

СЫВОРОТОЧНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

САЧЕК М.М.*, ГУРИН Н.Г.*, ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.**,
КОЛОСОВА Т.С.***, ТЯБУТ Г.Д*.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК***

Резюме. Неблагоприятные побочные реакции являются одной из актуальных проблем здравоохранения во всех странах мира. В республике Беларусь принят Закон «О лекарственных средствах», который обязывает лиц, занимающихся медицинской и фармацевтической деятельностью выявлять побочные реакции на лекарственные средства. Цель работы – привлечь внимание специалистов к необходимости выявления неблагоприятных побочных реакций на антимикробные лекарственные средства (АМЛС). Сообщается об одном из редких проявлений побочной реакции на АМЛС - сывороточноподобном синдроме (СПС). Представлен патогенез СПС, основные клинические проявления, трудности диагностики СПС, принципы лечения и профилактики СПС. Описан случай развития СПС у молодой девушки, получавшей АМЛС. Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности зависит от уровня их профессиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов антибиотикотерапии.

Ключевые слова: побочные эффекты лекарственных средств, антимикробные лекарственные средства, сывороточноподобный синдром.

Abstract. Undesirable drug reactions are one of the most actual problems in health care systems worldwide. Developed in Belarus legislation on «About Medicines» enforces all parties involved in medical and pharmaceutical work to report about side effects. The aim of this work is to draw attention of specialists to necessity of side effects of antimicrobial drugs monitoring and reporting. There are reports about one rare side effect of antimicrobial drugs - serum-like sickness. Here pathogenesis, clinical picture, difficulties with diagnostics and prophylaxis and treatment are described. Case report of serum-like sickness in response to antimicrobial drug in young woman is given. Success with prophylaxis and treatment of drug allergy by all physicians depends on their professional competence in the field of clinical pharmacology and allergology. There is an objective necessity for continuous education of medical practitioners on questions of antimicrobials side effects.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет,

Во всем мире проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Это связано с внедрением в медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсбилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарственных средств, медицинскими ошибками, применением некачественных ЛС [1]. Сегодня проблема безопасности лекарств – это не только проблема национальной безопасности отдельных стран, но и серьезная глобальная проблема [2]. В республике Беларусь в июле 2006 года принят закон «О лекарственных средствах» [3]. Согласно ст.11 «лица, занимающиеся медицинской и фармацевтической деятельностью, обязаны представлять информацию обо всех выявленных побочных реакциях на лекарственные средства ...» [3].

Побочные эффекты лекарственной терапии наиболее часто регистрируются при применении антибиотиков, психотропных, сердечно-сосудистых средств, антикоагулянтов, анальгетиков, антидепрессантов, противоопухолевых и седативных ЛС, что связано не только с их потенциальной токсичностью, но и с широким использованием в медицинской практике [4].

В связи с широким использованием в последнее десятилетие высокоэффективных антимикробных лекарственных средств с высоким профилем безопасности, таких как III и IV поколение цефалоспоринов, фторхинолонов, новых макролидов [5], притупилась бдительность врачей относительно возможных побочных эффектов антибиотиков. Данное обстоятельство приводит к тому, что лекарственные побочные реакции диагностируются несвоевременно, создавая серьезную угрозу здоровью пациентов, а также приводят к значительным бесполезным экономическим затратам.

Цель сообщения – привлечение внимания врачей к необходимости выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства.

Нами неоднократно обращалось внимание врачей на побочные эффекты антибиотиков [6, 7, 8, 9], особенно в пульмонологии. Актуальность данной патологии обусловлена как высоким удельным весом использования в лечебной программе антибиотиков в пульмонологии, так и из-за схожести ряда симптомов бронхолегочного процесса и проявлений непереносимости препаратов (повышение температуры тела, бронхоспазм и др.). Были приведены отдельные факторы риска осложнений антибиотикотерапии: избыточная масса тела, хронические воспалительные заболевания желчевыводящих путей, небных миндалин, неблагоприятный аллергологический анамнез, имелись нарушение принципов применения антибиотиков. Нами выявлено, что из 37 пациентов с лекарственной аллергией у 35 имелись ошибки в проведении антибиотикотерапии [9].

Однако, несмотря на научный анализ более 1000 историй болезни типичного СПС не выявлено. Этот тип лекарственной аллергии хотя и реже встречается, чем IgE-опосредованные реакции немедленного типа, но забывать о нем не следует. Сывороточноподобный синдром (или заболевание, сывороточная реакция) напоминает сывороточную болезнь (СБ), но развивается под влиянием небелковых низкомолекулярных лекарственных

препаратов в отличие от СБ, которая возникает при применении белковых препаратов (иммунные сыворотки, гамма-глобулин, инсулин, АКТГ, вакцины и анатоксины, антилимфоцитарные, антитимоцитарные и моноклональные антитела, яды насекомых, змей и др.). В последние годы СПС наблюдается чаще, чем сама СБ [10, 11, 12]. Причинами СПС могут быть β -лактамы, тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды и другие лекарственные препараты.

