**Патологические лекарственные синдромы**

Владислав КОСАРЕВ, Сергей БАБАНОВ

Рациональность применения лекарственных средств во многом зависит от учета побочных и нежелательных эффектов лекарственной терапии. Так, исследование, проведенное в клинике Университета штата Юта (США), установило, что у 2, 43% из 22 тыс. больных выявлены нежелательные последствия применения фармакологических средств. Смертность в этой группе составила 3, 5% против 1% у остальных. Кроме того пребывание в больнице в таких случаях было в 1, 5-2 раза более длительным. В целом в США это соответствует приблизительно 14 тыс. смертям в год и экономическим потерям, которые сопоставимы с таковыми от сердечно-сосудистых заболеваний.

Побочной реакцией (ПР) является любая нежелательная или непредусмотренная реакция на лекарственный препарат, как правило, требующая лечения или изменения лекарственной терапии. По патогенезу побочные реакции подразделяются на фар-макодинамические, токсические, аллергические, псевдоаллергические, идиосинкратические, вторичные (например, суперинфекция), синдром отмены, вызванные лекарственным взаимодействием.

По тяжести побочные реакции подразделяются на:

1) фатальные (требующие реанимационных мероприятий - тяжелый анафилактический шок);

2) тяжелые (требующие интенсивной терапии - синдром Морганьи - Адамса - Стокса, синдром Лайела);

3) средней тяжести (требующие отмены препарата и проведения специальной терапии);

4) легкие (не требующие отмены препарата, проходящие самостоятельно или при снижении дозы).

По характеру развития побочные реакции могут быть предвиденными (фармако-динамичекие, псевдоаллергические, токсические, вторичные, синдром отмены, взаимодействие); непредвиденными (аллергические, идиосинкратические).

В России необходимость информирования о побочных реакциях установлена законодательно. Согласно требованию закона, все субъекты обращения ЛС должны сообщать о случаях побочных реакций Федеральному и региональным органам фармаконадзора. Кроме того, законом предусмотрена дисциплинарная, административная или уголовная ответственность за несообщение или сокрытие сведений о побочных реакциях.

Связь побочной реакции с предшествующим приемом лекарственного препарата может быть:

1) определенной, когда реакция возникла через четко очерченный временной промежуток после приема препарата и возобновляется при его повторном применении;

2) вероятной, когда реакция возникла после приема препарата и не могла быть вызвана приемом другого препарата или заболеванием, симптоматика побочной реакции исчезнет после отмены препарата;

3) возможной, когда реакция проявляется без четкой связи с приемом препарата и может иметь другую этиологию, не связанную с действием данного лекарственного препарата;

4) сомнительной, когда реакция вызвана, скорее всего, другой причиной.

Довольно широко используется определение степени достоверности взаимосвязи лекарство - побочная реакция методом На-ранжо (см. табл.).

Категории степеней достоверности взаимосвязи ПР - лекарство по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- определенная (9 и более баллов);

- вероятная (5-8 баллов);

- возможная (1-4 балла);

- сомнительная (0 и менее баллов).

От побочной реакции следует отличать признаки передозировки препарата, обусловленные повышенной чувствительностью или избыточной дозой.

Среди побочных реакций лекарственной терапии выделяют также патологические лекарственные синдромы - наиболее известные, неблагоприятные и часто повторяющиеся реакции на лекарственные средства.

Адренергический криз. Синдром развивается на ингибиторы моноаминооксидазы - МАО (метамфетамин, группа гидразина, транилципромин, маклобемид, ниаламид). Обычно проявляется гипертоническим кризом, нередко ведущим к летальному исходу. Возникает, как правило, при комбинированном приеме ингибиторов МАО и продуктов, содержащих тирамин (например, сыр). При этом повышается артериальное давление, появляется одышка, нарушается сердечная деятельность (аритмии, трепетание желудочков), могут быть кровоизлияния и отек легких. Субъективно - чувство страха, головная боль, сердцебиение, слабость.

Алкогольный синдром плода. Вызывается транквилизаторами - производными бензодиазепина (диазепам, медазепам, бромазепам, лоразепам, нитразепам) при назначении их в первом триместре беременности. Клинически проявляется гипотонией, гипотермией, угнетением дыхания, тремором, беспокойством и судорогами новорожденных. Этот же синдром встречается у детей, рожденных от матерей, злоупотреблявших алкоголем во время беременности.

