

М.М. Попов, О.Г. Курінна

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

РЕЗЮМЕ

Проаналізовано основні етапи формування та розвитку алергічних реакцій I типу. Розглянуто властивості і роль кожного з компонентів імунної реакції: алергенів, реагінів, тучних клітин та базофілів. Представлено основні принципи діагностики і лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА:

125

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISM OF I TYPE ALLERGIC REACTION DEVELOPMENT. BASIS PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY

N.N. Popov, E.G. Kurinna

V.N. Karazin Kharkiv National University

SUMMARY

Main stages of formation and developing of allergic reactions of I type were analysed. Properties and the role of each components of the immune reaction: allergens, reagines, must cells and basofils were described. Basis principles of diagnostics and therapy were demonstrated.

KEY WORDS: allergy, allergens, reagines, must cells

УДК 616.5-002-08-06;616-056.3-084

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИКИ, РЕАБИЛИТАЦИИ

Э.Н. Солошенко

Институт дерматологии и венерологии АМНУ

РЕЗЮМЕ

Представлены современные данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся патогенеза, диагностики, лечения, профилактики лекарственной болезни. Освещены дискуссионные вопросы этой проблемы, связанные с терминологией, статистикой, а также консенсусом дерматовенерологов и аллергологов на курацию больных лекарственной болезнью и их реабилитацию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственная болезнь, диагностика, терапия, профилактика, реабилитация

Достижения фармакологии и фармацевтической промышленности, с одной стороны, позволяют обеспечить выздоровление и сохранение жизни миллионам людей, с другой – лавинообразный рост лекарственных препаратов, разнообразие методов их введения и способов применения свидетельствует, что все лекарственные средства, наряду с их положительными терапевтическими свойствами, оказывают побочные фармакологические эффекты, не составляющие суть их фармакодинамики и которые заранее не могут быть предусмотрены [1].

До сих пор не существует общепризнанной классификации побочного действия лекарственных средств. Среди известных классификаций, базирующихся на клинических или патогенетических подходах, наиболее распространенной является классификация, согласно которой выделяют [2]:

I. Токсическое действие (резко усиленно¹²⁶ основное действие, связанное с передозировкой препарата).

1. Абсолютная передозировка,
 - а) непосредственная;
 - б) лекарственная кумуляция.

2. Относительная передозировка:
 - а) замедление обезвреживания (инактивации);
 - б) недостаточная функция органов выделения.
1. Проявление действия на месте введения и выведения.
2. Проявление резорбтивного действия, кроме основного, на различные органы и системы (для химиотерапевтических средств – эффекты действия на организм больного).
3. Привыкание (для химиотерапевтических средств – развитие резистентных форм возбудителя).
4. Пристрастие (наркомания, токсикомания).
5. Синдром отмены (реакция перерегулирования, для наркотических средств – абстиненция).
6. Тератогенное действие.
7. Мутагенное (канцерогенное) действие.

III. Неспецифическое действие (связанное с индивидуальными особенностями организма).

1. Идиосинкразия.
2. Лекарственная болезнь (аллергические реакции).

С нашей точки зрения, наиболее отвечающей современным представлениям, следует считать классификацию, в которой рассматривают следующие проявления побочных эффектов фармакотерапии:

1. Реакции, зависящие от прямого фармакологического действия препаратов и обусловленные: особенностями их фармакологического действия; потенцированием; несовместимостью; местно-раздражающим действием;
2. Реакции, обусловленные нарушением правил применения лекарственных средств (неправильной техникой применения; неправильной продолжительностью и временем введения; взаимодействием лекарств и пищевых продуктов);
3. Токсические реакции (передозировка вследствие превышения доз; кумуляция лекарственных средств в связи с нарушением их элиминации за счет функциональной недостаточности печени или почек; замедление метаболизма терапевтических доз лекарственных средств при ферментативной недостаточности);
4. Канцерогенное действие;
5. Мутагенное действие;
6. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарственных средств;
7. Суперинфекции и кандидозы;

II. Специфическое действие (виды действия, кроме основного, связанные с химическим строением, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препарата).

