

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ОТЯГОЩЕННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

Т. А. КОЛПАКОВА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Проведено обследование 112 больных туберкулезом с отягощенным аллергологическим анамнезом с целью изучения клинико-лабораторных проявлений лекарственной нефропатии – основная группа и 157 пациентов без фоновой аллергии – контрольная группа. Лекарственное поражение почек у больных туберкулезом с фоновой полиаллергией может иметь разные проявления: от микрогематурии, малой эозинофилии и кожно-аллергического синдрома до значительного расстройства азотовыделительной, фильтрационной, реабсорбционной функций почек, приводящих к развитию острой, а в ряде случаев – хронической почечной недостаточности. Нормализация лабораторных показателей функции почек наступала позднее ликвидации внепочечных лекарственных осложнений. «Винновником» развития нефропатии у большинства больных был рифампицин, в единичных случаях – стрептомицин.

Ключевые слова: туберкулез легких, аллергологический анамнез, полиаллергия, осложнения противотуберкулезной терапии, лекарственная нефропатия, кожно-аллергический синдром.

DRUG-INDUCED NEPHROPATHY IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH BURDENED ALLERGIC HISTORY

Т. А. КОЛПАКОВА

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

112 tuberculosis patients with burdened allergic history were examined with the purpose to study clinical and laboratory manifestations of drug-induced nephropathy, they made main group and 157 patients without allergy made control group. Drug-induced renal lesion in tuberculosis patients with multiple allergies can be manifested in various ways: from microhematuria, minor eosinophilia and cutaneous allergic syndrome to major disorders of nitrogenous excretion, filtration and resorption function of kidneys leading to the development of acute and in some cases chronic renal failure. Laboratory rates reflecting renal function returned to normal later after recovery from other drug-induced complications not related to kidneys. Rifampicin was responsible for the development of nephropathy in the majority of patients, and in single cases it was streptomycin.

Key words: pulmonary tuberculosis, history of allergy, multiple allergies, complications of tuberculosis therapy, drug-induced nephropathy, cutaneous allergic syndrome.

Увеличение распространенности аллергических заболеваний является одной из актуальных проблем века [2]. В развитии сенсibilизации большое значение имеют факторы внешней среды: промышленные выбросы в атмосферу, запыленность воздуха жилых помещений агрессивными мелкодисперсными аэрозолями, загазованность, а также поступление в организм человека с пищей веществ, обладающих свойствами аллергенов (консерванты, усилители вкуса) [4]. Нередко имеется сочетание пищевой аллергии с лекарственной, пылевой, бактериальной. Создание искусственной «лекарственной среды», в которой стал жить человек, вследствие часто бесконтрольного, необоснованного потребления медикаментозных средств привело к формированию проблемы лекарственной аллергии. Висцеральные проявления лекарственной аллергии весьма разнообразны [3]. Изучению лекарственного поражения почек во фтизиатрии не уделяется особенного внимания, может быть потому что часто малые проявления медикаментозной нефропатии могут быть завуалированы более выраженными проявлениями

лекарственной непереносимости – кожно-аллергическими проявлениями. При этом хорошо известно, что все противотуберкулезные препараты (ПТП) могут оказывать выраженное иммуноаллергическое, токсическое или токсико-аллергическое действие на органы и системы организма человека, в том числе и на мочевыделительную систему [1]. Общая алергизация человека, больного туберкулезом, с возможным лекарственным поражением почек привела к необходимости изучения клинико-лабораторных проявлений нефропатий в процессе приема ПТП.

Цель исследования: изучение проявлений лекарственной нефропатии у больных туберкулезом легких с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 269 больных с впервые выявленным туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя: 112 пациентов – с отягощенным аллергологическим анамнезом – основная группа (ОГ) и 157 – без фоновой

аллергии, сопутствующих заболеваний – контрольная (КГ). Проведено проспективное, когортное исследование. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов (точный метод Фишера). За уровень достоверности показателей принято $p < 0,05$.