Амфетаминовый психоз. Синдром может развиваться при терапии некатехолами-новыми симптомиметиками (дексамфетамин, метамфетамин, бензамфетамин) депрессивных состояний. Освобождая катехоламины из мозга и тем самым стимулируя но-радренергические и дофаминергические рецепторы, амфетамины могут обусловливать развитие острого токсического психоза со зрительными галлюцинациями (обычно после 1-2 крайне высоких доз препарата). Психотический синдром неотличим от параноидной шизофрении с короткими периодами дезориентации, особенно он выражен у наркоманов. Нарушения зрения являются ведущими в развитии галлюцинаций, расстройств мышления и изменений схемы тела (они менее отчетливы, чем при шизофрении). Возможно появление атетозоподобных симптомов в виде странных движений лица и языка, подергивания верхних и нижних конечностей с непрекращающимися повторениями определенных действий.

Антикоагулянтный илеус (нехирургический острый живот) - редкое осложнение при терапии антикоагулянтами. В основе синдрома лежат ретроперитонеальные кровотечения, чаще - интрамуральные гематомы кишечника, иногда с сопутствующим кровоизлиянием в висцеральную брюшину. Клинически синдром напоминает картину острого аппендицита (боль в правой подвздошной области, умеренное напряжение брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины). Пульс несколько учащен, нередко повышается температура, стул жидкий, с примесью крови. Пальпаторно иногда определяется уплотнение в правой подвздошной области за счет инфильтрации кишечной стенки и увеличения регионарных лимфатических узлов.

Аргироз развивается у лиц, длительно принимавших препараты, содержащие соли серебра, для лечения ожогов (сульфадиазин серебра), как антисептическое и противовоспалительное средство (нитрат серебра), при заболеваниях глаз (глазные капли с нитратом серебра), а также при самолечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (концентрированные растворы, обычно получаемые путем «растворения» серебряных изделий методом гальваники). Возможен профессиональный генез заболевания. Медикаментозный аргироз проявляется дымчато-серым цветом кожи, слизистые оболочки голубого цвета (отложение частиц металлического серебра). Обычно местных воспалительных изменений и общей интоксикации аргироз не вызывает. Но у отдельных больных может развиваться нефропатия с гипонатриемией, гипокалиемией, гиперхлореми-ей, потерей минералов и витаминов, метгемоглобинемией.

Анальгетической нефропатии синдром. Развивается при использовании жаропонижающих анальгетиков в течение длительного времени (обычно более года). Особенно опасен фенацетин. Вызывают синдром также парацетамол, ацетилсалициловая кислота, антипирин. Клинически синдром проявляется лихорадкой, почечной коликой, головными болями, диспептическими расстройствами, дизурическими явлениями, гематурией. Анальгетическая не-фропатия, вызываемая ацетилсалициловой кислотой, может сопровождаться образованием пептических язв в желудочно-кишечном тракте. Вторично не исключено развитие инфекции мочевыводящих путей, иногда отмечаются подагра и изменение личности. При лабораторных исследованиях: протеинурия, лейкоцитурия, анемия. Если продолжать лечение анальгетиками, то развиваются гидронефроз, пиелонефроз, ги-пертензия, уремия. Прогноз неблагоприятный, но в нетяжелых случаях при своевременной отмене препаратов и адекватной симптоматической терапии нефропатия обратима.

В последние годы у больных нефропати-ей от анальгетиков обнаружены карциномы почечных лоханок и опухоли мочевого пузыря.

Бромизм. Синдром вызывают бромсодержащие препараты (карбамал, бромизо-вал, валокордин), применяемые как седативные средства, в том числе и при коронарной недостаточности.

На фоне нарушения функции нервной системы (головная боль, спутанность сознания, сонливость, атаксия, дизартрия) могут быть поражение кожи - пигментация незащищенных от солнца участков, угри, бромодерма (генерализованная угревая пятнистая, реже узловатая сыпь на коже лица, головы, нижних конечностей, спины, половых органов). Часто синдром проявляется насморком (ринит), слезотечением (конъюнктивит), влажным кашлем (бронхит). Иногда выявляются лекарственные стигмы: уже описанная бромодерма, а также коричневая окраска языка, слизистой оболочки рта, конъюнктив.

