

С. В. Зайков, Л. М. Кириченко
ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

В останні роки в усьому світі алергічні захворювання (АЗ) увійшли у число найбільш розповсюджених як серед дорослих осіб, так і серед дітей. Важливе місце серед них займає медикаментозна алергія (МА) у зв'язку з великою поширеністю, різноманітністю клінічного перебігу, труднощами у діагностиці, лікуванні та профілактиці [2–5]. При цьому особливу актуальність набуває МА у осіб із хронічним та рецидивуючим перебігом захворювань, оскільки перешкоджає їх ефективному і повноцінному лікуванню, викликає додаткові соціально-економічні витрати на реабілітацію пацієнтів тощо [2, 3, 6, 7].

Слід підкреслити, що вивчення частоти, структури, особливостей діагностики та лікування, впливу МА на клінічний перебіг різних форм туберкульозу легень і наслідки його лікування вивчалися в основному у дорослих хворих на туберкульоз [2, 3, 6, 7]. На жаль, до цих пір в доступній літературі бракує наукових досліджень, що були б присвячені проблемі МА в умовах епідемії та патоморфозу туберкульозу, вивченню її поширеності, клінічних особливостей, розробці питань діагностики, лікування, профілактики МА у дитячих контингентів, що знаходяться під диспансерним наглядом в протитуберкульозних закладах з приводу туберкульозу або інфікування мікобактеріями туберкульозу.

Лише у роботах О. О. Речкіної [8, 9] доведено, що серед обстежених дітей з туберкульозом органів дихання в 30,8 % випадків виявлені побічні явища та ускладнення протитуберкульозної терапії, на розвиток яких впливають вік дітей, наявність супутньої патології та ступінь виразності ендегенної інтоксикації. Але в цих роботах автор не ставила перед собою завдання провести чіткий розподіл побічних реакцій при проведенні хіміотерапії туберкульозу на істинні алергічні медикаментозні реакції, токсичні, псевдоалергічні тощо. Також не з'ясованими залишаються питання щодо частоти, структури, сучасних можливостей діагностики, лікування та профілактики МА у хворих на туберкульоз або інфікованих мікобактеріями туберкульозу дітей.

З урахуванням всього вищенаведеного метою нашого дослідження було вивчити частоту, структуру, інформативність методів діагностики МА, можливості прогнозування ризику її розвитку у дітей, що знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу туберкульозу.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення частоти та структури МА було проведено серед 1974 дітей віком від 1 до 18 років, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у дитячому відділенні Вінницького обласного протитуберкульозного диспансеру у 1991–2002 роках з приводу туберкульозу органів дихання. Обстеження хворих проводилося в алергологічному кабінеті диспансеру за допомогою збирання алергологічного анамнезу, клінічного обстеження дітей, лабораторних методів дослідження з медикаментозними препаратами-алергенами. З метою визначення етіологічних чинників МА нами, крім алергологічного анамнезу, засто-

совані метод імунотермістиметрії (ІТМ) та реакція інгібіції міграції лейкоцитів в капілярах з медикаментозними препаратами, методики виконання яких викладені в роботі [2]. З метою прогнозування ризику виникнення МА у дітей нами були відібрані фактори, частота яких серед дітей з МА достовірно ($P < 0,05$) відрізняється від такої у дітей без ознак МА. Відбір цих факторів проводився із застосуванням критеріїв Стюдента (t) і Пірсона (χ). Відібрані таким чином фактори були оброблені за допомогою секвенціального статистичного аналізу, який застосовується в медицині і біології при послідовних діагностичних процедурах [1]. Статистична обробка одержаних результатів проводилася за загальноприйнятою методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

МА була достовірно діагностована нами за допомогою вищевказаних методів дослідження у 113 із 1974 (5,72 %) дітей з туберкульозом, що суттєво ($P < 0,01$) перевищувало її розповсюдженість (1,38 %) серед популяції дитячого населення Вінницької області [5]. За нашими даними, розвиток МА не залежав від статті обстежених і однаково часто реєструвався як серед хлопчиків, так і серед дівчаток (5,71 % та 5,74 % випадків, відповідно, при $P > 0,05$). МА частіше зустрічалася у вікових групах від 4 до 7 років та від 0 до 3 років (9,58 % та 8,24 % спостережень), ніж у дітей 8–11, 12–14 та 15–18 років (4,06 %, 3,88 % та 5,38 % випадків, відповідно, при $P < 0,05$ для всіх випадків). Якщо проаналізувати частоту розвитку МА в залежності від віку та статі одночасно, то можна відмітити, що вона була майже однаковою для хлопчиків та дівчаток у вікових групах 0–3, 8–11, 12–14 років і лише у віці 4–7 років МА реєструвалася дещо частіше ($P > 0,05$) серед хлопчиків, а у віці 15–18 років — у дівчаток ($P > 0,05$).