По полу, возрасту больных, клиническим формам туберкулеза группы сопоставимы. В ОГ мужчин – 43 (38,4%), женщин – 69 (61,6%), в КГ – 55 (35%) и 102 (65%) соответственно ($p > 0,05$). Большинство пациентов ОГ – 97 (86,6%), КГ – 147 (93,3%) были в возрасте от 30 до 49 лет, возраст у 10 и 15 человек от 24 до 27 лет соответственно ($p > 0,05$). В ОГ больные инфильтративным туберкулезом легких составили 79,5% (89), диссеминированным – 20,5% (23), в КГ – 78,3% (123) и 21,7% (34) ($p > 0,1$) соответственно. Во всех случаях туберкулез был деструктивным, с наличием бактериовыделения.

У 112 больных туберкулезом ОГ были указания в анамнезе на полиаллергию – аллергические реакции на домашнюю, бумажную пыль, шерсть и перхоть домашних животных, пыльцу ряда растений, косметические средства, химические бытовые вещества, пищевые продукты (мед, рыба, цитрусовые, шоколад, крупы, грибы) и лекарственную полиаллергию. Препаратами-аллергенами были, со слов пациентов, новокаин, ацетилсалициловая кислота, анальгин и препараты, содержащие этот препарат, целый ряд антибиотиков, в том числе у 20 больных аминогликозиды – стрептомицин, канамицин, у 57 – рифампицин. Эти препараты больные получали по поводу пневмонии, острого бронхита за 2-3 года до выявления у них туберкулеза. Клиническими проявлениями побочных реакций на указанные препараты были сыпи разного характера, зуд кожных покровов, повышение температуры, артралгии, конъюнктивит, у 3 пациентов – отек Квинке разной локализации.

Все больные ОГ до выявления туберкулеза легких периодически обращались к аллергологам, в течение многих лет (в среднем $6,2 \pm 2,4$ года) бесконтрольно использовали антигистаминные препараты, гормональные мази. У большинства (89,9%) в анамнезе «семейная аллергия». Каких-либо сопутствующих туберкулезу заболеваний, в том числе мочевыделительной системы, проявлений фоновой полиаллергии у больных в момент госпитализации в противотуберкулезный стационар не отмечалось. При лабораторном обследовании пациентов в гемограммах, в общих анализах мочи, протеинограммах, биохимических исследованиях, характеризующих функциональное состояние почек, отклонений от нормы не обнаружено.

Пациентам ОГ проводили следующую противотуберкулезную терапию: 94 (84%) – внутривенно капельно вводили изониазид, рифампицин, внутрь – этамбутол и пиразинамид; 18 (16%) – вместо рифампицина вводили стрептомицин в соответствии с данными о побочных реакциях на рифампицин

в прошлом. Большинство больных КГ получали также изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид, однако 26 (16,6%) пациентов, наряду с рифампицином, получали стрептомицин в силу низкой приверженности к приему ПТП.

Результаты исследования

В процессе приема ПТП в первые 2 мес. у 103/112 (92%) пациентов ОГ диагностирована лекарственная нефропатия наряду с эозинофилией периферической крови и кожно-аллергическим синдромом. Анализ проявлений лекарственных осложнений позволил выделить три разные степени лекарственной нефропатии – малосимптомная, средней степени тяжести и тяжелая.

Малосимптомный вариант у 31/103 (30,1%) больного характеризовался следующими проявлениями: в общем анализе мочи определялась микрогематурия – до 3-4 эритроцитов в поле зрения, единичные цилиндры, при этом показатели, характеризующие функциональное состояние почек, были в пределах нормы; в гемограмме – эозинофилия от 8 до 10%; эритематозная сыпь на ограниченных участках кожи лица и груди, легкий зуд. Назначение антигистаминных препаратов внутрь приводило к полной ликвидации внепочечных проявлений лекарственной аллергии на 3-й день. Нормализация анализов мочи, крови отмечалась на 7-8-й день. Во всех случаях отмены ПТП не потребовалась. Среди пациентов с малосимптомным вариантом не было больных, ранее принимавших аминогликозиды, рифампицин.

