

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кадырова Зилола Салимовна

**Разработка алгоритма персонифицированного обследования больных
лекарственной токсидермией**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Теплюк Наталия Павловна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Шимановский Николай Львович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиология, патогенез, классификация, клинические проявления лекарственной токсидермии.....	14
1.1.1. Классификация лекарственной токсидермии.....	15
1.1.2. Патогенез лекарственной токсидермии	17
1.1.2.1. Патогенез аллергических реакций реагинового типа (I типа по Gell и Coombs)	17
1.1.2.2. Патогенез аллергических реакций цитотоксического типа (II тип по Gell и Coombs)	19
1.1.2.3. Патогенез иммунокомплексных аллергических реакций (III тип по Gell и Coombs)	20
1.1.2.4. Патогенез аллергических реакций замедленного типа (IV тип по Gell и Coombs)	20
1.1.2.5. Перекрестные реакции.....	22
1.1.2.6. Патогенез неаллергических реакций гиперчувствительности («псевдоаллергии»)	25
1.2. Клинические проявления лекарственной токсидермии	30
1.3. Методы диагностики лекарственной токсидермии	32
1.4. Хемилюминесценция и ее применение.....	37
1.4.1. Патогенез стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов.....	39
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	42
2.2. Используемые методы	55
2.2.1. Метод определения жизнеспособности полиморфно-ядерных лейкоцитов	56
2.2.2. Метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой	

хемилюминесценции цельной крови	56
2.2.3. Определение суммарной продукции активных форм кислорода полиморфно-ядерных лейкоцитов.....	58
2.2.4. Определение влияния лекарственного препарата, вызвавшего развитие лекарственной токсидермии, на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови.....	59
2.2.5. Определение влияния альтернативных лекарственных препаратов на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови	60
2.3. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов	60
2.4. Статистическая обработка результатов	61
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Результаты ретроспективного анализа	62
3.2. Результаты проспективного исследования.....	76
3.2.1. Результаты клинико-anamnestического исследования	76
3.2.2. Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных у пациентов ретроспективной и основной группы.....	92
3.3 Определение суммарной продукции активных форм кислорода у пациентов с лекарственной токсидермией и участников контрольной группы	93
3.4. Исследование влияния НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона) на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови.....	94
3.5. Исследование влияния НПВС (ибупрофена, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона) на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови при различных формах лекарственной токсидермии.....	109
3.6. Диагностика лекарственной токсидермии методом теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо	115
3.7. Подбор альтернативных лекарственных препаратов у пациентов с лекарственной токсидермией	118

3.8. Преимущества и недостатки лабораторных методов <i>in vitro</i> и метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции.....	126
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм персонифицированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема возникновения побочных реакций на проводимую лекарственную терапию в виде лекарственной токсидермии (ЛТ) становится все более значимой во всем мире [Пухлик Б.М. и др., 1989; Уджуху В.Ю. и др., 2012; Файзуллина Е.В. и др., 2013]. По данным ВОЗ, в 2013г. 50 из 1000 больных были госпитализированы в связи с побочными реакциями на лекарственные препараты [Файзуллина Е.В. и др., 2013; Akdis C. A. et al., 2014; Pawankar R. et al., 2013]. Около 0,5 % случаев завершаются летальным исходом [Жукова Д.Г. и др., 2013; Рудык М.Я. и др., 2012; Рудык М.Я. и др., 2012; Borch J.E. et al., 2006; Nayak S. Et al., 2009].

Увеличение количества лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения и профилактики заболеваний, приводит к большей частоте развития ЛТ [Медведева А.С., 2014; Файзуллина Е.В. и др., 2013; Burrell C. et al., 2013; Goncalo M. et al., 2007; Kowalski M.L. et al., 2011]. Существующие в настоящее время методы диагностики ЛТ имеют ряд недостатков. Провокационные тесты *in vivo* (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) по А.Д.Адо, кожное тестирование, провокационные дозируемые тесты) могут вызывать жизнеугрожающие состояния у пациентов, демонстрировать ложноположительные либо ложноотрицательные результаты, при этом не учитывается возможность развития ЛТ на метаболиты лекарственных средств. Лабораторные методы исследования (определение антиген-специфических сывороточных IgE-антител, реакция бласттрансформации лимфоцитов, тесты активации базофилов) зачастую также могут давать ложноотрицательные или ложноположительные результаты [Хаитов Р.М. и др., 2014]. В связи с этим появилась острая необходимость в разработке новых методов диагностики ЛТ.

Степень разработанности темы

В настоящее время, несмотря на многолетнее изучение проблемы токсидермии, многие стороны патогенеза заболевания остаются мало изученными [Медведева А.С., 2014; Уджуху В.Ю. и др., 2012; Burrell C. et al., 2013; Packard K. et al., 2014; Syrigou E. et al., 2014].

Последние исследования установили, что в патогенезе ЛТ, развившейся после приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), принимают участие полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЛ) в роли клеток-эффекторов. В ходе реакции изменяется количество ПМЛ в тканях, также происходят их функциональные изменения (способность продуцировать активные формы кислорода (АФК), способность участвовать в процессе фагоцитоза, ферментативная активность, хемотаксис и др.) [Адо А.Д., 1980; Луценко М.Т., 2000; Луценко М.Т., 2000; Осипов А.Н., 1990; Пинегин Б.В., 2007; Пыцкий В.И. и др., 1991; Филатов О.Ю., 1990; Чаусова С.В., 1997; Чаусова С.В., 2016].

В 2016 году Чаусовой С.В. был разработан метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции (СЛХЛ), показывающий изменения оксидантной активности ПМЛ периферической крови под действием НПВС (ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, диклофенака натрия) у пациентов с бронхиальной астмой и/или отеком Квинке с реакцией гиперчувствительности на данные препараты. Он позволяет диагностировать *in vitro* повышенную чувствительность к триггерным препаратам [Чаусова С.В., 2016]. Однако методика была апробирована только при острых состояниях, вызванных НПВС. Важно отметить, что среди кожных проявлений ЛТ преобладают реакции замедленного типа (60%), в отличие от немедленного типа (37%) [Бородай Я.А., 1998; Gomes E. et al., 2016; Lee A. et al., 2006; Lee Q. et al., 2017].

В доступной литературе представлено исследование по подбору лекарственных средств на основании определения коэффициента антибиотической модификации методом люцигенин-зависимой хемилюминесценции цельной крови

[Савченко А.А. и др., 2013]. Однако разработки методов персонифицированного назначения лекарственных препаратов отсутствуют.

Вышеуказанные факторы объясняют актуальность разработки метода для диагностики ЛТ и персонифицированного подхода к прогнозированию развития лекарственной токсидермии и подбора лекарственных препаратов с целью профилактики ее развития.

Цель исследования

Разработка алгоритма обследования больных лекарственной токсидермией для персонифицированного назначения лекарственных препаратов.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ 100 историй болезни для выявления препаратов, способствующих развитию лекарственной токсидермии.
2. Провести анализ клинико-anamнестических данных у пациентов, представленных в ретроспективном и проспективном исследовании.
3. Изучить общие закономерности изменения стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции периферической крови у больных лекарственной токсидермией, вызванной установленным препаратом.
4. Исследовать возможность замены установленного лекарственного препарата методом стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови у больных лекарственной токсидермией.
5. Оценить отдаленные результаты персонифицированного подбора лекарственных препаратов с целью профилактики развития токсидермии.

Научная новизна

Впервые определено, что у пациентов с лекарственной токсидермией, вызванной приемом лекарственных препаратов группы НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулид) и антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона) нарушена функциональная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Впервые выявлено, что НПВС (ибупрофен, парацетамол, нимесулид) и антибиотики (амоксициллин, цефтриаксон) оказывают дозозависимое влияние на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию крови пациентов с непереносимостью данных препаратов, при этом при всех исследуемых концентрациях препаратов показатели стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции у больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

Впервые выявлено отсутствие достоверных различий между показателями стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции у пациентов с различными формами лекарственной токсидермии, вызванной НПВС (ибупрофеном, парацетамолом, нимесулидом) и антибиотиками (амоксициллином, цефтриаксоном).

Впервые обосновано использование метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для подбора альтернативных лекарственных препаратов у пациентов с лекарственной токсидермией, вызванной приемом НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида).

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании полученных данных доказано, что метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции может быть использован для диагностики гиперчувствительности к нестероидным

противовоспалительным средствам (ибупрофену, парацетамолу, нимесулиду) и антибиотикам (амоксциллину, цефтриаксону).

Обоснована универсальность метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для диагностики различных форм лекарственной токсидермии, вызванной нестероидными противовоспалительными средствами (ибупрофеном, парацетамолом, нимесулидом) и антибиотиками (амоксциллином, цефтриаксоном).

Обосновано использование метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для подбора альтернативных лекарственных препаратов у пациентов с лекарственной токсидермией, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола, нимесулида).

Разработан алгоритм персонифицированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное клинико-лабораторное исследование. В ходе работы проведен клинико-anamнестический анализ пациентов, использованы лабораторные методы диагностики лекарственной токсидермии. Для разработки алгоритма персонифицированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией использован метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Лекарственная токсидермия наиболее часто развивается при приеме лекарственных препаратов группы нестероидных противовоспалительных

- средств (ибупрофена, нимесулида и парацетамола) и антибиотиков (амоксциллина и цефтриаксона).
2. Для лекарственной токсидермии характерны клинические проявления преимущественно в виде пятнисто-папулезной сыпи, сопровождающейся зудом.
 3. Эффективность метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции демонстрируют реакции с малыми концентрациями нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона), так как именно они опосредованно угнетают оксидантную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с лекарственной токсидермией, а в контрольной группе, напротив, активируют ее. При большой концентрации подобные изменения отсутствуют, происходит угнетение оксидантной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов как у пациентов с лекарственной токсидермией, так и в контрольной группе здоровых лиц.
 4. Показатели стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови при различных клинических формах лекарственной токсидермии не отличаются и коррелируют с данными теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов, входящего в российский стандарт диагностики лекарственной токсидермии.
 5. Метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции может применяться для подбора лекарственного препарата из группы нестероидных противовоспалительных средств или антибиотиков. Выбор препарата основан на том, что показатели стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови у больных ниже в пробах с лекарственным препаратом только при высокой концентрации разведения препарата, вызвавшим развитие заболевания, чем с альтернативными лекарственными препаратами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют формуле специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Диссертационная работа соответствует области исследования согласно пункту 3 – совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования.

Степень достоверности результатов

Автором было проведено ретроспективное исследование, включающее 100 пациентов с лекарственной токсидермией, и проспективное исследование, включающее 67 пациентов с лекарственной токсидермией. Используемые методы диагностики информативны и имеют высокую научную обоснованность. Разработанный алгоритм персонифицированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией основан на результате ведения достаточного количества пациентов с лекарственной токсидермией. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы и подтверждены проведенным статистическим анализом. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Апробация результатов

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

- 1130-м заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Поспелова (г. Москва, 18 декабря 2018 г.);
- Юбилейной конференции, посвященной 80-летию ГБУЗ МО «Московскому областному клиническому кожно-венерологическому диспансеру» (г. Москва, 13 ноября 2019 г.);

- XXXVII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» (г. Москва, 31 января 2020 г.).

Диссертационная работа апробирована на научно-врачебной конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 29 сентября 2021 года.

Внедрение в практику результатов исследования

Разработанный нами алгоритм персонифицированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией успешно внедрен в практическую и учебную деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 160 источников (75 - на русском и 85 - на иностранных языках) и приложения. Работа иллюстрирована 61 рисунком, 34 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, патогенез, классификация, клинические проявления лекарственной токсидермии

Побочное действие лекарственного препарата (ПДЛП) – это нежелательная и вредная реакция организма на лекарственный препарат (ЛП), принятый в обычной дозировке в целях лечения или профилактики заболеваний [45, 53, 60, 71, 97].

По распространенности ПДЛП занимает 5 место в мире после заболеваний органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, онкологических заболеваний и травматических повреждений [55]. По данным Всемирной организации аллергии (WAO), в 2013 году ПДЛП составило 10% среди всех аллергических реакций, 20% пациентов с данной патологией были госпитализированы [85, 86, 98, 120, 138, 151]. Около 0,5 % случаев завершилось летальным исходом [18, 48, 49, 56, 90, 133]. По данным Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), в 2014 году ПДЛП в Российской Федерации составило 20% среди всех аллергических реакций [77].

На сегодняшний день было проведено только два проспективных исследования по изучению частоты возникновения кожных проявлений ПДЛП. В 2003 году во Франции было проведено 6-месячное проспективное исследование в госпитале Биша-Клода Бернара. Было выявлено, что 36 из 1000 пациентов были госпитализированы в связи с кожными проявлениями ПДЛП. Среди них у 57% наблюдались экзантематозные реакции, у 8% – эритродермия и у 2% – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз. β -лактамы были вовлечены в 21% случаев [109, 157]. В 2006 году в Мексике было проведено 10-месячное проспективное когортное исследование среди госпитализированных пациентов. Распространенность кожных проявлений ПДЛП составила 7 на 1000 госпитализированных пациентов. Смертность составила 16,6% среди 6 пациентов с тяжелыми формами ЛТ [116, 157]. В 2005 году было проведено испанское исследование с участием 332 алергологов по всей стране. Gamboa P.M.