8. Психогенные реакции и психофобии;
9. Реакции, обусловленные нарушением обменных процессов (лекарственная зависимость, синдромы абстиненции и наркомании; лекарственная устойчивость);
10. Реакции, обусловленные изменением специфической реактивности организма (аллергические реакции; псевдоаллергические реакции; фотосенсибилизация; иммунодефицитные состояния, индуцированные лекарствами) [3, 4].

Доля истинных аллергических реакций среди всех побочных эффектов лекарственной терапии по данным ВОЗ относительно невелика – 10–15%, а риск их развития составляет 3% на фоне регистрации скрытой повышенной чувствительности к медикаментам у 20% практически здоровых лиц. Однако эти официальные данные статистики являются лишь вершиной айсберга, в действительности же распространенность побочного действия лекарственных средств, как и истинных аллергических реакций, на медикаменты, до сих пор остается неизвестной. Это связано не столько с низким качеством их диагностики, сколько – с несовершенством международной классификации болезней десятого пересмотра, с отсутствием требовательности со стороны официальных органов статуправления статучета побочных эффектов фармакотерапии, несмотря на то, что они занимают второе место среди всех алергозов, имеют ежегодную тенденцию к росту, ведут к значительной потере дней трудоспособности, а нередко и к смертельным исходам, что указывает на их важное социальное значение.

Дискутабелен вопрос о терминологии истинной аллергии на лекарственные средства. Многолетние клинические наблюдения и экспериментальные исследования, проведенные в Институте дерматологии и венерологии АМН Украины, дают основание рассматривать истинные аллергические реакции не как симптом или синдром, а как самостоятельное мультифакторное заболевание – лекарственную болезнь, развивающуюся на фоне любого патологического процесса и приема медикаментозных средств, обусловленную не столько фармакологическими характеристиками самого лекарственного препарата, сколько особенностями иммунной системы больного и его

конституционально-генетической предрасположенностью. Правомочность такой формулировки подтверждается тем, что при развитии лекарственной болезни в патологический процесс вовлекаются все системы организма, несмотря на то, что клинически заболевание протекает с преимущественным поражением одной из них, причем чаще всего кожи. Именно поэтому лекарственная болезнь представляет интерес, наряду с клиницистами всех специальностей, прежде всего для дерматологов.

Анализ наблюдений за 755 больными лекарственной болезнью показал, что к факторам риска ее развития можно отнести 3 вида воздействий:

1. Факторы, связанные с природой лекарственного средства и его применением (аллергенность или иммунологическая активность препарата; доза, путь введения, длительность и частота курсов терапии);

2. Факторы, связанные с организмом больного (указания в анамнезе на: полипрагмазию и самолечение; психотравмы, эмоциональные стрессы; нервные и психические заболевания; аллергические заболевания; осложнения после введения вакцин и сывороток; длительный контакт по роду своей профессии с медикаментозными и химическими средствами, пестицидами; плохую переносимость запаха цветов, пыльцы деревьев, трав, духов, красок; эндокринную патологию; хронические соматические заболевания, особенно патологию желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, почек; инфекционные заболевания, в том числе микозы и онихомикозы кистей и стоп, а также наличие очагов хронической инфекции; отягощенную наследственность);

3. Факторы, связанные с сопутствующей медикаментозной терапией, поскольку известно, что некоторые препараты обладают адьювантными свойствами и повышают риск развития сенсibilизации.

Из этиологических факторов лекарственной болезни на первом месте стоит пенициллин и его аналоги (25.8%), затем аналгин (15.7%), новокаин (13.2%), амидопирин (10.5%), аспирин (8.5%), антигистаминные и кортикостероидные средства (7.8%), витамины группы В (6.9%), а также лекарственные препараты различных фармакологических групп, на долю которых суммарно приходится 11.6% всех аллергических реакций. Избирательная чувствительность к одному препарату выявляется у 19.6% обследованных, групповая – у 60.4%. Зависимости между дозой принято-

го лекарственного средства и возникновением лекарственной болезни, как и между химическим составом лекарственного препарата и клинической картиной заболевания, отметить не удастся, так как один и тот же медикамент может вызывать развитие различных клинических проявлений и наоборот. Повышенная чувствительность к медикаментам приобретает, как правило, в процессе лечения, что подтверждается хорошей переносимостью лекарственных препаратов в прошлом. Более частое развитие аллергических реакций на медикаменты отмечается при полипрагмазии, т.е. у больных, получающих одновременно много лекарственных средств.

