутоиммунные заболевания; судорожный синдром, нервные и психические болезни; туберкулез и вираж туберкулиновых проб; тиреотоксикоз; тяжелая форма сахарного диабета; беременность, кормление ребенка грудью, первые 2–3 дн менструального цикла; возраст до трех лет; период лечения антигистаминными препаратами, мембраностабилизаторами, гормонами, бронхоспазмолитиками [9, 10, 16].

Одним из важных моментов, ограничивающих применение кожных проб, является невозможность с их помощью предсказать развитие побочных эффектов, не опосредованных

иммуноглобулином Е [7]. Затрудняет постановку кожных тестов непригодность для них нерастворимых препаратов, а также длительность их выполнения при поэтапной постановке, особенно если учесть, что пробу в любой модификации можно ставить только с одним лекарственным препаратом в день, а ее диагностическая ценность ограничена коротким промежутком времени [7, 8]. Очевидно, принимая во внимание все недостатки кожных проб с лекарственными препаратами, они не были включены в стандарты диагностики, т. е. в перечень обязательных методов обследования больных с острыми токсико-аллергическими реакциями на медикаменты, рекомендуемых Институтом иммунологии Минздрава РФ и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов [18].

Между тем в многочисленных публикациях не только прошлых, но и последних лет, в том числе и в законодательных документах Украины, кожные пробы продолжают рекомендоваться как с целью постановки этиологического диагноза ЛБ, так и с целью ее прогнозирования перед началом лечения, особенно перед проведением инъекционной антибиотикотерапии. Так, согласно приказу МЗ и АМН Украины от 02.04.2002 г. № 127 «Об организационных мероприятиях по внедрению современных технологий диагностики и лечения аллергических заболеваний» и прилагаемому к нему приложению № 2 в форме Инструкции о порядке проведения диагностики лекарственной аллергии во всех лечебно-профилактических учреждениях при назначении больным лечения с использованием инъекционных антибиотиков и анестезирующих средств регламентируется обязательная постановка кожных тестов для предупреждения осложнений фармакотерапии [19]. По инструкции антибиотик разводят сертифицированным раствором так, чтобы в 1 мл содержалось 1000 ЕД соответствующего антибиотика. Кожную пробу ставят в области предплечья, предварительно протерев кожу 70 % раствором этилового спирта и отступив на 10 см от локтевого сгиба, с интервалом в 2 см между пробами, причем одновременно не более чем с 3–4 лекарственными препаратами, а также параллельно с положительным (0,01 % раствор гистамина) и отрицательным (жидкость для разведения) контролями. Рекомендуют ставить преимущественно прик-тест, который, в отличие от скарификационной пробы, является более унифицированным, специфичным, эстетичным, экономичным, менее опасным и травматичным [15]. С целью еще большего повышения информативности кожного тестирования показано выполнение ротационного прик-теста, сущность которого состоит в том, что после укола кожи специальный ланцет фиксируют до 3 с, а потом делают его свободный поворот на 180 градусов в одну сторону и на 180 градусов — в другую. Учет реакции осуществляют через 20 мин (при отрицательной реакции — гиперемии нет, при сомнительной реакции — гиперемия 1–2 мм, при положительной

реакции — 3–7 мм, при выраженно положительной реакции — 8–12 мм, при гиперергичной реакции — 13 мм и больше).

В Инструкции о порядке проведения диагностики лекарственной аллергии, помимо дискуссионности самого вопроса о правомочности применения с этой целью кожных проб с лекарственными препаратами, имеется много других спорных моментов, касающихся технологии их постановки. Так, согласно инструкции кожный провокационный тест можно ставить в случае развития аллергической реакции по реактивному типу, в то время как при развитии реакции по цитотоксическому и иммунокомплексному типам показаны лабораторные тесты, а при развитии реакции по гиперчувствительности замедленного типа — лабораторные тесты и аппликационные пробы. Однако, как показывают клинические наблюдения, перед началом инъекционной антибиотикотерапии заранее спрогнозировать тип аллергической реакции у больного с неотягощенным аллергологическим анамнезом, если вдруг эта реакция разовьется, просто невозможно.

