

© Стопінчук О.В., Барало Р.П.

УДК: 615.052:616.5-002.525.2

Стопінчук О.В., Барало Р.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МЕДИКАМЕНТОЗНО ІНДУКОВАНИЙ СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ЯК РЕЗУЛЬТАТ СУМАЦІ ПОБІЧНО РЕАКЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ГРУП

Резюме. Описано випадок розвитку медикаментозно індукованого системного червоного вовчака до того у здорової жінки на фоні прийому жіночих статевих гормонів, метилдофи, лізиноприлу, кардіостату. Отримана швидка зворотня динаміка симптомів захворювання після відміни призначених ліків і незначної медикаментозної корекції.

Ключові слова: медикаментозно індукований системний червоний вовчак, діагностика, клінічні прояви.

Вступ

Діагноз системного червоного вовчака (СЧВ) за останні десятиліття почав спостерігатися все частіше, що обумовлено розширенням можливостей діагностики і, головне, в покращенні прогнозу цього захворювання при застосуванні сучасних методів терапії. Саме ця обставина вимагає від лікаря будь-якої спеціальності вміння своєчасно розпізнати чи хоча б запідозрити наявність у хворого вовчака [Захарова, 2008; Мазуров, 2001].

Системний червоний вовчак - аутоімунне захворювання, що характеризується змінами з боку клітинного і гуморального імунітету. В індукції захворювання, окрім генетичних факторів, важливу роль відіграє рівень статевих гормонів. Негативний вплив естрогенів підтверджується розвитком захворювання переважно у жінок дітородного віку, а також низьким рівнем тестостерону і підвищеним - естрадіолу у чоловіків із СЧВ. Серед екзогенних факторів велике значення відводиться впливу ультрафіолетового опромінення, бактеріальним ліпополісахаридом і різним групам вірусів, що активують В-клітини. Прогресуюче ураження життєво важливих органів - нирок, центрально нервової системи, серця, легень, системи крові - визначає важкість і прогноз захворювання. У процес втягаються також і інші органи, суглоби, серозні оболонки, шкіра. Лабораторно дуже часто визначаються антитіла до ДНК, нативно (двохланцюгово) і денатуровано (однотланцюгово), перші, більш специфічні, антиядерні антитіла (антинуклеарний фактор), LE-клітини, антитіла до кардіоліпіну, в тому числі несправжньо-позитивна реакція Вассермана, і так званий "вовчаковий антикоагулянт", який насправді є прокоагулянтном. Характерною особливістю СЧВ є те, що навіть через багато років після початку захворювання процес зберігає свою активність. Для діагностики СЧВ недостатньо наявності одного симптому захворювання чи виявлення зміни одного лабораторного показника - діагноз ставиться на основі клінічних проявів захворювання, даних лабораторних і інструментальних методів дослідження і класифікаційних критеріїв в захворювання Американської асоціації ревматологів. Терапія СЧВ вимагає призначення глюкокортикоїдів у високих дозах тривалими курсами в

комбінації із цитостатиками. Використовуються також плазмаферез і внутрішньовенне введення імуноглобуліну G_γ, за останній період, препарати циклоспоринолу і мифетил мікофенолат. Разом з тим, зберігається інтерес і до використання антималярійних препаратів при доброякісному перебігу СЧВ [Захарова, 2008; Казимирко, Коваленко, 2009].

