

МЗ ДНР

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».



Случай хронической рецидивирующей крапивницы и ангиотеков, обусловленных применением актрапида и протафана

д.м.н., профессор А. С. Прилуцкий
доц., к.м.н. О.А.Прилуцкая



Неуклонное возрастание числа больных сахарным диабетом, использующих препараты инсулина, обуславливает актуальность и необходимость изучения побочных реакций на вышеуказанные лекарственные средства. В настоящее время в связи с применением полусинтетических, человеческих, генно-инженерных инсулинов, осложнения, связанные с их использованием, развиваются все реже.





В связи с редкостью возникновения побочных реакций к «новым» препаратам инсулинов, малым количеством описаний подобных клинических случаев в научных работах и необходимости знания врачей о них - приводим следующий клинический случай.



Нами обследована пациентка Я., двадцати двух лет которая обратилась с жалобами на появление диффузной уртикарной сыпи, зуда кожи, ангиоотеков век и губ, повышение температуры, наличия общей слабости и др. на фоне применения инсулинов актрапид и протафан.

В процессе опроса было установлено, что:

В июне 2013 года, в возрасте 18 лет, больной был выставлен диагноз: Сахарный диабет, тип 1, средней степени тяжести, стадия декомпенсации. С первых дней ей была назначена инсулинотерапия: актрапид и протафан.

Зимой 2015 года её стала беспокоить сыпь. Вначале уртикарные высыпания, окружающие место введения протафана, возникали через 5-10 минут после инъекции и проходили довольно быстро. Вначале возникновение их было нерегулярным.



- К концу 4 недели больная начала отмечать местные реакции в месте введения и актрапида. В течение дальнейших 2 недель уртикарии стали появляться практически после каждого введения как протафана, так и актрапида. Проходить они стали дольше. Увеличилась также и интенсивность зуда.
- Несмотря на это, больная продолжала введение препаратов инсулина. Через 2,5 недели после манифестации местных реакций на введение актрапида, у пациентки стала появляться диссеминированная сыпь. Которая в течение недели, переросла в диффузную, распространившись на шею и туловище и охватив все конечности. Присоединился также отек лица, губ и век.



Участок диссеминированной сыпи в области спины пациентки

Отек верхней губы с ее асимметрией

- Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. Нарастал генерализованный зуд, поддерживалась диффузная сыпь. В вечернее время стала отмечать периодические повышения температуры тела ($37,0^{\circ}\text{C}$ - $37,4^{\circ}\text{C}$), появилась выраженная общая слабость, возникла тревожность и раздражительность. Уровень глюкозы крови, который она определяла глюкометром, повысился. Колебания концентрации глюкозы капиллярной крови составили от 5 – до 13 ммоль/л. Натощак.



- С данными жалобами пациентка обратилась на кафедру аллергологии, иммунологии и эндокринологии ДоННМУ.
- Срок наблюдения за больной составил 1,5 года. Диспансерное наблюдение за пациенткой осуществлялось как до, так и во время лечения, в периоде ремиссии заболевания. Лабораторные исследования включали в себя проведение общего и биохимического анализа крови.



Также на кафедре были проведены аллергопробы: кожное прик-тестирование к инсулинам, применяемым пациенткой, и к другим доступным препаратам.

Прик-тесты к актрапиду и протафану дали положительный результат;

К левемиру и новорапиду - отрицательный.



- Кроме того, в сыворотке крови нами определялись уровни общего и специфических (sIgE к препаратам инсулинов – актрапид, протафан, хумодар Б, новорапид, левемир, лантус, фарминсулин Н, фарминсулин ННР) IgE. Концентрация вышеуказанных иммуноглобулинов Е определялась методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем, разработанных на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Согласно международных стандартов, концентрацией sIgE, свидетельствующей о сенсibilизации к вышеперечисленным лекарственным средствам, считались значения анализов $\geq 0,35$ МЕ/мл.

Исследование показало наличие диагностически значимого повышения sIgE к *актрапиду*, *протафану* и *хумодару Б*. Кроме того в сыворотке больной были обнаружены близкие к диагностическим уровни специфических IgE к *лантусу*, *фарминсулину Н*, *фарминсулину Н* *НР*.

Препараты инсулина	Уровень IgE (МЕ/мл):	
	У пациентки:	Норма:
НовоРапид	0,31	$\leq 0,35$
Левемир	0,24	$\leq 0,35$
Актрапид	0,43	$\leq 0,35$
Протафан	0,65	$\leq 0,35$
Лантус	0,34	$\leq 0,35$
Хумодар Б	0,37	$\leq 0,35$
Фарминсулин Н	0,33	$\leq 0,35$
Фарминсулин Н НР	0,32	$\leq 0,35$



В день смены препаратов инсулина, количество и объем высыпаний уменьшились. Зуд уменьшился и прекратился в течение первой половины дня. При этом отеки отсутствовали. На второй день высыпания стали практически неотличимы от цвета кожных покровов. В последующем новых высыпаний не отмечала. Слабость, тревожность и раздражительность исчезли. Температура тела снизилась до 36,7 в вечернее время и в дальнейшем не повышалась.

- ❖ Таким образом, нами диагностирован случай хронической рецидивирующей крапивницы на введение препаратов инсулина актрапид и протафан, подтвержденный как клинически, так и лабораторно.
- ❖ В связи с чем было предложено заменить используемые инсулины на препараты левемир в суточной дозе 10 ЕД и новорапид 18 ЕД.

- ❖ Проведенный нами анализ вспомогательных веществ, находящихся в составе препаратов инсулинов, к которым была выявлена сенсibilизация и к которым сенсibilизация зарегистрирована не была показал что все имевшиеся добавки присутствовали в обеих группах.
- ❖ В связи с этим, а также исходя из имевшихся результатов специфических анализов как *in vitro* так *in vivo* можно утверждать, что аллергические реакции I типа к вышеуказанным препаратам были обусловлены выработкой sIgE-антител к антигенным детерминантам молекул данных инсулинов.

Препараты инсулина и их добавки	Актрапид	Протафан	Хумодар Б	Новорапид	Левемир	Лантус	Фармасулин Н	Фармасулин Н Р
протамина сульфат (мг)	-	0,35	+	-	-	-	+	+
Метакрезол (мг)	3,0	1,5	+	1,72	2,06	2,7	2,5	+
Глицерол (мг)	16	16	+	16	16	20	+	+
Цинка оксид	-	-	-	-	-	-	+	+
Цинка хлорид (мкг)	17	33	+	19	-	62	-	-
Цинка ацетат (мкг)	-	-	-	-	65,4	-	-	-
Натрия хлорид (мг)	-	-	+	0,58	1,17	-	-	-
Натрия гидроксид (мг)	2,6	0,4	+	2,2	q.s	до pH 4	+	+
Кислота хлористоводородная (мг)	1,7	1,7	+	1,7	q.s	до pH 4	+	+
Фенол (мг)	-	0,65	+	1,5	1,8	-	+	+
натрия гидрофосфата дигидрат (мг)	+	2,4	+	1,25	0,89	-	+	+

- ◆ Полученные данные о возникновении хронической рецидивирующей крапивницы и отеков Квинке в связи с применением актрапида и протафана а также клинический эффект смены их на аналоги инсулинов различной длительности действия свидетельствуют о необходимости учета и анализа возможности развития сенсibilизации к используемым препаратам инсулинов у больных диабетом и необходимости индивидуального подбора их как в клинической практике, так и при проведении научных исследований.

- ◆ Описание клинического случая опубликовано в «Российском Аллергологическом Журнале» выпуск №6 2017г. 36-42 с.



