

Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури)

Лебедюк М. М., Прокоф'єва Н. Б., Левицька К. В., Ашаніна І. В.

Одеський національний медичний університет

Хіміотерапія при туберкульозі часто асоціюється з розвитком шкірних побічних реакцій на протитуберкульозні препарати; ці реакції можуть бути як легкими та помірними, так і тяжкими. Розглянуто основні шкірні побічні реакції, які можуть виникати при застосуванні протитуберкульозних препаратів першої та другої лінії, механізми їх розвитку та фактори ризику виникнення. Проаналізовано способи корекції та лікування шкірних побічних реакцій у залежності від тяжкості шкірної реакції.

Ключові слова: туберкульоз, шкірні побічні реакції, протитуберкульозні препарати, лікування.

Висипання на шкірі внаслідок застосування лікарських засобів є одним з найбільш поширених видів несприятливих реакцій при проведенні терапії з рівнем загальної захворюваності серед госпіталізованих хворих 2-3 %. [40]. Приблизно 2 % шкірних реакцій, індукованих ліками, розглядаються Всесвітньою організацією охорони здоров'я, як серйозні [24].

Туберкульоз залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Протягом останніх 10-15 років епідемічна ситуація на туберкульоз залишається напруженою [2, 10, 13, 16]: більше однієї третини населення світу інфіковано мікобактеріями туберкульозу [52].

Хворі на туберкульоз потребують тривалої поліхіміотерапії, при проведенні якої часто виникають несприятливі реакції на медикаментозні препарати. Так, при прийомі одночасно більше п'яти препаратів кількість побічних реакцій збільшується до 50 % [1]. Проблема побічної дії ліків посилюється й тим, що збільшується число хворих на туберкульоз з супутньою патологією, з запущеними формами захворювання, з погіршенням стану довкілля, що значною мірою впливає на організм та зумовлює характер хіміотерапії [2, 4]. Незадовільна переносність протитуберкульозних препаратів (ПТП) є найпоширенішою причиною неповноцінного лікування за кількістю препаратів у режимі хіміотерапії та їхнім дозуванням або перериванням лікування на різні терміни, що призводить до поширення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу та формування невиліковних форм

хвороби [10]. Основні групи протитуберкульозних препаратів відображено у табл. 1.

Таблиця 1 - Класифікація протитуберкульозних препаратів (World Health Organization, 2003; МОЗ України, 2006)

Протитуберкульозні препарати	
I ряду (основні)	ізоніазид рифампіцин піразинамід стрептоміцин етамбутол
II ряду (резервні)	офлоксацин ципрофлоксацин левофлоксацин канаміцин амікацин капреоміцин етіонамід протіонамід тіоацетазон кислота парааміносаліцилова (ПАСК) циклосерин рифабутин

Класифікація протитуберкульозних препаратів (за даними Міжнародного протитуберкульозного союзу) припускає наступне розділення протитуберкульозних ліків [1]:

- I. Найбільш ефективні препарати:
 - синтетичний препарат ізоніазид;
 - антибіотик рифампіцин.
- II. Препарати помірної ефективності:
 - антибіотики стрептоміцин, канаміцин, фло-

римицин (віоміцин), фторхінолони, циклосерин;
- синтетичні препарати етамбутол, етіонамід, протіонамід, піразинамід.

III. Менш ефективні препарати:

- синтетичні препарати ПАСК;
- тіоацетазон.

Короткостроковий курс хіміотерапії передбачає використання чотирьох протитуберкульозних препаратів I ряду (основних) протягом мінімум 6 місяців [7]. Однак, з появою у 1990-х рр. проблеми хіміорезистентного туберкульозу, виникла необхідність у застосуванні препаратів II ряду (резервних) та збільшенні їхньої кількості та тривалості використання (9-20 місяців) [8]. Це призвело до зростання питомої ваги побічних реакцій на протитуберкульозні препарати; частота небажаних реакцій досягає [5, 6, 11]:

- при проведенні хіміотерапії, що включає протитуберкульозні препарати I ряду, – від 8 до 20 %;
- при використанні резервних препаратів – 85 %.