впервые сообщил о 4991 взрослом пациенте, обратившемся в службу аллергологии. Было проведено 732 консультации пациентов по поводу возможной лекарственной аллергии. У 26,6% пациентов была диагностирована лекарственная аллергия. Среди них у 75% присутствовали только кожные проявления, у 0,75% был диагностирован синдром Стивенса-Джонсона, у 10% – анафилактический шок. Гиперчувствительность к антибиотикам была диагностирована у 47% пациентов (73% на амоксициллин), к НПВС – у 29% (10% на производные пиразолона) [111, 157].

Побочные реакции подразделяются на два типа: дозозависимые и предсказуемые (тип А) и дозозависимые и неожиданные (тип В). В группу реакций типа В входит лекарственная токсидермия (ЛТ) [56, 89, 97]. ЛТ составляет четверть от всех случаев ПДЛП, являясь важнейшей проблемой для современной медицины и фармацевтической индустрии [34, 56, 62, 74].

1.1.1. Классификация лекарственной токсидермии

В настоящее время существует несколько классификаций ЛТ.

В зависимости от механизмов, участвующих в патогенезе, ЛТ делится на аллергические и неаллергические реакции гиперчувствительности (Таблица 1) [4, 9, 18, 97, 159].

Аллергические реакции гиперчувствительности опосредованы специфическими иммунологическими механизмами, а неаллергические реакции – неиммунологическими [97, 98, 119].

Таблица 1 – Классификация лекарственной токсидермии в зависимости от участия иммунологических или неиммунологических механизмов в патогенезе заболевания [9, 97]

Аллергические реакции гиперчувствительности	Неаллергические реакции гиперчувствительности
Реагиновые реакции (I тип по Gell и Coombs)	Псевдоаллергические реакции
Цитотоксические реакции (II тип по Gell и Coombs)	
Иммунокомплексные реакции (III тип по Gell и Coombs)	
Аллергические реакции замедленного типа (IV тип по Gell и Coombs)	

В зависимости от времени манифестации ЛТ дифференцируется на реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов (Таблица 2) [4, 9, 18, 56, 82, 97, 159] .

Таблица 2 – Классификация лекарственной токсидермии в зависимости от времени манифестации [9, 82, 97]

Реакции гиперчувствительности немедленного типа	Реакции гиперчувствительности замедленного типа
Развитие реакции в течение первого часа после приема лекарственного препарата.	Развитие реакции через 24 – 48 часов после приема лекарственного препарата.
Клинические проявления: крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактический шок	Клинические проявления: лекарственная сыпь, фиксированная (сульфаниламидная) эритема, токсидермия по типу лихеноидной тканевой реакции, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

1.1.2. Патогенез лекарственной токсидермии

Касательно вопроса патогенеза ЛТ, в зависимости от типа активации иммунной системы около 60 % случаев ЛТ относятся к неаллергическим реакциям гиперчувствительности («псевдоаллергическим»), 25% – к аллергическим реакциям IV типа (замедленного типа), 11% – к аллергическим реакциям I типа (реагинового типа), 3% – к аллергическим реакциям III типа (иммунокомплексные реакции) и менее 1% – к аллергическим реакциям II типа (цитотоксический тип) [44, 56, 70, 97].

Помимо вышеописанных типов реакций может также наблюдаться прямое фармакологическое действие ЛС на иммунные рецепторы («фармакологическая иммунная концепция») Т-клеток без предшествующего представления ЛС через основной комплекс гистосовместимости [140]. Важно отметить, что некоторые препараты способны изменять функционирование иммунной системы. К примеру, альфа-метилдофа может активировать продукцию аутоиммунных антител, независимых от ЛП, а статины ускоряют переход Т-хелпера 1 в Т-хелпер 2 иммунного ответа [56, 86, 87, 141].

1.1.2.1. Патогенез аллергических реакций реагинового типа (I типа по Gell и Coombs)

Реагиновые реакции чаще всего наблюдаются при ЛТ, вызванной приемом НПВС и бета-лактамовых антибиотиков [23, 56, 125, 147, 158].

При поступлении в организм аллергена начинают продуцироваться реагины, относящиеся чаще всего к IgE-классу. ИЛ-4 и ИЛ-13 играют основную роль в индукции синтеза IgE [9, 23, 78]. В развитии реагиновых реакций выделяются три стадии: иммунологическая, патохимическая и патофизиологическая [9]. В иммунологическую стадию происходит:

1. Ig E двумя Fab-фрагментами связывается с антигеном (аллергеном). Одна молекула IgE может связывать две молекулы антигена.

2. IgE своим Fc – фрагментом фиксируется через высокоаффинные рецепторы (FcεRI и FcεRII) на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном попадании того же антигена в организм происходит его перекрестное связывание с фиксированными на клетках IgE-антителами, что стимулирует высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов [9, 25, 56, 100].

В патохимическую стадию наблюдается высвобождение медиаторов путем дегрануляции тучных клеток и базофилов. Такие медиаторы, как гистамин, серотонин, гепарин, химотрипсин присутствуют в клетках в готовом виде. Медиаторы, не депонирующиеся в клетках, подразделяются на несколько типов. Первичные медиаторы (медленно действующее вещество анафилаксии, тромбоцитактивирующие факторы и др.) продуцируются после активации клетки [9, 86, 127]. Эозинофилы и нейтрофилы дегранулируют, высвобождая вторичные медиаторы (фосфолипазу D, арилсульфатазу B, гистаминазу и др.), при поступлении к месту активации тучных клеток. Третичные медиаторы продуцируются во время связывания антигена с фиксированными на клетках антителами. В базофилах происходит активация фосфолипазы A₂, расщепляются фосфолипиды, и из них выделяется арахидоновая кислота. Далее арахидоновая кислота метаболизирует возможными двумя путями: циклооксигеназным и липооксигеназным. [9, 87, 127]. При циклооксигеназном пути под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются эндопероксиды. Из них образуются простагландины, простагландины и тромбоксаны. При липооксигеназном продуцируются лейкотриены, обладающие хемотаксическим действием по отношению к эозинофилам [9, 56, 85, 86, 87, 127].

В патофизиологическую стадию повреждающее действие медиаторов приводит к сокращению гладкой мускулатуры, вазодилатации с увеличением проницаемости кровеносных сосудов, активации хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов. Повышение проницаемости микроциркуляторного русла сопровождается выходом жидкости из сосудов и развитием отека и серозного воспаления (Рисунок 1). Клинические проявления реактивных реакций:

крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактический шок [9, 16, 23, 35, 51, 56, 80, 81].

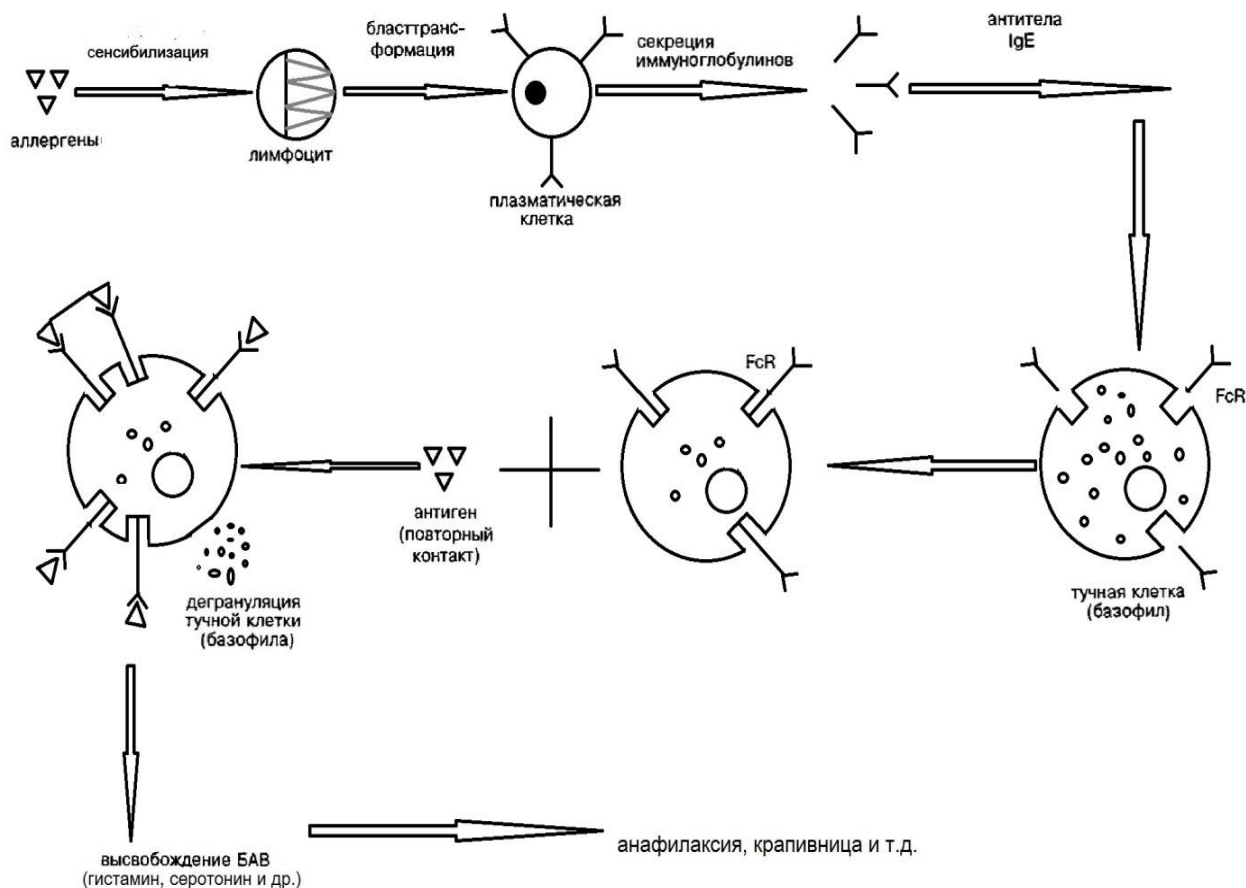


Рисунок 1 – Схема развития реакции гиперчувствительности реагинового типа [9, 56]

1.1.2.2. Патогенез аллергических реакций цитотоксического типа (II тип по Gell и Coombs)

В результате действия ЛП происходит изменение антигенной структуры клеточной мембраны, клетки организма приобретают аутоаллергические свойства. Вследствие этого начинают образовываться аутоантитела к ним, относящиеся к Ig G и Ig M- классам. Они своим Fab фрагментом соединяются с соответствующими антигенами клеток. Впоследствии происходит цитолиз клетки по трем механизмам: антителозависимый фагоцитоз опсонизированных клеток,

комплементзависимый цитолиз и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Клиническими проявлениями аллергических реакций цитотоксического типа (КЦ) являются гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения [9, 18, 25, 96, 114].

1.1.2.3. Патогенез иммунокомплексных аллергических реакций (III тип по Gell и Coombs)

В патогенезе иммунокомплексных аллергических реакций (ИК) участвуют иммуноглобулины классов G и M. При поступлении в организм аллергена (антигена) происходит выработка к нему антитела. Образованные комплексы антиген-антитело обычно оседают на стенках мелких кровеносных сосудов и повреждают их. Происходит высвобождение лизосомальных ферментов, факторов хемотаксиса для макрофагов, кининов, цитотоксических белков, определяющих развитие иммунного воспаления. Клиническими проявлениями ИК являются сывороточная болезнь, лимфаденопатия, тромбоцитопения, крапивница, васкулит [9, 18, 25, 106, 149].

1.1.2.4. Патогенез аллергических реакций замедленного типа (IV тип по Gell и Coombs)

Аллергические реакции замедленного типа (ГЗТ) наблюдаются после приема НПВС, противосудорожных препаратов (карбамазепина), антибиотиков (сульфаниламидов) и других [76, 118, 137, 139, 148, 160].

В настоящее время ГЗТ разделяются на четыре подтипа (Таблица 3).

Таблица 3 – Подтипы аллергических реакций замедленного типа [54, 87, 142, 146, 150]

Подтип	Патогенез	Клинические проявления	Время манифестации
IVa	Наивные Т-лимфоциты дифференцируются по Th-пути. Th1-клетки активируют макрофаги, секретируя интерферон- γ . Далее активированные макрофаги мигрируют в очаг воспаления.	Туберкулиновая проба, аллергический контактный дерматит, экзема	Через 1 – 21 день после приема препарата
IVb	Наивные Т-лимфоциты дифференцируются по Th2-пути. Th2-клетки продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. Цитокины способствуют выработке В-клетками IgE и IgG4, дезактивации макрофагов, активации тучных клеток и эозинофилов. Высокая продукция ИЛ-5 приводит к эозинофильному воспалению	Макуло-папулезная экзантема, DRESS-синдром	Через 1 – 12 дней после приема ЛП при макуло-папулезной экзантеме, через 2 – 5 недель при DRESS-синдроме
IVc	Т-клетки действуют как эффекторные клетки. Они эмигрируют в ткани и могут вызывать гибель клеток, таких как гепатоциты и кераноциты путем перфорин-гранзимого механизма активации апоптоза и/ или Fas/Fas1 опосредованного апоптоза	Макуло-папулезная экзантема, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Через 1 – 12 дней после приема ЛП при макуло-папулезной экзантеме, через 4 – 28 дней после начала приема ЛС при ССД, ТЭН

Продолжение Таблицы 3

IVd	Т-клетки могут координировать развитие асептического нейтрофильного воспаления. Т-клетки продуцируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор хемотаксиса нейтрофилов (ИЛ-8)	Острый генерализованный экзематозный папулез	От нескольких часов до двух дней после приема антибиотиков, от 4 до 12 дней после приема ЛП других фармакологических групп
-----	--	--	--

1.1.2.5. Перекрестные реакции

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии различают перекрестные и селективные реакции гиперчувствительности.