Найбільш часто серед дітей розвиток МА мав місце при туберкульозному бронхоаденіті (17,39 %), менінгіті (13,33 %), ексудативному плевриті (12,96 %), первинному туберкульозному комплексі (12,66 %) та туберкульозній інтоксикації (10,81 %). Дещо рідше МА супроводжувала дисеміновану (7,69 %), інфільтративну (7,14 %) та вогнищеву (6,78 %) форми захворювання. Такі основні характеристики туберкульозного процесу в легенях, як наявність чи відсутність деструкції легеневої тканини, бактеріовиділення тощо, за нашими даними, не мали суттєвого впливу на частоту розвитку МА у дітей, що можливо було пов'язано з невисокою частотою їх виявлення у обстежених.

Клінічні прояви МА (рис. 1) були вивчені нами у всіх 113 дітей з туберкульозом. Слід підкреслити, що найбільш часто у обстежених спостерігалися шкірні прояви МА (55,75 % випадків). При цьому частіше серед шкірних проявів МА (рис. 2) відмічався макулопапульозний дерматит (41,30 %), кропив'янка та ангіоневротичний набряк (39,70 %). Значно рідше ($P < 0,01$) реєструвалися ізольований свербіж шкіри (11,1 %), багатформна ексудативна еритема (4,7 %) та ексфоліативний дерматит (3,2 %). Крім шкірних форм МА у частини дітей нами були діагностовані й інші її клінічні прояви. Так, у 35,4 % дітей ма-

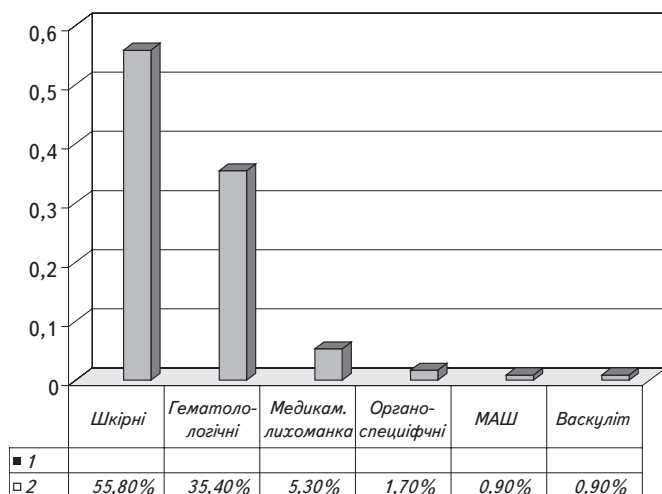


Рис. 1. Структура клінічних форм МА у дітей з туберкульозом

ли місце гематологічні (ізолювана еозинофілія) прояви МА. Значно рідше нами серед дітей ($P < 0,01$ для всіх випадків) відмічалися медикаментозна лихоманка (5,31 %), органоспецифічні ураження (печінки, нирок) — у 1,77 % дітей. Клінічні прояви анафілактичного шоку та васкулітів були виявлені нами лише у 0,88 % випадків, тобто по одному спостереженню, відповідно. Слід відмітити, що більше ніж у половині випадків (53,97 %) у обстежених нами дітей мали 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. Зниження еозинофілії та зникнення клінічних ознак МА при наявності шкірних уражень були досягнуті тільки після відміни причинно значущого препарату-алергену.

Важливим питанням в алергології є з'ясування етіології МА, тобто спектру причинно-значущих алергенів. З достатнім ступенем надійності за допомогою збирання алергологічного анамнезу, методу ІТМ та реакції ІМЛ алерген був діагностований у 100 з 113 (88,5 %) дітей з МА. В інших випадках додаткові методи дослідження дали позитивні результати на 2 (12 осіб) або 3 (1 дитина) лікарські засоби, що не дозволило нам однозначно трактувати отримані результати. При цьому важливе значення

Таблиця 1

Етіологічна структура МА у дітей за даними комплексного алергологічного обстеження (n=113)

