

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНОЮ РЕАКЦІЄЮ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ З НАВЕДЕННЯМ ТЯЖКОГО КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Є. М. Дитятковська^{1,2}, С. В. Болтянський², С. В. Рудейченко², А. М. Матушак², В. І. Олейник²,
К. В. Корнеєва², А. А. Медведєв², І. А. Родкіна², С. С. Орлов², Ю. В. Бендецька²

¹ ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»,

² КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради

Резюме. У статті узагальнені матеріали по етіології, патогенезу і клінічних проявів гострих токсико-алергічних реакцій. Представлений аналіз ведення хворих з даною патологією в Дніпровському алергологічному центрі. За 5 років успішно проліковано 40 пацієнтів, летальних випадків не було. Наведено клінічний випадок розвитку гострої токсико-алергічної реакції на ламотриджин з проявами синдрому Лайелла і злоякісного нейролептичного синдрому. Гострі токсико-алергічні реакції - важке проявлення лікарської алергії, яке виникає через недооцінку даних алергологічного анамнезу у пацієнта перед призначенням лікарських засобів. Першими симптомами гострої токсико-алергічної реакції при прийомі ламотриджину є поява висипу і збільшення лімфатичних вузлів, що вимагає припинення прийому лікарських препаратів. Хворі з гострою токсико-алергічною реакцією III-IV ступеня повинні відразу надходити у відділення інтенсивної терапії.

Ключові слова: гостра токсико-алергічна реакція, лікарська алергія, злоякісний нейролептичний синдром, ламотриджин.

Є. М. Дитятковська

ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

Професор кафедри професійних хвороб та клінічної імунології

ДЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради

Завідувача алергологічним центром

49006, м Дніпро, вул. Шмідта, 26, e-mail: allergy@i.ua

Астма та Алергія, 2019, № 2, С. 80–86.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE — TOXICO-ALLERGIC REACTION: ANALYSIS OF CLINICAL EXPERIENCE WITH PRESENTATION OF A SERIOUS CLINICAL CASE

Ye. Dytyatkovska, S. Boltyansky, S. Rudeychenko, A. Matushak, V. Oliinyk, K. V. Kornieieva,
A. Medvediev, I. Rodkina, S. Orlov, Yu. Bendeska

Abstract. The article summarizes data on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of acute toxico-allergic reactions (ATAR). The analysis of the management of patients with this pathology in the Dnipro Allergological Center is presented. Over 5 years, 40 patients were treated, all were discharged, there were no deaths. A clinical case of ATAR induced by lamotrigine with manifestations of Lyell's syndrome and neuroleptic malignant syndrome is presented. ATAR is severe manifestation of drug allergy, which occurs due to the underestimation of the allergic history of the patient before taking medication. The first symptoms of ATAR associated with lamotrigine are the appearance of a rash and swollen lymph nodes, which requires immediate discontinuation of drugs. Patients with ATAR III–IV degree must be admitted immediately to the intensive care unit.

Key words: acute toxico-allergic reaction, drug allergy, malignant neuroleptic syndrome, lamotrigine.

Yevgeniya Dytyatkovs'ka

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy" of the Ministry of Health of Ukraine

Professor of the Department of Occupational Diseases and Immunology

Public Institution "Dnipro Clinical Emergency Care Association "

Head of Allergy Center

Dnipro, Schmidt street, 26, 49006, e-mail - allergy@i.ua

Asthma and Allergy, 2019, 2, P. 80–86.

© Дитятковська Є. М., Болтянський С. В., Рудейченко С. В., Матушак А. М.,

Олейник В. І., Корнеєва К. В., Медведєв А. А., Родкіна І. А., Орлов С. С., Бендецька Ю. В., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2019-2-80-86

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА С ОПИСАНИЕМ ТЯЖЕЛОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Е. М. Дитятковская, С. В. Болтянский, С. В. Рудейченко, А. М. Матушак, В. И. Олейник,
К. В. Корнеева, А. А. Медведев, И. А. Родкина, С. С. Орлов, Ю. В. Бендецкая*