За даними ВООЗ (2007), протитуберкульозні препарати спричиняють побічні реакції [5,10]:

- найбільш часто – з боку шлунково-кишкового тракту (32,8 %);
- рідше – з боку:
 - 1) нервової системи (21,5 %);
 - 2) органів слуху (17,1 %);
 - 3) опорно-рухового апарату (16,4 %);
 - 4) обміну електролітів (10,8 %);
 - 5) щитовидної залози (3,5 %);
 - 6) видільної системи (1,2 %).

За даними ДП «Державний експертний центр МОЗ України» щодо клінічних повідомлень про побічні реакції при застосуванні протитуберкульозних препаратів за 2007-2013 рр., найбільш часто при лікуванні хворих на туберкульоз спостерігалися [10]:

- порушення з боку травного каналу;
- зміни шкіри та її похідних;
- неврологічні порушення.

У цьому огляді ми сфокусуємося саме на шкірних несприятливих реакціях.

Шкірні побічні реакції (ШПР), спричинені застосуванням протитуберкульозних препаратів, є одними з найбільш частих, що спостерігаються у пацієнтів [9, 14, 54]. Так, при призначенні препаратів першої лінії лікування туберкульозу, шкірні реакції спостерігаються у 5,7 % хворих [22]. Інші науковці наголошують, що всі протитуберкульозні препарати можуть спричинити шкірні реакції, які спостерігаються у 6 % випадків у вигляді висипу, що свербить [47].

Ще й досі існує значна гетерогенність у ви-

значенні та класифікації шкірних побічних реакцій при використанні протитуберкульозних препаратів та різноманітність у підходах до лікування [51]. Шкірні побічні реакції можуть бути:

- легкими та помірними – у вигляді:

- 1) свербіж, макуло-папульозної екзантеми [38, 50];
- 2) ліхеноїдного висипу [42];
- 3) фіксованого медикаментозного висипу;
- 4) кропивниці;

- тяжкими та навіть небезпечними для життя, як, наприклад [9, 22, 35, 41, 44, 47, 51, 55]:

- 1) гострий генералізований екзантематозний пустульоз;
- 2) синдром Стівенса–Джонсона;
- 3) токсичний епідермальний некроліз.

Існують дані про розвиток лейкоцитокласичного васкуліту шкіри, який є одним з видів алергічних васкулітів, обумовлених розвитком гіперсенсibiliзації на ліки у пацієнтів при застосуванні ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду для лікування легеневого туберкульозу [23, 27]. І хоча, за даними деяких авторів, розвиток васкулітів на тлі прийому протитуберкульозних ліків є відносно рідкісним явищем [37], не слід забувати і про таку можливість. В окремих випадках повідомляється про розвиток ексфолюативного дерматиту при застосуванні у пацієнтів з туберкульозом легень препаратів першої лінії (ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду) [19, 28, 29, 34, 53]. Описані випадки розвитку на тлі застосування протитуберкульозних препаратів, зокрема піразинаміду:

- фотосенсибілізації [18, 36];
- анафілаксії [26, 49];
- псоріазиформного висипу [48];
- екзематозного висипу [45];
- акнеподібного висипу [46];
- висипу, що нагадує багатоформну еритему [39].

Механізми розвитку висипу на шкірі, індукованого прийомом ліків, у багатьох випадках залишаються невідомими:

- в одних випадках висип є результатом гіперчутливості, обумовленої імунними механізмами;
- в інших випадках основну роль грають неімунологічні механізми, які включають [24, 31, 40]:

- 1) кумулятивну токсичність;
- 2) передозування;
- 3) фото сенсibiliзацію;
- 4) різноманітні взаємодії ліків;
- 5) метаболічні зміни.

На думку деяких авторів, гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів може бути генетично обумовлена та пов'язана з людським лейкоцитарним антигеном (*HLA*) [20].

У той час як вторинні реакції на протитуберкульозні препарати є частими, *IgE*-залежні алергічні реакції – рідкісні [22, 26, 47]; проте відомості про частоту алергічних реакцій негайного типу на протитуберкульозні препарати мають суперечливий характер. Деякі дослідники не підтримують цієї точки зору [32].

Час виникнення шкірних реакцій на протитуберкульозні препарати мінливий у широких межах:

- алергічні реакції при гіперчутливості негайного типу, такі як кропив'янка, набряк Квінке та анафілаксія, можуть відбутися протягом 30 хвилин після прийому препарату [21];

- більш віддалені реакції, такі як токсикодермії, синдром Лайела, можуть виникати на 5-10 день від початку лікування [21, 43];

- проте у більшості випадків початок виникнення шкірних реакцій зазвичай відбувається протягом двох місяців після початку лікування [1, 41, 51, 54].