Назва лікарського засобу	Число позитивних результатів обстеження	
	Абс. ч.	%
Полівітаміни, вітаміни групи В	34	30,09
Стрептоміцин	33	29,20
Ізоніазид (фтивазид, метазид)	24	21,24
Ріфампіцин	14	12,39
Етамбутол	7	6,19
Бета-лактамі антибіотики	7	6,19
Піразинамід	6	5,31
Еуфілін	2	1,77
Офлосаксин	1	0,88

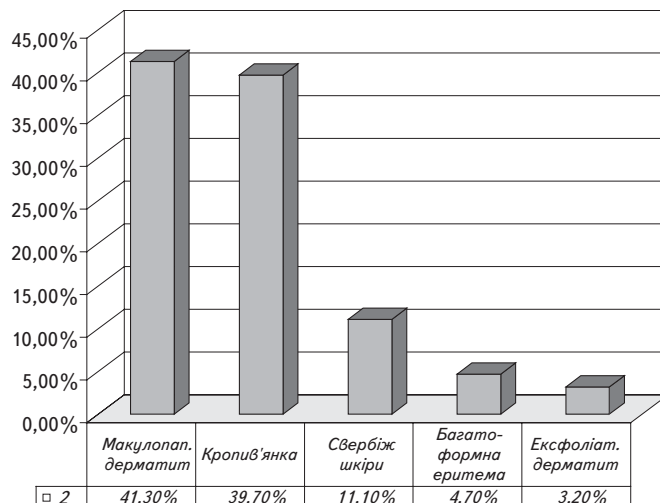


Рис. 2. Структура шкірних проявів МА у дітей з туберкульозом

безумовно мали специфічні особливості МА (формування гіперчутливості до метаболітів медикаментозних препаратів, різні типи імунологічних реакцій тощо) і можливо деяка недосконалість існуючих діагностичних методів. За отриманими нами даними, що наведені в таблиці 1, розвиток МА у дітей найбільш часто викликали вітаміни групи В (30,09 %), стрептоміцин (29,2 %), ізоніазид та інші похідні ГНК (21,24 %), ріфампіцин (12,39 %) випадків.

Значно рідше ($P < 0,01$ або $P < 0,05$ для всіх випадків) в якості чинників розвитку МА виступали етамбутол (6,19 %), бета-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорины) (6,19 %), піразинамід (5,31 %) спостережень. Зовсім в поодиноких випадках МА у дітей викликали еуфілін та офлосаксин. В тих випадках, коли в якості можливих алергенів виступали по 2 лікарські засоби, нами були виявлені такі їх комбінації: стрептоміцин та вітаміни групи В (4 особи), ріфампіцин і вітаміни групи В (2 чол.), ізоніазид та вітаміни групи В (2 дитини), бета-лактамі і вітаміни групи В (2 особи), піразинамід та ріфампіцин (2 чол.), ампіцилін, стрептоміцин і вітаміни групи В (1 спостереження). Слід підкреслити, що така висока частота МА до полівітамінів та вітамінів групи В була не випадковою, оскільки майже у половині дітей (у 14 з 34 або 41,18 %) гіперчутливість (ГЧ) до цих препаратів розвинулася ще до початку їх лікування від туберкульозу.

З клінічної точки зору важливо відрізнити справжню МА від інших побічних реакцій. Поглиблений аналіз дозволив нам розподілити всі випадки ускладнень при проведеному лікуванні на МА, токсичні та поєднані (токсико-алергічні) реакції. Як вказувалося раніше, справжня МА діагностована нами у 113 з 1974 дітей (5,72 %), а токсичні реакції — у 169 чол. (8,56 %), поєднані або токсико-алергічні — у 24 (1,22 %) обстежених. Токсична побічна дія у дітей проявлялася в основному гепатотоксичністю, на яку вказували підвищений рівень біохімічних показників функції печінки (особливо аланінамінотрансферази крові), збільшення її розмірів у частини дітей (73 випадки), диспепсичними розладами у вигляді зниження апетиту, нудоти, больового синдрому з локалізацією в епігастральній ділянці або правому підреб'їррі (41 спостереження), дисбіозом кишечника (35 випадків), рідше — гематологічними порушеннями у вигляді лейкопенії (6 спостережень), неврологічними розладами у вигляді пору-

шення настрою, сну, загальмованості поведінки, порушення гостроти слуху та зору (14 випадків) тощо. В більшості випадків гепатотоксичну побічну дію викликали рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, диспепсичні розлади та дисбіоз кишечника — стрептоміцин, рідше ізоніазид та етамбутол, гематологічні — рифампіцин, неврологічні — ізоніазид, етамбутол, стрептоміцин.