Отягощенный индивидуальный аллергологический анамнез выявляется у 49% наблюдавшихся больных, причем у 6.2% из них в качестве сопутствующей патологии регистрируется пищевая аллергия, у 5.3% – поллиноз, у 3.8% – холодовая аллергия, у 3.2% – актинические дерматиты, у 2.5% – бытовая аллергия. Отягощенный семейный аллергологический анамнез отмечается у 10% обследованных.

Лекарственная болезнь развивается на фоне лечения соматической патологии, особенно желудочно-кишечного тракта (у 37% наблюдавшихся), патологии нервной (5%) и эндокринной (3%) систем, а также простудных заболеваний (28%) и заболеваний мочевыводящей системы (2%).

В последние годы отмечается рост лекарственной болезни среди больных распространенными дерматозами (у 25% обследованных), что делает данную проблему чрезвычайно актуальной для дерматологов. Так, по данным клиники института, лекарственная болезнь регистрируется у больных псориазом (8.2%), экземой (5.8%), разными дерматозами (3.1%), больных аллергическим и атопическим дерматитом (1.3%), крапивницей (1.2%), васкулитом (1.1%), микозом и онихомикозом кистей и стоп (0.9%), пиодермитами (0.9%), красной волчанкой (0.8%), нейродермитом (0.7%), ретикулезом (0.5%), эритродермией (0.4%), пузырчаткой (0.3%).

В основе развития лекарственной болезни лежат иммунологические механизмы, которые полностью соответствуют закономерностям любых аллергических реакций на антиген [5]. Несмотря на то, что механизмы иммунного ответа при аллергии изучены в эксперименте, причем с анализом отдельных компонентов иммунной системы на генетическом, молекулярном и клеточном уровнях, в то же время, по-прежнему остается недостаточно ясным,

как происходит их взаимодействие «ин виво» на организменном уровне, как недостаточно понятны до сих пор механизмы толерантности, аутоиммунитета. Широко распространено утверждение о том, что иммунодефицитные состояния, к которым относят и лекарственную болезнь, связаны с недостаточностью функционирования иммунной системы, а аутоиммунная патология – с ее гиперфункцией, оказавшись неверным. В последние годы патогенетический принцип подхода к оценке иммунной системы позволил по-иному интерпретировать происходящие в организме патологические процессы, согласно которым не только при аутоагрессии, но и при иммунодефицитных заболеваниях развивается чрезмерная активация иммунокомпетентных клеток. Однако, если при аутоиммунных процессах активация приводит к накоплению аутореактивных клонов (отсутствие апоптоза), то при иммунодефицитах их активность заканчивается гибелью (апоптоз). Апоптотический механизм иммуносупрессии в настоящее время активно изучается в патогенезе не только аутоиммунных расстройств и иммунодефицитов, но и аллергических заболеваний [6]. Эти данные еще раз подтверждают известный тезис о том, что иммунология и аллергология по сей день остаются постоянно развивающимися науками, в которых еще много нерешенных проблем.

Одной из таких нерешенных проблем является совершенно не изученный апоптотический механизм иммуносупрессии в патогенезе лекарственной болезни, которая, как и любой аллергический процесс, протекает в три стадии (иммунологическая, патохимическая, патофизиологическая) [4]. Известно, что особенность патогенеза лекарственной болезни проявляется в иммунологической стадии, поскольку большинство лекарственных средств являются простыми химическими веществами небелковой природы, которые в иммунном отношении считаются неполноценными антигенами. Для того, чтобы оказывать сенсибилизирующий эффект, они должны предварительно превратиться в полный гаптен, что происходит в три этапа. Вначале образуется гаптен, т.е. лекарственный препарат превращается в форму, которая может реагировать с белками. На втором этапе происходит конъюгация образовавшегося гаптена с белком конкретного организма или молекулой-носителем, в результате чего образуется полный антиген. На заключительном этапе развивается иммунная реакция организма на образовавшийся ком-