Перекрестные реакции между НПВС обусловлены ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Ингибирование ЦОГ-1 НПВС блокирует синтез простагландина E₂ (ПГЕ₂), сдвигает метаболизм арахидоновой кислоты в сторону продукции провоспалительных цистеиновых лейкотриенов (лейкотриенов C₄ (LTC₄), D₄ (LTD₄), E₄ (LTE₄), вызывающих реакцию гиперчувствительности. Под действием 5-липооксигеназы (5-LO) арахидоновая кислота окисляется до лейкотриена A₄ (LTA₄) в лейкоцитах. В тучных клетках, эозинофилах и базофилах LTA₄ под действием LTC₄-синтетазы превращается в LTC₄. Далее LTC₄ экспортируется из клетки во внеклеточное пространство и с помощью γ -глутамилтранспептидазы преобразуется в LTD₄, а затем в стабильный метаболит LTE₄. В нейтрофилах LTA₄ при участии LTA₄ – гидролазы превращается в LTB₄ (Рисунок 2) [103, 121].

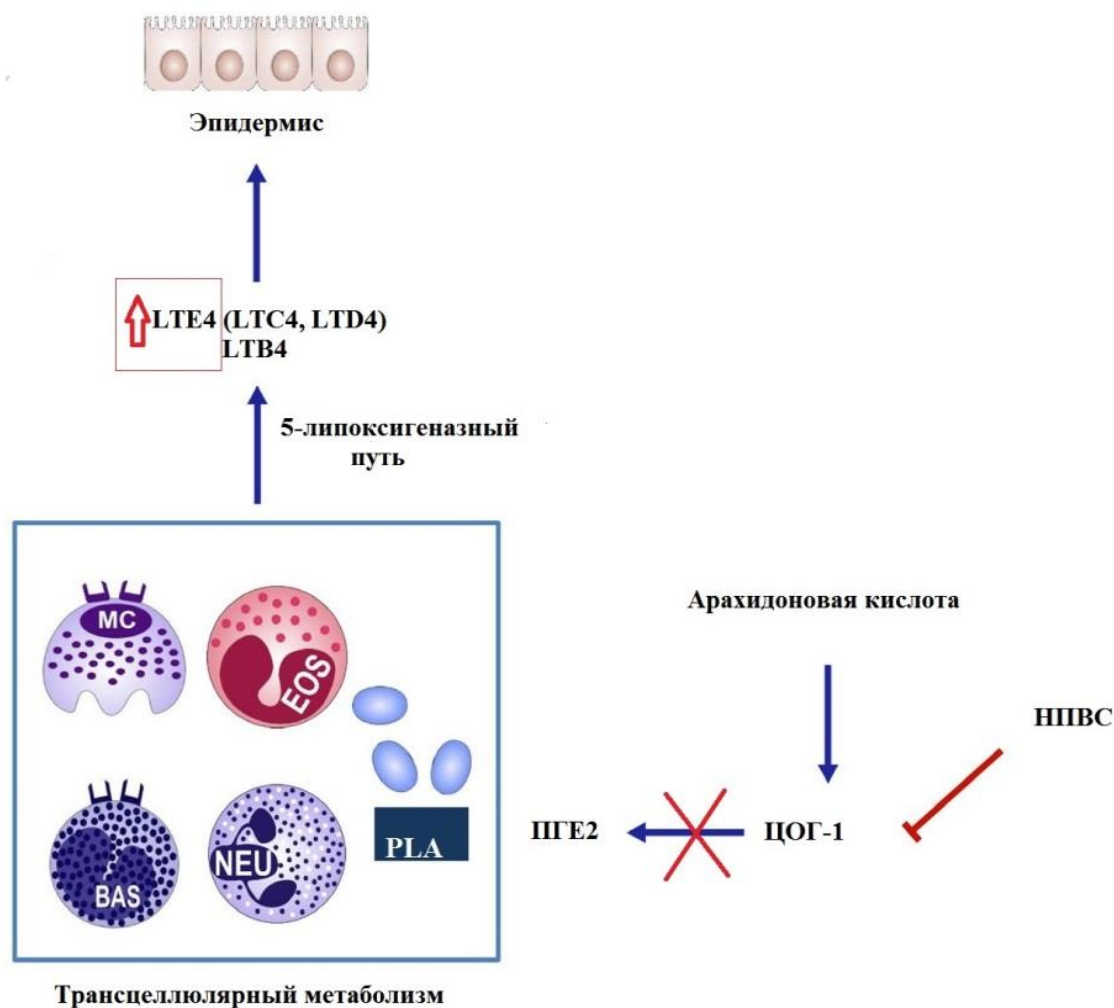


Рисунок 2 – Ингибирование ЦОГ-1 нестероидными противовоспалительными средствами [103]

Предполагается, что данная патогенетическая модель участвует в патогенезе НПВП-обостряемого респираторного заболевания (NERD), НПВП-индуцированных кожных синдромов (NECD), НПВП-индуцированной крапивницы/ангиоотека (NIUA) [103, 121].

Пенициллины и цефалоспорины являются основными классами β -лактамовых антибиотиков. Клиническая значимость изучения перекрестных реакций между пенициллинами и цефалоспорином была продемонстрирована в исследовании, проведенном R.S. Pumphrey и S. Davis в периоде с 1992 по 1997 гг. Было обнаружено, что смертельная анафилактическая реакция на антибиотики в 6 случаях из 12 была вызвана приемом цефалоспоринов. У троих из шести

пациентов была непереносимость амоксициллина, у одного – бензилпенициллина [143, 145].

В 2011 году Х. Liu и соавторы исследовали перекрестную реакцию с цефалоспоридами у 294 пациентов с реакцией гиперчувствительности на пенициллин в анамнезе. Методом кожного тестирования непереносимость цефалоспоринов была выявлена у 66 (22,4%) пациентов [128, 145].

Пенициллины и цефалоспорины имеют идентичное β -лактамное кольцо и боковую цепь R1. Отличие данных классов β -лактамов состоит в том, что пенициллины имеют тиазолидиновое кольцо, и у них отсутствуют боковая цепь R2 или иные боковые цепи. Литературные данные указывают на то, что перекрестная реактивность обусловлена скорее сходством или идентичностью боковой цепи, чем β -лактамного кольца, хотя общие эпитопы из других частей молекулы также могут быть причиной перекрестной реактивности (Рисунок 3) [82, 93].

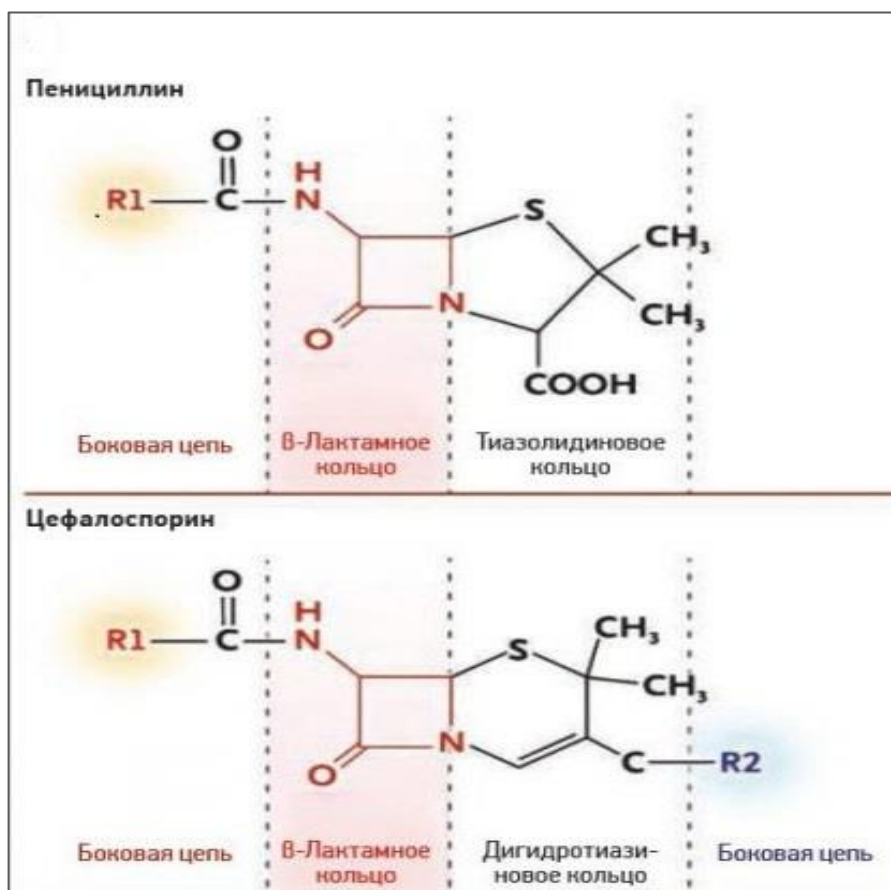


Рисунок 3 – Структура пенициллина и цефалоспорида [93]

Однако перекрестная реакция между пенициллинами и цефалоспоридами объясняется не только схожей структурой боковой цепи. В 2004 году А. Romano et al. была оценена перекрестная реактивность и непереносимость цефалоспоринов у 128 пациентов с реакцией гиперчувствительности немедленного типа на пенициллины и с положительными кожными тестами по крайней мере на один антибиотик пенициллинового ряда. Непереносимость цефалоспоринов определяли методом кожного тестирования. Пациентам, получившим отрицательные результаты тестирования на цефтазидим, цефотаксим, цефуроксим и цефтриаксон, делали повторное кожное тестирование на два последние цефалоспорины. Положительные результаты были получены 14 пациентами. У 9 пациентов была определена непереносимость цефалотина и/или цефамандола, а один пациент, вероятно, с антителами IgE к β -лактамному кольцу, был положительный ко всем тестируемым реагентам. Полученные результаты не могли быть объяснены идентичностью β -лактамного кольца или боковых цепей. Скорее всего у данных пациентов перекрестная реакция возникла вследствие предшествующего воздействия цефалоспоринов. Был сделан вывод о том, что в лечении пациентов с непереносимостью пенициллина достаточно рискованно использовать цефалоспорины, даже выбранные на основе различий в боковой цепи [144, 145].

1.1.2.6 Патогенез неаллергических реакций гиперчувствительности («псевдоаллергии»)

Прием НПВС преимущественно вызывают развитие неаллергических реакций гиперчувствительности [44, 70, 88, 108, 113, 121]. Помимо НПВС к псевдоаллергии могут привести прием следующих ЛП: антибиотиков, контрастных средств (КС, йопромида и др.), местных анестетиков (бупивакаина и др.), опиоидных препаратов (морфина), периферических миорелаксантов (рокурониума и др.) [44, 110, 126].

В отличие от истинных аллергических реакций псевдоаллергические развиваются сразу после первого приема ЛП, без предшествующей сенсibilизации.

Псевдоаллергические реакции могут развиваться по нескольким механизмам:

1. Активация системы комплемента;
2. Активация тучных клеток;
3. Стимуляция экзогенными молекулами;
4. Стимуляция компонентами системы комплемента [56, 88, 144].

1) Реакции, вызванные активацией системы комплемента

Анафилотоксины – это факторы, которые вызывают активацию системы комплемента. Реакция состоит из трех этапов: активации системы комплемента, стимуляции секреторных клеток и клеток крови, ответа эффекторных клеток на действие медиатора [88].

Начальный пусковой сигнал активирует систему комплемента, что приводит к высвобождению основных медиаторов [88, 108, 159]. Затем анафилотоксины начинают взаимодействовать с секреторными клетками (лейкоцитами, базофилами, тучными клетками, макрофагами), в результате чего происходит выделение вторичных медиаторов (триптазы, гистамина, тромбоксана A_2). Активация системы комплемента может происходить тремя способами: классическим, лектиновым и альтернативным (Рисунок 4) [56, 88, 108].