Поєднані або токсико-алергічні реакції спостерігались у 24 обстежених хворих. У більшості випадків (18) вони були обумовлені прийомом декількох препаратів (ізоніазид, стрептоміцин, рифампіцин, піразинамід, полівітаміни, вітаміни групи В), що цілком відповідало характеру лікування обстежених нами дітей. Такі реакції характеризувалися розвитком симптомів ураження шлунково-кишкового тракту, печінки в поєднанні з еозинофілією крові та інколи уражень шкірних покривів.

Оскільки прогнозування ризику виникнення МА при проведенні протитуберкульозної терапії є актуальним питанням, нами з цією метою були відібрані фактори, частота яких серед дітей з МА достовірно ($P < 0,05$) відрізняється від такої у дітей без ознак МА. Відібрані таким чином фактори були оброблені за допомогою секвенціального статистичного аналізу, який застосовується в медицині і біології при послідовних діагностичних процедурах [1]. Такий аналіз відповідно не потребує розрахунку таких параметрів, як середні арифметичні величини, дисперсії, похибки середніх величин тощо. На першому етапі аналізу ми визначали діагностичні коефіцієнти (ДК), які відображали внесок кожного конкретного фактора, що вивчався, в сумарний ризик виникнення МА під час проведення хіміотерапії або хіміопротифілактики туберкульозу. На другому етапі ми визначали інформативність ознак (І), що вивчалися, які були пов'язані з ДК і відображали цінність відповідних ознак для прогнозування ризику МА при проведенні лікування туберкульозу.

При проведенні секвенціального статистичного аналізу нами, згідно рекомендацій [1], враховувалися ознаки з рівнем інформативності більше 0,5 (основна таблиця прогнозування ризику виникнення МА). У випадках, коли такі ознаки були відсутні або при їх недостатності, нами застосовувалися ознаки з меншим рівнем інформативності (додаткова таблиця прогнозування ризику виникнення МА). Для оцінки інформативності і діагностичної цінності певних екзо- та ендогенних факторів (стать, вік, тривале вживання ліків, обтяжена спадковість по АЗ, клінічні ознаки АЗ при обстеженні, наявність МА або інших АЗ в анамнезі, ознаки алергії при лабораторному дослідженні крові, наявність гіперчутливості до медикаментозних або інших алергенів) з метою прогнозування МА нами були співставлені частота наявності відповідних ознак серед 104 дітей з туберкульозом та МА і 165 представників дитячої популяції населення Вінницької області, що не хворіли на туберкульоз, але страждали на МА.

Слід додати, що якщо використовувати з метою прогнозування ризику виникнення МА всі перераховані вище ознаки, то при застосуванні такої таблиці можуть виникати певні методичні труднощі, які пов'язані з введенням до неї багатьох ознак, що не мають достатньої діагностичної цінності та інформативності для прогнозування МА. Саме тому нами запропоновано спростити цю таблицю шляхом виключення з неї недостатньо інформативних критеріїв, а залишені критерії (з ДК > 3) розкласти у порядку зниження їх діагностичної цінності. Відповідні дані наведені в таблиці 2. При порівнянні цієї методики з попередньою

Таблиця 2

Підсумкова таблиця факторів ризику для прогнозування МА у дітей, що хворіють на туберкульоз

№ п/п	Фактори ризику виникнення МА	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
1.	Наявність гіперчутливості до медикаментозних алергенів	7,35
2.	Наявність еозинофілії крові	5,89
3.	Інфікування туберкульозною паличкою	5,67
4.	Обтяжена спадковість по алергії, успадкування за лініями матері, обох батьків	3,10 3,29–5,64
5.	Тривале вживання ліків	5,24
6.	Клінічні ознаки алергії при обстеженні дитини	5,14
7.	Наявність МА в анамнезі	5,03
8.	Вік та стать дітей: хлопчики 4–7 дівчатка 15–18 років	3,27 3,01

відмічено, що її модернізація за рахунок виключення недостатньо інформативних критеріїв суттєво ($P < 0,1$) не змінює діагностичної цінності ознак в цілому. Слід додати, що нами в прогностичній таблиці навмисно фактори ризику виникнення МА були розподілені у порядку зниження їх інформативності, оскільки при цьому, на думку фахівців [1], зменшується число помилок і з'являється можливість в більш короткі терміни досягти мети дослідження. При цьому якщо сума балів після підрахунку значень ДК перевищувала 20,0 балів, то ми рахували, що в цих випадках був істотно вищим ризик виникнення МА. При такій сумі балів, за нашими розрахунками та літературними даними [1], можливо досягнути інформативності прогнозування ризику виникнення МА за допомогою нижченаведеної прогностичної таблиці в 90–95 % випадків, тобто величина помилок складає лише 5–10 %.