СЧВ може індукуватись великою кількістю лікарських засобів. До таких ліків (за довідником Харрісона) належать гідралазин, ізоніазид, йодовані препарати, метилдопа, проканамід, сульфаніламід, тіоурацил, фенітоїн (дифенін), хінідин, цефалоспориноли. На сьогодні в цю групу ліків включені також і контрацептивні лікарські засоби, інгібітори АПФ [Харрісон, 1995; Белоусов і др., 2009]. Патогенез індукованого ліками СЧВ до сьогоднішнього часу вивчений недостатньо. Клініко-лабораторний синдром, викликаний цими засобами, схожий до СЧВ - артралгія, міалгія, полісерозит, шкірні прояви, анемія, прискорене ШОЕ, ураження нирок. На сьогодні виявлені деякі особливості медикаментозно індукованого СЧВ, що важливо враховувати при проведенні диференціальної діагностики між СЧВ, як захворювання і проявом побічної реакції на введення препаратів. Так, лікарський СЧВ характеризується відсутністю типових LE-клітин. Ураження шкіри у вигляді дисккоїдних еритеми, неврологічна симптоматика, ниркова патологія при лікарському вовчаку спостерігається рідко. Легені займають позиції органа-мішені. Ураження органів дихання діагностується у 50-75% хворих із лікарським СЧВ і вносить основний вклад в клінічну важкість хвороби [Захарова, 2008; Гилман, 2006].

Таким чином, метою нашої роботи було діагностування та лікування клінічного випадку медикаментозно індукованого системного червоного вовчака, який виник у здорової жінки на фоні комплексного поєднаного прийому жіночих статевих гормонів, метилдофи, лізиноприлу та кардіостату.

Матеріали та методи

Хвора Б., 38 років, поступила до ревматологічного відділення ВМКЦР 10 грудня 2010 р. зі скаргами на болі в колінних та ліктьових суглобах постійного ха-

рактеру, припухлість та обмеження рухів у суглобах, болю в ділянці серця без іррадіації та чіткого зв'язку із фізичним навантаженням, субфебрильну температуру тіла, пурпурну висипку червоного кольору на тулубі та кінцівках. Дані симптоми турбували хвору близько 2 місяців.

Із анамнезу з'ясували, що рік тому хворій проводилось штучне запліднення із подальшим призначенням дівігелю 3,0 г/добу, оксіпрогестерону по 2 мл кожний третій день, прогестерону по 2 мл щоденно, утрожестану 0,6 г/добу. На фоні медикаментозно підтримки вагітності через 14 тижнів у пацієнтки підвищився АТ, була діагностована артеріальна гіпертензія, виявлені осередкові зміни на ЕКГ. Хвора отримувала метилдофу. Вагітність перервалася викиднем. До того жінка мала ще дві спроби екстракорпорального запліднення, які теж були безрезультатними - викидні. Після викидня зберігалась артеріальна гіпертензія. Крім того, були виявлені зміни в загальному аналізі сечі - проте нурія і мікрогематурія. Діагностовано нефрит і призначено додатково курантил. На фоні продовження лікування хвора відмічала наростання загально слабкості, з'явився біль у ділянці серця.

При обстеженні у кардіолога були виявлені осередкові зміни на ЕКГ - комплекси QS у відділеннях V1-V3. До лікування додано аспігрель, лізиноприл, кардіостад. Влітку 2010 р. у пацієнтки з'явилась непереносимість сонячного світла у вигляді висипу червоного кольору на обличчі за типом "метелика" та грудях за типом "декольте". Стан погіршувався, а з листопада цього ж року приєднався біль у суглобах, у ділянці серця, з'явився субфебрилітет та генералізована висипка на кінцівках та тулубі.

Результати. Обговорення

При об'єктивному огляді пацієнтки Б., 38 років встановлено загальний стан середньо важкості. Артеріальний тиск становив 150/100 мм.рт.ст., пульс 100 за 1 хв. Перкуторно та аускультативно змін з боку легень не виявлено, тони серця ослаблені, діяльність ритмічна.

Пацієнтці було проведено лабораторне та інструментальне обстеження. Виявлені такі зміни: у загальному аналізі крові Нв - 103 г/л, ер - $3,65 \times 10^{12}/л$, Кп. - 0,9; ШОЕ - 27 мм/год; сліди білка в загальному аналізі сечі, позитивна проба за Нечипоренко: лейкоцити - 1000/мл, еритроцити - не виявлені. При імунологічному обстеженні не виявили підвищеного рівня антитіл до односпіральної та двошпиральної ДНК, однак рівень сироваткового імуноглобуліну М був підвищеним до 3,72 г/л, LE-клітини не знайдені. За даними інструментального обстеження, виявлені осередкові зміни передньоперетинкової ділянки (за ЕКГ), доплерографія судин змін не виявила, за даним ЕХОКГ - гіпокінезія передньоперетинкової ділянки.