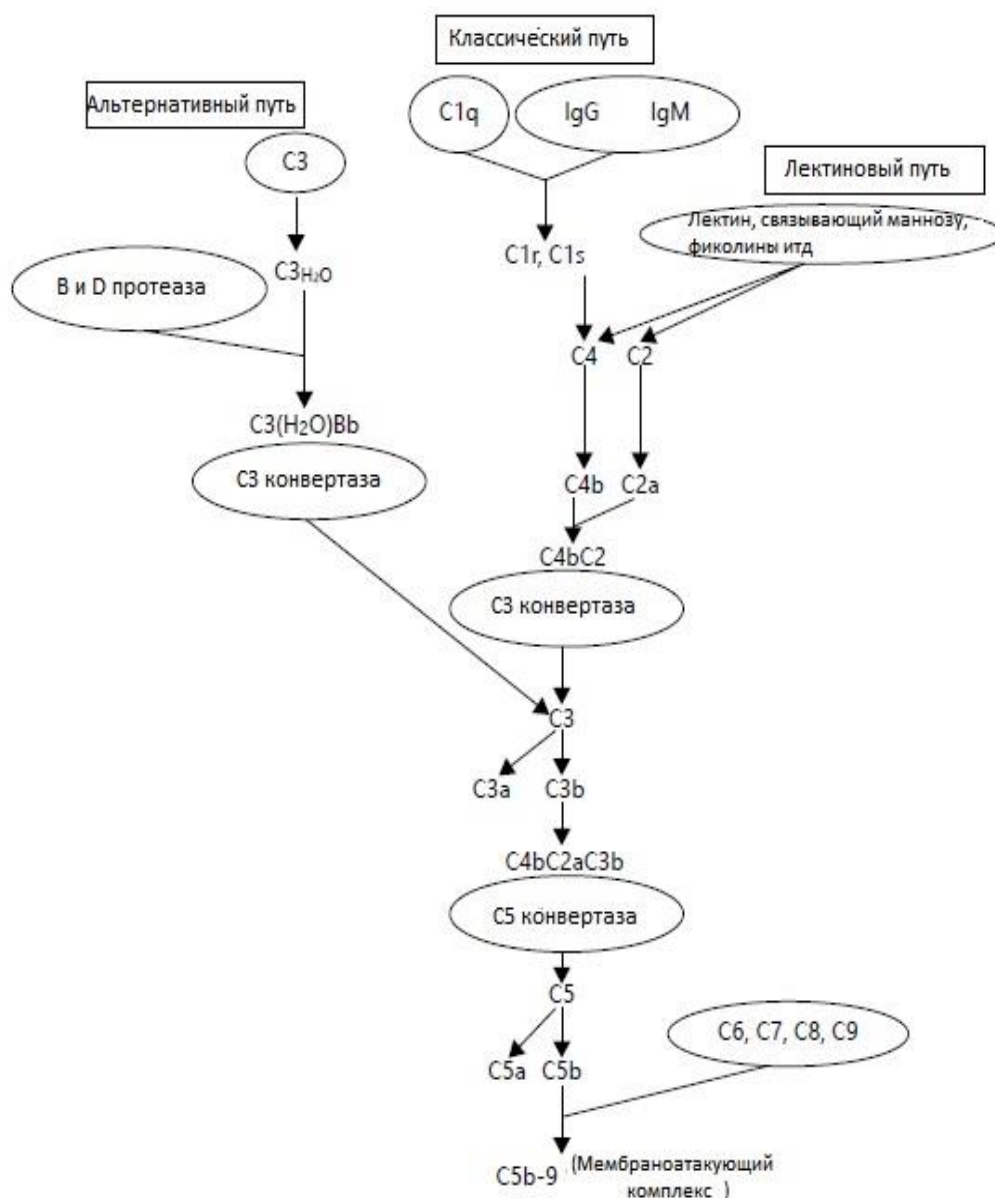


Рисунок 4 – Классический, лектиновый и альтернативный пути активации системы комплемента [56, 88]

Классический путь активации комплемента

Классический путь происходит в результате образования комплекса антиген-антитело [88, 108, 147, 159].

Происходит активация белка C1, состоящего из субъединиц C1q, C1r и C1s. C1q связывается с IgM и IgG, связанных с антигеном, тем самым способствуя развитию каскада, активирующего C1r и C1s. C1s расщепляет белок C4, в результате образуя C4b. После расщепления белка C2 образуются фрагменты C2a

и C2b. C2a связывается с C4b, создавая комплекс C4b2a (конвертазу C3) [84, 93, 104]. Конвертаза C3 расщепляет белок C3 на фрагменты C3a и C3b. C3b связывается с конвертазой C3, в итоге образуется комплекс C4bC2aC3b (конвертаза C5). Конвертаза C5 расщепляет белок C5 на фрагменты C5a и C5b. C5b соединяется с конвертазой C5. Далее к комплексу присоединяются белки C6, C7, C8 и C9. В месте взаимодействия C9 с C8 C9 полимеризуется и образует канал в мембране клетки патогена. Через каналы вода свободно поступает в клетку, клетка набухает и лопается [56, 88, 97, 108, 147].

Лектиновый путь активации комплемента

Лектиновый путь использует белок лектин, связывающий маннозу. Данный белок способен распознавать определенные углеводы на поверхности патогенных микроорганизмов. Связавшись с микробной клеткой, он активирует две сериновые протеазы – MASP-1 MASP-2, которые структурно гомологичны с C1r и C1s, субкомпонентами C1 классического пути. Активированная форма MASP-2 разрушает C4, в результате чего образуется C3 конвертаза – C4b2a. Активированная форма MASP-1 разрушает C3 и, таким образом, участвует в активации альтернативного пути активации комплемента [56, 88, 147].

Альтернативный путь активации комплемента

Альтернативный путь активации комплемента является врожденным компонентом иммунной системы, играя важную роль в естественной защите организма от патогенных микроорганизмов [88, 97, 108, 147]. Альтернативный путь отличается от классического и лектинового тем, что C3 может быть напрямую активирован и способен запустить цепную реакцию от C5 до C9. С помощью факторов В и D протеазы происходит образование комплекса C3bBb с белком Р. Далее PC3bBb активирует C5-конвертазу. C5-конвертаза расщепляет C5 на C5a и C5b. Последующие стадии альтернативного пути аналогичны классическому [56, 88, 108, 147].

В отличие от классического пути активации комплемента, альтернативный путь не нуждается в образовании иммунных комплексов и происходит без участия первых компонентов комплемента - C1, C2, C4 [56, 88, 108].

2) Реакции, вызванные активацией тучных клеток

При различных патологических или физиологических процессах дегрануляция тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления играют важную роль. При не-IgE-опосредованных анафилактикоидных реакциях различные компоненты (IgG, компоненты комплемента, нейропептиды, цитокины, хемокины и т.д.) напрямую вызывают дегрануляцию тучных клеток. Помимо данных эндогенных стимуляторов, есть и экзогенные молекулы, способные активировать дегрануляцию тучных клеток: инъекции витамина К1 и бюинъекции Qingkailing [88, 108, 123].

3) Реакции, вызванные стимуляцией экзогенными молекулами

Тучные клетки непосредственно могут быть активированы многими ЛП с малой молекулярной массой. Активация часто связана действием системных псевдоаллергенных и пептидергических средств. Сообщалось, что некоторые экзогенные молекулы, такие как соединение 48/80, могут стимулировать активность фосфолипазы D [56, 88, 144, 145].

Фосфолипаза D стимулирует образование эндогенных фосфолипидов, которые активируют рецепторы лизофосфатидной кислоты. Далее происходит активация G-белка. Активированные G-белки могут вызывать экзоцитоз гранул тучных клеток, синтез фосфатидилинозитол 3-киназы и образование метаболитов арахидоновой кислоты. Стимуляция фосфатидилинозитол-3-киназы приводит к активации фосфолипазы С гамма, которая, в свою очередь, вызывает гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата, в результате чего образуются инозитол-1,4,5-трисфосфат и диацилглицерин. Эти медиаторы индуцируют повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , который, в свою очередь, активирует протеинкиназу С. Данная серия реакций вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления, генерируемых путем РТК-PLA2 [88, 108].

4) Реакции, вызванные стимуляцией компонентами системы комплемента

Система комплемента активируется, и в ходе псевдоаллергической реакции гиперчувствительности образуются анафилатоксины. Анафилатоксины C3a и C5a могут вызывать нарушение дыхательной функции, возникающее в результате

спазма гладкой мускулатуры бронхиол и легочных артерий, а также агрегации лейкоцитов и тромбоцитов на эндотелии легочных кровеносных сосудов [88, 108, 147]. C3a и C5a оказывают свое влияние путем связывания со специфическим рецептором C3a (C3aR) и рецептором C5a (C5aR). Тучные клетки экспрессируют C3aR и C5aR, которые являются рецепторами, сопряженными с G-белком. Действие C3a и C5a опосредовано активацией C3aR и C5aR в тучных клетках. Выявлено, что C3a активирует тучные клетки либо через активацию рецептора C3a в тучных клетках, когда уровень C3a низкий, либо через прямую активацию G-белков, когда уровень C3a высокий. C3a, вызывающий фосфорилирование ERK-киназы и протеинкиназы B, индуцирует дегрануляцию и активирует различные сигнальные пути для стимулирования синтеза хемокинов в тучных клетках. Анафилатоксины C3a и C5a обладают высокой активностью в стимулировании хемотаксиса и мобилизации внутриклеточного свободного Ca²⁺ в тучных клетках. C5a вызывает быстрое высвобождение гистамина и триптазы из тучных клеток, которые могут быть активированы *in vitro* терапевтическими и диагностическими препаратами [56, 88, 108].

1.2. Клинические проявления лекарственной токсидермии

Клинические проявления ЛТ отличаются широкой вариабельностью и полиморфизмом (истинным и ложным). Между тем они неспецифичны, так как ЛП не способен вызвать у пациента определенные клинические проявления [17, 62, 83, 101].

- Наиболее часто (75%) ЛТ клинически представлена макуло-папулезной сыпью ярко-красного цвета, размером до 1 см, округлых или овальных очертаний, с четкими границами, с тенденцией к слиянию и инфильтрации [10, 17, 45, 102]. Высыпания наблюдаются преимущественно на коже конечностей и туловища, могут сопровождаться сильным зудом, регрессируют спустя несколько дней после прекращения приема ЛС [16, 21, 35, 51, 91, 131, 142].

- При фиксированной эритеме наблюдаются круглые или овальные пятна ярко-красного цвета, со временем меняющийся на фиолетовый, размером до 10 – 20 см, с четкими границами. Поражается как гладкая кожа, так и слизистые оболочки, в том числе половых органов. Высыпания появляются через несколько часов после приема препарата, регрессируют через несколько дней или недель после прекращения его приема [16, 17, 35, 51, 74, 91].
- Клиническая картина крапивницы представляет собой единичные или множественные уртикарии различного размера, имеющие красный, розовый или белый цвет (цвет зависит от степени отека), с четкими границами, с тенденцией к периферическому росту и слиянию, различной локализации. Может беспокоить сильный зуд, иногда – ангиоотек. Регрессируют обычно в течение 24 часов [16, 23, 35, 51, 80, 81, 91].
- При отеке Квинке у пациентов развивается ограниченный или диффузный отек кожи с вовлечением слизистых оболочек и подкожной клетчатки. Может сопровождаться сильным зудом, жжением, болезненностью в области отека, нарушением общего состояния. Отек чаще всего разрешается в течение 1 – 2 дней [23, 35, 51, 80].
- Острая узловатая эритема представлена островоспалительными узлами ярко-красного цвета, диаметром от 1 до 6 см, единичными или множественными, с нечеткими границами, расположенными главным образом на передней и боковой поверхности голени. Кожа над узлами имеет синюшный цвет, со временем меняющийся на желтовато-зеленый. Сопровождаются выраженной болезненностью, иногда общей слабостью, лихорадкой, артралгией, миалгией. Узлы исчезают бесследно в течение 3 – 6 недель [16, 21, 35, 74].
- Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) является тяжелейшим проявлением ЛТ. Заболевание начинается остро, через несколько часов или дней после приема ЛС. На коже лица, туловища, конечностей появляются эритематозные пятна, в центре которых формируются пузыри. При надавливании на них их площадь увеличивается до 15 см в диаметре. Синдром Лайелла напоминает синдром Стивенса-Джонсона вследствие образования

пузырей на слизистых оболочках ротовой полости, носа, конъюнктиве. Сопровождается повышением температуры тела до 39 – 40° С, общей слабостью, резкой болезненностью кожи. Впоследствии пациенты находятся в состоянии крайней степени тяжести. Основным симптомом синдрома Лайелла – это обширное отслоение эпидермиса. Отмечается резко положительный симптом Никольского. Без своевременного лечения летальный исход может наступить в течение 3 – 5 дней после начала заболевания [16, 17, 51, 84, 86, 91].

1.3. Методы диагностики лекарственной токсидермии

В Российской Федерации действуют Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии (ЛА) (2014) Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (под ред. Хаитова Р.М.) [65]. В план обследования пациента с ЛТ входит:

1) Сбор анамнеза болезни: фармакологического и аллергологического.

- При сборе фармакологического анамнеза выясняется: название препарата или препаратов, принимаемых на момент развития реакции гиперчувствительности; дозировка, кратность приема ЛП; длительность приема ЛП; причина назначения ЛП; способ введения ЛП; время манифестации реакции; клинические проявления, способ купирования реакции, прием ЛП из этой фармакологической группы или перекрестно-реагирующих групп после реакции.
- В ходе сбора аллергологического анамнеза у пациента выясняется наличие: аллергических заболеваний (в том числе у родственников), реакции гиперчувствительности к ЛП, бытовым, пыльцевым, пищевым и другим аллергенам.
- Пациент опрашивается по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать развитию псевдоаллергических реакций [65].

