

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

С.В. Зайков, Л.М. Кириченко

Вінницький національний медичний університет

Резюме. Вивчені деякі аспекти медикаментозної алергії у дітей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу. Частота медикаментозної алергії у таких дітей складає 2,7% і має тенденцію до подальшого збільшення. Наведений перелік препаратів, що найбільш часто викликають розвиток алергічних реакцій. В протитуберкульозних закладах необхідно організувати на сучасному рівні проведення профілактики, діагностики та лікування медикаментозної алергії.

Ключові слова: інфікування мікобактеріями туберкульозу, медикаментозна алергія, профілактика, діагностика, лікування.

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

С.В. Зайков, Л.М. Кириченко

Резюме. Изучены некоторые аспекты медикаментозной аллергии у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Частота медикаментозной аллергии у таких детей составляет 2,7% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению. Приведен перечень препаратов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции. В противотуберкулезных учреждениях необходимо организовать на современном уровне проведение профилактики, диагностики и лечения медикаментозной аллергии.

Ключевые слова: инфицирование микобактериями туберкулеза, медикаментозная аллергия, профилактика, диагностика, лечение.

THE DRUG ALLERGY IN CHILDREN WITH INFECTING BY MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

S.V. Zaykov, L.M. Kirichenko

Summary. Some aspects of drug allergy in children infecting by mycobacterium tuberculosis are given. The rate of drug allergy in these cases makes up 2,7% and tends to further increase. A list of the drugs more frequently causing allergic reactions was cite. In anti-tuberculosis institutions it seems necessary to organize proper prophylaxis, diagnosis and treatment of drug allergies that would meet modern requirements.

Key words: infecting by mycobacterium tuberculosis, drug allergy, prophylaxis, diagnosis, treatment.

Адреса для листування:

Зайков Сергій Вікторович

21036, Вінниця, вул. Пирогова, 56

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова

ВСТУП

Однією з найбільш важливих проблем у клініці внутрішніх хвороб є медикаментозна алергія (МА). Лише згідно офіційних статистичних даних, ризик розвитку МА у разі прийому більшості медикаментозних препаратів складає від 1 до 3% [1]. За даними клініко-епідеміологічного обстеження населення Вінницької області, що було проведено Б.М. Пухликом та співавторами в 1991–1992 рр., розповсюдженість МА становила 2,24% серед дорослих та 1,38% серед дітей [6]. Із усіх небажаних явищ, які спричинюються вживанням лікарських засобів, частка МА становить 6–10% і не має тенденції до зниження [1, 4]. За спостереженнями цих авторів, у 15–30% хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, розвиваються небажані явища у разі прийому медикаментозних препаратів, значну частину яких складає саме МА. При цьому лікарські засоби є причиною смерті 0,1% хворих терапевтичного та 0,01% хірургічного профілю [1, 4].

Проблема МА набуває особливої актуальності у фтизіатрії, оскільки тривала хіміотерапія або хіміопрофілактика туберкульозу є основним мето-

дом лікування хворих на туберкульоз або профілактики його розвитку [2, 5, 7, 8]. Однак за останні 10 років майже відсутні публікації, які б висвітлювали питання діагностики, профілактики та лікування МА у таких пацієнтів, особливо у дітей. Тому метою нашої роботи було вивчення частоти, етіологічної структури та особливостей клінічного перебігу МА у інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ) дітей, що проводили курс первинної або вторинної хіміопрофілактики в амбулаторних умовах в дитячому садку № 35 (м. Вінниця), в дитячому кабінеті Вінницького міського протитуберкульозного диспансеру, в протитуберкульозному кабінеті Погребищенського РТМО, в дитячому протитуберкульозному санаторії (с. Кашперівка Вінницької області).

