

УДК 616-056.3-07:615.2

СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ, ПРОЯВИВШЕЙСЯ СЕЛЕКТИВНОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ФИКСИРОВАННОЙ ТОКСИДЕРМИИ

Г. В. Киселева

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CASE FROM PRACTICE: THE CASE OF DRUG ALLERGY MANIFESTED BY SELECTIVE NEUTROPENIA COMBINED WITH FIXED TOXICODERMIA SYNDROME

G. V. Kiseleva

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Г. В. Киселева, 2013 г.

В статье представлено наблюдение случая лекарственной аллергии по типу селективной нейтропении в сочетании с синдромом фиксированной токсидермии вследствие приема препарата «Нурофен» у ребенка 10 лет.

Ключевые слова: нурофен, лекарственная аллергия, селективная нейтропения, фиксированная токсидермия.

The article presents the observation of drug allergy manifested by selective neutropenia combined with fixed toxicodermia syndrome as result of treatment by drug nurofen at a boy of 10 years old.

Keywords: nurofen, drug allergy, selective neutropenia, fixed toxicodermia syndrome.

Введение. Нестероидные противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные средства/агенты, НПВП, НПВС, НСПВП) — группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Наиболее известные представители этой группы: аспирин, ибупрофен, диклофенак. Парацетамол не обладает противовоспалительным действием, так как относится к избирательным блокаторам циклооксигеназы-3 (ЦОГ-3), за счет чего оказывает выраженное жаропонижающее действие, но не влияет на развитие воспалительного процесса.

НПВП назначают в первую очередь при ревматических заболеваниях для купирования суставного синдрома, при травмах, почечной колике, мигрени, как жаропонижающие средства в детской практике. В последнее время активно обсуждается их профилактическое действие при раке толстой кишки и даже при болезни Альцгеймера [1]. Опрос, проведенный в странах Западной Европы, показал, что НПВП выписывают более 80% врачей общей практики [2, 3].

Естественно, что при такой популярности НПВП закономерен вопрос об их безопасности. К возможным побочным эффектам НПВП относят поражения желудочно-кишечного тракта. Все эффекты

дозозависимы и достаточно серьезны, чтобы ограничить применение этой группы препаратов. В России из всех госпитализаций, связанных с применением лекарственных средств, 43 % приходится на НПВП, при этом большинства госпитализаций можно было избежать [4].

Метаанализ 2011 г., объединивший данные о более чем 800 тыс пациентов, принимавших НПВП [5], показал, что минимальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений отмечался при приеме напроксена, а также ибупрофена в низкой дозе. В то же время прием широко используемого диклофенака был связан с существенным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

НПВП, угнетая синтез простагландинов, снижают почечный кровоток. За счет этого возможно развитие острой почечной недостаточности, а также задержка натрия и воды в организме, приводящие к артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. При длительном приеме НПВП возможно развитие анальгетической нефропатии, частота которой прямо связана с суммарной дозой НПВП, принятой пациентом в течение жизни [6].

Согласно статистическим данным США, риск развития аллергических реакций для большинства медицинских препаратов составляет от 5 до

10% [7]. Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют 6–10%. У госпитализированных больных в 15–30% случаев развиваются побочные реакции на лекарства. Летальные исходы встречаются в 1 из 10 тыс аллергических реакций [8]. Лекарства служат причиной смерти у 0,01% хирургических и у 0,1% терапевтических стационарных больных [9]. Точных данных по распространенности лекарственной аллергии в различных регионах Российской Федерации нет, что связано с низкой частотой обращений пациентов к врачу (самостоятельным назначением антигистаминных препаратов), отсутствием контроля клинического анализа крови при лечении и после окончания приема лекарств, часто вызывающих аллергические реакции (вследствие экономических ограничений).

Как правило, лекарственную аллергию диагностируют при наличии кожных проявлений. Дерматологические синдромы при лекарственной аллергии включают аллергический васкулит кожи, экзематозный дерматит, полиморфную экссудативную эритему, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, узловатую эритему, эритродермию, фиксированную токсидермию, кореподобную сыпь, фотоаллергические реакции, крапивницу, отек Квинке и сыпь, похожую на красный плоский лишай [10]. При наличии кожных проявлений лекарственной аллергии требуется дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями (например: корь, краснуха), дебютом системных заболеваний (системная красная волчанка, васкулиты).

Одним из часто диагностируемых дерматологических синдромов при лекарственной аллергии является фиксированная розеолезная токсидермия. Заболевание характеризуется одиночными или множественными розеолами круглой или овальной формы темно-красного цвета размерами 1–5 мм. Пациентов может беспокоить зуд или жжение в области высыпаний. Типичная локализация — разгибательные поверхности конечностей, поясница, ягодицы. В подавляющем большинстве случаев по прекращении применения медикамента исчезают и симптомы лекарственной токсикодермии. Однако часто заболевание протекает со значительно выраженными общими симптомами, такими как повышение температуры тела до 38 °С, общее недомогание, озноб, головная боль и кожные симптомы. В таких случаях необходимо соответствующее лечение. Для ускорения лечения назначают антигистаминные препараты и глюкокортикоидные мази местно. Для ускорения выведения патогенного фактора из организма применяют энтеросорбцию. [11].