У 53 (51,5%) пациентов ОГ проявления лекарственной нефропатии и аллергические реакции были расценены как средней степени тяжести и характеризовались выраженным мочевым синдромом в сочетании со значительным увеличением количества эозинофилов в периферической крови и кожными проявлениями. В общем анализе мочи определялся белок – $0,4 \pm 0,1$ г/л, гематурия – эритроциты до 12 в поле зрения, цилиндрурия. Функциональное состояние почек было в норме. В гемограммах – эозинофилия от 13 до 18%. Кожно-аллергические реакции были представлены мелкоочечной петехиальной сыпью, сопровождающейся зудом, на коже лица, груди, спины, верхних и нижних конечностей. Манифестным был кожно-аллергический синдром. Для выявления препарата-«виновника» аллергических реакций потребовалась отмена ПТП. При поочередном возобновлении приема ПТП у 41 (77,4%) пациента из 53 таковым оказался рифампицин, у 12/53 (22,6%) – стрептомицин и рифампицин, то есть у всех 53 больных была выявлена непереносимость рифампицина. Противоаллергическая терапия включала парентеральное введение антигистаминных препаратов, назначение внутрь преднизолона до 3 нед. Внепочечные лекарственные реакции почти полностью исчезали через 7 дней после отмены препаратов, тогда как нормализация

анализов крови и мочи происходила на 13-14-й день. Реакции на указанные препараты расценены как неустраняемые. Анализ анамнестических данных показал: 46/53 (86,8%) больных 2-3 года назад принимали рифампицин, была отмечена плохая его переносимость, 7/53 (13,2%) больных ранее препарат не принимали. Стрептомицин ни один из 53 пациентов ранее не получал.

У 19/103 больных проявления лекарственной нефропатии и аллергических реакций расценены как тяжелые и проявлялись уменьшением суточного диуреза до 200,0-400,0 мл, в общих анализах мочи определялось снижение относительной плотности до 1009-1010, мочевого синдром характеризовался протеинурией – $3,07 \pm 0,1$ г/л, гематурией – 14-15 эритроцитов в поле зрения, зернистой цилиндрурией. В крови отмечено увеличение содержания мочевины до $9,2 \pm 0,6$ ммоль/л, остаточного азота до $15,01 \pm 0,1$ ммоль/л, клубочковой фильтрации до $13,0 \pm 0,2$ мл/мин, повышение почечной реабсорбции до $100 \pm 2,4\%$. При этом у 8 из 19 больных впервые зарегистрировано повышение артериального давления: систолическое 150-160, диастолическое – 100 мм рт. ст., при исходных 110-120 и 75-80 мм рт. ст. соответственно. В гемограммах определялась эозинофилия – от 20 до 25%. Кожными проявлениями лекарственной аллергии были диффузная петехиальная, эритематозная сыпь, зуд, сопровождающиеся лихорадкой, астенизацией, раздражительностью.

Полное устранение внепочечных лекарственных осложнений отмечалось через 12-15 дней после отмены всех ПТП, проведения противоаллергической терапии с использованием антигистаминных препаратов и преднизолона, вводимых в течение недели парентерально, затем внутрь.

У 14/19 (73,7%) пациентов препаратом-«виновником» развития лекарственного осложнения был рифампицин, у 5/19 (26,3%) – стрептомицин и рифампицин. Из анамнеза 19 больных установлено, что больные ранее принимали рифампицин с плохой его переносимостью. У 5 пациентов попытка возобновления введения стрептомицина привела к развитию тяжелой кожно-аллергической реакции.

Показатели, характеризующие состояние функций почек, у 8/19 человек нормализовались через 2,5 мес., у 4/19 пациентов – через 5 мес. С остаточными проявлениями лекарственной нефропатии было выписано 7/9 человек, из них через год у 2/7 пациентов изменения в анализах мочи сохранялись в виде следов белка, единичных эритроцитов, а также определялось повышенное содержание в крови мочевины – $8,9 \pm 0,4$ ммоль/л и остаточного азота – $29,0 \pm 0,4$ ммоль/л при субъективно хорошем самочувствии.