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вивчення частоти, етіологічної структури та особливостей клінічного перебігу МА обстежили 895 інфікованих МБТ осіб (483 хлопчика та 412 дівчаток) віком від 1 до 18 років, у яких під час хіміопрофілактики виникали ті чи інші ускладнення, які можна було пов'язати з вживанням ме-

дикаментозних засобів. Потім за допомогою прийнятих критеріїв [1, 3, 4] ми провели розмежування між токсичними та справжніми алергічними реакціями на лікарські засоби. Слід відмітити, що пацієнтів з МА відбирали згідно клінічних критеріїв розвитку алергічних реакцій під час прийому ліків. При цьому враховували такі симптоми, як поява свербіжів та висипки на шкірі, підвищення температури тіла, порушення функції внутрішніх органів, зміни в гемограмі (еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія), ознаки анафілактичного шоку під час прийому лікарських засобів тощо. Алергологічне дослідження проводили за допомогою збирання алергологічного анамнезу, клінічного обстеження дітей, шкірного та лабораторного тестування з медикаментозними препаратами-алергенами. З метою визначення етіологічних чинників МА нами, крім даних алергологічного анамнезу, застосовані прик-тест (ПТ) з ізоніазидом та реакція інгібіції міграції лейкоцитів (РІМЛ) в капілярах з медикаментозними препаратами за методиками, що наведені в роботах [1, 3–5]. Статистичну обробку одержаних результатів проводили за загальноприйнятою методикою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу комплексу клініко-анамнестичних, фізикальних, лабораторних, а також суто алергологічних методів дослідження (ПТ з ізоніазидом, РІМЛ з медикаментозними препаратами) наявність МА достовірно діагностована нами у 24 із 895 (2,68%) дітей, які отримували хіміопрофілактику з приводу інфікування МБТ. Частота МА у цих дітей була нижчою, ніж серед обстежених нами раніше [2] дітей, хворих на туберкульоз (5,51% випадку), але суттєво ($p < 0,01$) перевищувала таку (1,38%) серед популяції дитячого населення Вінницької області [6], що додатково підкреслює важливість даної проблеми для фтизіатрії, педіатрії та алергології.

Клінічні прояви МА були вивчені нами в усіх 24 дітей, інфікованих МБТ. Слід відзначити, що у 100% випадків спостерігали лише шкірні прояви МА. Найбільш часто серед шкірних проявів МА відмічали макулопапульозний дерматит (у вигляді екзантемоподібної, скарлатиноподібної, морбіліформної, везикулярної висипки тощо) (у 41,7% випадку), кропив'янку та ангіоневротичний набряк (у 25,0%). Значно рідше ($p < 0,01$) реєстрували багатформну ексудативну еритему (у 12,5% випадку), ізолюваний свербіж шкіри (у 8,3%), ексфолюативний дерматит (у 8,3%) та вузлувату еритему (у 4,2%). Слід відмітити, що більше ніж у половині випадків (у 58,3%) мав місце одночасний розвиток еозинофілії та ураження шкіри. При цьому еозинофілія носила стійкий характер або мала тенденцію до збільшення і не піддавалася лікуванню звичайними антигістамінними засобами, якщо дитина продовжувала приймати медикаментозний препарат-

алерген. Зниження еозинофілії та зникнення клінічних ознак МА за наявності шкірних уражень були досягнуті тільки після відміни причинно значущого препарату-алергену.

Слід підкреслити, що у 1886 дітей, які хворіли на локальні форми туберкульозу [1], також переважали шкірні прояви МА (у 58,8% випадку). Найбільш часто серед шкірних проявів МА відмічали макулопапульозний дерматит (у 41,0% випадку), кропив'янку та ангіоневротичний набряк (у 39,3%). Значно рідше ($p < 0,01$) реєстрували ізолюваний свербіж шкіри (у 11,5% випадку), багатформну ексудативну еритему (у 4,9%) та ексфолюативний дерматит (у 3,3%). Але крім шкірних форм МА, у частини дітей діагностували й інші її клінічні прояви. Так, у 32,7% дітей мали місце гематологічні (ізолювана еозинофілія) прояви МА, значно рідше ($p < 0,01$ для усіх випадків) відмічали медикаментозну лихоманку (у 4,8%), органоспецифічні ураження (органів дихання, печінки, нирок) (у 1,9%). Клінічні прояви анафілактичного шоку та васкуліту були виявлені нами лише у 0,9% випадку, тобто по одному випадку, відповідно.