Резюме. В статье обобщены материалы по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям острых токсико-аллергических реакций. Представлен анализ ведения больных с данной патологией в Днепровском аллергологическом центре. За 5 лет успешно пролечено 40 пациентов, летальных случаев не было. Приведен клинический случай развития острой токсико-аллергической реакции на ламотриджин с проявлениями синдрома Лайелла и злокачественного нейрорептического синдрома. Острые токсико-аллергические реакции — тяжелое проявление лекарственной аллергии, которое возникает из-за недооценки данных аллергологического анамнеза у пациента перед назначением лекарственных средств. Первыми симптомами острой токсико-аллергической реакции при приеме ламотриджина являются появление сыпи и увеличения лимфатических узлов, что требует прекращения приема лекарственных препаратов. Больные с острой токсико-аллергической реакцией III–IV степени должны сразу поступать в отделение интенсивной терапии.

Ключевые слова: острая токсико-аллергическая реакция, лекарственная аллергия, злокачественный нейрорептический синдром, ламотриджин.

*Е. М. Дитятковская
Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины
Профессор кафедры профессиональных заболеваний и клинической иммунологии
Коммунальное учреждение «Днепровское клиническое объединение скорой медицинской помощи»
Днепропетровского городского совета
Заведующая аллергологическим центром
49006, г. Днепр, ул. Шмидта, 26, e-mail:allergy@i.ua
Астма та Алергія, 2019, № 2, С. 80–86.*

Гострі токсико-алергічні реакції (ГТАР) — це реакції, обумовлені циркуляцією великої кількості токсичних агентів і медіаторів, що характеризуються вираженою інтоксикацією і генералізованим ураженням шкіри і слизових оболонок [3]. До цієї групи реакцій відносять синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і синдром Лайєла (СЛ), які розглядаються як прояв багатформної ексудативної еритеми (БЕЕ) [2, 3]. При ССД спостерігається велике ураження шкіри і слизових оболонок, епідермальний некроліз становить менше 10 % шкірного ураження [1, 2]. Токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) або СЛ був описаний дещо пізніше, ніж ССД, в 1956 році. Відрізняється ТЕН від ССД відсотком пошкодження шкіри епідермальним некролізом. Так, при ТЕН пошкодження охоплює більше 30 % шкіри і слизових оболонок. Пошкодження, яке охоплює 10–30 % загального покриву вважається проміжною формою між ССД і ТЕН [3]. При всіх синдромах різною мірою уражаються внутрішні органи.

Поширеність. Найбільш часто в клінічній практиці з БЕЕ, ССД і СЛ стикаються лікарі-алергологи, дерматологи, стоматологи, рідше — отоларингологи та терапевти. Частота поширення даних станів коливається від 1 на 10–100 тис. хворих, які приймають ліки, а в популяції — від 2,6 до 7,1 % випадків на 1 млн. населення в рік [3]. БЕЕ, ССД, ТЕН зустрічаються як у дітей, так і у людей похилого віку, з однаковою частотою у чоловіків і жінок, але найбільш

часто у віці від 18 до 50 років. За нашими даними, за останні 5 років в алергологічне відділення поступило 40 пацієнтів з ГТАР.

Летальні наслідки при БЕЕ зустрічаються рідко, при ССД це становить від 5 до 15 %, а при ТЕН — від 30 до 50 % випадків. Основними причинами смерті при ССД і ТЕН є розвиток сепсису, ДВС-синдрому, поліорганної недостатності, кровотечі та ін. У нашому закладі за 5 досліджуваних років летальних випадків від ГТАР не було.

Етіологія. Основними етіологічними факторами виникнення БЕЕ, ССД, ТЕН можуть бути наступні [4]: 1) інфекційні агенти: віруси простого герпесу, Коксаки, грипу, паротиту, ВІЛ-інфекція та інші; а також бактерії — мікоплазма, гістоплазма; тифозна, туберкульозна, дифтерійна палички, а також хламідії, гемолітичний стрептокок, стафілокок та ін.; 2) лікарські препарати: при ССД в 50 % випадків, при ТЕН в 80 % випадків основними «причинними» препаратами є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, антиконвульсанти, сульфаніламід та ін.; 3) вакцини, сироватки, препарати крові (рідко); 4) досить часто цими синдромами супроводжуються системні захворювання сполучної тканини, рідко — злоякісні новоутворення, коли вони можуть розвиватися на тлі променевої терапії; 5) в 5–7 % випадків причина розвитку цих реакцій буває не встановлена (ідіопатична форма). За нашими даними, за досліджуваних 5 років у

42,5 % пацієнтів з ГТАР мала місце саме ідіопатична форма даних станів.