У 1/7 больной ОГ через год после выписки из противотуберкулезного стационара при повторном приеме рифампицина по поводу пневмонии в условиях терапевтического стационара развилась острая

почечная недостаточность, которая привела к гибели. Лишь у 4/7 пациентов была отмечена полная нормализация функций почек.

У 9 (8,0%) из 112 больных ОГ противотуберкулезное лечение проведено без лекарственных осложнений.

Из 157 пациентов КГ побочные реакции на препараты были зарегистрированы у 31 (19,8%), что достоверно реже, чем у больных ОГ, – 103/112 (92%) ($p < 0,05$). У них изменения в гемограмме были в виде эозинофилии – 7-8%, кожные проявления характеризовались как ограниченный аллергический дерматит. Лекарственные реакции во всех случаях были устранены назначением антигистаминных препаратов и не требовали отмены ПТП.

Клиническое наблюдение. Больной З., 50 лет, находился на лечении с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ+. Сопутствующие заболевания – полиаллергия пищевая, к шерсти животных и бытовым аэрозолям, лекарственная – на стрептомицин, рифампицин, которые больной получал по поводу острой пневмонии за 3 года до выявления туберкулеза. В противотуберкулезном стационаре пациенту назначены рифампицин, изониазид внутривенно капельно, этамбутол, пиразинамид – внутрь. В начале 2-го мес. лечения ухудшился аппетит, затем появились тошнота и рвота после приема пищи, петехиальная сыпь, зуд, повысилась температура до 38°C. После введения антигистаминных препаратов температура снизилась, прекратился озноб, уменьшился зуд, однако интенсивность лекарственной диспепсии и распространенность сыпи не уменьшились. Появились одутловатость лица, головная боль, уменьшилось количество отделяемой мочи до 200,0 мл в сутки, отмечено повышение артериального давления – систолического до 170, диастолического до 100 мм рт. ст. (при поступлении в стационар артериальное давление было в пределах нормы). В момент развития реакции на лекарственные средства получены следующие лабораторные данные: в общем анализе крови – эозинофилия 23%, в общем анализе мочи – относительная плотность 1004, белок – 0,165 г/л, эритроциты до 25 в поле зрения, восковидные цилиндры; мочевины – 13,9 ммоль/л; остаточный азот – 36,0 ммоль/л; клубочковая реабсорбция – 1,4%; клубочковая фильтрация – 0,7 мл/мин; креатинин крови – 23,2 мг %, креатинин мочи – 56 мг/л. Диагностированы острая почечная недостаточность, азотемия лекарственного генеза. Сделано предположение о развитии реакции на рифампицин. Препарат был отменен. Проводили терапию антигистаминными и кортикостероидными препаратами. Через 2 дня состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, прекратились рвота, тошнота, полностью прекратился зуд, высыпания на коже стали менее яркими. Увеличилось количество отделяемой мочи за сутки до 400,0-500,0 мл. Однако показатели клинических и биохимических анализов крови и мочи оставались прежними. К 10-му

дню отмены рифампицина суточное количество мочи увеличилось до 1 000 мл. В анализе крови отмечено снижение количества эозинофилов до 11%, в анализе мочи также отмечена положительная динамика: относительная плотность – 1021, единичные лейкоциты, эритроциты, зернистые цилиндры. Показатели мочевины и остаточного азота крови продолжали оставаться высокими: 9,9 ммоль/л, 30,3 ммоль/л соответственно; несколько улучшился показатель клубочковой фильтрации – 16,9 мл/мин.