Відмічається, що деякі групи пацієнтів є більш схильними до несприятливих шкірних реакцій на ліки:

- високий рівень реакцій гіперчутливості спостерігається у пацієнтів зі змінним імунним статусом, наприклад, внаслідок вірусної інфекції (Епштейна–Барр вірус або вірус імунодефіциту людини) [33, 40];

- описані множинні реакції гіперчутливості на протитуберкульозні препарати першого та другого у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які проявлялися свербіжем, набряком, лихоманкою та еозінофілією [25, 31, 44];

- певну роль може відігравати порушення функції внутрішніх органів, наприклад печінки чи нирок, аутоімунні розлади (ревматоїдний артрит, хвороба Шегрена, системний червоний вовчак), а також генетичні фактори [12, 22, 40, 54];

- відомо, що частота розвитку побічних реакцій на ліки зростає з віком [15, 17, 33, 52];

- у багатьох дослідженнях показано, що жінки мають значно вищий показник розвитку реакцій, ніж чоловіки [15, 17], проте іноді такого взаємозв'язку між розвитком побічних реакцій та статтю не спостерігалось [52].

Особливу увагу потребують пацієнти з поширеними, поліеструктивними гостро прогресуючими формами туберкульозу, у яких за-

хворювання супроводжується розвитком гіпоксії, інтоксикаційного синдрому, які впливають на функціонування різних органів та систем та створюють фон для розвитку побічних реакцій [1].

Проаналізувавши за даними наукової літератури окремо кожен протитуберкульозний препарат першої лінії, ми виявили повідомлення про такі шкірні небажані реакції:

- ізоніазид – згідно з інструкцією до препарату, при застосуванні ізоніазиду можливий розвиток алергічних реакцій (еозінофілія, свербіж шкіри, дерматит, лихоманка тощо) [3]; крім того, є повідомлення про розвиток акне, еритеми, фотосенсибілізації, пелагри [47], ексфолювативного дерматиту [28], анафілаксії [26];

- рифампіцин – при його застосуванні можливий розвиток алергічних реакцій [3], зокрема, гіперчутливості негайного типу (кропивниця, ангіоедема, анафілактичний шок) [47]; існують повідомлення про розвиток ексфолювативного дерматиту [28], лейкоцитокластичного васкуліту [27];

- піразинамід – його застосування може викликати:

- 1) розвиток алергічних реакцій (дерматит, еозінофілію, лихоманку) [3, 50];
- 2) шкірний висип [30];
- 3) еритему, гіперчутливість [47];
- 4) анафілаксію [30, 49];
- 5) фототоксичність [36];
- 6) ексфолювативний дерматит [28, 34];
- 7) васкуліт [27];

- етамбутол – його застосування спричиняє реакції гіперчутливості (кожний висип, свербіж, лихоманка, васкуліт; у поодиноких випадках – синдроми Стівенса–Джонсона, Лайелла, анафілактичний шок) [3, 47]; можливий розвиток також ексфолювативного дерматиту [28, 53], екзематозного висипу [45], багатформної еритеми [39];

- стрептоміцин – згідно з інструкцією до препарату, при застосуванні стрептоміцину можливий розвиток [3]:

- 1) алергічних побічних реакцій у вигляді висипу на шкірі (у тому числі кропивниці);
- 2) гіперемії;
- 3) свербіжу;
- 4) ексфолювативного дерматиту;
- 5) набряку Квінке;
- 6) анафілактичного шоку (в окремих випадках).

Таким чином, шкірні несприятливі побічні реакції на протитуберкульозні препарати мають різноманітну клінічну картину і можуть бути як проявом системних розладів, так і носити більш

ізолюваний характер, обмежуючись тільки шкірою. Це все, у свою чергу, ускладнює протитуберкульозну терапію та потребує своєчасної корекції, враховуючи індивідуальний підхід до пацієнта у кожному окремому випадку.