Патогенез. Патогенез синдромів Стівенса-Джонсона і Лайела до кінця не з'ясований [1-3]. Захворювання розглядається як гіперергічна реакція, що впливає на кератоцити і провокується інфекцією, лікарськими засобами та токсичними речовинами, які надходять до тіла ззовні і/або утворюються в ньому внаслідок загибелі мікробних тіл і/або власних клітин. Вплив на кератоцити може бути обумовлений всіма чотирма типами імунопатологічних реакцій за класифікацією P. Gell і R. Coombs (1968, 1975), однак найбільш значимими є їх III і IV тип и. У кожному випадку може превалювати той чи інший механізм, а іноді кілька з них одночасно [2]. Останні дослідження механізмів медикаментозної алергії виявили визначальну роль Т-лімфоцитів у розвитку алергічних реакцій на терапевтичну дозу медикаменту як при IgE-опосередкованій відповіді в фазі індукції (Th0 або Th2-залежна імунна відповідь), так і при клітинно-опосередкованій, але в цьому більшою мірою задіяні Th1-лімфоцити (і в фазі індукції, і в ефекторній фазі). При певних імунних реакціях на ліки Th2-лімфоцити можуть виконувати роль кілерів [2].

В останні роки в результаті інтенсивної роботи з дослідження патогенезу медикаментозної алергії група дослідників з лабораторії Pichler MD встановила пряму участь Т-клітин в реакції на препарат і запропонувала свою гіпотезу розвитку лікарських екзантем [2]. За допомогою цієї концепції можна пояснити алергічні реакції на ліки в органах, які не здатні до метаболізму. Автори припустили, що цитотоксичні, котрі несуть перфорин, CD4+Т-клітини інфільтрують дерму і епідерміс, і вбивають кератоцити, експресують білки головного комплексу гістосумісності (МНС) II класу. Інші Т-клітини виділяють еотаксин і у великій кількості ІЛ-5. Т-клітинний інфільтрат викликає типову картину дегенерації і некрозу кератоцитів з залученням стимульованих еозинофілів [2]. Ця концепція пояснює також посилення лікарської алергії при вірусних інфекціях в результаті збільшення продукції IFN- γ і появи білків МНС II класу на кератоцитах, які набувають здатність представляти ліки лімфоцитам-кілерам [2].

У розвитку гострих реакцій на НПЗП основну роль відводять продуктам метаболізму арахідонової кислоти — лейкотрієнам і ІЛ-2, які при блокаді циклооксигеназ (COX1 і COX2) і при певних умовах можуть ініціювати реакції гіперчутливості. Однак в літературі описані випадки істинних алергічних реакцій на НПЗП, коли в крові пацієнтів виявили антитіла до аспірину. Можливо, що різноманітність клінічних проявів лікарської непереносимості НПЗП доводить участь в її генезі різних механізмів [2, 3].

Отже, можна зробити висновок, що ГТАР може розвиватися у будь-якої людини; мало того, вона проявляється і формується в залежності від структу-

ри самого антигену в кожному конкретному випадку. Велика розмаїтість проявів ГТАР визначається поєднанням різних механізмів, що беруть участь в розвитку цієї реакції, і генетичним контролем імунної відповіді організму [2].

Клініка. БЕЕ може починатися з продромальних явищ (біль в горлі, катаральні явища, субфебрильна температура, міалгії, артралгії, різь в очах, печіння шкіри). БЕЕ характеризується раптовою появою у хворих еритематозних плям або папул, що мають мішенеподібний вид. Периферичні краї і центр плями ціанотичні, іноді в центрі плями з'являється папула або бульбашка. Іноді бульбашки і ерозії виникають на слизових оболонках і червоній облямівці губ. Висипання, які тривають 1–2 тижні, у хворих можуть супроводжуватися підвищенням температури тіла, слабкістю. Висипання проходять повільно, після чого може залишатися гіперпігментація шкіри [1].