Через 2 мес. после отмены рифампицина, проведения гемосорбции, гемодиализа, курса кортикостероидной терапии на фоне хорошего субъективного состояния больного, нормализации показателей общих анализов крови и мочи биохимические показатели имели лишь тенденцию к снижению и свидетельствовали о недостаточности функции почек: мочевина крови – 11,3 ммоль/л, остаточный азот – 29,2 ммоль/л, клубочковая фильтрация – 65 мл/мин. Из ПТП больной получал изониазид, этамбутол и пиперазинид. Через 4 мес. биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние почек, имели дальнейшую тенденцию к снижению: мочевина крови – 9,5 ммоль/л, остаточный азот – 27,9 ммоль/л, клубочковая фильтрация – 60 мл/мин. Переносимость изониазида, этамбутола, пиперазинида была хорошей.

В данном случае у больного туберкулезом с отягощенным аллергологическим анамнезом – полиаллергией, в том числе лекарственной, так как ему

был назначен рифампицин, на который в прошлом уже была аллергическая реакция, развилась острая лекарственная нефропатия. Несмотря на проведение интенсивной десенсибилизирующей, детоксикационной терапии, длительное время сохранялись изменения азотовыделительной, фильтрационной функций почек.

Заключение

Лекарственное поражение почек у больных туберкулезом с отягощенным аллергологическим анамнезом – фоновой полиаллергией – развивается часто (92%), может иметь разные проявления: от микрогематурии до значительного расстройства азотовыделительной, фильтрационной, реабсорбционной функций почек, приводящих к развитию острой, а в ряде случаев – хронической почечной недостаточности в сочетании с кожно-аллергическим синдромом. На фоне отмены препаратов и проведения лечения аллергических реакций нормализация лабораторных показателей функции почек наступит позднее ликвидации внепочечных лекарственных осложнений. «Виновником» развития нефропатии средней тяжести и тяжелой всегда был рифампицин, иногда в сочетании со стрептомицином. Во избежание развития лекарственных осложнений в процессе лечения больных туберкулезом необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Материалы 1-й заочной науч.-практич. конференции 24 марта 2014 г. Ростов-на-Дону 2014. Туберкулез – глобальная катастрофа человечества. – С. 94-110.
2. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г., Тубекова М. А. и др. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 9. – С. 68-76.
3. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза // Туб. и болезни легких – 2015. – № 9. – С. 47-52.
4. Balinska-Miskiewicz W., Willak-Janc E., Zwozdziak A., Sowka I. Influence of particulate matter on lung function in a panel of schoolchildren // Allergy Clin. Immunol. Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11-15 June. 2011. – P. 1(3).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Колпакова Татьяна Анатольевна

доктор медицинских наук, зав. клиническим сектором
ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава
России, профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81-а.
Телефон +7 913 893 62 58;
E-mail: t.a.kolpakova@yandex.ru

Поступила 29.06.2016

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Side effects of anti-tuberculosis drugs and methods of their management. Materialy 1-y zaочноy науч.-praktich. konferentsii 24 marta 2014 g. Tuberkulez – globalnaya katastrofa chelovechestva. [Materials of the 1st Correspondence Scientific Practical Conference, March 24, 2014. Tuberculosis – global catastrophe of humanity]. Rostov-on-Don, 2014, pp. 94-110. (In Russ.)
2. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Tubekova M.A. et al. Prevalence of allergic diseases and their risk factors among medical students. Pulmonologiya, 2015, vol. 25, no. 9, pp. 68-76. (In Russ.)
3. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Drug-induced liver lesions and their management in the clinical picture of tuberculosis. Tub. i Bolezni Legkikh, 2015, no. 9, pp. 47-52. (In Russ.)
4. Balinska-Miskiewicz W., Willak-Janc E., Zwozdziak A., Sowka I. Influence of particulate matter on lung function in a panel of schoolchildren. Allergy Clin. Immunol., Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11-15 June. 2011, pp. 1(3),

FOR CORRESPONDENCE:

Tatiana A. Kolpakova

Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Sector of
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Professor of
Tuberculosis Department of Faculty of Doctors' Professional
Development and Re-Training of Novosibirsk State Medical
University.
Novosibirsk State Medical University,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Телефон +7 913 893 62 58;
E-mail: t.a.kolpakova@yandex.ru

Submitted on 29.06.2016