Загальновідома важливість з'ясування етіології МА, тобто спектру причинно-значущих алергенів. З достатнім ступенем надійності за допомогою збирання алергологічного анамнезу, ПТ з ізоніазидом та РІМЛ з медикаментозними препаратами причинно-значущий алерген був виявлений у 20 (83,3%) із 24 дітей з МА. В інших випадках дані алергологічного анамнезу, шкірного та лабораторного тестування не дозволили нам прийти до однозначного висновку — виявлені позитивні результати лабораторних тестів до 2–3 лікарських засобів одночасно, а також хибно-негативні або сумнівні результати застосованих методів). Звичайно, у випадку визначення етіології МА або за невдалої спроби її встановлення, важливе значення мали як специфічні особливості МА (формування гіперчутливості до метаболітів медикаментозних препаратів, різні типи імунологічних реакцій тощо), так і можливо деяка недосконалість застосованих діагностичних методів.

За отриманими нами даними, розвиток МА у інфікованих МБТ дітей найбільш часто викликали ізоніазид та інші похідні (фтивазид) ГІНК (у 50,0% випадку), полівітамінні препарати (у 20,0%). Рідше ($p < 0,01$ або $p < 0,05$ для усіх випадків) в якості чинників розвитку МА виступали етамбутол (у 10,0% випадку), силімарин (у 10,0%) та адаптогени (у 10,0%), які нерідко з патогенетичною та симптоматичною метою використовували при проведенні хіміопрофілактики туберкульозу у дітей. Слід відмітити, що у дітей з локальними формами туберкульозу спектр причинно-значущих алергенів виявився більш широким [2]. Так, найбільш часто у них розвиток МА викликали вітаміни групи В (у 41,2% випадку), стрептоміцин (у 25,9%), ізоніазид та

інші похідні ГІНК (у 17,6%), рифампіцин (у 7,1%). Значно рідше ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ для усіх випадків) в якості чинників розвитку МА виступали етамбутол (у 4,7% випадку) та піразинамід (у 3,5%). Такі розбіжності у спектрі медикаментозних алергенів у дітей інфікованих МБТ або хворих на туберкульоз природно були пов'язані із застосуванням у останніх значно більшої кількості протитуберкульозних препаратів.

Як ми вказували раніше, з метою етіологічної діагностики МА в сучасних умовах використовують комплексне обстеження хворих, яке включає збирання алергологічного анамнезу, проведення модифікованих шкірних тестів та лабораторних методів дослідження з відповідними медикаментозними алергенами. Як відомо, шкірні проби при IgE-залежних алергічних реакціях є найбільш інформативним методом діагностики. Але в етіологічній діагностиці МА інформативність шкірного тестування є невисокою [1, 3–5], головним чином за рахунок достатньо частої наявності хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. Основними причинами їх формування, на думку вищенаведених дослідників, є те, що:

1. Переважна більшість лікарських препаратів є гаптенами — неповноцінними алергенами. Повноцінність, як алергени, вони набувають тільки у разі зв'язування з альбумінами сироватки крові. У зв'язку з цим за допомогою рутинних методів не вдається відтворити на шкірі імунологічну реакцію, адекватну тій, що відбувається в організмі хворого на МА.
2. Практично усі препарати в організмі проходять через ряд перетворень. Сенсibilізація виникає частіше саме до метаболітів лікарських препаратів, тому на їх початкову форму (а саме з таким розчином проводять тестування) алергії (і, відповідно, позитивних шкірних реакцій) може не бути.
3. Розчинення препаратів у лікарських закладах здійснюють, як правило, нестандартизованими розчинами, що (за рахунок лужного чи кислого розчину) часто призводить до хибнопозитивного результату шкірного тестування.
4. Рутинні шкірні тести, що застосовують з метою діагностики МА, мають суттєві недоліки: скарифікаційний є вельми суб'єктивним, а внутрішньошкірний часто дає хибнопозитивні результати і є відносно небезпечним.
5. На відміну від установленої в алергології доктрини, при постановці рутинних шкірних тестів не проводять негативний та позитивний контроль (із розчинником і розчином гістаміну). Це не дозволяє виявити підвищену реактивність чи, навпаки, ареактивність шкіри, тобто, робить недостовірними результати шкірного тестування.