К редко диагностируемым аллергическим проявлениям относится приобретенная нейтропения

вследствие токсического поражения нейтрофилов, так как нейтропенические состояния часто возникают при вирусных инфекциях (инфекционный мононуклеоз, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, краснуха, ветряная оспа, грипп, некоторые ОРВИ). Нейтропения может быть селективной (когда количество других лейкоцитов не уменьшено) и неселективной (чаще как проявление панцитопении). Независимо от этиологии острая патологическая нейтропения сопровождается болью в горле вплоть до тяжелой ангины, лихорадкой, воспалительными изменениями в полости рта, носа, глотки. Подобные рецидивирующие явления часто трактуются как независимые эпизоды ОРВИ.

Лекарственная нейтропения часто поражает пациентов, постоянно принимающих различные препараты и их комбинации. Наиболее часто к нейтропении приводят сульфасалазин, аминогликозиды, макролиды, бета-лактамы, сульфаниламиды (бисептол), новокаиамид, пирозолоны, ряд НПВП, фенотиазины, препараты наперстянки. Для лекарственной нейтропении характерно быстрое развитие агранулоцитоза, что приводит к высокой летальности (до 10%) [12].

Агранулоцитоз — это селективная или неселективная нейтропения (снижение количества нейтрофилов в крови менее 750 в мкл), часто при отсутствии эозинофилов и базофилов, при общем количестве лейкоцитов 1000 мкл. Лекарственный агранулоцитоз имеет аутоаллергический или миелотоксический механизм. Для первого характерно быстрое развитие, отсутствие пропорциональности между дозой лекарства и степенью тяжести нейтропении, провокация малыми дозами лекарства, наличие лейкоагглютинирующих антител в крови, идиосинкразический характер реакции. Для второго типичны медленное развитие, отсутствие признаков сенсibilизации против лекарства (как гаптена), дозозависимый характер реакции, ее наличие у всех, кто получил большую дозу медикамента [13].

Приводим описание случая лекарственной аллергии на НПВП в виде фиксированной токсикодермии и селективной нейтропении.

История болезни. Пациент Р., 10 лет, заболел остро. Заболевание началось с повышения температуры тела до 39 °С, которая сохранялась в течение двух суток. К врачу родители не обращались. Для снижения температуры мать давала ребенку ибупрофен (нурофен) 4 раза в сутки по 1 мерной ложке, разовая доза соответствует 300 мг. Препарат использовался, несмотря на полученные год назад при сходной ситуации рекомендации отказаться от применения НПВП и незамедлительно вызвать врача на дом при повышении температуры тела. Через 40 часов после начала приема появились зудящие скопления мелкоочечной сыпи

на локтях, животе и ягодицах, после чего был вызван на дом семейный врач.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, роды в срок без осложнений; беременность протекала без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании до 4 месяцев, рос и развивался без особенностей, привит в срок в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. В четыре года на фоне приема анальгина появлялась пятнисто-папулезная сыпь сходного характера на ягодицах, которую лечащий врач расценил как кожные проявления при краснухе. Лабораторных данных за тот период нет. Переболел ветряной оспой в возрасте шести лет, в том же возрасте перенес лакунарную ангину, через два года — фолликулярную. При простудных заболеваниях для снижения температуры тела мать использовала ибупрофен. Год назад при сходном эпизоде болей в горле с повышением температуры до 39°C также самостоятельно назначала нурофен, семейный врач был вызван лишь на следующий день после появления сыпи на животе и ягодицах. Выявлена лейкопения (лейкоциты — $3,0 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы абсолютное количество — $1,6 \times 10^9/\text{л}$; относительное — 49,8%), рекомендовано прекратить прием НПВП.

При осмотре выявлены гиперемия слизистой оболочки носа, гиперемия и отек передних небных дужек и задней стенки глотки, гиперемия и увеличение миндалин 2-й степени. Миндалины рыхлые, с казеозным содержимым в лакунах. На коже ягодиц, разгибательной поверхности верхних конечностей, живота — розеолы ярко-красного цвета без признаков шелушения с четкими границами округлой формы на фоне неизменной кожи. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1 см с обеих сторон, пальпация безболезненна. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови выявлены лейкопения ($3,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения (абсолютные — $0,9 \times 10^9/\text{л}$; относительные — 30%), относительный лимфоцитоз (42%), относительный моноцитоз (23%). Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторных показателей поставлен диагноз: острый ринофарингит. Хронический тонзиллит, обострение. Селективная нейтропения. Розеолезная токсидермия на фоне приема нурофена.

Рекомендована отмена нурофена. Через 24 часа после отмены препарата при повторном анализе крови отмечена положительная динамика: лейкопения — $3,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения: абсолютное содержание нейтрофилов — $1,35 \times 10^9/\text{л}$; относительное — 34%).