Лікування шкірних несприятливих реакцій при терапії протитуберкульозними препаратами залежить, перш за все, від тяжкості симптомів. Враховуючи велику різноманітність клінічних проявів, рішення продовжувати або призупинити лікування протитуберкульозними препаратами залежить від оцінки користі та ризику. Тактика лікаря залежить від клінічного стану пацієнта.

Легкі шкірні небажані реакції не вимагають переривання лікування, оскільки вони добре реагують на симптоматичне лікування, що включає:

- пероральні антигістамінні препарати (АГП):

- 1) лоратадин – 10 мг на добу;
- 2) цитрин – 10 мг на добу;
- 3) телфаст – 180 мг на добу (усі – протягом 5-7 днів);

- ін'єкційні антигістамінні препаратів:

1) тавегілу 0,1-відсотковий розчин – 2 мл внутрішньом'язово або внутрішньовенно на фізіологічному розчині протягом 5-7 днів;

2) супрастину 2,5-відсотковий розчин – 1-2 мл протягом 5-7 днів;

- кортикостероїди.

Важливу роль відіграє і десенсибілізуюча терапія, проведена на першому етапі лікування як варіант патогенетичної терапії, що дозволяє усунути загальну сенсибілізацію організму і таким чином запобігає появі алергічних реакцій [1, 2]:

- підшкірне введення 0,25-відсоткового розчину хлористого кальцію за схемою;

- внутрішньовенне введення 30-відсоткового розчину тіосульфату натрію – 10,0 мл на 20-30 днів.

Усі пацієнти мають бути під пильним спостереження і бути попередженими щодо можливого повторення шкірних небажаних реакцій.

Як правило, відміна протитуберкульозних препаратів необхідна при середньо важкому та важкому перебігу шкірних алергічних реакцій [5]:

- поширений дерматит;
- набряк Квінке;
- анафілактичний шок;
- токсичний епідермальний некроліз.

Використовують антигістамінні препарати – блокатори H1-гістамінових рецепторів парантерально:

- тавегілу 0,1-відсотковий розчин – 2 мл внутрішньом'язово або внутрішньовенно на фі-

зіологічному розчині;

- супрастину 2,5-відсотковий розчин – 1-2 мл протягом 5-7 днів.

При неефективності блокаторів H1-гістамінових рецепторів використовують:

- системні глюкокортикоїди:

1) дексаметазон – 4-8 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно;

2) преднізолон – 30-60 мг на добу (до 90-120 мг залежно від важкості стану) внутрішньом'язово або внутрішньовенно;

3) гідрокортизону ацетат – 125-250 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 2-3 днів, за показаннями до 5 днів;

- ентеросорбенти:

1) активоване вугілля – 1 табл. на 10 кг маси тіла 3 рази на день;

2) Ентеросгель – по 15 г (1 столова ложка) 3 рази на день у 30 мл води протягом 2-5 днів, за показаннями до 7-10 днів.

При бронхоспазмах використовують бронхолітики (теофідрин, сальбутамол, беродуал та ін.) [5].

При алергічних ураженнях судин обов'язково включення препаратів, що зміцнюють судинну стінку [1]:

- вітамін С 5% – 5,0 мл внутрішньовенно або внутрішньом'язово;

- хлористий кальцій 10% – 10,0 мл внутрішньовенно струминно або 1% – 100,0 мл внутрішньовенно крапельно;

- глюконат кальцію 10% – 5,0-10,0 мл та ін.

Високоєфективним і доступним методом подолання тяжких алергічних реакцій на протитуберкульозні препарати, ускладнень хіміотерапії, що рецидивують, а також ускладнень, що комбінуються із супутніми захворюваннями та вираженою інтоксикацією організму, є плазмаферез, що дозволяє у короткі строки усунути алергічну реакцію та продовжити хіміотерапію [1, 2, 12].