плекс гаптен-носитель, ставший для организма чужеродным. Следует отметить, что все лекарственные средства в организме подвергаются метаболическим превращениям, в результате чего образуются соединения, которые, как правило, выделяются из организма. Если же в результате биотрансформации препарата появляется вещество, способное соединяться с белками организма, то создается предпосылка для сенсибилизации. Такие благоприятные условия возникают преимущественно у лиц с особым фенотипом ферментных систем, например при сниженной активности ацетилтрансферазы печени [5]. Особенности метаболизма объясняются и факты развития лекарственной болезни только у определенного процента больных. Это позволяет также понять и такие случаи, когда препарат в течение ряда лет хорошо переносился, а затем вдруг стал вызывать аллергическую реакцию.

С учетом всех обнаруженных у больных изменений в гомеостазе и нейро-гуморальной регуляции, сотрудниками института разработана своя концепция этиопатогенеза лекарственной болезни, согласно которой у лиц с конституционально-генетической предрасположенностью в ответ на кратковременный или длительный прием медикаментозных средств развивается стресс, что по данным реакции стресс-синдром проявляется в конформационных изменениях в белковой структуре цитоплазмы клеток. В свою очередь, острый или хронический стресс на фоне гипокинезии, постоянных эмоциональных нагрузок, психических травм, различной соматической патологии приводит к нарушению функциональной деятельности диэнцефально-стволовой области головного мозга, в частности, гипоталамуса. В результате изменяется выработка соответствующих либеринов, стимулирующих выделение гормонов гипофиза: усиливается продукция АКТГ и нарушается секреция гонадотропных гормонов. Это проявляется в сдвигах в андрогенно – эстрогенном равновесии и, в свою очередь, делает организм чувствительным к воздействию всех аллергенов, в том числе лекарственных. При этом увеличение выделения АКТГ на ранних этапах усиливает секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников, что рассматривается как выражение защитно-компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза. При продолжающемся же воздействии аллергенов развивается несостоятельность защитно-компенсаторных механизмов, происходит истощение

резервных возможностей коры надпочечников. О последнем свидетельствует обнаруженный нами у больных лекарственной болезнью низкий уровень тирозина в крови на фоне высокого содержания в ней кортизола. Активно включается в защитно-компенсаторные реакции тиреоидная система, как одно из важнейших звеньев адаптации, что подтверждается изменениями содержания в плазме общего тироксина и трийодтиронина. Выражением компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза, является повышение функциональной активности симпатoadrenalовой системы, системы АХ-АХЭ, изменения содержания некоторых других биологически активных веществ. Вследствие сдвигов нейро-эндокринной регуляции у больных развиваются изменения в микроциркулярном, кислотно-щелочном, водно-электролитном гомеостазах, в содержании некоторых микроэлементов, а также в активности ферментов. Стресс и нарушение механизмов нейро-эндокринной регуляции изменяют нормальное течение процессов перекисного окисления липидов, приводят к снижению антиоксидантной системы и неспецифических средств защиты, а также функциональной активности Т- и В-систем иммунитета. В итоге формируется иммунодепрессия и склонность к развитию аутоагрессии, что имеет ведущее значение в развитии лекарственной болезни.

Известно, что аллергические реакции на лекарственные средства могут быть обусловлены 4 типами иммунологических реакций – реактиновым, цитотоксическим, иммунокомплексным, гиперчувствительностью замедленного типа [7]. При этом, реактиновый (I) тип выявляется у 37% обследованных, развитие по типу иммунных комплексов (III тип) – у 3%, гиперчувствительность замедленного типа (IV) – у 60%, в то время как проявления по цитотоксическому (II) типу регистрируются довольно редко. Многообразие иммунологических типов выражается полиморфизмом клинических проявлений по типу эритем (30,5%), в том числе многоформной экссудативной (10,8%) и фиксированной эритем (4,8%), дерматитов (29,5%), крапивницы и отека Квинке (22,5%), экземоподобных поражений кожного покрова (4,8%), эритродермии (4,8%), васкулитов (4,4%), синдрома Лайелла (1,8%), сывороточноподобных реакций (1,1%), дерматомиозита (0,35%), красной волчанки и лихорадки (0,3%).