ССД — найбільш тяжка форма бульозної БЕЕ, при якій відзначається ушкодження, поряд з пошкодженням шкіри, слизових оболонок, як мінімум, двох органів. На відміну від БЕЕ, ССД починається гостро з лихоманки та артралгії, іноді з продромальним грипоподібним синдромом протягом декількох днів, пізніше приєднується ураження внутрішніх органів. У 100 % випадків уражається слизова порожнини рота з утворенням пухирів, ерозій з білими нальотом або покритих геморагічними кірками. У 80–90 % випадків відзначається ураження очей у вигляді катарального або гнійного кератокон'юнктивіту з ерозивним або виразковим ураженням кон'юнктиви або рогівки. Часто (50–70 % випадків) відзначається ерозивне ураження слизових сечостатевої системи, що ускладнюється стриктурою сечівника у чоловіків, кровотечею з сечового міхура, вульвовагинітами у жінок. Ураження слизової бронхів, внаслідок чого розвиваються тяжкі пневмонії, зустрічаються в 6–10 % випадків, а ураження слизової оболонки прямої кишки — тільки в 5 % спостережень. Тривалість перебігу ССД в середньому становить від 30 до 45 днів. Найбільш тяжкими ускладненнями, що призводять до смерті хворих, є пневмонії і розвиток дистрес-синдрому в 30 % випадків при ураженні слизової трахеобронхіального дерева (використання штучної вентиляції легень (ШВЛ) в 10–20 % випадків), гломерулонефрит з розвитком тяжкої ниркової недостатності, шлунково-кишкової кровотечі, розвиток перитоніту та сепсис. Смертність при ССД, за даними різних авторів, складає від 5 до 15 %. Основною причиною інвалідизації хворих стають незворотні ураження очей, стриктури стравоходу і/або сечівника [1].

ТЕН вважається найбільш тяжким і потенційно смертельним наслідком БЕЕ і ССД. ТЕН на відміну від ССД характеризується більш глибоким ураженням шкіри. Епідерміс відшаровується у вигляді «рукавичок» і «шкарпеток» з утворенням рясних ціанотично-червоних ерозій, які різко болочі та

кровоточать при дотику до поверхонь, через які пропотіває велика кількість рідини. Уражені шкіра та слизові втрачають свої захисні функції і стають «воротами» для проникнення інфекції. Шкіра набуває вигляду «обшпареної», аналогічно 100 % опіку III ступеня. Перебіг хвороби супроводжується порушенням водно-електролітного і білкового балансу, розвитком як больового, так і токсико-алергічного шоку, що визначає ступінь тяжкості перебігу цього синдрому. Розвиток ТЕН найчастіше пов'язують з прийомом медикаментів, однак ураження шкіри і слизових проходить всі етапи, характерні для БЕЕ, ССД, тільки більш швидко — протягом 2–3 днів, а іноді і протягом декількох годин. При СЛ більш виражені симптоми інтоксикації: температура тіла досягає 38–40°C, іноді буває злаякісна гіпертермія, болючість шкіри, головні болі, нудота, сплутаність свідомості, ерозивно-виразкові ураження слизових та ін. [1].

Враховуючи той факт, що при ТЕН відзначається більш глибоке і поширене ураження шкіри і слизових, ніж при ССД, більш виражене ураження внутрішніх органів, ускладнення при цьому синдромі бувають дуже тяжкі. Головна причина смерті пацієнтів, рівень якої сягає 30–50 %, пов'язана з розвитком сепсису, поліорганної недостатності, токсико-бактеріального шоку, ДВС-синдрому. Характер ускладнень після перенесеного ТЕН аналогічний ССД [1].

Прогностично несприятливими факторами для перебігу ССД, ТЕН є [1]:

- лейкопенія, нейтропенія,
- ураження більше 50 % поверхні шкіри і слизових;

- похилий вік;
- тяжкі супутні захворювання;
- розвиток гострої печінкової і ниркової недостатності.

Клінічна характеристика ГТАР з урахуванням ступеня тяжкості наведена в таблиці 1.

З урахуванням вищенаведеного, **метою нашого дослідження** став аналіз етіології та клінічного перебігу ГТАР у хворих, які пройшли лікування в алергологічному центрі.