Бронхоспастический синдром. Это нарушение вентиляционной функции легких, связанное с бронхиальной обструкцией на прием некоторых препаратов из групп НПВС (ибупрофен, профенид), бета-адреноблокаторов (коргард, корданум), неингаляционных наркотиков (сомбревин), противоаллергических (пульмикорт), гистаминоблокаторов (низатидин), противопротозойных (пентакаринат), стимуляторов лейкопоэза (лейкомакс), цитостатиков (фторурацил), спазмолитиков (новиган). Опасен развитием или усугублением дыхательной недостаточности, которая может ухудшить состояние больного.

Висмутовая энцефалопатия. Синдром может развиваться при длительном применении препаратов висмута (бисмоверол, сольбис, бийохинол) для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сифилиса. Клинически он проявляется спутанностью сознания, тремором, миоклоническими судорогами, скованностью, парастезиями, потерей интеллекта, нарушениями походки, психозами, галлюцинациями, бессонницей, конвульсиями. Ранние признаки висмутовой энцефалопатии расплывчаты: общая слабость, снижение работоспособности и психических функций (они могут выявляться в течение нескольких лет). Кроме неврологических и психических расстройств, у больных могут быть обесцвечивание зубов, голубая кайма на деснах, стоматиты, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, окрашивание кала в серый или черный цвет. При внутримышечном введении препарата могут появляться бородавки на коже. Описаны случаи висмутовой нефропатии.

Эффект высушивания - синдром нарушения бронхиальной проходимости, ведущий к блокаде дыхательных путей с развитием или утяжелением дыхательной недостаточности в результате применения атропина и атропиноподобных средств (гиосцин, пропантелин, эмепромия бромид, ипратропиум бромид).

Варфариновый синдром плода. Выявляется у новорожденных, матери которых в период беременности получали непрямые антикоагулянты (варфарин, фениндион). Наиболее опасно тератогенное действие препаратов, если они принимались на 6-9-й неделе беременности, частота пороков при этом до 5%. У детей - выступающая форма лба, седловидный нос, обструкция верхних дыхательных путей вследствие недоразвития хрящей, зоны кальцификации в области эпифизов (выявляются при рентгенологическом исследовании).

Гемодиализная энцефалопатия. Может развиваться при использовании препаратов, содержащих алюминий (гидроокись алюминия, глицитат алюминия), для связывания фосфатов при гемодиализе. Алюминий при этом аккумулируется в сером веществе мозга, других тканях. Клинически синдром проявляется дизартрией - расстройством членораздельной, артикулированной речи из-за дефектов в технике выполнения речевых движений. Нередко речь приобретает носовой оттенок. При отмене препаратов дизартрия проходит.

Метод Наранжо для оценки взаимосвязи побочная реакция - лекарство

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вопросы | Да | Нет | Неизвестно |
| Были ли ранее достоверные сообщения об этой ПР? | + 1 | 0 | 0 |
| ПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства? | +2 | -1 | 0 |
| Улучшилось ли состояние больного (проявления ПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? | + 1 | 0 | 0 |
| Возобновилась ли ПР после повторного введения препарата? | +2 | -1 | 0 |
| Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать ПР? | -1 | +2 | 0 |
| Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| Была ли ПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| Была ли ПР подтверждена объективно? | +1 | 0 | 0 |
| Отмечалось ли повторение ПР после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

Гемолитически уремический синдром.

Описан у младенцев как реакция на вакцину против эпидемического паратита. Генез - аллергический. Клинически проявляется массивным гемолизом эритроцитов (анемия) с блокадой почек и развитием уремии, приводящей к летальному исходу.