Не менее противоречиво указание о возможности проведения кожного тестирования одновременно с 3–4 лекарственными препаратами, поскольку на этот счет имеются противоположные мнения, согласно которым в один день можно ставить кожную пробу только с одним ЛС [8].

Вызывает сомнение возможность реализации постулата инструкции о том, что кожное тестирование с ЛС должно проводиться под контролем врача-аллерголога или врачей, прошедших специальную аллергологическую подготовку, включающую мероприятия по оказанию реанимационной помощи больным с анафилаксией. Таких специалистов в Украине ограниченное количество, представленное лишь врачами городских и областных аллергологических кабинетов и стационаров, а следовательно, кожные пробы с лекарственными препаратами во всех лечебно-профилактических учреждениях, согласно нормативным документам, будут ставить, как это было и раньше, неподготовленные медицинские работники. Фактически нормативный документ по организации аллергологической службы в Украине для своей реализации не имеет экономической базы, поскольку, с учетом экономической ситуации в стране, подготовить специалистов, компетентных в вопросах аллергологии, для всех учреждений медицинского профиля в настоящее время также нереально, как и обеспечить эти учреждения инструментарием и стандартизированными лекарственными наборами для скрининг-диагностики.

Принимая во внимание все недостатки и противопоказания кожных проб, а также ежегодный рост аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты, спорна целесообразность их постановки с антибиотиками перед началом проведения инъекционной антибиотикотерапии как у больных распространенными

дерматозами с осложненным течением пиодермии, так и у больных с инфекциями, передающимися половым путем, в острый или подострый период их заболевания. Между тем, несмотря на все противопоказания и опасность кожных проб, а также их малую информативность, законодательные документы, касающиеся и дерматовенерологической службы, продолжают настаивать на целесообразности их постановки перед началом антибиотикотерапии [20, 21], о чем свидетельствует и опубликованный МЗ и НАМН Украины проект нового приказа об улучшении диагностики ЛБ, в котором акцент по-прежнему направлен на кожные пробы.

С нашей точки зрения, поскольку постановка кожных проб с ЛС имеет много противопоказаний и ограничений, а также опасна для жизни больных и нередко чревата возможностью получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, то при проведении этиологической диагностики целесообразнее пользоваться специфическими иммунологическими тестами. Отношение к ним, как и к кожным пробам, не менее противоречиво из-за их недостатков: длительности проведения; отсутствия стандартизированных диагностических лекарственных аллергенов; трудностей в приобретении необходимой материальной базы (виварий, радиоиммунная лаборатория, люминесцентный микроскоп, иммуноферментный анализатор, тест-системы и т. д.). К тому же следует учесть, что до сих пор отсутствуют стандартизированные диагностические лекарственные аллергены, вследствие чего приходится работать с аллергенами, характеризующимися различными физико-химическими параметрами, для которых не всегда возможно подобрать оптимальные концентрации, а также их растворители. Поэтому в последние годы стали разрабатываться биофизические методы экспресс-диагностики ЛБ, позволяющие проводить этиологическую диагностику в течение 20–30 мин, в то время как почти все специфические иммунологические тесты требуют длительного времени для своего выполнения.

Из таких биофизических способов этиологической экспресс-диагностики ЛБ, разработанных в ДУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», следует отметить следующие, основанные на оценке:

- максимума интенсивности сверхслабого свечения сыворотки крови, предварительно инкубированной с предполагаемым лекарственным аллергеном и индуцированной перекисью водорода;

- скорости наступления гемолиза эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов;

- скорости оседания эритроцитов в присутствии предполагаемых лекарственных аллергенов;
- уровня поглощения ультразвука в эритроцитах, предварительно инкубированных с предполагаемым лекарственным аллергеном.

Наряду с этим в институте разработаны диагностические устройства для этиологической

экспресс-диагностики путем оценки: скорости оседания эритроцитов (совместно с Национальным техническим университетом радиоэлектроники); уровня поглощения ультразвука эритроцитами, предварительно инкубированными с предполагаемым лекарственным аллергеном (совместно с Харьковским приборостроительным заводом им. Т. Г. Шевченко).