Матеріали та методи. Проведено статистичний аналіз медичної документації (історії хвороби) пацієнтів з ГТАР, які проходили лікування в алергологічному регіональному центрі за період 2013–2018 роки. Всім хворим на ГТАР проводилися наступні методи дослідження: 1) обов'язкові лабораторні методи дослідження (клінічний аналіз крові щодня до стабілізації стану, в подальшому — за потребою з використанням геміглобінацидного методу, мікроскопії з підрахунком у камері Горяєва, методів Фоніо і Панченкова); коагулограма (при III–IV ступеня тяжкості — в динаміці) з використанням клотингового методу; біохімічний аналіз крові (трансамінази, загальний білок, білірубін, сечовина, азот сечовини, креатинін, глюкоза крові) з використанням кінетичного методу, біуретової реакції, кінетичного методу Яффе, фотометричного методу, глюкозооксидазного методу; визначення рівня електролітів плазми крові (натрій, калій, хлор, кальцій) потенціометричним методом; кислотно-лужного стану (рН, РаО₂, РаСО₂, НСО₃, ВЕ, SaO₂) еквілібраційним мікрометодом Аструпа; визначення групи крові і резус-приналежності методом прямої гемаглютинації на площині цолі-

Т а б л и ц я 1. Клінічна характеристика ГТАР [4]

Клінічні прояви	Ступінь тяжкості			
	легкий (I)	середній (II)	тяжкий (III)	вкрай тяжкий (IV)
Лихоманка	37,5–38°C	38–38°C	39°C	39°C
Ураження шкіри	Генералізована еритема, папульозно-еритематозні висипання	Генералізована мультиформна еритема, везикулярні висипання, поодинокі	Генералізованамультиморфна еритема з переважанням везикулярно-бульозного ураження серозного характеру. Епідермальний некроліз 10 %.	Множинні зливні були з серозно-геморагічним і гнійним вмістом, епідермальний некроліз більше 10 %. Симптом Нікольського — позитивний.
Ураження слизових оболонок	Не відмічено	Поверхневі ерозії слизових менше 30 % поверхні	Ерозивне ураження більш 30 % поверхні всіх слизових (можливі кровотечі з травного каналу).	
Ураження печінки та підшлункової залози	Не відмічено	Відзначається короткочасне підвищення рівня трансаміназ	Значна зміна показників трансаміназ, рівня білка, білірубину, холестерину, СРБ та ін. (можлива клініка гострої печінкової недостатності, панкреонекрозу).	
Ураження сечовивідної системи	Не відмічено	Протеїнурія, гематурія (короткочасно)	Протеїнурія, гематурія, циліндурія, лейкоцитурія (розвиток ниркової недостатності різного ступеня).	
Ураження серцево-судинної системи	Не відмічено	Не відмічено	Порушення гемодинаміки не виражені.	Виражені порушення гемодинаміки, аж до розвитку шоку.
Ураження центральної нервової системи	Не відмічено	Не відмічено	Клініка інтоксикаційного ураження центральної нервової системи.	
Клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз до 10 г/л або нормоцитоз, паличкоядерний зсув вліво, лімфоцитопенії немає	Лейкоцитоз до 15 г/л або нормоцитоз, паличкоядерний зсув вліво, токсична зернистість, лімфоцитопенії немає	Лейкоцитоз або лейкопенія, виражений паличкоядерний зсув вліво до юних форм, токсична зернистість, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія.	

клонами); RW, ВІЛ за допомогою методу імуноферментного аналізу, реакції Вассермана; загальний аналіз сечі за потребою до стабілізації стану, при необхідності — аналіз сечі по Нечипоренко з використанням мікроскопії, реакції з 3 % сульфосаліциловою кислотою); 2) інструментальні методи обстеження: а) обов'язкові: електрокардіограма (ЕКГ), рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (ОГК); б) додаткові: ультразвукова діагностика (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), щитоподібної залози, комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, ОГК і ОЧП (за показаннями); 3) консультації фахівців: алерголог (щоденний огляд); стоматолог (щоденний огляд); офтальмолог (щоденний огляд); отоларинголог (щоденний огляд); гінеколог, психіатр (2 рази на тиждень) та за потребою.