Гемосидероз. Синдром развивается при длительном применении препаратов железа и его кумуляции в тканях организма. Клинически гемосидероз имитирует гемо-хроматоз (пигментный цирроз печени, бронзовый диабет, сидерофилия). Иногда может развиваться и при длительной гемотрансфузионной терапии. Отмечается отложение пигментов (гемосидерина, гемофусцина) в печени, поджелудочной железе, лимфатических узлах, миокарде и других органах с последующей коллагенизацией их стромы и постепенной гибелью паренхимы. Это приводит к развитию цирроза печени, склерозу поджелудочной железы с последующим развитием сахарного диабета, кардиосклерозу. Предрасполагающими факторами развития синдрома является гипопротеинемия, в том числе и возрастная, заболевания печени. Иногда отложения гемосидерина в коже (буровато-коричневые пятна различной величины и формы) лежат в основе самостоятельных клинических форм первичного гемосидероза кожи (болезнь Майокки, болезнь Шамберга, дерматит Гужеро - Блюма и др.).

Гидралазиновый ревматоидный синдром. Развивается через (6-12 месяцев непрерывного применения гидралазина (апрессин, апресолин) как сосудорасширяющего средства при лечении гипертонической болезни, эклампсии, почечной гипертонии. Синдром чаще регистрируется у женщин и при патологии почек. Развивается он, как правило, у больных - медленных ацетиляторов гидралазина. У них же чаще наблюдаются другие побочные эффекты лекарственных веществ - лихорадка, кожная сыпь, нейропатии. Замечено, что если у больного в начале лечения гидралазином развивается лихорадка, то он потенциально предрасположен к развитию ревматоидного синдрома. Это аутоиммунная патология с антителами против ДНК и гидралазина. Клинически синдром характеризуется генерализованным поражением соединительной ткани (полиартриты, серозиты, абдоминальный синдром, нервно-психические расстройства при менингоэнцефалите, васкулиты и пр.). После отмены препарата патологические изменения постепенно (до 9 лет) угасают. При генерализованной форме синдрома могут быть дискразии крови.

Гиперлипидемический синдром. Развивается при использовании в фармакотерапии жировых эмульсий (липофундин) для парентерального питания больных с заболеваниями пищеварительного тракта, голодающих, а также находящихся в бессознательном состоянии. Клинически синдром проявляется гепатомегалией, желтушностью, лихорадкой, кровоточивостью, гиперлипидемией.

Гипертермия злокачественная. Синдром вызывается некоторыми миорелаксантами (суксаметоний), а также общими анестетиками, чаще мощными (наркотан). Встречается с частотой от 1:15 000 (дети) до 1:40 000 (взрослые) наркозов. В основе синдрома - внезапное повышение высвобождения свободного кальция из саркоплазматического ретикулума, что стимулирует сокращение мышц и вызывает гиперметаболическое состояние. Развивается во время или в течение нескольких часов после анестезии Потребление тканями кислорода увеличивается в 2-3 раза, температура тела повышается на 10С каждые 5 мин, достигая 430С. Развиваются тахикардия, ригидность скелетных мышц, тахипноэ, гипоксия, ацидоз, гиперкалиемия и гипокальциемия. Вследствие высвобождения калия возникают аритмии. В моче появляется миоглобин, в сыворотке отмечается повышение ЛДГ, трансаминаз, нарушается свертывание крови, могут развиваться синдром внутрисосудистого свертывания крови и кровоточивость. Синдром злокачественной гипертермии описан также при использовании некоторых местноанестезирующих средств (лидокаин).

Синдром Гийена - Барре - разновидность полирадикулоневрита, развивающаяся при лечении препаратами, содержащими золото (кризанол, ауротиомалат натрия, ауротиоглюкоза), а также при использовании вакцин БЦЖ, противохолерной, противогриппозной, противополиомиелитической. Вначале течение лекарственного полиневрита относительно доброкачественное (вегетативные и сенсорные расстройства, проходящие при отмене препарата). При длительном лечении могут развиваться двигательные расстройства (парезы, параличи, прогрессирующие проксимально, исчезают сухожильные рефлексы). В ликворе повышается содержание белка.

Синдром гиперстимуляции яичников развивается у женщин при длительном приеме гонадостимулирующих гормонов (пергогрин, прегнил, профази, хумегон). Проявляется гиперэстрогенизацией: нарушение нормального менструального цикла (меноррагия, метрорагия, аменорея), возникает стерильность или склонность к выкидышам. В период менопаузы возобновляются менструации или появляются ациклические кровянистые выделения, увеличиваются матка (за счет гипертрофии миометрия) и молочные железы.