Большую помощь в ранней диагностике ЛБ оказывают автоматизированные информационные системы (АИС), разработанные совместно с Харьковским национальным политехническим университетом и Харьковским институтом радиоэлектроники, которые позволяют: выделять группы риска; определять количественно степень риска заболеваемости аллергодерматозами для каждого обследуемого отдельно; давать оценку психоэмоционального состояния рабочих и служащих предприятий; проводить автоматизированный профотбор поступающих на работу; вести учет производственно обусловленных и профессиональных аллергических заболеваний; проводить анализ эффективности профилактических мероприятий; давать рекомендации по выбору индивидуального профилактического комплекса в зависимости от состояния иммунного гомеостаза и адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Терапия больных ЛБ трудна из-за нередкой полисенсibilизации даже на кортикостероидные и антигистаминные средства. Она строится исходя из данных о патогенетических механизмах и с учетом состояния индивидуума. Лечение проводят в два этапа. На первом этапе лечения осуществляют мероприятия, направленные на выведение больного из острого состояния, при котором наиболее эффективный способ — удаление из организма и окружающей среды ЛС, к которому сенсibilизирован больной, а также исключение дальнейшего его приема, что не всегда бывает реально осуществить. Главными лекарственными препаратами при острых проявлениях ЛБ в современных условиях по-прежнему продолжают оставаться кортикостероидные средства. Важное место в терапии занимают антигистаминные препараты и мероприятия, направленные на нормализацию водно-электролитно-белкового баланса путем введения дезинтоксикационных растворов (изотонический раствор, реополиглюкин, гемодез) и диуретических средств (лазикс, фуросемид и т. д.) [18]. Между тем отсутствие современных инъекционных гипосенсibilизирующих препаратов создает трудности при проведении интенсивной терапии больным с анафилактическим шоком.

Важное место в лечении больных ЛБ с острыми клиническими проявлениями занимают средства наружной терапии. Помимо примочек, широко используются кортикостероидные мази и кремы, эффективность которых зависит не только от действия самого кортикостероида, но и от его основы. Особого внимания заслуживают кремы адвантан, элоком, целестодерм В, а при присоединении

инфекции — целестодерм с гамицином, дипрогент.

Второй этап лечения начинают в стадии ремиссии, в течение которой проводят весь комплекс мероприятий, направленный на изменение реактивности больного и предупреждение у него в дальнейшем наступления рецидивов. При полисенсibilизации к медикаментам, которая часто сочетается с пищевой, бактериальной, пылевой, солнечной и холодовой аллергией, показана неспецифическая терапия, в качестве которой используют традиционные десенсибилизирующие средства (кортикостероидные и антигистаминные препараты, препараты кальция, натрия и др.). Из антигистаминных средств преимущество отдается препаратам второго (кларитин, семпрекс, гисталонг) или третьего (телфаст, гистафен, ксизал) поколения, которые имеют высокое сродство и прочность связывания с H<sub>1</sub>-рецепторами, что, наряду с отсутствием седативного эффекта, позволяет применять препараты однократно в течение суток, длительное время без замены на другой альтернативный антигистаминный препарат. Для больных рецидивирующей ЛБ в анамнезе препаратом выбора в настоящее время стали антигистаминные препараты третьего поколения телфаст, гистафен, ксизал, которые лишены побочных эффектов препаратов второго поколения — воздействия на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

С успехом применяют энтеросорбцию (активированный уголь, сорбогель, полифепан, энтеродез и т. д.).

Исходя из данных о нейро-гуморальной регуляции процессов иммуногенеза применяют препараты аденоблолирующего действия — отечественные адреноблокаторы — пирроксан и бутироксан, действующие избирательно на адренергические нейроны, сосредоточенные в гипоталамусе.