Терапія, яка проводилась всім хворим на ГТАР, була наступною: 1) організація боксу з підігрівом повітря і підвищеним рівнем забезпечення стерильності; 2) глюкокортикостероїдна терапія: не більше 32 мг/добу по дексаметазону із ступінчастим зниженням дози при позитивній клініко-лабораторній динаміці; 3) інтенсивна трансфузійна терапія до 6000–8000 мл/добу під контролем гемодинаміки, діурезу і кислотно-лужної рівноваги; 4) препарати апротинину (інгібітор протеаз); 5) 3 сеанси плазмаферезу апаратом Біотех «Гемос-ПФ»; 6) обробка шкіри бальзамом «Цікапласт», декспантенолом в формі спрею, слизової порожнини рота 0,25 % розчином перексиду водню, кон'юнктиви очей розчином бетаметазону з гентаміцином; 7) базисна терапія в алергологічному відділенні за допомогою емолієнтів, глюкокортикостероїдів (поступове зниження дози з урахуванням стану пацієнта) до повного одужання.

Результати та їх обговорення. В алергологічному центрі за період з 2013 по 2018 рр. проліковано 40 хворих (по 20 чоловіків і жінок) віком від 17 до 70 років (середній вік — $(37,6 \pm 2,4)$ років). З 40 хворих 31 (77,5 %) особи, був діагностований ССД, а у 9 (22,5 %) осіб — СЛ. Розподіл хворих на ГТАР за етіологією наведений на рис. 1.

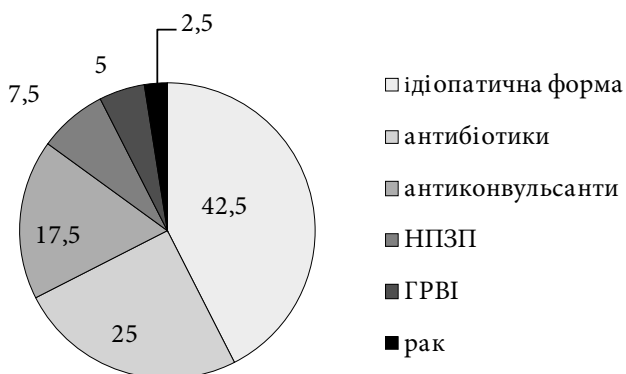


Рис. 1. Етіологічні чинники ГТАР.

З 40 хворих на ГТАР 7 пацієнтів у зв'язку з тяжкістю стану були відразу госпіталізовані у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ); 1 пацієнт переведений до ВАІТ через 2 дні від моменту госпіталізації в зв'язку з погіршенням стану; період перебування у ВАІТ коливався в межах від 4 до 25 діб; 32 пацієнта з ГТАР отримували лікування в умовах алергологічного відділення. Середня тривалість госпіталізації склала $(17,9 \pm 1,5)$ діб.

Наводимо власний тяжкий клінічний випадок ГТАР, який був пов'язаний з прийомом антиконвульсантів. В алергологічному центрі була госпіталізована пацієнтка К. 34 років з масою тіла 50 кг. Діагноз при поступленні був наступним: остра кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, гострий період, галюциногенний синдром. З анамнезу хвороби з'ясувалося, що пацієнтка приймає нейролептики (рисперидон, тригексифенідил, хлорпротиксен) і ламотриджин (з приводу судомного синдрому). ГТАР виникла у хворої під час перебування на лікуванні в психіатричній лікарні. Першими проявами ГТАР у пацієнтки були підвищення температури тіла до фебрильних цифр, біль у суглобах, збільшення лімфатичних вузлів. Протягом 2-х діб перебування в алергологічному відділенні динаміка перебігу ГТАР виявилася негативною, незважаючи на проведену терапію. Так, у пацієнтки збільшилися площина ураження шкірних покривів, слизових оболонок, лихоманка набула неправильного типу з підйомом температури тіла до фебрильних цифр, почастішали зорові галюцинації. У зв'язку з цим на 5-й день від початку захворювання її було переведено з алергологічного відділення до ВАІТ.