Пацієнтка проконсультована різними спеціалістами

- нефрологом, кардіологом, ревматологом, діагностовано медикаментозно індукований синдром червоного вовчачка з ураженням нирок (гломерулонефрит із сечовим синдромом), шкіри (кропивниця), серця (коронарит у вигляді осередкового кардіосклерозу), поліартрит, фотосенсибілізація, нормохромна анемія легкого ступеню.

Таким чином, у нашої пацієнтки виникла небажана побічна реакція на прийом ліків типу В, що відноситься до непередбачуваних, не залежить від дози ліків і не пов'язана із фармакологічною дією лікарських засобів [Викторов и др., 2007; Бурбелло, 2008]. Саме для цього типу характерні реакції імуноалергічного генезу. В основі патогенезу таких реакцій лежить сенсибілізація організму після контакту з лікарським препаратом. Жіночі статеві гормони, метилдофа, лізиноприл, кардіостат могли індукувати у пацієнтки розвиток синдрому системного червоного вовчачка. Фармакокінетична і фармакодинамічна взаємодія даних ліків між собою, а також пряма фармакологічна дія кожного із препаратів окремо підвищили ризик розвитку даної побічної реакції. За ступенем ймовірності виникнення зв'язку між прийомом лікарських засобів і розвитком небажаної побічної реакції (за шкалою Naranjo - 7 балів) - даний зв'язок отримав ймовірний характер.

Пацієнтці було відмінено попередньо призначені ліки. Для лікування медикаментозно індукованого синдрому системного червоного вовчачка жінка отримувала - метипред 20 мг/добу, верапаміл 120 мг/добу, курантил, глюкозо-інсуліново-калієву суміш. Стан покращився через 7 днів. У хворої нормалізувалась температура тіла, зникла висипка і біль у суглобах, нормалізувався загальний аналіз сечі. Однак зберігались зміни на ЕКГ і в загальному аналізі крові. Пацієнтка була виписана з рекомендацією нагляду у кардіоревматолога і продовження підтримуючої терапії метипредом 12 мг/добу, верапамілом 120 мг/добу, курантілом 25 мг тричі на добу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При призначенні лікування необхідно пам'ятати про сумачію побічних реакцій різних лікарських засобів, наслідком чого може бути формування нових захворювань, що несуть ризик здоров'ю пацієнта.

2. У випадку розвитку небажаних побічних реакцій типу В необхідна негайна відміна лікарського засобу та проведення корекції побічної реакції, що було зроблено у пацієнтки.

У подальшому, зважаючи на ймовірність виникнення побічних реакцій від одночасного застосування різних груп лікарських засобів, що мають однакові побічні симптомопрояви, необхідно більш ретельно збирати анамнез у пацієнтів і перед призначенням декількох препаратів, враховувати їх сумісність і ризики можливих ускладнень.

Список літератури

- Внутренние болезни: [в 10 кн.]; под ред. Т.Р. Харрисона. - [кн. 2]; под ред. Е.Б. Раунвальда, К.Дж.Иссельбахера, Р.Г.Петерсдорфа и др.; пер. с англ. - М.: Медицина, 1995. - 544 с.
- Захарова Е.В. Системная красная волчанка в нефрологии - волчаночный гломерулонефрит и другие ее проявления / /Лечащий врач. - 2003. - №8. - С. 82.
- Казимирко В.К. Ревматология: учебное пособие [для врачей в вопросах и ответах] /В.К.Казимирко, В.Н.Коваленко. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. - 629 с.
- Клиническая ревматология: руководство для практических врачей; под ред. член-корр. РАМН проф. В.И.Мазурова. - СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2001. - 416 с.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману; под общей ред. А.Г.Гилмана, ред. Дж.Хардман и Л.Лимберд; пер. с англ. - М.: Практика, 2006. - 1648 с.
- Клиническая фармакология: национальное руководство; под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепяхина, В.И.Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с. (Серия "Национальные руководства").
- Механизмы развития побочного действия лекарственных средств: проблемы терминологии и классификации /А.П.Викторов, В.И.Мальцев, Е.В.Матвеева [и др.] //Рациональная фармакотерапия. - 2007. - №2. - С. 142.
- Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: пособие для врачей; под ред. А.Т.Бурбелло. - СПб.: ГМА им.И.И. Мечникова, 2008. - 34 с.