2) Проведение физикального обследования. ЛТ может клинически проявляться в виде поражения отдельных органов или системного поражения (Рисунки 5 и 6). В большинстве случаев наблюдаются кожные проявления.



Рисунок 5 – Системные поражения при лекарственной аллергии [65]

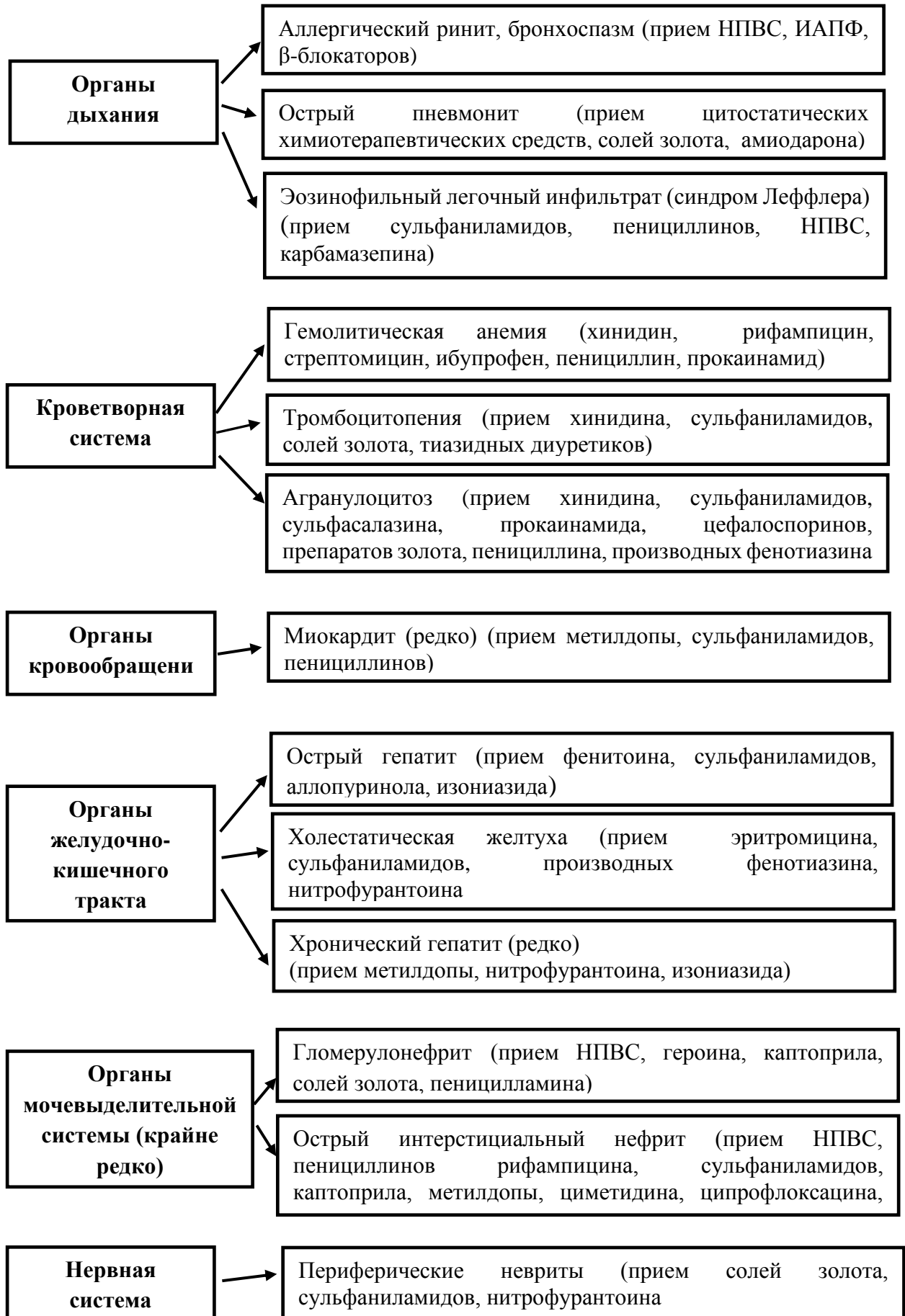


Рисунок 6 – Поражение органов и систем при лекарственной аллергии [65]

3) Диагностика лекарственной токсидермии (Таблица 4).

Таблица 4 – Методы диагностики лекарственной токсидермии [65]

Метод диагностики	Лекарственные препараты
Провокационные тесты in vivo	
Провокационный дозируемый тест (золотой стандарт диагностики)	Все ЛП
Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д.Адо (ТТЕЭЛ)	Антибиотики, НПВС, сульфаниламиды
Кожные пробы (скарификационные, внутрикожные пробы, патч-тест, прик-тест)	Все ЛП
Лабораторные методы	
Определение специфических IgE в сыворотке крови (используется при реакциях гиперчувствительности немедленного типа)	β -лактамы антибиотики, миорелаксанты, инсулин и пр.
Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) (используется при реакциях гиперчувствительности замедленного типа)	β -лактамы антибиотики, противосудорожные препараты, сульфаниламиды и пр.
Тесты активации базофилов (Basophil Activation Test) (используется при реакциях гиперчувствительности немедленного типа и псевдоаллергии)	β -лактамы антибиотики, миорелаксанты, НПВС и пр.

- **Недостатки провокационных тестов in vivo:**
 - высокая чувствительность и диагностическая значимость показана при аллергических реакциях немедленного типа с ограниченной группой ЛС (β -лактамы антибиотики, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины).

Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая;

– опасность развития жизнеугрожающих состояний при проведении кожного тестирования;

– наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛТ на ограниченную группу препаратов (в России не зарегистрированы);

– возможность ложноположительных (местное раздражающее действие ЛП на кожу) и ложноотрицательных результатов [65].

• **Недостатки лабораторных методов *in vitro*:**

– могут давать как ложноположительные результаты, так и ложноотрицательные;

– сложность постановки некоторых реакций [65].

В 2011 году Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии был разработан алгоритм диагностики лекарственной аллергии (Таблица 5) [121].

Таблица 5 – Алгоритм диагностики реакций гиперчувствительности к лекарственному препарату [121]

	Реакция гиперчувствительности немедленного типа		Реакция гиперчувствительности замедленного типа
Клинические проявления	Поражение кожи	Анафилаксия и/или поражение кожи	Поражение кожи
Сопутствующие заболевания	Хроническая крапивница/нет	Обычно нет	Нет или различные
Перекрестные реакции	Реакции к другим ингибиторам ЦОГ	Реакция на один ЛП	Разнообразные
Кожные пробы	Не проводится	Прик-тест, внутрикожные тесты	Патч-тест
<i>In vitro</i>	Тест активации базофилов, ASPI-тест	Определение сывороточного Ig E	Тест активации лимфоцитов

Продолжение Таблицы 5

Тесты для подтверждения	Пероральные/ интраназальные	Пероральные: если кожные пробы отрицательные	Пероральные возможны
Альтернативные лекарственные препараты	Да	Да, но с осторожностью	Да, но с осторожностью

1.4. Хемилюминесценция и её применение

Хемилюминесценция (ХЛ) – свечение тел, возникающее при химических реакциях [2, 11, 12].

Природные явления люминесценции (свечение светлячков, северное сияние, свечение бактерий) были известны с древнейших времен, однако изучать данный феномен начали только в XIX веке [12].

Свечение, протекающее при химических реакциях, невозможно заметить человеческому глазу. Вследствие этого, для изучения ХЛ необходимо было изучить активаторы свечения, способные увеличить квантовый выход реакции [11, 12].

Активаторы ХЛ делятся физические и химические [11, 12].

Физические активаторы не вступают в химическую реакцию, но в результате физического переноса энергии с продукта, образованного в ходе реакции ХЛ, на активатор увеличивается квантовый выход ХЛ (усиливается интенсивность свечения). Химические активаторы ХЛ реагируют со свободными радикалами и АФК, вследствие чего образуется возбуждённый продукт. При переходе в основное состояние он испускает квант света [11, 12].

К основным химическим активаторам ХЛ относят люминол и люцигенин-бис [11, 12].

Люминол и люцигенин-бис отличаются тем, что активация люминола происходит под влиянием различных окислителей (гипохлорита,

гидроксил-радикала и др.) (Рисунок 7). Активация люцегинина происходит только под действием супероксид-радикала [11, 12].

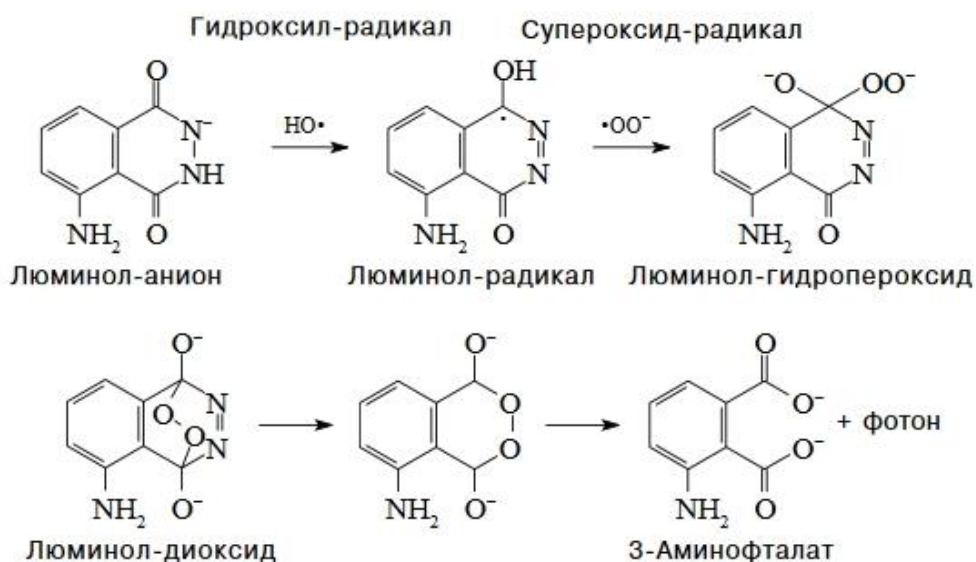


Рисунок 7 – Схема активации люминола под действием гидроксил-радикала и супероксид-радикала [11]

Метод хемилюминесценции используется в различных областях: изучение антиоксидантных свойств пищевых продуктов, косметики, лекарственных средств [39]. В 1985 году Пыцким В.И. и соавт. был открыт феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей. Был разработан тест, определяющий сенсibilизацию к пыцевым, лекарственным (пенициллину) и другим аллергенам [63, 64, 69, 70, 94, 95]. В 2016 году Чаусовой С.В. было обнаружено изменение СЛХЛ при псевдоаллергии и разработан тест *in vitro* для выявления непереносимости салицилата и метамизола натрия (патент на изобретение «Способ диагностики *in vitro* повышенной чувствительности к псевдоаллергенам и подбора противоаллергической терапии» от 23.11.2015, № 2575567С2) [66, 67, 68, 70]. В 2012 году Измайловым Д.Ю. и Владимировым Ю.А. был запатентован способ определения количества и/или активности антиоксидантов методом хемилюминесценции [19]. Данным способом была изучена антиоксидантная

активность (АОА) сыворотки крови и влияние гидрофильных и гидрофобных составляющих плазмы на перекисное окисление липидной мембраны клеток [13, 22, 37]. ХЛ также использовалась в исследовании влияния оксидативного стресса на организм при системных васкулитах, сахарном диабете 2-го типа, ревматоидном артрите и болезни Паркинсона [41, 42, 112, 117].

В настоящее время ХЛ активно используется в диагностике различных заболеваний у человека [28, 99, 107]. Так, в 2009 году был защищен патент на метод диагностики псориаза с помощью определения интенсивности кинетики хемилюминесценции и светосуммы [24].

1.4.1. Патогенез стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов

Феномен подавления СЛХЛ крови ЛП может быть объяснен несколькими механизмами:

- влиянием ЛП на активность НАДФН-оксидазы;
- влиянием биологических активных веществ (медиаторов, цитокинов) на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ;
- влиянием рецепторных механизмов на СЛХЛ крови (лейкотриеновых, гистаминовых, серотониновых) [70].

1) Влияние лекарственных препаратов на активность НАДФН-оксидазы

НАДФН-оксидаза – клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс, который локализуется на плазматической мембране фагоцитарных клеток, в том числе и ПМЛ. Данный комплекс восстанавливает молекулярный кислород до микробицидных активных форм кислорода [67, 70].

В 2016 году Чаусовой С.В. было проведено исследование, целью которого было определение систем фагоцитов, являющихся объектом угнетающего действия НПВС. Для этого оценивалась активность НАДФН-оксидазы методом Люц-ХЛ. Было выявлено, что прединкубация крови с НПВС сопровождается увеличением активности НАДФН-оксидазы ПМЛ у здоровых доноров, у пациентов с

непереносимостью НПВС развивается дозозависимое угнетение активности данного фермента, приводящее к угнетению оксидантной активности ПМЛ [70].

2) Влияние биологических активных веществ (медиаторов, цитокинов) на ферменты окислительного метаболизма полиморфно-ядерных лейкоцитов

Биологические активные вещества (БАВ), воздействуя на ПМЛ, способны влиять на активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ и изменять СЛХЛ крови [70].