Синдром гипертензии лекарственной - стойкое повышение артериального давления на длительный прием гормональных препаратов (в том числе контрацептивов) - антеовина, гидрокортизона, минизистона, преднизолона, провера, пригнова 21; нестероидных противовоспалительных средств (клинорил, толектин), простагландинов (динопрост), иммуномодуляторов (сандиммун), противоопухолевых (эпирубицин), противовирусных (хивид), антигистаминных (сульпирид) препаратов.

Гипокоагуляционный некроз кожи. Синдром встречается исключительно у больных с резкой гипокоагуляцией на первые дозы препаратов кумаринового ряда (аценокумарол, этилбискумацетат).

Не ранее двух суток от начала терапии и не позже четырех на участках кожи, богатых жировой клетчаткой (молочные железы, живот, ягодицы, бедра, икры ног) появляются пятна розового цвета, воспаленные, болезненные, ограниченные, гистологически напоминающие феномен Шварцмана - Санарелли. Вскоре обнаруживаются петехии, сливающиеся между собой, и через 24 ч образующие пурпурное подкожное кровоизлияние, окруженное резко очерченной зоной гиперемии. В последующие 24 ч тромбоз вен вызывает некроз кожи, подкожно-жировой клетчатки, а иногда и более глубоких слоев. Появление геморрагических волдырей указывает на начало необратимого некроза.

Описанный синдром может развиваться при лечении всеми кумариновыми антикоагулянтами и производными индандиона в первые дни лечения.

Синдром гипотензии лекарственной - стойкое снижение артериального давления при длительном приеме антидепрессантов (имипрамин), снотворных (ниразепам), противорвотных (торекан), противопаркинсонических (леводопа), нейролептиков (тезерцин, цимозид, пипортил), антиангинальных (нитроглицерин, изосорбит, интенкордин, кавинтон, нимотоп, нифедипин, сискор), противоаритмических (мекселитин, пульс-норма), миолитиков (дувандилан), фибринолитиков (стрептокиназа), ингибиторов протеолиза (фой), стимуляторов лейкопоэза (лейкомакс).

Гипотиреоз. Синдром гипотиреоза может развиваться при назначении производных пиразолона (фенилбутазон), антитиреоидных препаратов (пропилтиоурацил, метилтиоурацил), препаратов йода, в том числе радиоактивного (I131), препаратов кобальта, амиодарона, натрия флуората, натрия фторида. В его основе - снижение или полное выпадение функции щитовидной железы. Заболевание начинается постепенно, появляются быстрая утомляемость, медлительность, сонливость, зябкость, запоры; кожа становится сухой, ногти ломкими, редеют волосы, частично выпадают брови. Лицо округляется, приобретает одутловатость, бледность или слегка желтушный оттенок. Отечность может распространяться на шею, кисти рук, голени, гортань; температура кожи понижается. Изменения сердечно-сосудистой системы выражаются в брадикардии, увеличении размеров сердца, глухости его тонов, снижении АД. У женщин нарушается менструальный цикл, реже наступает беременность, увеличивается вероятность мертворождений. У детей при гипотиреозе отмечается заметное отставание в росте и умственном развитии, запаздывание полового созревания.

Горнера синдром может развиваться при местном применении симпатолитика гуанетидина (октадин, исмелин, изобарин). Это симптомокомплекс, включающий в себя сужение зрачков (миоз), глазной щели, западение глазного яблока и связанный с поражением глазозрачковой симпатической иннервации.

ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) как осложнение лекарственной терапии встречается редко. Он может развиваться при назначении ацетилсалициловой кислоты, салицилата натрия, суксаметония, прометамина (противомалярийный препарат), простагландина динопроста, а также при использовании препаратов крови, гепарина. Патогенетически синдром связан с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, истощением ферментов противосвертывающей системы, образованием микросгустков и блокадой микроциркуляции в органах, что приводит к развитию тромбогеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и дисфункции органов, интоксикации организма метаболитами и возникновению вторичных кровотечений. Лекарственный ДВС-синдром, по-видимому, имеет аллергическую природу.