Учитывая в механизмах развития ЛБ роль вегетативной нервной системы эффективно назначение кватерона (суточная доза 0,04–0,06 г), действующего нормализующе при дисфункции вегетативной нервной системы за счет блокады H-холинореактивных рецепторов вегетативных узлов. Эффективны препараты антиоксидантного ряда (витамины А, Е, С и др.), иглорефлексотерапия и ее разновидность — цигун-терапия. Показано более широкое использование и других немедикаментозных и физиотерапевтических методов лечения, таких как электросон, микроволновая терапия на область надпочечников, магнитотерапия, ультразвуковая терапия, ДМВ-терапия, лекарственный электрофорез, психотерапия, гипноз, климатотерапия, гипотермия и т. д.

Из разработанных в институте новых способов лечения ЛБ следует отметить:

комплексно-последовательный способ, заключающийся в последовательном воздействии комплекса медикаментов на различные уровни интеграции организма, начиная с высших отделов

центральной нервной системы и заканчивая органами иммуногенеза;

способ терапии больных аллергическими дерматозами с отягощенным аллергологическим анамнезом, который включает назначение ультразвука на участок проекции надпочечных желез, который отличается тем, что дополнительно ежедневно назначают на вилочковую железу переменное магнитное поле интенсивностью 1–2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10 мин, в постоянном режиме, при этом ультразвук назначают через день, используя излучатель диаметром 4 см, лабильную методику, импульсный режим, интенсивность 0,4 Вт/см<sup>2</sup>, длительность процедуры по 5 мин с каждой стороны до наступления клинической ремиссии;

способ терапии больных аллергией к медикаментам, включающий назначение комплекса фармакологических средств и физиотерапевтических влияний, который отличается тем, что при истинной аллергии нормализуют иммунологический конфликт назначением магнитотерапии по трансцеребральной методике и ультразвука на участок проекции тимуса, которые чередуют через день с микроволновой терапией на участок шейных симпатичных узлов и ультразвуком на участок проекции селезенки, а при псевдоаллергии корректируют кортико-гипоталамо-гипофизарные взаимоотношения и функцию печени назначением магнитотерапии на воротниковую зону и ультразвука на участок проекции печени, уровень гистамина — антигистаминными средствами, уровень ненасыщенных жирных кислот — антагонистами кальция, а активность комплемента — ингибиторами протеолиза, повторяя схемы лечения до наступления клинической ремиссии;

способ терапии больных аллергическими дерматозами с отягощенным аллергологическим анамнезом, включающий назначение ультразвука на область проекции надпочечных желез, который отличается тем, что дополнительно проводится надкубитальное облучение лазером в течение 15 мин при мощности лазера от 5 до 15 Вт, чередуя эти процедуры через день, а также ежедневно назначается на вилочковую железу переменное магнитное поле интенсивностью 1–2 Вт по 10 мин в постоянном режиме до наступления клинической ремиссии;

способ терапии дерматозов с отягощенным аллергологическим анамнезом, включающий фармакологические средства, который отличается тем, что дополнительно назначают через день электросонфорез с пирроксаном (при сопутствующей гипертонической болезни) или бутироксаном (при сопутствующей гипотонии и нормальном давлении), а в незанятые дни — микроволновую терапию на проекцию надпочечных желез;

способ терапии дерматозов с отягощенным аллергологическим анамнезом, включающий фармакологические средства, который отличается тем, что дополнительно назначают высокочастотную электротерапию на проекцию надпочечных

желез, какую чередуют с электросном, при этом в дни проведения электросна дополнительно назначают ультрафонофорез токоферола ацетата на проекцию печени;

способ терапии дерматозов с отягощенным аллергологическим анамнезом, включающий фармакологические средства, который отличается тем, что дополнительно назначают локальную гипотермию, чередующуюся с низкотемпературными воздействиями на 3–4 БАТ общего и сегментарно-рефлекторного действия, при этом температуру воздействия в течение курса терапии снижают от + 20 до – 5 градусов Цельсия, а период воздействия увеличивают с 1 до 10 мин.