При гиперчувствительности к АСК аспирин вызывает образование и высвобождение лимфоцитами 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты, активизирует выход гистамина из тромбоцитов, базофилов, тучных клеток [70, 122]. Гистамин способен дозозависимо модулировать активность НАДФН-оксидазы и миелопероксидазных ферментных систем [5, 70, 130].

Серотонин способен дозозависимо изменять окислительный метаболизм фагоцитов. При физиологических концентрациях серотонина происходит активация окислительного метаболизма фагоцитов, а в концентрациях, превышающие физиологические, торможение. Данный эффект объясняется способностью серотонина стимулировать продукцию эндогенной цистионин- β -синтетазы, вызывающей ингибирование процессов генерации АФК. Модулирующие эффекты серотонина могут быть обусловлены его метаболическими превращениями [5, 6, 70, 72].

3) Влияние рецепторных механизмов на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию крови (лейкотриеновых, гистаминовых, серотониновых)

Лейкотриен В₄ стимулирует продукцию активных форм кислорода (АФК) фагоцитами, тучными клетками, базофилами, эозинофилами и моноцитами, которые экспрессируют цистеинил-лейкотриеновые рецепторы 1 типа (cysLTR1) [70, 104, 115, 134, 156]. Цистеинил-лейкотриен (цис-ЛТ) вызывает сенсibilизацию ПМЛ, повышая продукцию АФК, стимулируемую хемоаттрактантом формил-метионил-лейцил-фенилаланином (ФМЛФ) [70, 155]. Однако, данный

эффект ослабляется антагонистом лейкотриеновых рецепторов cysLTR (SKaF 104353) или монтелукастом [70, 124, 134, 153, 154, 155].

Гистамин разнородно оказывает влияние как на продукцию АФК, так и на ХЛ ПМЛ. При высоких концентрациях гистамин (10^{-5} М) оказывает ингибирующее действие на ХЛ ПМЛ, при низких – незначительную активацию у больных с аутоиммунными заболеваниями [7, 30, 70, 130, 132]. При использовании ранитидина и циметидина (селективных H₂-антагонистов), блокируется ингибирующее действие гистамина на ХЛ ПМЛ, при этом при использовании H₁-антагониста мепирамина данный эффект не наблюдается. Следовательно, подавляющее действие гистамина на ХЛ ПМЛ опосредовано через H₂-рецепторы [20, 70, 129, 132, 135].

Чаусовой С.В. было показано различное действие активации H₁- и H₂- гистаминовых рецепторов в зависимости от действующего вещества псевдоаллергена и от клинической картины [70].

При активации H₁-гистаминовых рецепторов наблюдалось ингибирование СЛХЛ крови у всех пациентов с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК), метамизолу натрия, а также у пациентов с гиперчувствительностью к диклофенаку натрия, проявляющейся со стороны дыхательной системы (бронхоспазмом, ринитом) [70].

В случае активации H₂-гистаминовых рецепторов наблюдался ингибирующий эффект на СЛХЛ крови у пациентов с непереносимостью АСК, метамизола натрия, диклофенака натрия, клинически проявляющейся со стороны кожных покровов (крапивницей, ангиоотеком) [70].

Учитывая вышеуказанные недостатки и ограничения в проведении диагностических тестов, в перспективе представляет собой интерес разработка инновационных методов, помогающая тем решить вопрос о диагностике ЛТ и ведении пациентов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базах кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) и кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В ретроспективном анализе участвовало 100 историй болезни пациентов с ЛТ, получавших лечение в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) в период с 2012 по 2016 гг. Средний возраст пациентов составил $56 \pm 1,5$ года (18 – 75), из них было 75 (75%) женщин и 25 (25%) мужчин, соотношение 3:1 [57].

В соответствии с задачами исследования пациенты были распределены в зависимости от группы лекарственного препарата (ЛП), вызвавшего развитие заболевания следующим образом: наиболее многочисленные группы составили пациенты, у которых ЛТ наблюдалась после приема ЛП группы НПВС – у 39 (39%) пациентов и после приема ЛП группы антибиотиков – у 22 (22%). У 7 (7%) пациентов ЛТ развилась после приема противовирусных препаратов, у 6 (6%) – после приема сердечно-сосудистых препаратов, у 5 (5%) – после приема витаминно-минеральных комплексов, у одного пациента – после приема

противогрибкового препарата. 20 (20%) пациентов не смогли назвать препарат (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией в ретроспективном исследовании [57]

Для выявления ЛП, наиболее часто являющимся причиной развития заболевания, группы пациентов с ЛТ, которая была вызвана приемом НПВС или антибиотиков, были подразделены на подгруппы в зависимости от действующего вещества препаратов (Рисунки 9 и 10).

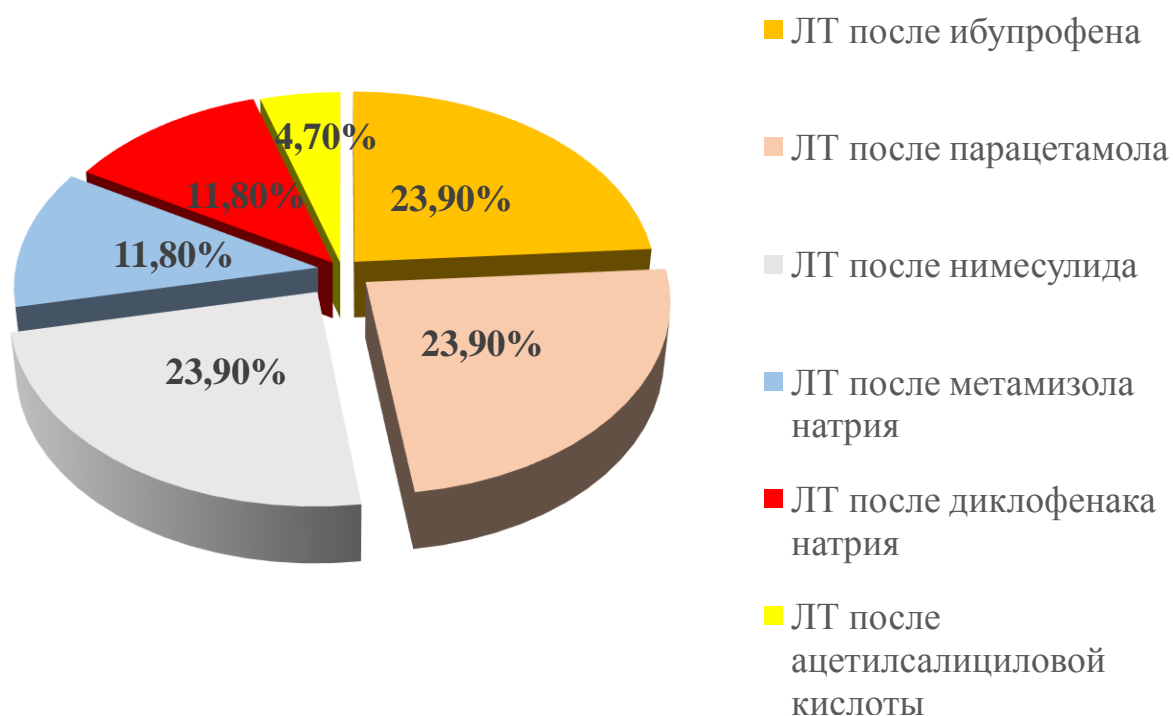


Рисунок 9 – Подгруппы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема НПВС в ретроспективном исследовании [57]

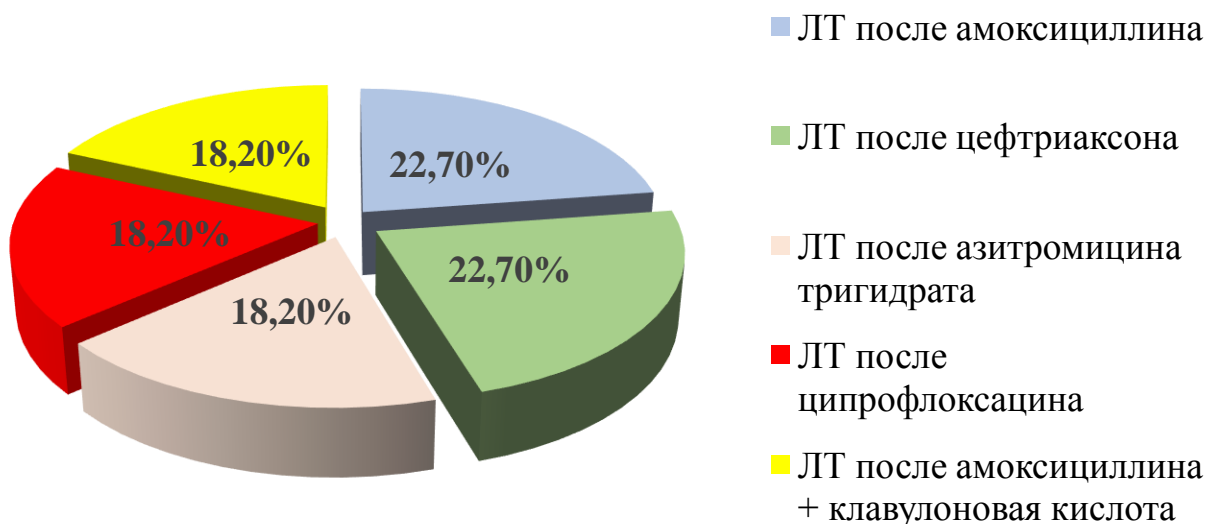


Рисунок 10 – Подгруппы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема антибиотиков ретроспективном исследовании [57]

Таким образом, наиболее многочисленными подгруппами составили пациенты с ЛТ на фоне приема ибупрофена – 9 пациентов (23,9%), нимесулида – 9 пациентов

(23,9%), парацетамол – 9 пациентов (23,9%), амоксициллина – 5 пациентов (22,7%) и цефтриаксона – 5 пациентов (22,7 %) [57].

В проспективное исследование, исходя из результатов, полученных в ретроспективном исследовании, были набраны 67 пациентов с ЛТ, вызванной приемом НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) или антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона). Пациенты находились на лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) в период с 2017 по 2019 гг, были в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст - $53 \pm 2,5$ года), среди них 44 (65,7%) женщины и 23 (34,3%) мужчины. У всех пациентов по данным анамнеза и результатам теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) была выявлена непереносимость одного ЛП из группы НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) или антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона).

Причины приема препаратов приведены в таблице 6 [59].

Таблица 6 – Причины приема лекарственных препаратов пациентами

	Ибупрофен	Парацетамол	Нимесулид	Амоксициллин	Цефтриаксон
Головная боль Напряжения	7 пациентов (46,7%)	8 пациентов (57,1%)	8 пациентов (61,5%)	-	-
Заболевания пульпы	1 пациент (6,7%)	-	5 пациентов (38,5%)	-	-
Остеохондроз	3 пациентов (19,95%)	-	-	-	-
Остеоартроз	1 пациент (6,7%)	-	-	-	-
ОРВИ, ГРИПП	3 пациентов (19,95%)	6 пациентов (42,9%)	-	-	-
Острый синусит	-	-	-	6 пациентов (42,9%)	-
Сопутствующая бактериальная инфекция ЛОР- органов при ОРВИ и ГРИППе	-	-	-	8 пациентов (57,1%)	11 пациентов (100%)

В зависимости от ЛП, на фоне приема которого развилась ЛТ, пациенты были разделены на группы (Таблица 7).

Группу пациентов с ЛТ, вызванной приемом ибупрофена, составляли 15 (22,4%) человек [59]. 11 (73,3%) больным был выставлен диагноз «Токсидермия», 4 (26,7%) – «Острая крапивница» (Рисунок 13). Средний возраст составлял $50 \pm 2,5$ года (от 23 до 75 лет), из них 10 (66,7%) женщин и 5 (33,3%) мужчин.

У 14 (20,9%) пациентов ЛТ наблюдалась после приема парацетамола, из них 10 (71,4%) пациентам был выставлен диагноз «Токсидермия», 3 (21,4%) – «Острая крапивница», 1 (7,2%) – «Многоформная экссудативная эритема» (Рисунок 14) [59]. Средний возраст пациентов – $39 \pm 2,5$ года (от 19 до 71 лет), из них 8 (57,1%) женщин и 6 (42,9%) мужчин.

Прием нимесулида вызвал развитие ЛТ у 13 (19,4%) пациентов: 8 (61,5%) больным выставили диагноз «Токсидермия», 2 (15,4%) – «Токсидермия по типу лихеноидной тканевой реакции», 2 (15,4%) – «Многоформная экссудативная эритема», 1 (7,7%) – «Фиксированная токсидермия» (Рисунок 15). Среди пациентов 10 (76,9%) женщин и 3 (23,1%) мужчин, средний возраст составлял $48 \pm 2,5$ года (от 24 до 75 лет) [59].

Группу пациентов с ЛТ, развившейся после приема амоксициллина, составляли 14 (20,9%) пациентов: 10 (71,4%) больных токсидермией, 4 (28,6%) – острой крапивницей (Рисунок 16). Средний возраст пациентов составлял $60 \pm 3,5$ года (от 27 до 75 лет), из них 11 (78,6%) женщин и 3 (21,4%) мужчин [59].