На момент надходження у ВАІТ КЗ «ДКОШМД» ДМР 21.02.2018 р. стан хворої тяжкий, рівень порушення свідомості — оглушення з нападами психомоторного збудження і галюцинацій. Хвора зазначає гіперестезію в ділянках тулубу і кінцівок по полінейропатичному типу, особливо в нижніх кінцівках, менінгеальних симптомів немає. Шкірні покриви вкриті уртикарним висипом. У ротовій порожнині гіперемія слизової з ділянками виразкування. Дихання спонтанне, через природні дихальні шляхи, везикулярне. Гемодинаміка стабільна. ЕКГ: ритм синусовий, правильний; SpO₂ = 96 %, температура тіла — 39,3°C. Дані лабораторних досліджень: лейкоцитоз — 8,1 Г/л, мієлоцити — 3 %, метамієлоцити — 2 %, паличкоядерні — 58 %; підвищення рівня трансаминаз (АсАТ — 425 ОД/л), гіпопротеїнемія (рівень загального білка — 59 Г/л).

Пацієнтці проведено 3 сеанси плазмаферезу. Прогресування ГТАР було зупинено. Проте зберігалася гіпертермія з поганою відповіддю на антипіретики. Пацієнтка оглянута хірургом, проведено УЗД ОЧП і малого таза — даних за хірургічну патологію немає. Рентгенографія ОГК: без патологічних змін з боку легеневої паренхіми. З метою виключення септичного компонента визначено рівень прокальцитоніну — 0,099 нг/мл (норма < 0,1 нг/

мл), СРБ — 145,72 мг/мл (норма до 10 мг/мл). З метою виключення нейроінфекції проведена люмбальна пункція. Дані аналізу люмбального пунктату: рН— 8,0, білок — 0,288 г/л, глюкоза — 7,5 мм/л, цитоз — $1,5 \cdot 10^6$ /л.

З огляду на зниження лейкоцитозу і паличкоядерного зсуву в аналізах крові, низький рівень прокальцитоніну, відсутність змін в лікворі, що свідчило не на користь інфекційної етіології, гіпертермії, м'язової ригідності за типом «зубчастого колеса», наростання екстрапірамідної симптоматики, триваючий прийом нейролептиків і збереження гіпертермії, у хворої запідозрений злжакісний нейролептичний синдром (ЗНС). Проведено визначення рівня гамаглутаматтранспептидази — 115,06 ОД/л (норма до 42 ОД/л), лужної фосфатази — 127,73 ОД/л (норма до 98 ОД/л), креатинфосфокинази загальної — 174,19 (норма до 140 ОД/л), ізоферменту креатинкинази (КФК-МВ) — 82,19 ОД/л (норма до 25 ОД/л). Хвора оглянута невропатологом і психіатром. Оскільки при подальшому динамічному спостереженні у хворої продовжили наростати явища екстрапірамідної недостатності, рецидивував судомний синдром, тому на консиліумі було прийнято рішення про відміну антипсихотичних препаратів і призначення препарату вальпроєвої кислоти.

В подальшому на 13-й день від моменту госпіталізації у ВАІТ у хворої ще зберігався неправильний тип лихоманки з підйомом температури тіла до $39,9^{\circ}\text{C}$, наростала осмолярність плазми крові за рахунок іонів натрію, рівень яких складав 180,3 мм/л (норма до 145 мм/л), що вірогідно було пов'язаним з тривалою гіпертермією і поза/ внутрішньоклітинною дегідратацією, не дивлячись на проведене ентеральне зондове харчування з розрахунку 30 мл/кг/добу. Корекція гіперосмолярності проводилася шляхом введення через назогастральний зонд дистильованої води. Однак у пацієнтки наростали явища пірамідної і екстрапірамідної недостатності, рецидивували судоми, які переходили в епістатус, що розцінювалося як прояви ЗНС з клінічними ознаками наростання набряку головного мозку.