По тяжести течения различают тяжелое течение лекарственной болезни, которое отме-

чается у 19% больных, средней тяжести – у 41%, легкое течение – у 40%. По остроте процесса выделяют острую, латентную и рецидивирующую лекарственную болезнь.

С учетом изложенного, чрезвычайно важно лекарственную болезнь классифицировать не только с учетом ее клинических проявлений и патогенетических типов, но и остроты, тяжести течения, а также аллергена, виновного в развитии аллергического состояния.

Диагностика лекарственной болезни при характерном аллергологическом анамнезе ¹³⁰ типичных ее клинических проявлениях обычно не вызывает затруднений, при этом подтверждением диагноза служит циклическое течение процесса и довольно быстрая его ремиссия после отмены плохо переносимого лекарственного средства. Трудности диагностики возникают в случае развития лекарственной болезни на фоне кожной патологии, за осложнение которой она нередко и принимается. Не менее сложно дифференцировать лекарственную болезнь от псевдоаллергических реакций на лекарственные средства, которые клинически очень схожи между собой, однако в своем развитии не имеют иммунологической стадии. Существуют в основном только субъективные дифференциально-диагностические критерии различия лекарственной болезни и псевдоаллергических реакций. Помогают в их дифференциальной диагностике лишь данные аллергологического анамнеза (при псевдоаллергических реакциях не удается установить периода сенсибилизации; продолжительность этих реакций обычно кратковременна; не бывает повторных реакций при применении сходных в химическом отношении препаратов), а главное – результаты пробирочных специфических иммунологических и биофизических тестов (при псевдоаллергии они отрицательны).

Не меньшие трудности имеются при постановке этиологического диагноза лекарственной болезни, когда встает вопрос об идентификации из множества применявшихся медикаментов того, который виновен в ее развитии. Кожные пробы с лекарственными аллергенами не используются из-за опасности для жизни больных, а также из-за возможности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Главная роль в постановке этиологического диагноза принадлежит специфической лабораторной диагностике, основу которой составляют иммунологические методы, отношение к которым, как и к кожным пробам, весьма противоречиво. Это свя-

зано с трудностью их постановки, особенно в учреждениях практического здравоохранения, из-за необходимости иметь либо виварий, радиоиммунную лабораторию, люминесцентный микроскоп и т.д. Помимо указанного, существуют сложности, обусловленные тем, что для постановки почти всех иммунологических тестов требуется длительное время. Усугубляются трудности диагностики отсутствием стандартизированных лекарственных аллергенов, в связи с чем приходится работать с аллергенами, характеризующимися различными физико-химическими параметрами, для которых не всегда возможно подобрать оптимальные концентрации, а также их растворители.

Принимая во внимание все вышесказанное, в последние годы многими исследователями, в том числе и сотрудниками Института дерматологии и венерологии АМНУ, довольно широко разрабатываются биофизические методы, которые позволяют выявлять виновный лекарственный аллерген в течение нескольких минут. Это способы этиологической экспресс-диагностики лекарственной болезни путем оценки:

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

- максимума интенсивности биофлуоресценции сыворотки крови, индуцированной предполагаемым лекарственным аллергеном;

- 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 дерматологии и венерологии АМНУ разрабатывались и продолжают разрабатываться диагностические устройства для этиологической экспресс-диагностики, основанные на оценке:

1. Скорости оседания эритроцитов (совместно с Харьковским Техническим университетом радиоэлектроники);

2. Уровня поглощения ультразвука эритроцитами, предварительно инкубированные с предполагаемым лекарственным аллергеном (совместно с Харьковским приборостроительным заводом им. Т.Г. Шевченко).