Для дифференциальной диагностики проведены следующие лабораторные исследования: вирусная этиология гранулоцитемии исключена после проведения пробы Пауля—Буннеля—Дэвид-

сона. Проведено исследование антител к краснухе в динамике, Ig M не выявлены, Ig G — без нарастания титра, что указывает на наличие иммунитета и исключает острый период заболевания. Антитела к вирусу Эпштейна—Барр, который дает сходную клиническую картину, отсутствуют. Так как клиническим проявлением острой фазы вируса иммунодефицита человека может быть мононуклеозоподобный синдром, самыми частыми симптомами которого являются лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание и похудание [14]. Специфическая проба на вирус иммунодефицита человека дала отрицательный результат. Для исключения внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов взят анализ крови на антитела к вирусам гепатита В и С — результат отрицательный.

Через 20 часов от начала этиотропной терапии самочувствие ребенка значительно улучшилось, температура тела нормализовалась, значительно уменьшились катаральные симптомы. Кожные проявления полностью исчезли через три дня после отмены НПВП.

Через 1 месяц взят контрольный анализ крови, в котором отмечена нормализация показателей (лейкоциты — $6,74 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов — $3,64 \times 10^9/\text{л}$; относительное — 54%).

Ребенку и его родителям рекомендовано избегать приема НПВП (нурофен, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, анальгин, диклофенак, кеторол, антигриппин, фервекс, колдрекс и др.); предупреждать медицинских работников, заполняющих различные медицинские документы, о наличии у ребенка аллергии на ибупрофен и просить их указывать эти сведения. Предупредить медицинских работников школы и спортивных секций о наличии лекарственной аллергии.

Заключение. Проблема безопасности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире. Это связано прежде всего с внедрением в широкую медицинскую практику большого количества фармакологических препаратов с высокой биологической активностью, сенсibilизацией населения к биологическим и химическим веществам. Параллельно росту количества лекарств, используемых в педиатрической практике, увеличивается возможность возникновения различных побочных реакций. Учитывая, что многие препараты продаются без рецепта, их доступность может привести к достаточно серьезным последствиям. В связи с этим семейный врач, под наблюдением которого находятся пациенты разных возрастных групп, должен обращать внимание родителей на то, что любой лекарственный препарат, даже такой безобидный на первый взгляд, как жаропонижающее средство, может вызывать серьезные побочные реакции.

Дифференциальная диагностика между лекарственной аллергией с синдромом фиксированной токсидермии и другими заболеваниями со сходной клинической картиной сложна и требует специализированного подхода. Поэтому важно обращать

внимание родителей на то, что при возникновении любых кожных проявлений на фоне приема лекарственных препаратов, их прием должен быть прекращен, а ребенка необходимо незамедлительно проконсультировать у лечащего врача.

Литература

1. Таболин В. А., Османов И. М., Длин В. В. Применение жаропонижающих средств в детском возрасте // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11. — № 5. — С. 12–14.
2. Балабанова Р. М., Запругаева М. Е. Безопасность ибупрофена в клинической практике // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 22. — С. 1216–1219.
3. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med. — 2011. — P. 63–65.
4. Исаков В. А. Как определить степень риска у пациента, принимающего НПВП, выбрать алгоритм его ведения? // Гастроэнтерология. — 2006. — № 2. — С. 13–16.
5. Hillis W. S. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications // Amer. J. of Therapeutics. — 2002. — Vol. 9. — P. 259–269.
6. Gooch K., Culleton B. F., Manns B. J. et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease // Am. J. Med. — 2007. — № 3. — P. 1–7.
7. Beijer H. J., de Blaey C. J. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies // Pharmacy World and Science. — 2002. — № 24. — P. 46–54.
8. Schiller J. S., Lucas J. W., Ward B. W., Peregory J. A. Division of Health Interview Statistics // Summary Health Statistics for U. S. Adults: National Health Interview Survey. — 2010. — P. 52–54.
9. Paediatric Intensive Care Pharmacists' Special Interest Group. Neonatal and Paediatric Pharmacists group. PIC SIG NPPG. — NPPG October 2011. — 42 p. — <http://nppg.org.uk>. — Последнее посещение сайта 01.04.2013 г.
10. McKenna J. K., Leiferman K. M. Dermatologic drug reactions // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 2004. — P. 399–423.
11. Celik G., Pichler W. J., Adkinson N. F. Jr. Drug Allergy. In Adkinson N. F. Jr., ed. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7th ed. // Philadelphia, Pa; Mosby Elsevier. — 2008. — 68 p.
12. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Книга 1-я. (Учебник для студентов медицинских вузов.) Изд. 4-е. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — 656 с.
13. Andres E., Federici L., Weitten T. et al. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis // Expert. Opin. Drug. Saf. — 2008. — P. 481–489.
14. Hecht F. M., Busch M. P., Rawal B., Webb M., Rosenberg E., Swanson M. et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection // AIDS. — 2002. — № 16. — P. 1119–1129.

Автор:

Киселева Галина Валерьевна — врач общей практики Центра семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России