За життєвими показами пацієнтці виконана інтубація трахеї з переведенням її на ШВЛ за допомогою апарату iVent (VersaMed), на тлі медикаментозної седації, з патерном вентиляції VC-SIMV, ДО-450 мл, Ті: Те-1: 2, FiO₂-0,4, РЕЕР- 6 см.вод.ст. Седація і синхронізація з апаратом ШВЛ проводилася 20 % розчином оксибутирату натрію в дозі 10мг/кг/год. З метою усунення епістатусу хворій проводи-

лася інфузія барбітуратів. На тлі медикаментозної седації і проведеної інфузії гіпнотиків і барбітуратів у хворої рецидивував судомний синдром, тому було розпочато магnezіальну терапію: 24 мл (6 мг сухої речовини) 25 % розчину магнію сульфату протягом 60 хвилин з подальшою інфузією 8мл (2 мг сухої речовини) 25 % розчину магнію сульфату, від якої вдалося відмовитися на 5-й день від початку медикаментозної седації і нейропротекції. На 2-й день від початку медикаментозної седації вдалося домогтися зниження температури тіла до $36,8^{\circ}\text{C}$. Пацієнтці виконана трахеостомія. На 5-й день від початку ШВЛ припинена медикаментозна седація, судомний синдром не рецидивував, рівень порушення свідомості став наступним: оглушення, фіксація погляду, сухожильні рефлексі D = S, знижені, відсутні рухи в кінцівках. На 9-й день від початку ШВЛ хвора деанюлірована. На тлі проведення інтенсивної фармакологічної терапії (парасимпатоміметики, антиконвульсанти, актопротектори), кінезіотерапії, нутритивної підтримки стан хворої покращився. Після стабілізації стану на 34-ту добу перебування у ВАІТ хвора переведена в алергологічне відділення, а потім виписана до дому під нагляд сімейного лікаря за місцем проживання.

Висновки

Гострі токсико-алергічні реакції є вкрай тяжким проявом медикаментозної алергії, який виникає через недооцінку даних алергологічного анамнезу у пацієнта перед призначенням йому медикаментозних препаратів, зокрема ламотриджину та інших нейролептиків.

Першими симптомами ГТАР при прийомі ламотриджину є поява висипу і збільшення лімфатичних вузлів, що відразу вимагає припинення прийому лікарських засобів. При прийомі нейролептиків може виникати ЗНС.

ЗНС є переважно ускладненням у хворих психіатричного профілю, але і лікарі інших спеціальностей можуть стикатися з цією нозологією. Основним критерієм, який дозволяє запідозрити ЗНС, є погано контрольована гіпертермія на тлі прийому нейролептиків.

Виключення інфекційної природи гіпертермії є одним з головних етапів диференціальної діагностики ЗНС. Визначення рівня прокальцитоніну, СРБ і виключення соматичної, неврологічної патології є реальним в умовах сучасного лікувального закладу.

Хворі на гострі токсико-алергічні реакції III-IV ст. повинні відразу надходити у відділення інтенсивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дитятковська Є. М. Гострі токсико-алергічні реакції. Астма та алергія. 2003. № 2. С. 75–79.
2. Хаитов Р. М. Клиническая аллергология: Рук-во для практикующих врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 624 с.
3. Федосеев Г. Б. Частная аллергология. Т.2. Санкт-Петербург: Нормед-Издат, 2001. 464 с.
4. Baldo B. A. Diagnosis of Allergy to Penicillinis and Cefalosporinis. Allergy and Clinic. Immun. International. 2000. Vol. 12. P. 206–212.

REFERENCES

1. Dytyatkovska EM. Acute toxic-allergic reactions. Asthma and allergy. 2003;2: 75–79.
2. Khaitov RM. Clinical allergy: Hand-infor practicing doctors. — M.: MEDpress-inform; 2002. 624 p.
3. Fedoseev GB. Private allergology. T.2. — St. Petersburg: Normed-Izdat; 2001. 464 p.
4. Baldo BA. Diagnosis of Allergy to Penicillinis and Cefalosporinis. Allergy and Clinic Immun International. 2000;12:206–212.

Надійшла до редакції: 06.03.2019

Після рецензування: 14.06.2019

Дитятковська Є. М.

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-9007-8634

Болтянський С. В.

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-5062-9673

Рудейченко С. В.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-5331-5976

Матушак А. М.

ORCID iD

orcid.org/0000-0003-4234-4613

Олейник В. І.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-7612-3627

Корнєєва К. В.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-2791-3980

Медведев А. А.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-7285-989X

Родкіна І. А.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-2322-4838

Орлов С. С.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-4527-9864

Бендецька Ю. В.

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-7484-0000