ЛТ развилась после приема цефтриаксона у 11 (16,4%) пациентов: 9 (81,8%) больным был выставлен диагноз «Токсидермия», 2 (18,2%) – «Острая крапивница» (Рисунок 17). Из них 8 (72,7%) женщин и 3 (27,3%) мужчин, средний возраст пациентов – $51 \pm 2,5$ года (от 21 до 73 лет) (Рисунки 11 и 12, Таблица 8) [59].

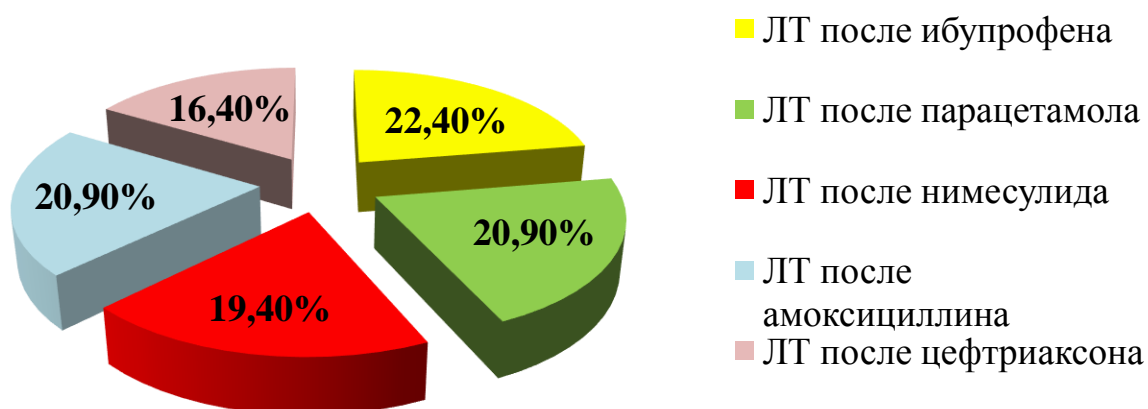


Рисунок 11 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией [59]

Таблица 7 – Общая характеристика исследуемых групп

	Количество пациентов	Средний возраст, лет $M \pm m$	Пол	
			Мужской	Женский
ЛТПИ	15	$50 \pm 2,5$	5 (33,3%)	10 (66,7%)
ЛТПП	14	$39 \pm 2,5$	6 (42,9%)	8 (57,1%)
ЛТПН	13	$48 \pm 2,5$	3 (23,1%)	10 (76,9%)
ЛТПА	14	$60 \pm 3,5$	3 (21,4%)	11 (78,6%)
ЛТПЦ	11	$51 \pm 2,5$	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Контрольная группа	67	$45 \pm 1,5$	25 (37,3%)	42 (62,7%)

Примечание: ЛТПИ – лекарственная токсидермия после приема ибупрофена, ЛТПП – лекарственная токсидермия после приема парацетамола, ЛТПН – лекарственная токсидермия после приема нимесулида, ЛТПА – лекарственная токсидермия после приема амоксициллина, ЛТПЦ – лекарственная токсидермия после приема цефтриаксона.

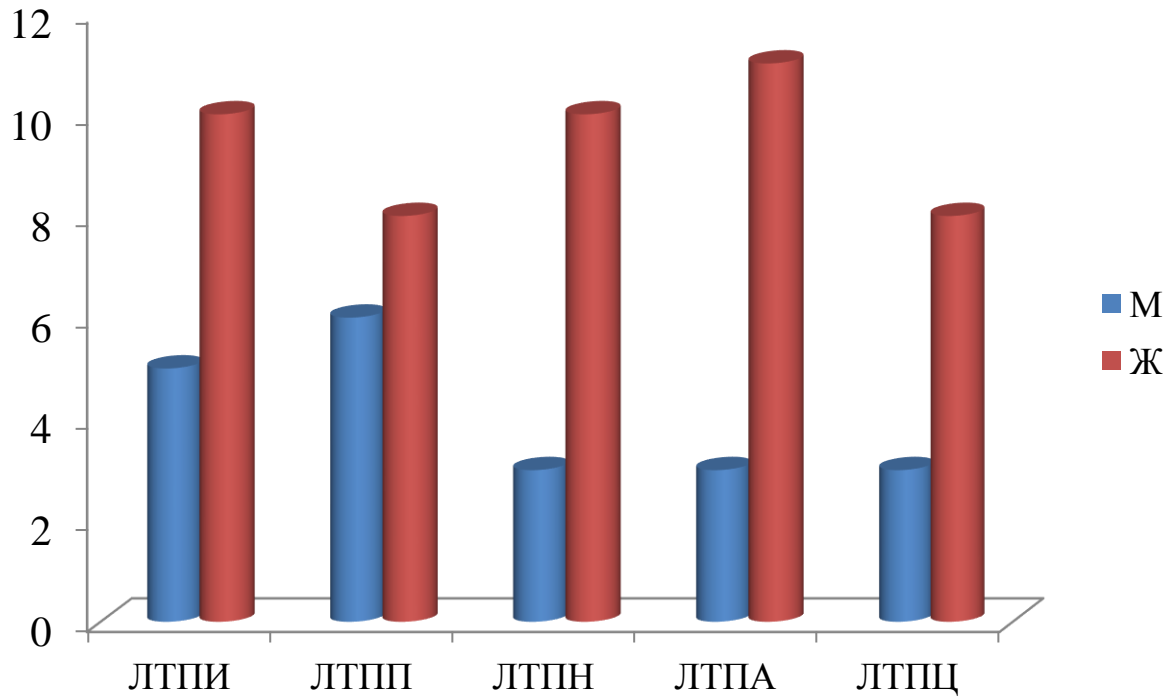


Рисунок 12 – Распределение исследуемых групп по полу

Примечание: ЛТПИ – лекарственная токсидермия после приема ибупрофена, ЛТПП – токсидермия после приема парацетамола, ЛТПН – лекарственная токсидермия после приема нимесулида, ЛТПА – лекарственная токсидермия после приема амоксициллина, ЛТПЦ – лекарственная токсидермия после приема цефтриаксона.

Таблица 8 – Клинические диагнозы пациентов с лекарственной токсидермией

Лекарственный препарат	Токсидермия		Острая крапивница		Токсидермия по типу тканевой лихеноидной реакции		Многоформная эксудативная эритема		Фиксированная токсиритема	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ибупрофен	11	73,3	4	26,7	-	-	-	-	-	-
Парацетамол	10	71,4	3	21,4	-	-	1	7,2	-	-
Нимесулид	8	61,5	-	-	2	15,4	2	15,4	1	7,7
Амоксициллин	10	71,4	4	28,6	-	-	-	-	-	-
Цефтриаксон	9	81,8	2	18,2	-	-	-	-	-	-

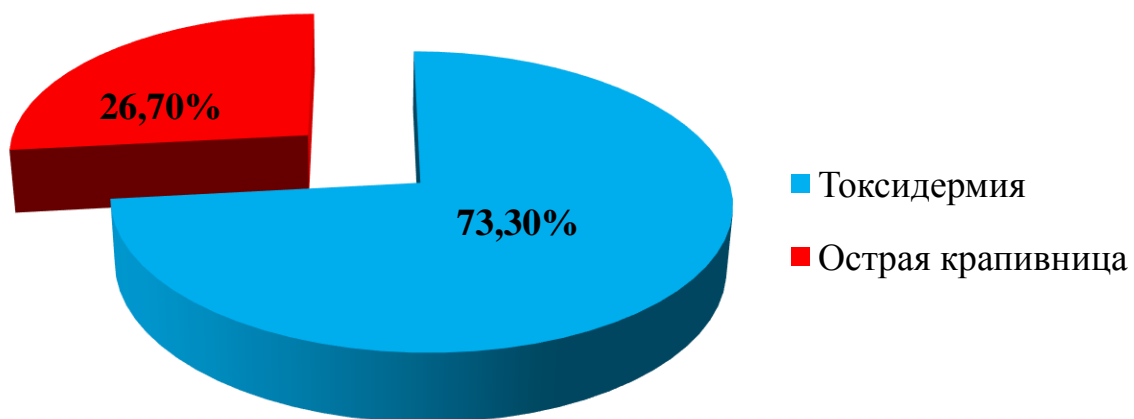


Рисунок 13 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема ибупрофена

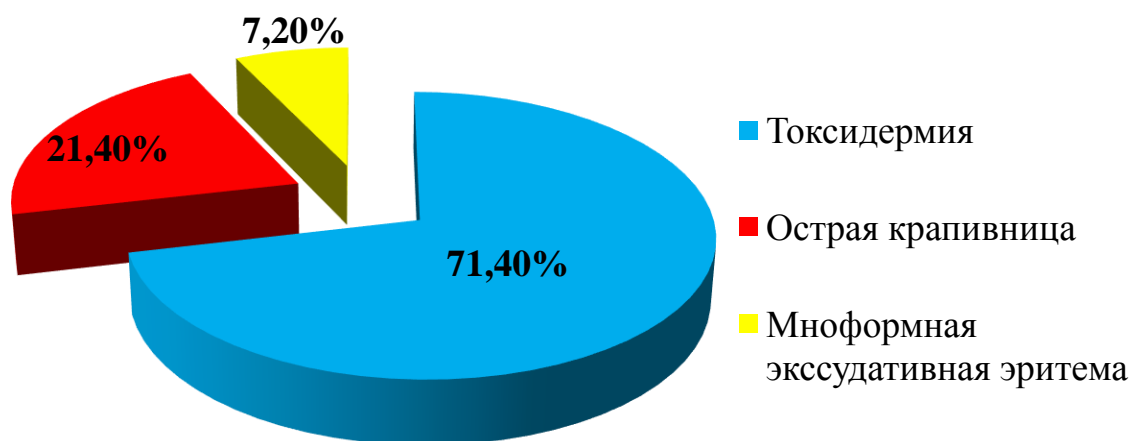


Рисунок 14 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема парацетамола

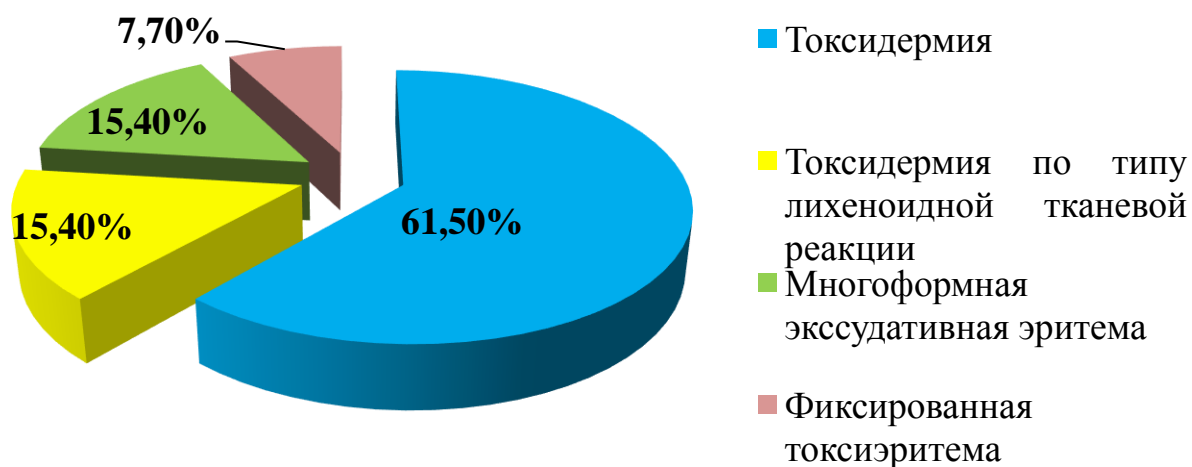


Рисунок 15 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема нимесулида

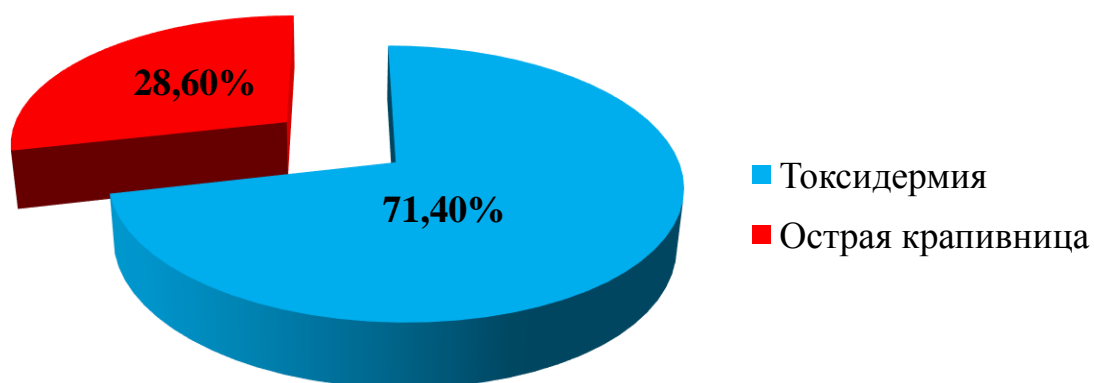


Рисунок 16 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема амоксициллина

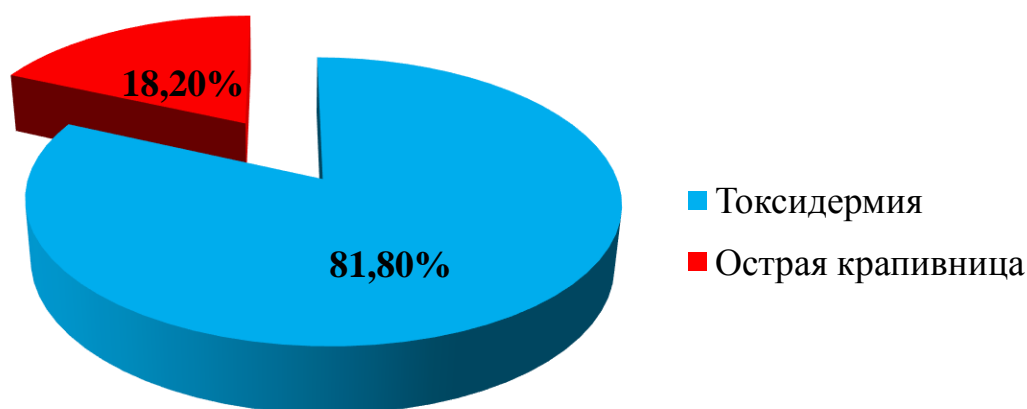


Рисунок 17 – Группы пациентов с лекарственной токсидермией на фоне приема цефтриаксона

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании и проведении диагностической процедуры;
- возраст от 18 до 75 лет;
- пациенту установлен диагноз «Токсидермия» или токсидермия, протекающая по типу «Лихеноидной тканевой реакции», или «Многоформной экссудативной эритемы», или «Острой крапивницы», перечисленные заболевания были вызваны приемом НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) или антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- желание пациента прекратить участие в исследовании;
- несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения;
- прием антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, кромоглициевой кислоты, системных глюкокортикостероидов за 2 недели и менее до исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- несоответствие критериям включения;
- нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам;

- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани;
- состояние алкогольной или наркотического опьянения;
- невозможность забора венозной крови у пациента.