Диабетический синдром (почечный диабет) может развиваться при назначении петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид). Он характеризуется выделением сахара с мочой при нормальном содержании его в крови. В основе его развития лежит нарушение реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе извитых канальцев. Синдром чаще развивается у беременных женщин. При данной патологии содержание сахара в моче колеблется от следов до 3% и выше. Глюкозурия является единственным симптомом заболевания. Диабетический синдром обычно устраняется после окончания приема диуретиков, но у беременных женщин возможно его сохранение до окончания беременности.

Синдром диффузионной гипоксии может развиваться при назначении любого газообразного анестетика для общего наркоза, но чаще встречается при использовании в анестезиологической практике малорастворимых газов (например, закиси азота в комбинации с циклопропаном). Малорастворимые наркотические газы, обеспечивающие быстрое введение в наркоз, в определенной степени вытесняют кислород из альвеол (гипоксическая гипоксия, чаще без последствий). Но у больных с дыхательной или сердечной недостаточностью развивающаяся гипоксия может привести к остановке сердца, особенно при длительном наркозе. Синдром обычно проявляется в конце анестезии, когда «уходят» от вспомогательной вентиляции.

Золотая нефропатия. Синдром развивается при длительном лечении препаратами, содержащими золото. В основе его лежат цитотоксические и иммунные эффекты. Нефропатия может сопровождаться другими симптомами побочного действия при назначении лекарственных средств, содержащих золото (ауранофин, ауротиомалат тауредон, кризаиол): стоматиты, дерматиты, тромбоцитопения и др.

Клиника: основные проявления - отеки, гипертония, протеинурия, хотя не у всех больных они бывают одинаково выражены, особенно это касается гипертонии. Чем раньше от начала лечения препаратами золота развивается нефропатия, тем хуже прогноз.

Золотой кератит. Иногда развивается в результате приема препаратов, содержащих золото. Характерными признаками его являются светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, ощущение инородного тела в глазу, нарушение прозрачности роговицы. Особенностью синдрома являются обширные поверхностные изъязвления роговой оболочки, исходом которых может быть стойкое помутнение роговицы. Одновременно могут отмечаться отложения золотых кристаллов в роговице, серая, голубая или пурпурная пигментация освещаемых участков кожи (кризиас).

Синдром иммунных комплексов. Провоцируется стрептокиназой (стрептаза) и проявляется тяжелым системным плазмоцитозом, который развивается в первую неделю терапии. Клинически он характеризуется повышением температуры, транзиторным изменением функции почек, появлением в периферической крови плазматических клеток.

Интерстициальный легочный синдром. Развивается при длительном применении анандрена (противоопухолевый препарат), лейкерана (цитостатик). Характеризуется быстропрогрессирующим развитием соединительной ткани в легочном интерстиции, клинически - нарастающей дыхательной недостаточностью, усугубляющей течение основного заболевания.

Синдром йодизма. Вызывается препаратами, содержащими йод (йодиды, рентгеноконтрастные вещества). Синдром клинически проявляется насморком, крапивницей, возможно развитие отека Квинке, слюно- и слезотечение, а также поражение кожных покровов - йодерма. Наиболее типичные и частые формы йодермы - йодистые угри (не отличающиеся от вульгарных, но склонные к слиянию) и узловатая форма (исход слияния угрей), реже - разнообразные кожные высыпания (по типу крапивницы, рожистого воспаления, эритемы, экземы и т. д.).

Синдром Конради - Хюперманна. Это хондродисплазия у плода при использовании беременной женщиной антикоагулянтов, обладающих тератогенным действием (варфарин, дикумарин, фенилин, синкумар и другие оральные препараты), в течение всего срока беременности. При этом отмечается аномалия энхондрального развития костного скелета с поражением костей вторичного окостенения. Уже в период бластогенеза (3-4-я недели беременности) нарушается правильность окостенения, и рост костей в длину задерживается. Синдром проявляется по внутриутробном периоде: часть плодов гибнет, часть в результате преждевременных родов нежизнеспособна. Родившиеся же дети характеризуются карликовым, непропорциональным ростом, выраженной гипоплазией носа, укорочением конечностей, атрофией зрительных нервов, микроцефалией, задержкой формирования мозга.