Таким чином, несприятливі шкірні реакції у пацієнтів під час лікування протитуберкульозними препаратами представлені різноманітними клінічними проявами. Враховуючи обмежене коло препаратів для лікування туберкульозу та специфічний режим призначення поліхіміотерапії, своєчасна діагностика та лікування несприятливих шкірних реакцій залишаються актуальною проблемою практичної медицини. Саме їхня корекція, особливо на ранніх етапах, із застосуванням різних патогенетичних засобів, дозволяє попередити та ліквідувати побічні дії протитуберкульозних препаратів і тим самим забезпечити оптимальний режим лікування основного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Баласанянц Г. С.* Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: Учебн. пособ. / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков – СПб., 2011. – 88 с.
2. *Ефективність лікування та профілактика алергічних ускладнень у хворих на туберкульоз легень* / М. М. Кужко, Ю. В. Просветов, Н. М. Гульчук [та ін.]. // Астма та алергія. – 2014. – № 1. – С. 30-34
3. *Компендиум 2014 – лекарственные препараты* / Под. ред. В. Н. Коваленко. – Изд-во «Морион». – 1408 с.
4. *Кужко М. М.* Токсико-алергічні реакції у хворих на туберкульоз легень з супутніми хронічними обструктивними захворюваннями легень / М. М. Кужко [та ін.] // Астма та алергія. – 2006. – № 1. – С. 88.
5. *Лепшина С. М.* Побічні реакції на протитуберкульозні препарати: метод. рекомендації для лікарів-фтизіатрів / С. М. Лепшина, О. В. Тищенко, О. В. Сердюк та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Донецьк, 2014. – 40 с.
6. *Мишин В. Ю.* Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
7. *Наказ МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384* «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».
8. *Наказ МОЗ України від 22.10.2008 № 600* «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».
9. *Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза* / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенко, В. И. Мальцев [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3 (65) – V/VI. – С. 114-124.
10. *Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз* / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенко, О. В. Матвеева [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 13-20.
11. *Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование). Метод. рекоменд.* / С. М. Лепшина, Е. В. Тищенко, О. В. Сердюк – Донецк, 2012. – 27 с.
12. *Просветов Ю. В.* Побічна дія протитуберкульозних препаратів алергічного характеру у хворих на туберкульоз легень (гормонально-метаболічні й імунні аспекти патогенезу, профілактики та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.26 – «Фтизіатрія». – Київ, 2009. – 26 с.
13. *П'ятночка І. Т.* Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Туберкульоз» (2012) – високоефективний динамічний дороговказ / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 1 (59). – С. 32-35.
14. *Ресстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз* / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенко, Н. П. Красільнікова [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8-13.
15. *Свиницкий А. С.* Лекарственная аллергия: причины, диагностика, лечение / А. С. Свиницкий, А. Э. Макарович // Ліки України. – 2009. – № 8 (134). – С.46-56.
16. *Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник* / За ред. Ю. М. Фещенка, М. В. Голубчикові, Н. М. Нізової та ін. – Кіровоград : ПОДІУМ, 2014. – 128 с.
17. *Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients* [Електронний ресурс] / A. Farazi, M. Sofian, M. Jabbariasl, S. Keshavarz // Tuberculosis Research and Treatment. – 2014. Article ID 412893. - 6 p. Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/trt/2014/412893/>
18. *Al-Amiry M.* Pyrazinamide Induced Photosensitivity: A Case Report from Iraq / M. Al-Amiry // Journal of Pharmacovigilance. – 2013. - Vol. 1. – P.103.
19. *Anti-tubercular treatment induced Exfoliative Dermatitis* / P. Joy, D. Sajan, S. Kumari [et al.] // Pharmacovigilance. – 2014. – Vol. 2, No 5. – P. 147.
20. *Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen* / S.-H. Kim, S.-K. Lee, S.-H. Kim [et al.] // Tuberculosis. – 2013. – Vol. 93, No 2. – P. 270-274.
21. *Birnbaum J.* Reactions to antituberculosis drugs: Management of allergic reactions in four cases / J. Birnbaum //Revue Française d'Allergologie. – 2010. – Vol. 50, No 1. – P. 32-35.
22. *Bulletin on adverse drug reaction. Special issue on tuberculosis* (Lokmanya Tilak Municipi-