Кроме того, сотрудниками института совместно с Национальным техническим университетом «ХПИ» разработана автоматизированная информационная система по ранней диагностике и профилактике аллергодерматозов на предприятиях химико-фармацевтической промышленности, которая позволяет: выделять группы риска; определять степень риска заболеваемости аллергодерматозами для каждого обследуемого и давать ей количественную оценку; оценивать психоэмоциональное состояние рабочих и служащих предприятия; осуществлять автоматизированный профотбор поступающих на работу; вести учет профессионально обусловленных аллергических заболеваний; выбирать индивидуальный профилактический комплекс в зависимости от состояния иммунного гомеостаза и адаптационно-компенсаторных возможностей организма; анализировать эффективность профилактических мероприятий.

Терапия больных лекарственной болезнью базируется на патогенетических механизмах этого заболевания и на индивидуализированном подходе. Лечение проводят в два этапа. На первом этапе осуществляют мероприятия, направленные на выведение больного из острого состояния. Второй этап лечения начинают в стадии ремиссии, в течение которой комплекс мероприятий направляют на изменение реактивности больного и предупреждение у него в дальнейшем наступления рецидивов. Из разработанных в институте новых методов терапии лекарственной болезни следует отметить:

- комплексно-последовательный способ, заключающийся в последовательном воздействии лекарственных средств на различные уровни интеграции организма, начиная с высших отделов центральной нервной системы и оканчивая органами иммуногенеза;

- способ, заключающийся в сочетанном назначении энтеросорбентов и определенных физиотерапевтических воздействий;

- способ лечения адреноблокаторами и антиоксидантами;

- комплексный способ лечения, основанный на чередовании электросна с ультрафонофорезом токоферола ацетата проекции печени;

- способ, заключающийся в сочетанном использовании локальной и точечной гипотермии, который особенно показан больным с сопутствующей холодовой аллергией или крапивницей;

- способ, основанный на дифференциро-

ванном подходе к лечению лекарственной болезни и псевдоаллергии на фармакологические препараты, при этом для лечения лекарственной болезни больным назначают комплекс, регулирующий иммунологический конфликт, а для лечения псевдоаллергии - комплекс, регулирующий кортико-гипоталамо-гипофизарные взаимоотношения, функцию печени, а также уровень гистамина, ненасыщенных жирных кислот и активность компонента.

В институте разработана своя концепция борьбы с лекарственной болезнью, которая включает:

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ по отношению к действию на организм вредных (радиоактивных, химических) факторов внешней среды;

ЭТАПНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ нарушений неспецифических средств защиты организма, вызванных различной предшествующей соматической и инфекционной патологией;

ТЕРАПИЮ;

СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАБИЛИТАЦИЮ реконвалесцентов.

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ по отношению к действию на организм вредных факторов внешней среды являются в значительной степени задачей социальной гигиены.

Цель **ЭТАПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ** состоит в управлении иммунным гомеостазом больного, который ослабляется при воздействии на организм различных эндогенных и экзогенных факторов. Учитывая, что реактивность организма снижается независимо от специфики процесса, большинство клиницистов традиционно до сих пор используют способы ее повышения с помощью биостимулирующих и иммуномодулирующих средств (алоэ, биосед, фиБС, полибиолин, румалон, спленин, стекловидное тело, рибоксин, тимоген, Т-активин, левамизол и т.д.). Однако этот путь нормализации иммунного гомеостаза путем активизации адаптационно-приспособительных механизмов предпочтителен только в случаях, когда не чрезмерно истощены резервные силы организма. Что же касается больных лекарственной болезнью, то, по нашему мнению, адаптационные механизмы у них ослаблены в значительной мере. Именно поэтому при этой патологии предпочтителен второй путь нормализации нарушенного состояния Т- и В-систем иммунитета – системное биоингибирование, при котором упорядочения нарушенных процессов достигают за счет экономного расходования энергетических ресурсов путем перевода жизнедеятельности

организма больного с одного энергетического уровня – катаболического на более экономный – умеренного метаболизма. С этой целью больного насыщают биологически активными элементоорганическими соединениями, нейрорепрессантами и энергоаккумулирующими средствами (иглорефлексотерапия; гипотермия; слабоминерализованная вода, активированная ультрафиолетовым светом), которые являются методом выбора коррекции нарушенного гомеостаза.