Что касается применения новых технологий в лечении больных ЛБ с полисенсibilизацией в стадии ее ремиссии, то в качестве средства выбора можно рассматривать аппликатор резонансной коррекции информационно-обменных нагрузок «АЙРЭС», если организм считать органом, воспринимающим и передающим непрерывный поток информации, а ЛБ – результатом информационного сбоя [18].

Рассматривая ЛБ как срыв защитно-приспособительных механизмов и нарушение адаптации (дезадаптация), что сопровождается структурными и функциональными изменениями на всех уровнях, и прежде всего нарушениями нейроэндокринной и иммунной систем, являющихся патогенетической основой развития болезни, в последние годы повысился интерес к проблеме иммунотерапии, т. е. назначению больным комплекса препаратов, активно воздействующих на иммунную реактивность организма в зависимости от выявленных нарушений в том или ином звене иммунитета.

Если рассматривать ЛБ как хронический рецидивирующий процесс и связанный с этим стресс, вызванный нарушением адаптации, то он влечет за собой возникновение физических и психологических сдвигов с развитием признаков, характерных для синдрома хронической усталости с астенической симптоматикой, снижающих качество жизни больных и требующих реабилитационных мероприятий, при проведении которых преимущество целесообразно отдавать немедикаментозным методам или их комбинации с гипосенсибилизирующими средствами [17, 22].

Резюмируя все изложенное, следует отметить, что, наряду с успехами по проблеме ЛБ, существует еще много нерешенных вопросов. Так, остается открытым вопрос работы с международной медицинской статистической классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Отсутствуют данные официальной статистики

о распространенности ЛБ, что делает невозможным анализ ее динамики по регионам, затрудняет проведение профилактических, противорецидивных, а также реабилитационных мероприятий среди больных и групп риска. Сложности дифференциальной диагностики ЛБ и истинных дерматозов (крапивница, васкулит, экзема и т. д.), некоторых инфекционных заболеваний (скарлатина, корь, краснуха, чесотка, рецидивный сифилис и т. д.), психогенных и псевдоаллергических реакций на медикаменты создают ситуацию, при которой практически врачу трудно поставить правильный диагноз, в связи с чем больные ЛБ часто регистрируются под другими диагнозами. Положение усугубляется тем, что даже в том случае, если на основании данных аллергологического анамнеза и клиники возникает подозрение о развитии у больного ЛБ, то большинство из врачей не может подтвердить свой клинический диагноз результатами специфических иммунологических тестов из-за того, что во многих лечебных учреждениях этиологической диагностикой просто не занимаются.

Из дискуссионных вопросов можно указать на отсутствие единого взгляда на терминологию и классификацию ЛБ, а также на целесообразность или ее отсутствие постановки кожных проб с ЛС перед оперативным вмешательством и началом антибиотикотерапии. Не меньшей дискуссии подвергаются вопросы консенсуса дерматологов и аллергологов по ведению больных ЛБ и другими аллергодерматозами. Известно, что функциональной обязанностью аллергологов является выявление этиологического фактора аллергозов и их лечение главным образом специфическими аллергенами. Однако многолетние наблюдения показывают, что специфическая терапия ЛБ и аллергодерматозов в настоящее время практически не применяется. Специфическая диагностика по выявлению ЛС, виновного в развитии аллергического состояния, носит важный, но все-таки вспомогательный характер. Ведущей в постановке диагноза ЛБ, наряду с данными аллергологического анамнеза, является клиника. Поэтому для больных ЛБ с преимущественно кожными ее проявлениями, которые регистрируются наиболее часто, ведущим специалистом является дерматолог, так как только он в состоянии провести дифференциальную диагностику клинических проявлений, напоминающих любой истинный дерматоз. Аллерголог же, даже квалифицированный, но не имеющий знаний по дерматологии, может неверно интерпретировать клинические проявления и принять за ЛБ кожное или инфекционное заболевание.