- pal Medical College and General Hospital). – Mumbai, 2012. – Vol. 2, No 1. – 38 p.
23. *Chanprapaph K.* Annular leukocytoclastic vasculitis associated with anti-tuberculosis medications: a case report / K. Chanprapaph, W. Roongpisuthipong, K. Thadanipon // *Journal of Medical Case Reports*. – 2013. – Vol. 7. – P. 34.
 24. *Clinard V.* Drug-Induced Skin Disorders / V. Clinard, J. D. Smith // *US Pharm*. – 2012. – Vol. 37, No 4. – P.HS11-HS18.
 25. *Colagiovanni A.* Delayed Allergy to Isoniazid in an HIV-Infected Patient / A. Colagiovanni, V. Sabato, D. Schiavino // *International trends in immunity*. – 2013. – Vol. 1, No 2. – P. 43-44.
 26. Crook M. J. Isoniazid-induced anaphylaxis / M. J. Crook // *J. Clin. Pharmacol*. – 2003. – Vol. 43. – P. 545-546.
 27. *Cutaneous* leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide / J. H. Kim, J. I. Moon, J. E. Kim [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res*. – 2010. – Vol. 2, No 1. – P. 55-58.
 28. *Dua R.* Exfoliative dermatitis to all four first line oral anti-tubercular drugs / R. Dua, G. Sindhvani, J. Rawat // *Indian Journal of Tuberculosis*. – 2010. – Vol. 57. – P. 53-56.
 29. *Exfoliative* dermatitis secondary to ethambutol and pyrazinamide [Електронний ресурс]. / R. Garg, S. Verma, V. Mahajan, R. Prasad // *The Internet Journal of Pulmonary Medicine*. – 2006. – Vol. 9, No 1. Режим доступу: <http://ispub.com/IJPM/9/1/6257>
 30. *Hypersensitivity/adverse* reactions to antituberculosis drugs – a case report / E. Barrosa Maia, T. Reis Silva, N. Neves [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2014. – № 4 (Suppl. 1). – P. 80.
 31. *Hypersensitivity* reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy / M. Sánchez-Borges, B. Thong, M. Blanca // *World Allergy Organization Journal*. – 2013. – Vol.6. – P. 6-18.
 32. *Immediate-type* hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol / G. K. Buhari, M. Keren, A. B. Dursum [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2015. – Vol. 115, No 1. – P. 39-44.
 33. *Incidence* of Serious Side Effects from 1st Line Anti-tuberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis / D. Yee, C. Valiquette, M. Pelletier [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2003. – Vol. 167. – P. 1472-77
 34. *Jaisuresh K.* Pyrazinamide-Induced Exfoliative Dermatitis in a Patient on Hemodialysis: A Rare Complication [Електронний ресурс] / K. Jaisuresh // *Case Reports in Nephrology*. – 2013. – Article ID 387293. – 3 p. Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/crin/2013/387293/>
 35. *Kansal H.M.* Cutaneous manifestations in cases of pulmonary tuberculosis: a clinical profile / H. M. Kansal, S. Goel // *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*. – 2013. – Vol. 14, No 3-4. – P. 284-286.
 36. *Katiyar S.K.* Pyrazinamide-induced phototoxicity: a case report and review of literature / S. K. Katiyar, S. Bihari, S. Prakash // *Indian J. Dermatol*. – 2010. – Vol. 55, No 1. – P. 113-115.
 37. *Khasnis A.* Update on vasculitis / A. Khasnis, C. A. Langford // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2009. – Vol. 123. – P.1226–1236.
 38. *Kurniawati F.* Adverse Drug Reactions of Primary Anti-tuberculosis Drugs Among Tuberculosis Patients Treated in Chest Clinic / F. Kurniawati, S. A. S. Sulaiman, S. W.Gillani // *Int. J. Pharm. & Life Sci*. – 2012. – Vol. 3, No 1. – P.1331-1338.
 39. *Kurokawa I.* Erythema multiforme-type drug eruption due to ethambutol with eosinophilia and liver dysfunction / I. Kurokawa, Y. Nakahigashi, M. Teramachi // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2003. – Vol. 21. – P. 596–597.
 40. *Lee A.* Adverse Drug Reactions. 2nd ed. / A. Lee, J. Thomson. - Pharmaceutical Press, 2006. – P. 125-156.
 41. *Lehloenya R. J.* Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future / R. J. Lehloenya, K. Dheda // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther*. – 2012. –Vol. 10, No 4. – P. 475-486.
 42. *Lichenoid* drug reaction to antituberculosis drugs treated through with topical steroids and phototherapy / R. J. Lehloenya, G. Todd, L. Mogotlane [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – Режим доступу: <http://jac.oxfordjournals.org/>.
 43. Marquet Ch. Particularités du traitement de la tuberculose chez l'enfant / Ch. Marquet // *Rev. Mal. Respir*. – 2008. – Vol. 25. – P. 67-68.
 44. *Multiple* drug hypersensitivity reactions to antituberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients / R. J. Lehloenya, J. Wallace, G. Todd, K. Dheda // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2012. – Vol.16, No 9. – P.1260-1264.
 45. *Özkaya E.* Eczematous-type Multiple Drug Allergy From Isoniazid and Ethambutol with Positive Patch Test Results / E. Özkaya // *Cutis*. –