Из других средств этапной профилактики целесообразно: вводить в рацион питания витамины антиоксидантного действия (С, Е, К, А, Р, РР), особенно лицам, контактирующим с лекарственными и химическими аллергенами в процессе своей профессиональной деятельности, а также лицам длительно получающим медикаменты по поводу соматической патологии; следить за достаточным содержанием в пищевых продуктах микроэлементов, поскольку их дисбаланс в питании приводит к снижению защитных сил организма; назначать адаптогены в межрецидивном периоде, используя в качестве «адаптационной» терапии природные факторы в виде ультрафиолетовых и бальнеотерапевтических воздействий; рекомендовать средства, направленные на сохранение стабилизации внутриорганизменного экологического равновесия и на ликвидацию дисбактериоза кишечника; проводить мероприятия по антенатальной профилактике – закаливанию организма с первых месяцев жизни ребенка; пропагандировать здоровый образ жизни (занятие физкультурой и спортом, выполнение должного режима труда и отдыха); лицам с конституционально-генетической предрасположенностью к аллергическим заболеваниям соблюдать гипоаллергическую диету. В последние годы при проведении терапевтических, и особенно реабилитационных, мероприятий в плане концепции борьбы с лекарственной болезнью преимущество отдается немедикаментозным методам лечения или их комбинации с гипосенсибилизирующими средствами.

Наряду с достижениями по проблеме «Лекарственная болезнь», существует еще много нерешенных и дискуссионных вопросов. Прежде всего, совершенно не изучены апоптоз и роль эритрона в механизмах развития сенсибилизации. При срыве адаптационных механизмов в формировании иммунного ответа на медикаментозные препараты остается недостаточно выясненным значение нервной и эн-

докринной систем, как и цитокинов, ферментов и микроэлементов.

В условиях повсеместного химического загрязнения окружающей среды возникают трудности дифференциальной диагностики не только атипичных, но даже типичных проявлений лекарственной болезни от истинных дерматозов (крапивница, васкулит, экзема и т.д.), некоторых инфекционных заболеваний (скарлатина, корь, краснуха, чесотка, рецидивный сифилис и т.д.), а также от псевдоаллергических реакций на медикаменты.

Помимо трудностей постановки клинического диагноза, существуют трудности и этиологической диагностики лекарственной болезни, связанные с тем, что фактически она не налажена во многих лечебно-профилактических и специализированных учреждениях Украины, в том числе в городских и областных аллергологических кабинетах. Поэтому в тех случаях, когда на основании данных аллергологического анамнеза и клиники возникает предположение о развитии у больного лекарственной болезни, то клинический диагноз большинство из врачей не имеют возможности подтвердить результатами специфических иммунологических тестов. В какой-то мере, это связано с отсутствием универсального высокочувствительного экспресс-метода специфической диагностики, стандартизированных лекарственных аллергенов для инвитровских постановок.

Все вышесказанное, как и отсутствие объективных критериев дифференциальной диагностики истинных аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты, а также единого взгляда на терминологию и классификацию лекарственной болезни приводит к тому, что больные лекарственной болезнью часто регистрируются под другими диагнозами.

Определенный вклад в путаницу при диагностике вносит несовершенство Международной статистической классификации болезней десятого пересмотра [8], в которой симптомы и синдромы, связанные с побочным действием лекарственных средств, выделены в разные классы (классы 12, 19, 20, 21), и отсутствует термин «Лекарственная болезнь», позволяющий объединять ее различные клинические проявления. Это исключает возможность изучать динамику распространенности побочного действия лекарственных средств, в том числе – лекарственной болезни.

Существует также несовершенная официальная документация по учету побочного дей-

ствия лекарственных средств, в соответствии с которой среди всех их проявлений отдельно можно регистрировать только «Анафилактический шок», в то время как остальные нозологии объединяются в графе «Прочие». Именно поэтому в Украине отсутствуют данные официальной статистики по заболеваемости лекарственной болезни, что не позволяет анализировать ее динамику по регионам, затрудняет проведение профилактических, противорецидивных, а также реабилитационных мероприятий среди больных и групп риска.