Известно, что данное осложнение лекарственной терапии развивается по III типу аллергической реакции, согласно классификации Jell и Combs [10, 13]. При воздействии антигена образуются циркулирующие иммунные комплексы, при этом антитела, входящие в их состав, относятся к классам IgG и IgM, реже IgA. Титр антител нарастает через 7-12 дней после контакта с антигеном и через 14-16 дней достигает своего максимума, совпадая с клинической активностью заболевания. Растворимые иммунные комплексы откладываются в сосудистой стенке и активируют систему комплемента, в результате чего образующиеся анафилатоксины (C3a, C5a, C4a) вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов. При этом высвобождаются первичные медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины и др.), повышающие сосудистую проницаемость, усиливается экспрессия на эндотелии молекул адгезии и привлекаются в зону повреждения сосуда фагоциты. Клетки, фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяют вторичные медиаторы (протеолитические ферменты гранул нейтрофилов, разрушающие эластин, коллаген и протеогликаны, медиаторы эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, цитокины (интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) и протеазы. Все это ведёт к повреждению эндотелия сосудов и соединительной ткани, активации фактора Хагемана, калликреин-кининовой свертывающей системы крови, тромбообразованию. Развивается воспаление мелких кровеносных сосудов, в стенке которых обнаруживаются отложения нейтрофилов, макрофагов, иммуноглобулинов, компонентов комплемента.

Таким образом, иммунокомплексная реакция сопровождается распространенным повреждением сосудов и окружающей соединительной ткани. Примером таких реакций является СБ, СПС и местные реакции по типу феномена Артюса [10, 11, 14]. Иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе волчаночного синдрома, аллергических васкулитов, аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний [11, 15].

Классическая форма сывороточной болезни (СБ) в основе которой лежит аллергическая поздняя иммунокомплексная реакция, развивается на 6-21 день после первого введения белкового препарата. У ранее иммунизированных больных реакция может начаться в первые 2-4 дня после введения соответствующего средства (ускоренный вариант развития). При повторном введении препарата в сроке 2-4 недели, когда титр антител наиболее высок, развивается анафилактическая форма СБ с участием IgE, IgG₄ в виде острой крапивницы, отека Квинке, анафилактического шока, повышения температуры тела.

Наиболее частыми проявлениями СБ и СПС являются лихорадка, полиморфная сыпь (макулопапулезная, геморрагическая), но чаще крапивница, отек Квинке, артралгии, артриты крупных суставов, миалгии, лимфаденопатия, иногда сплено- и гепатомегалия. При тяжелом течении наблюдаются висцеральные изменения— миокардит, перикардит, гломеруло-нефрит, полиневриты, неврит зрительного нерва, энцефаломиелит, приступы бронхиальной астмы, плеврит, гастрит, изъязвление слизистой оболочки желудка и кишечника, синдром раздраженной кишки [10, 12, 14, 15].

Чаще встречается подострая форма заболевания. Хроническое течение (более 15 дней), как правило, сопровождается поражением внутренних органов, характерна трансформация в лекарственный коллагеноз при генетической предрасположенности, опосредуемой через HLA-антигены [10].

Диагностика СПС основана на данных анамнеза и характерной клинической картине. Своевременное выявление и правильная интерпретация симптомов заболевания, возникающих в ходе лечения больного, позволяет избежать феномена «каскада назначений». Лабораторные данные для диагностики не имеют большого значения. В анализах крови на высоте заболевания могут наблюдаться лейкопения, эозинофилия, лимфоцитоз, увеличение СОЭ, в иммунограмме — повышение циркулирующих иммунных комплексов, снижение титра комплемента, активация фагоцитоза, в моче появляются протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры.

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными заболеваниями (корью, краснухой, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом), ревматизмом, реактивным артритом, системной красной волчанкой, реже — другими системными аутоиммунными заболеваниями.

В легких случаях СПС назначают антигистаминные препараты, требуется отмена препаратов, вызвавших заболевание. При среднетяжелом и тяжелом течении назначают системные глюкокортикостероиды и проводят симптоматическую терапию.

В целях профилактики СПС так же, как и другой лекарственной аллергической реакции, следует тщательно анализировать данные анамнеза и регистрировать предыдущие реакции на лекарственные препараты в медицинской документации. Нельзя использовать в лечении больного лекарственные препараты, обладающие перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным аллергеном. Для предупреждения развития аллергических реакций на лекарственные препараты необходима своевременная их отмена, исключение полипрагмазии, повторного и курсового лечения одним и тем же препаратом.

Приводим случай развития типичного СПС на антибиотики у пациентки, госпитализированной в Витебскую областную клиническую больницу с предварительным диагнозом гепатит.

Больная Т. 23 лет, поступила в отделение 10.04.2006 г. с жалобами на общую слабость, боли в коленных суставах, повышение температуры тела до 37,2-37,4°. Считает себя больной с 15.01.2006 г., когда появилась лихорадка, боли в горле и поясничной области, по поводу которых лечилась дважды в инфекционной больнице по месту жительства.