Отже, застосування секвенціального статистичного аналізу у визначеному ступені дозволяє об'єднати у комплекс різні екзо- та ендогенні передумови для визначення рівня ризику виникнення МА у конкретних дітей саме перед початком протитуберкульозної хіміотерапії, що має важливе значення для профілактики МА у фтизіатричній та алергологічній практиці.

Висновки

1. Частота медикаментозної алергії складає 5,72 % у дітей, що хворіють на туберкульоз.

2. В структурі клінічних проявів МА у дітей з туберкульозом переважають шкірні та гематологічні реакції, рідше — медикаментозна лихоманка та органоспецифічні ураження

3. Серед шкірних проявів МА переважають макулопапульозний дерматит, кропив'янка та ангіоневротичного набряк, рідше розвиваються ізолюваний свербіж шкіри та багаточисельна ексудативна еритема.

4. Основними етіологічними чинниками розвитку МА при туберкульозі у дітей є вітаміни групи В, стрептоміцин, ізоніазид та інші похідні ГІНК

5. Застосування секвенціального статистичного аналізу дозволяє прогнозувати ризик розвитку МА до початку хіміотерапії або хіміопротифілактики туберкульозу.

6. В протитуберкульозних закладах необхідно організувати на сучасному рівні профілактику, діагностику та лікування МА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Ленинград: Медицина, 1973. — 141 с.
2. Зайков С. В. Біофізичні методи дослідження у протитуберкульозних закладах: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Київ, 1995. — 48 с.
3. Корицька І. В. Алергологічний кабінет у протитуберкульозному закладі: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Київ, 1994. — 15с.
4. Ласиця О. Л., Ласиця Т. С., Недельська С. М. Алергологія дитячого віку. — Київ: Книга плюс, 2004. — 368 с.
5. Пухлик Б. М. Медикаментозна алергія: існуюча чи надумана проблема // Ліки України. — 2000. — № 4. — С. 24–26.
6. Пухлик Б. М., Мзайек В., Зайков С. В. Клинико-иммунологические особенности лекарственной аллергии у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. — 1991. — № 6. — С. 46–47.
7. Пухлик Б. М., Мзайек В., Зайков С. В. Лекарственная аллергия у больных туберкулезом легких // Врачебное дело. — 1991. — № 4. — С. 76–78.
8. Речкіна О. О. Корекція побічної дії протитуберкульозних засобів у дітей, хворих на туберкульоз органів дихання // Актуальні проблеми фармакології та токсикології: Матеріали конференції молодих вчених. — Київ, 2000. — С. 33–34.
9. Речкіна О. О. Критерії розвитку побічної дії протитуберкульозних препаратів у дітей // Актуальні проблеми фармакології та токсикології: Матеріали конференції молодих вчених. — Київ, 2000. — С. 32–33.

**ЧАСТОТА, СТРУКТУРА, МОЖЛИВОСТІ
ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ У ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ДІТЕЙ****С. В. Зайков, Л. М. Кириченко***Резюме*

Вивчені деякі аспекти медикаментозної алергії у дітей, хворих на туберкульоз. Частота медикаментозної алергії у таких хворих складає 5,72 % і має тенденцію до подальшого збільшення. Наведений перелік препаратів, що найбільш часто викликають розвиток алергічних реакцій. В протитуберкульозних закладах необхідно організувати проведення профілактики, діагностики та лікування медикаментозної алергії, які б відповідали сучасним вимогам.

**THE FREQUENCY, STRUCTURE, POSSIBILITIES
OF DIAGNOSTICS AND PROPHYLAXIS OF
THE DRUG ALLERGY IN CHILDREN WITH
TUBERCULOSIS****S. V. Zaykov, L. M. Kirichenko***Summary*

Some aspects of drug allergy in children with tuberculosis have been studied. The rate of drug allergy in these patients reached 5,72 % and tended to further increase. A list of the drugs more frequently causing allergic reactions have been presented. It is necessary to organize in antituberculous institutions the proper prevention, diagnostics and treatment of drug allergy in order to meet modern requirements.