## Литература

1. *Вікторів О. П.* Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика.— 2002.— Вип. 11, кн. 2.— С. 484–493.
2. Аллергия и экология: научно-познавательный очерк / Н. В. Васильев, Ю. Л. Волянский, В. А. Адо и др.— Харьков: Основа, 1994.— 256 с.
3. *Демина Т. А.* Экология, природопользование, охрана

- окружающей среды.— 3-е изд.— М.: Аспект Пресс, 1996.— 143 с.
4. *Давыдов В. Ф.* Виды побочного действия лекарственных средств и их классификация // Фармакология и токсикология.— 1980.— Т. 43. № 6.— С. 652–651.
  5. Шляхи покращення діагностики лікарської алергії на етапі хіміотерапії / Б. М. Пухлік, Н. Т. Заболотний, С. М. Пухлік та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн.— 2001.— № 3 (11).— С. 20–24.
  6. *Чернушенко Е. Ф.* Лекарственная аллергия // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика.— 2002.— Вип. 11, кн. 2.— С. 525–534.
  7. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана.— М.: Практика, 2000.— 806 с.
  8. *Кудрин А. Н., Бородин Ю. П.* Лекарственная аллергия.— М.: Знание, 1985.— 64 с.
  9. *Новиков Д. К.* Клиническая аллергология: справ. пособие.— Минск: Высш. шк., 1991.— 511 с.
  10. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология: уч. пособие.— Одесса: Астро Принт, 1999.— 604 с.
  11. *Пыцкий В. И.* Псевдоаллергия // Тер. архив.— 1991.— Т. 63, № 3.— С. 133–137.
  12. Алергічні та псевдоалергічні реакції на лікарські засоби у хворих на поширені дерматози і захворювання, що передаються статевим шляхом / Е. М. Солошенко, Я. Ф. Кутасевич, Г. І. Мавров, Г. О. Дунаєва // Матер. наук. праць 1-го з'їзду алергологів України.— К., 2002.— С. 167.
  13. *Солошенко Э. Н.* Лекарственная болезнь: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика // Харьков. мед. журнал.— 1996.— № 1–2.— С. 42–46.
  14. *Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринбергер П. А.* Аллергические болезни: диагностика и лечение: пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина.— М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.— 768 с.
  15. *Пухлик Б. М., Русанова В. Б.* Аллергены Украины. Состояние дел, нерешенные проблемы и перспективы // Иммунология та алергологія.— 1999.— № 3.— С. 3–9.
  16. Специфическая диагностика лекарственной аллергии: метод. рекомендации.— Минск, 1982.— 40 с.
  17. Профилактика лекарственной аллергии у медицинских работников. Методические рекомендации / Е. Ф. Чернушенко, Г. Е. Аронов, Б. Б. Пухлик, Б. Ф. Гохштейн.— К., 1982.— 20 с.
  18. Иммунология и аллергология. Стандарты и диагностики лечения / Под ред. акад. РАМН Р. М. Хаитова.— М., 2001.— 96 с.
  19. Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я.— К.: Київський міський науковий інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, 2002.— 120 с.
  20. Інструкція по лікуванню та профілактиці сифілісу й гонореї.— К., 1995.— 48 с.
  21. Методики лікування і профілактики інфекцій, які передаються статевим шляхом.— Харків: Факт, 2001.— 55 с.
  22. *Довжанский С. И.* Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вест. дерматол. и венерол.— 2001.— № 3.— С. 12–13.

## ЛІКАРСЬКА ХВОРОБА В ПРОБЛЕМІ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: СУЧАСНИЙ СТАН. ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Е. М. СОЛОШЕНКО

Представлено сучасний стан проблеми лікарської хвороби та побічної дії лікарських засобів, невирішені та суперечливі питання діагностики і терапії.

*Ключові слова:* побічна дія лікарських засобів, лікарська хвороба, діагностика, лікування.

## DRUG DISEASE IN THE PROBLEM OF SIDE EFFECT OF DRUGS: MODERN STATE. DISPUTABLE QUESTIONS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

E. N. SOLOSHENKO

The modern state of the problem of drug disease and side effect of drugs, disputable questions of diagnosis and treatment are presented.

*Key words:* side effect of drugs, drug disease, diagnosis, treatment.

Поступила 31.07.2012