При осмотре у больной обнаружен гепато-лиенальный синдром, увеличение подмышечных лимфатических узлов до величины сливы, при пальпации узлы безболезненные, мягкоэластические. В связи с отсутствием положительной динамики клинических симптомов на фоне антибактериальной терапии (цефатоксим, цефтриаксон, амоксициллин, амикацин) больная подвергалась углубленному обследованию. В стационаре пациентку консультировали 15 специалистов (ряд из них повторно). Проведено 11 ультразвуковых исследований (сердца, щитовидной железы, брюшной полости, почек и органов малого таза), 5 рентгенологических исследований легких, придаточных пазух носа, томография легких, фиброгастродуоденоскопия и диагностическая лапароскопия. Кроме этого 5 раз произведен посев крови на стерильность, 2 раза сделана иммунограмма, 4 раза общий анализ крови, дважды биохимический анализ крови, многократно проводилось исследование на микрофлору содержимого слизистых оболочек различной локализации. В целом, на дополнительное обследование и лечение было израсходовано более 550 тысяч белорусских рублей. В то же время только в одном анализе крови выявлено повышение АЛАТ до 160 и АСАТ до 68 ЕД, а при повторном исследовании эти показатели нормализовались. В одной из двух иммунограмм было выявлено небольшое увеличение иммунных комплексов в сыворотке крови до 58 ЕД (в норме до 56 ЕД). Из трех УЗИ брюшной полости увеличение печени и селезенки выявлено лишь в одном случае. Данные других дополнительных методов исследований не выходили за рамки физиологических колебаний.

В связи с подозрением на наличие непереносимости антибиотиков, последние в областной клинической больнице пациентке не назначались. На пятые сутки пребывания в стационаре исчезла лимфаденопатия, днем раньше нормализовалась температура тела, при УЗИ органов брюшной полости увеличения печени и селезенки не выявлено. То есть, на пятые сутки констатировано полное исчезновение всех симптомов заболевания.

Отсутствие источника субфебрилитета, устойчивость его к антибиотикам, нормальные показатели общего анализа крови, а также эфемерные изменения со стороны печени и селезенки, исчезновение лимфаденопатии и артралгии на 4-5 день после отмены антибиотиков подтверждают диагноз: лекарственная аллергия на антибиотики с клиникой сывороточноподобного синдрома.

Наблюдаемый случай иллюстрирует возможность развития редкого, относительно других побочных реакций, осложнения антибиотикотерапии. Усложняет дифференциально-диагностический процесс сходство клинической симптоматики СПС с инфекционными и аутоиммунными болезнями. В то же время имеет место недостаточная осведомленность врачей в отношении этиопатогенеза и клинических симптомов редких проявлений лекарственной аллергии, в частности, СБ и СПС, а также низкая настороженность врачей в отношении возможности развития побочных аллергических реакций при проведении фармакотерапии.

Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности в полной мере зависит от уровня их профес-

сиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов антибиотикотерапии.

Литература

1. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепехин. – М.: «Когито-Центр», 2004. – 200 с.
2. Лепехин, В. К. От Всемирной Организации Здравоохранения // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2006. – №1. – С.2
3. О лекарственных средствах: Закон Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2006. – № 2/1258.
4. Ушкалова, Е. А. Экономика безопасности / Е. А. Ушкалова // Ремедиум. – Спецвыпуск. – 2005. – С. 203-208.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В. П. Яковлев [и др.]; под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
6. Гурин, Н. Г. Аллергические осложнения при применении антибактериальных средств в пульмонологии / Н. Г. Гурин // Тер. архив. – 1978. – № 10. – С. 115-118.
7. Гурин, Н. Г. Клинические проявления и некоторые пути профилактики аллергии к антибиотикам при неспецифической легочной патологии / Н. Г. Гурин // Антибиотики. – 1980. – №5. – С. 383-387.
8. Гурин, Н. Г. Проблемы и недостатки антибактериальной терапии больных воспалительными заболеваниями легких / Н. Г. Гурин // Антибиотики. – 1980. – №5. – С. 383-387.
9. Гурин, Н. Г. Современные проблемы пульмонологии: сбор. научн. тр. / Н. Г. Гурин. – Минск, 1995. – С. 226-230.
10. Кубраков, К. М. Неврологические побочные реакции при антибактериальной терапии / К. М. Кубраков, Р. Н. Протас., Л. Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2006. – № 1. – С. 18-23.
11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – Москва, 2001. – С. 97-102.
12. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. / под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990. – Т. 1-3.
13. Vervloet, D. Adverse reactions to drugs / D. Vervloet, S. Durham // British Medical J. – 1998. – N 316. – P. 1511-1514.
14. Гурин, Н. Г. Рациональное применение антибиотиков – основа профилактики их побочных эффектов / Н. Г. Гурин, Г. Г. Бурак, А. Г. Захаренко // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – №3. – С. 40-43.
15. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. / под. ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: «Практика», 2000. – 806 с.
16. Patterson, R. Allergic Diseases / R. Patterson. – Zippincott-Raven, 1997. – 634 p.