Stopinzhuk A.V., Baralo R.P.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННАЯ СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА КАК РЕЗУЛЬТАТ СУММАЦИИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Резюме. Описан случай развития медикаментозно индуцированной системной красной волчанки до этого у здоровой женщины на фоне приема женских половых гормонов, метилдофы, лизиноприла, кардиостата. Получена быстрая обратная динамика симптомов заболевания после отмены назначенных лекарств и незначительной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: медикаментозно индуцированная системная красная волчанка, диагностика, клинические проявления.

Stopinzhuk A.V., Baralo R.P.

MEDICINAL INDUCE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AS RESULT SUMMATION OF SIDE REACTION THE DRUGS FROM THE DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS

Summary. The accident of the development of medicinal induced systemic lupus erythematosus was described, in previously healthy woman, on the background of the reception woman's sex hormones, methildofa, lisinopril, cardiostat. After cancellation the drugs appointment and slight medicamental correction fast inverse dynamics was got.

Key words: medicinal induce systemic lupus erythematosus, diagnostics, clinical manifestations.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2011 р.

© Хурані І.Ф.

УДК: 618.19-006.6-085.28:547.814.5+547.792:547.466:575.24:612.57

Хурані І.Ф.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Укра на, 21018)

ВПЛИВ КВЕРЦИТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ІНДУКОВАНУ ХІМІО-ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ ГІПЕРГОМОЦИСТЕ НЕМІЮ, АКТИВАЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ, ПРООКСИДАНТНИХ ТА ПРОФІБРОТИЧНИХ АГЕНТІВ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНО ЗАЛОЗИ З МУТАЦІЯМИ ГЕНУ MTHFR

Резюме. Робота присвячена вивченню впливу хіміо-променевої терапії (ХПТ) на оксидантний стрес, маркери запалення, ТФР-β1, рівень гомоцистеїну та оксипроліну в залежності від мутацій гену метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у хворих на рак грудної залози і можливості їх корекції кверцетином та тіотриазоліном. Встановлено, що у хворих з мутаціями гену MTHFR за гомозиготним (Т677Т) типом, вміст гомоцистеїну, ТФР-β1, оксипроліну, маркерів запалення та оксидантного стресу під впливом хіміо-променевої терапії значно зростає і достовірно перевищує такий у гомозигот дикого типу С/С. Застосування кверцетину та тіотриазоліну значно зменшує ці ефекти у носіїв Т-алелі і практично нівелює у гомозигот дикого типу.

Ключові слова: рак грудної залози, гіпергомоцистеїнемія, оксидантний стрес, маркери запалення та фіброгенезу, мутації MTHFR, кверцетин, тіотриазолін.

Вступ

Відомо, що хіміо-променева терапія раку грудно залози (РГЗ) викликає цілу низку ускладнень і патологічних станів з боку внутрішніх органів (печінки, нирок, кровотворно системи, легень та ін.). Ушкодження легень займає особливе місце тому, що, крім токсичного впливу хіміотерапі, легені попадають у зону полів опромінення грудно залози [Камповая-Полевая, 2006; Грушина, 2006]. Ранні та пізні променеві пошкодження на

тлі хіміотерапі часто закінчуються пневмофіброзом із розвитком дихально недостатності і значним погіршенням якості життя хворих [Думанський, 2011]. Дуже часто на тлі хіміо-променевого лікування виникають дистрофічні і фібротичні зміни в печінці та інших органах [Marginean, 2011].

Механізм розвитку фіброзно-дистрофічних змін в органах асоціюють із зростанням ініційованих опромі-