Слід також додати, що в Україні, на відміну від інших країн світу, основним методом шкірної діагностики МА протягом тривалого часу вважали

скарифікаційний тест. Однак, цей тест має певні недоліки, що насамперед зумовлено особливостями його методики, які впливають на об'єктивність результатів [5]. Саме тому для обстеження інфікованих МБТ дітей ми застосували технологію шкірної діагностики МА з використанням ПТ і спеціального, відповідно сертифікованого, діагностичного набору виробництва Вінницького МП «Імунолог», який містив 1,0% розчин ізоніазиду з 0,5% розчином альбуміну, стандартний розчинник для негативного тест-контролю та 0,01% розчин гістаміну для позитивного тест-контролю. Оскільки обстеженнями нами інфікованих МБТ дітям окрім ізоніазиду та в деяких випадках гітивазиду і етамбутолу не призначали інші протитуберкульозні препарати, ми проводили ПТ саме з ізоніазидом, а в інших випадках, з метою визначення «причинного» алергену застосовували дані алергологічного анамнезу та реакції ІМЛ з певними медикаментозними алергенами.

Шкірне обстеження за допомогою ПТ з ізоніазидом провели у 24 інфікованих МБТ дітей з клінічними ознаками МА (основна група) та у 28 таких дітей без клінічних ознак МА (контрольна група). Серед дітей основної групи частота позитивних (діаметр папули 3–7 мм) або виражено позитивних (діаметр папули 8–12 мм) результатів ПТ склала 33,3% випадку (8 осіб), сумнівних (діаметр гіперемії чи папули 1–2 мм) — 8,3% (2), негативних — 58,3% (14). Зовсім іншу картину виявили при шкірному обстеженні дітей контрольної групи. Так, лише в 1 (3,6%) випадку нами була встановлена позитивна шкірна проба, що могло бути пов'язаним або з латентною сенсibilізацією до ізоніазиду або з хибнопозитивним результатом даного тесту. При подальшому алергологічному обстеженні осіб основної групи з'ясували, що при використанні ПТ сумарна частота хибнопозитивних або хибнонегативних реакцій склала всього 8,3% (лише по 1 випадку серед 24 виконаних проб). Отже, з урахуванням сумарного числа хибнопозитивних, хибнонегативних та сумнівних реакцій можна було вважати, що інформативність ПТ з ізоніазидом в діагностиці гіперчутливості (ГЧ) до цього препарату в цілому складала 83,3%, що дозволяє віднести його до високоінформативних та специфічних методів діагностики.

Нами також було проведено порівняльне дослідження результатів шкірного тестування з ізоніазидом за допомогою ПТ і РІМЛ у капілярах. Обидва методи діагностики МА одночасно були застосовані нами для обстеження 18 дітей з МА. Співставлення результатів шкірного та лабораторного тестування показало, що якщо за допомогою ПТ нам вдалося діагностувати ГЧ до ізоніазиду у 8 обстежених, то дані реакції ІМЛ виявилися позитивними у 10 обстежених. Слід підкреслити, що між результатами шкірного та лабораторного тестування нами виявлений

середній ступінь односпрямованої кореляційної залежності (коефіцієнт кореляції $r \pm m_r$ складав $+0,65 \pm 0,14$; $p < 0,05$). Отже, отримані нами результати свідчать про достатньо високу інформативність і специфічність обох методів етіологічної діагностики МА, які можна застосовувати окремо або в комплексі.

Важливе значення, на думку багатьох дослідників [3, 7, 8] має поділ медикаментозних алергічних реакцій за імунопатологічними типами згідно класифікації Джелла-Кумбса. Результати проведеного нами відповідного аналізу свідчать, що у 16 (66,7%) обстежених нами дітей був I тип реакції (кропив'янка та ангіоневротичний набряк, більша частина макулопапульозного, ексfolіативного дерматиту, свербіж шкіри). Другий (цитотоксичний) тип реакції ГЧ у інфікованих МБТ дітей нами не був виявленим в жодному випадку. Третій (імунотоксичний) тип реакції ГЧ (вузлувата еритема) мав місце в 1 (4,2%) спостереженні. Реакція IV типу (частина проявів макулопапульозного дерматиту) була виявлена нами у 2 (8,3%) обстежених. Однак, не в усіх випадках можна на підставі клініко-лабораторних даних чітко визначити переважний тип імунопатології. Так, у 3 (12,5%) дітей ми встановили I–III тип (багатоформна ексудативна еритема) імунопатологічної реакції, а у 2 (8,3%) — I–IV (частина випадків макулопапульозного дерматиту).