2013. – Vol. 92. – P.121-124.
46. *Patel R.M.* Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients / R. M. Patel, Y. S. Marfatia // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2008. – Vol. 74. – P. 430.
47. *Perriot J.* Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge / J. Perriot, É. Chambonnet, A. Eschalié // *Revue des Maladies Respiratoires.* – 2011. – Vol. 28, No 4. – P. 542-555.
48. *Psoriasisiform Drug Eruption Induced by Anti-tuberculosis Medication: Potential Role of Plasmacytoid Dendritic Cells* / J.-J. Park, Y. D. Choi, J.-B. Lee [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2010. – Vol. 90, No 3 – P.305-306.
49. *Pyrazinamide-induced anaphylaxis: diagnosed by skin test and successful desensitization* / S. Bavbek, I. Yılmaz, Ö. Aydın, S. K. Ozdemir // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 157. – P. 209-212.
50. *Pyrazinamide-induced maculopapular rash* / K. U. Khayyam, F. Imam, M. Sharma, K. K. Pillai, D. Behera // *Indian J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 384-386.
51. *Rezakovic S.* Cutaneous adverse drug reactions caused by antituberculosis drugs / S. Rezakovic, Z. Pastar, K. Kostovic // *Inflammation and Allergy – Drug Targets.* – 2014. – Vol. 13, No 4. – P. 241-248.
52. *Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis* / B. E. Gülbay, Ö. U. Gürkan, Ö. A. Yıldız [et al.] // *Turan Acican Respiratory Medicine.* – 2006. – Vol. 100, No 10. – P. 1834-1842.
53. *Singhai A.* Ethambutol induced exfoliative dermatitis / A. Singhai, K. Jangid // *Transworld Medical Journal.* – 2013. – Vol. 1, No 3. – P. 100-101.
54. *Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs* / W. C. Tan, C. K. Ong, S. C. Kang, M. A. Razak / *Med. J. Malaysia.* – 2007. – Vol. 62, No 2. – P. 143-146.
55. *Vieira D .E.* Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil / D. E. Vieira, M. J. Gomes // *Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34. – P.1049-1055.

КОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИЁМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лебедюк М. Н., Прокофьева Н. Б., Левицкая Е. В., Ашанина И. В.

Одесский национальный медицинский университет

Химиотерапия при туберкулёзе часто ассоциируется с развитием кожных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты; эти реакции могут быть как лёгкими и умеренными, так и тяжёлыми. Рассмотрены основные кожные побочные реакции, которые могут возникать при применении противотуберкулёзных препаратов первой и второй линии, механизмы их развития и факторы риска возникновения. Проанализированы способы коррекции и лечения кожных побочных реакций в зависимости от тяжести кожной реакции.

Ключевые слова: туберкулёз, кожные побочные реакции, противотуберкулёзные препараты, лечение

CUTANEOUS SIDE REACTIONS AND THEIR CORRECTION IN PATIENTS RECEIVING ANTITUBERCULOSIS DRUGS (A LITERATURE REVIEW)

Lebedyuk M. M. Prokofyeva N. B., Levytska K. V, Ashanina I. V.

Odesa National Medical University

Chemotherapy in patients with tuberculosis is often associated with the development of cutaneous side reactions to antituberculosis drugs; these reactions can be mild, moderate and severe. The basic cutaneous side reactions that may occur during the use of antituberculosis drugs of first and second lines, mechanisms of their development and risk factors are considered. The ways of correction and treatment of cutaneous side reactions depending on the severity of skin reactions are analyzed.

Keywords: tuberculosis, cutaneous side reactions, antituberculosis drugs, treatment.

Лебедюк Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

Прокофьева Нина Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

Левицкая Екатерина Вячеславовна – аспирант кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

Ашанина Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

ldipp90@mail.ru