Синдром лекарственной лихорадки. Повышение температуры, сопровождающееся головной болью, диспептическими явлениями, тахикардией, колебаниями АД, ознобом, слабостью, обострением симптомов основного заболевания, может наблюдаться в результате приема НПВС (сульфасалазин), противовирусного препарата хивида, антиэстрогена тамоксифена, антитиреоидного средства тиамазола, противоанемического - феррум лек.

Синдром Лигнак - де Тони - Фанкони - аминокислотный диабет, развивающийся у некоторых больных при длительном приеме тетрациклина. Это патология почечных канальцев аутоиммунного генеза с полиурией, аминоцидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, полидипсией, отеками. В организме в результате потери солей развивается гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперурикемия с ацидозом и протеинурией, а при прогрессировании заболевания - почечная недостаточность.

«Литиевы дети». Врожденная патология, обусловленная тератогенными эффектами препаратов лития (лития карбонат - контемнол, литосан, микалит), принимаемых женщинами в первом триместре беременности. Препараты лития применяются в психиатрии при неэффективности других лекарственных средств, а также для лечения тиреотоксикоза, гранулоцитопении. Синдром проявляется врожденными пороками сердца, крупных сосудов, других органов, часто сочетанными.

Синдром Леффлера. Один из типов эозинофильной инфильтрации легких, развивающийся под влиянием сульфаниламидов, реже - ацетилсалициловой кислоты. Это транзиторная инфильтрация с сопутствующей эозинофилией крови. К другим типам эозинофильной инфильтрации легких, вызываемой сульфаниламидами, относятся синдром Чарджа - Стросса (аллергический гранулематоз и ангиит), стойкая эозинофильная инфильтрация легких (хроническая эозинофильная пневмония), легочная эозинофилия в сочетании с бронхиальной астмой. Все названные синдромы аллергического происхождения.

Синдром Леффлера лекарственного генеза развивается относительно часто при лечении сульфаниламидами, особенно при повторных курсах (до 58%). Обычно выявляется при рентгенологическом исследовании (инфильтративные тени), инфильтраты быстро и бесследно рассасываются при отмене препаратов. Иногда при эозинофильной инфильтрации легких больные жалуются на ухудшение самочувствия, повышение температуры (до субфебрильных цифр), кашель, отделение слизистой мокроты, которая может иметь канареечный цвет, металлический привкус и содержать примесь крови. Над инфильтратами могут выслушиваться влажные хрипы, шум трения плевры. Главная особенность периферической крови - эозинофилия, сопровождаемая лейкоцитозом. Обычно рентгенологические изменения (их динамика) опережают изменения в крови. В мокроте обнаруживаются эозинофилы, кристаллы Шарко - Лейдена.

Синдром мальабсорбции. При длительном лечении противоопухолевым препаратом сандостатином у больного могут появляться анорексия, тошнота, рвота, боли в животе спазматического характера, ощущение вздутия в животе, избыточное газообразование, жидкий стул, понос, стеаторея. Длительное выделение жира с фекалиями может привести к нарушениям всасывания (мальабсорбции) и в связи с этим к нарушениям питания (истощение, гиповитаминоз), ухудшающим общее состояние больного.

Синдром миастенический может развиваться как следствие применения пеницилламина, который стимулирует продукцию антител к ацетилхолиновым рецепторам (особенно при ревматоидном артрите). Синдром характеризуется слабостью и патологической утомляемостью поперечно-полосатых мышц. Первыми и сильнее всего страдают глотательные, жевательные, речевые и глазодвигательные мышцы. Наиболее часто поражается мышца, поднимающая верхнее веко, развивается птоз. Миастенические изменения наблюдаются и во многих мышцах тела, что клинически может проявляться расстройствами дыхания, походки, гипотрофией мышц. При отмене пеницилламина у 2/3 больных наступает выздоровление.

Владислав КОСАРЕВ, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Сергей БАБАНОВ, доцент кафедры, доктор медицинских наук.

Самарский государственный медицинский университет.

**Список литературы**

Медицинская газета № 28 (7058) 21 апреля 2010