Отже, за нашими даними, переважна більшість медикаментозних алергічних реакцій у дітей, інфікованих МБТ, перебігають за I типом або за його безпосередньої участі. Хоча при цьому ми згодні з точкою зору Л. Йегера [3], що алергічні реакції, як правило, перебігають по змішаному типу за участю різних імунологічних механізмів, але все ж таки у більшості випадків можна виділити переважний клініко-імунологічний тип реакції, що має велике значення для вибору тактики діагностики та лікування хворих з МА.

З клінічної точки зору важливо відрізнити істинну МА від інших небажаних явищ при вживанні медикаментозних препаратів [5]. За результатами поглибленого аналізу усі випадки ускладнень при проведенні лікування у інфікованих МБТ дітей ми розподілили на МА та токсичні реакції. Поєднаних (токсико-алергічних) реакцій нами не відмічено. Справжню МА діагностували у 24 (2,68%) з 895 інфікованих МБТ дітей, токсичну реакцію — у 39 (4,36%). Клінічна структура МА наведена нами вище. Токсична побічна дія у наших хворих проявлялася симптомами гепатотоксичності та диспепсичного розладу (зниження апетиту, нудота, больовий синдром з локалізацією в епігастральній ділянці або правому підребер'ї). У більшості випадків таку токсичну

дію викликав ізоніазид, якому поряд з іншими ефектами притаманна подібна побічна дія.

Таким чином, нами отримані важливі дані про достатньо високу частоту, етіологічну структуру та клініко-імунологічні особливості перебігу МА у дітей, інфікованих МБТ, які можуть застосовуватися в практичній роботі лікарями-фтизіопедіатрами і алергологами.

ВИСНОВКИ

1. У разі проведення в амбулаторних умовах хіміопрофілактики дітям з приводу інфікування МБТ МА розвивається у 2,68% випадків (у вигляді макулопапульозного дерматиту, кропив'янки та ангіоневротичного набряку), а токсична побічна дія — у 4,36%.
2. Шкірний ПТ з ізоніазидом є високоінформативним та специфічним методом етіологічної діагностики МА у дітей, що інфіковані МБТ. Між його результатами та даними реакції ІМЛ з ізоніазидом існує тісна односпрямована кореляційна залежність.
3. В більшості випадків МА у дітей перебігає по I типу реакції за класифікацією Джелла-Кумбса або за його безпосередньої участі.
4. В протитуберкульозних закладах необхідно організувати на сучасному рівні профілактику, діагностику та лікування МА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Де Сворт Р.Д., Паттерсон Р.* (2000) Лекарственная аллергия. В кн.: Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринберг (ред.) Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Гектар, Медицина, Москва, с. 313–428.
2. *Зайков С.В., Кириченко Л.М., Гандзітчук Т.В.* (2002) Медичні аспекти лікарської алергії у дітей з туберкульозом. В кн.: Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика, вип. 11, кн. 2, Київ, с. 496–500.
3. *Йегер Л.* (1986) Клиническая алергология и иммунология, Т. 2, Москва, 486 с.
4. *Меллон М., Шац М., Паттерсон Р.* (2000) Лекарственная аллергия. В кн.: Г. Лолор-мл, Т. Фишер, Д. Адельман (ред.) Клиническая иммунология и алергология. Практика, Москва, с. 357–393.
5. *Пухлик Б.М., Заболотний Д.І., Пухлик С.М., Тхоровський М.А.* (2002) Актуальні питання діагностики лікарської алергії. В кн.: Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика, вип. 11, кн. 2, Київ, с. 510–516.
6. *Пухлик Б.М., Бондарчук О.Б., Корицька І.В., Міхей Л.В.* (1993) Розповсюдженість алергічних захворювань (аналіз літературних та власних даних). Укр. пульмон. журн., 1: 11–15.
7. *Пухлик Б.М., Мзайек В., Зайков С.В.* (1990) Проблема лекарственной аллергии у больных туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 11: 29–30.
8. *Пухлик Б.М., Мзайек В., Зайков С.В.* (1991) Клинико-иммунологические особенности лекарственной аллергии у больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза, 6: 46–47.