Дискутабельными остаются вопросы консенсуса дермато-венерологов и аллергологов по ведению больных лекарственной болезнью. Известно, что в функциональные обязанности аллергологов входит не только выявление у больных этиологического фактора лекарственной болезни, но и их лечение, главным образом, специфическими аллергенами. Собственный многолетний опыт и данные литературы свидетельствуют, что специфическая терапия больных лекарственной болезнью в настоящее время практически не применяется. Специфическая диагностика по выявлению лекарственного препарата, виновного в развитии аллергического состояния, носит, хотя и важный, но вспомогательный характер. Главными же в диагностике, помимо аллергологического анамнеза, являются клинические проявления, которые могут напоминать клинику некоторых инфекционных заболеваний, псевдоаллергических реакций, любого истинного дерматоза, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика. Поэтому для больных лекарственной болезнью, особенно с преимущественно кожными ее проявлениями, ведущим консультантом должен быть дермато-венеролог. Аллерголог же, даже самый опытный, поскольку не имеет профессиональных знаний по дерматологии, способен неверно интерпретировать клинические проявления и принять за лекарственную болезнь одно из кожных заболеваний.

С учетом всего вышесказанного, в настоящее время назрела острая необходимость организации во всех областях Украины клинко-диагностических Центров иммунологии и аллергологии, в которых бы были объединены усилия аллергологов, клинических иммунологов и дерматологов, как и других узких специалистов, по оказанию населению квалифицированной иммунологической и аллергологической помощи. Однако, несмотря на действующий приказ МЗ Украины N104 от 27.04.98г. «О развитии клинической иммунологии в

Україне», на фоні проведеної реорганізації здравоохорони і скорочення штатів во всіх лікувально-профілактичних закладах, до сих пор не вирішуються питання організації міських, обласних і міжрегіональних медичних Центрів клінічної імунології

і алергології для дорослих і дітей, які б взяли на себе функцію обстеження і лікування хворих не тільки з імунопатологією, але і з алергозами, в тому числі з лікувальною хворобою.

ЛИТЕРАТУРА

1. Червоненко Н.М., Белоус Л.И., Дунаев В.В., и др. // Лікарська справа. 1993. № 8. С. 100 – 103.
2. Давыдов В.Ф. // Фармакология и токсикология. 1980. Т. 43. № 6. С. 652 – 661.
3. Лопатин А.С. // Терапевтический архив. 1992. № 10. С. 6 – 8.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Уч. пособие. Одесса: АстроПринт, 1999. 604 с.
5. Новиков Д.К. Клиническая аллергология: Справ. пособие. Мин.: Выш. шк. 1991. 511 с.
6. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова М.В., и др. // Алергологія і імунологія. Т.1. №1. С.15- 23.
7. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия. К.: Наука, 1989. 84 с.
8. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем (МКХ-10) (десятий перегляд). ВООЗ, Женева, 1998. Т.1. Ч. 1. 685 с.

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОЇ ХВОРОБИ. НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ, ТЕРАПІЇ, ПРОФІЛАКТИКИ, РЕАБІЛІТАЦІЇ

Е.М. Солошенко

Інститут дерматології та венерології АМН України

РЕЗЮМЕ

Представлені сучасні дані літератури та результати власних досліджень, що стосуються патогенезу, діагностики, лікування, профілактики лікарської хвороби. Висвітлені дискусійні питання цієї проблеми, пов'язані з термінологією, статистикою, а також консенсусом дерматовенерологів і алергологів на курацію хворих на лікарську хворобу та їх реабілітацію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікарська хвороба, діагностика, терапія, профілактика, реабілітація

THE DRUG DISEASE PROBLEM UPDATE. NEW TECHNOLOGIES OF DIAGNOSTICS, THERAPY, PROPHYLAXIS AND REHABILITATION

E.N. Soloszenko

The Institute of Dermatology and Venerology of the Ukrainian Medical Sciences Academy

SUMMARY

Modern literature data and investigations results related to the drug disease pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis are represented. The discussional matters of the problem related to the terminology, statistics as well as dermatologists and alergologists consensus for curation and rehabilitation of patients with drug disease are described.

KEY WORDS: drug disease, diagnostics, therapy, prophylaxis, rehab