Критерии включения участников в контрольную группу:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании и на проведение диагностической процедуры;
- возраст от 18 до 75 лет;
- ранний прием ибупрофена, нимесулида, парацетамола, амоксициллина или цефтриаксона без проявления ЛТ.

Критерии невключения участников в контрольную группу:

- нежелание участвовать в исследовании по каким-либо причинам;
- состояние алкогольного или наркотического опьянения;
- невозможность забора венозной крови.

Критерии исключения участников из контрольной группы:

- желание прекратить участие в исследовании;
- прием ЛП группы НПВС или антибиотиков, антигистаминных препаратов за 2 недели и менее до исследования.

Важно отметить, что в исследование не были включены пациенты, страдающие системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). Было проведено ряд исследований, доказывающие наличие нарушенного оксидативного статуса у данной группы пациентов путем определения функциональной активности нейтрофилов, играющих важную роль в патогенезе СЗСТ. Функциональная активность нейтрофилов напрямую связана с синтезом ими АФК. В 2013 году Эрдни-Горяевой Н.Э. была определена повышенная продукция АФК нейтрофилами у больных системной красной волчанкой (СКВ) и системной склеродермией (ССД) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты указывали на повышенную функциональную активность нейтрофилов у пациентов с СКВ и ССД, следовательно, на нарушенный оксидативный статус [73]. В 2018 году Смирновой Е.В. было проведено исследование, в котором

изучались особенности оксидативного статуса у пациентов с СКВ. Для этого определялась функциональная активность нейтрофилов и оценивалась антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови у пациентов с СКВ и в контрольной группе методом кинетической люминол-активированной ХЛ. Было выявлено, что у больных СКВ по сравнению с контрольной группой повышена функциональная активность нейтрофилов (увеличен удельный уровень спонтанной ХЛ) и АОА плазмы крови, следовательно, нарушен оксидативный статус [52].

2.2. Используемые методы

В исследовании использовалась гепаринизированная венозная кровь (концентрация гепарина – 50 ЕД/мл). Забор крови производился утром натощак. Кровь хранили в изотермических условиях при температуре 2-4°C не более 3 часов перед началом опыта. Клиническое исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике протокол № 05-18. Данное клиническое исследование было одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 05-18 от 16.05.2018 г.

Используемые реактивы:

1. Амоксициллин в форме капсул («Немофарм», Сербия).
2. Вода для инъекций 0,45% стерильная (ООО «Гротекс», Россия).
3. Гепарин (ООО «Славянская аптека», Владимирская обл.), 50 ЕД на 1 мл крови.
4. Краситель трипановый синий («Sigma», США), концентрация раствора 0,1%, готовится на фосфатном буфере.
5. Ибупрофен в форме капсул (АО «Медисорб», Россия).
6. Ледяная уксусная кислота 90% (РЕАХИМ, Ереванский завод химреактивов), разводилась дистиллированной водой до концентрации 3%.
7. Люминол («Sigma», США).
8. Нимесулид в форме порошка (ООО «Берлин-Хеми/Менарини», Германия).

9. Перфалган (парацетамол) в форме раствора для инфузий 10мг/мл (БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ, Италия).
10. Раствор Хэнкса рН=7,45-7,35 (научно-производственное предприятие ПанЭко, г. Москва).
11. Сульфат бария порошок (ООО «Фирма «ВИПС-МЕД», Россия).
12. Физиологический раствор изотонический 0,9 % стерильный (научно-производственное предприятие ПанЭко, г. Москва).
13. Цефтриаксон в форме порошка для приготовления раствора (ОАО «Синтез», Россия).

2.2.1. Метод определения жизнеспособности полиморфно-ядерных лейкоцитов

1. Каплю крови разводили в 3 % растворе ледяной уксусной кислоты (ЛУК) в соотношении 1:20.
2. Разведенную каплю крови помещали на предметное стекло, добавляли каплю 0,1% трипановой сини, перемешивали стеклянной палочкой и далее оставляли на 10 минут при комнатной температуре.
3. Производился подсчет под световым микроскопом количества окрашенных полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ) в расчете на 100 полиморфно-ядерных клеток крови.

Жизнеспособность вычислялась как процентное соотношение живых (неокрашенных) клеток к 100 клеткам препарата [70]. Показатель в исследовании составил не менее 95%.

2.2.2. Метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции цельной крови

Измерение стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) цельной крови производилось на хемилюминометре

Lum-100, разработанном на кафедре медицинской биофизики Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова (Рисунок 18). Сигнал от хемилюминометра поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы «PowerGraph» [36]. В качестве активатора свечения использовался люминол [11].



Рисунок 18 – Хемилюминометр Lum-100

Посредством метода СЛХЛ определяли:

- суммарную продукцию активных форм кислорода (АФК) ПМЛ у пациентов с ЛТ и контрольной группы;
- влияние ЛП (ибупрофена, нимесулида, парацетамола, амоксициллина, цефтриаксона), вызвавшего развитие ЛТ (ЛПТ), на продукцию АФК ПМЛ у пациентов с ЛТ и в контрольной группе (оценка функциональной активности ПМЛ)
- влияние ЛПТ на продукцию АФК ПМЛ у пациентов с ЛТ различных форм;
- влияние альтернативных ЛП (ЛПА) на продукцию АФК ПМЛ у пациентов с ЛТ.

2.2.3. Определение суммарной продукции активных форм кислорода полиморфно-ядерных лейкоцитов

Определение суммарной продукции АФК ПМЛ проводилось методом, описанным Чаусовой С.В., с некоторыми модификациями [66].

1. Готовились пробы, состоящие из 100 мкл гепаринизированной венозной крови (50 ЕД/мл) и доведенные до 700 мкл средой Хенкса (рН=7,45).
2. Пробы инкубировали в течение 45 минут при температуре 37°C при постоянном перемешивании.
3. В кювету хемилуминометра вносили 700 мкл проинкубированной пробы и 150 мкл активатора свечения - люминола с концентрацией 3 мМ (конечная концентрация в пробе составляла 0,4 мМ).
4. Производилось измерение уровня спонтанной хемилуминесценции (ХЛ).
5. К полученным образцам добавляли 150 мкл стимулятора свечения – сульфата бария в концентрации 3 мг/мл, и измеряли уровень стимулированной хемилуминесценции (ХЛ). Регистрацию кинетики стимулированной хемилуминесценции проводили в течение 50 минут при температуре 37°C (Рисунок 19).

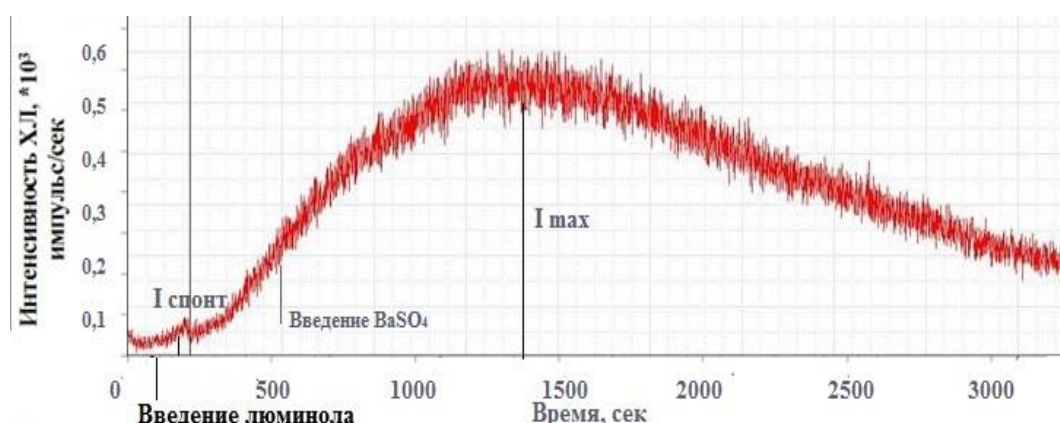


Рисунок 19 – Кинетика СЛХЛ при инкубации образцов крови с лекарственным препаратом

С помощью программы «PowerGraph» определяли следующие параметры СЛХЛ:

- интенсивность спонтанной ХЛ;
- интенсивность максимальной ХЛ;
- интенсивность стимулированной ХЛ (разница между максимальной и спонтанной ХЛ);
- относительная интенсивность ХЛ (отношение интенсивности стимулированной ХЛ в опыте к интенсивности стимулированной ХЛ в контроле);
- светосумма (площадь под кривой ХЛ, начиная от введения сульфата бария и до окончания кинетики);
- относительная светосумма (отношение светосуммы стимулированной ХЛ в опыте к светосумме стимулированной ХЛ в контроле).

2.2.4. Определение влияния лекарственного препарата, вызвавшего развитие лекарственной токсидермии, на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови

Определение влияния НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксцицилина, цефтриаксона) проводилось методом, разработанному Чаусовой С.В. с некоторыми модификациями [66]:

1. Готовились пробы, содержащие 100 мкл цельной крови и 600 мкл среды Хенкса (рН=7,45).
2. К полученным пробам добавляли 10 мкл растворенного исследуемого ЛПТ. В контрольные образцы вместо ЛПТ добавляли разводящую жидкость в том же объеме.
3. Все полученные пробы инкубировали в течение 45 минут при температуре 37°C при постоянном перемешивании.
4. В кювету хемилюминометра добавляли 710 мкл пробы после инкубации и 150 мкл люминола (концентрация 3 мМ, конечная концентрация в пробе - 0,4 мМ).
5. Регистрировали уровень спонтанной ХЛ.
6. Регистрировали уровень стимулированной ХЛ, как описано выше.

2.2.5. Определение влияния альтернативных лекарственных препаратов на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови

Для подбора альтернативных ЛП к пробам крови добавляли 100 мкл раствора выбранного препарата. В контрольные пробы вместо исследуемого ЛЗТ добавляли разводящую жидкость в том же объеме. Регистрация уровня спонтанной ХЛ и стимулированной ХЛ происходила аналогично методу, описанному выше.

2.3. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов

Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ) был разработан академиком А. Д. Адо в 1980 году. Данный метод применяется для диагностирования реакции гиперчувствительности как на пищевые продукты, так и на ЛП. ТТЕЭЛ основан на том, что при контакте слизистой оболочки рта с аллергеном наблюдается ее аллергическое воспаление. При сенсibilизации к аллергену ополаскивание рта слабым раствором этого аллергена вызывает торможение естественной эмиграции нейтрофилов на поверхность слизистой оболочки рта. Результат теста оценивают по изменению количества лейкоцитов, эмигрировавших в ротовую полость после контакта с аллергеном, по сравнению с первоначальным уровнем. Тест оценивается как положительный при снижении числа клеток по индексу эмиграции более чем на 30%. В случае, когда индекс снижен менее чем на 30% или ускорен, результат оценивается как отрицательный [1].

Для проведения ТТЕЭЛ используются водорастворимые формы ЛП в определенных концентрациях в зависимости от препарата. В исследовании пенициллин и цефтриаксон берутся в концентрации 1 мкг/мл; ибупрофен, парацетамол и нимесулид – 10 мкг/мл.

За один день проводится исследование только одного ЛП в одной концентрации.

За 1–2 недели до исследования у пациентов отменяется прием антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов. В день проведения теста отменяются все лечебные процедуры, в том числе медикаментозная терапия.

Схема проведения теста: сначала проводится полоскание ротовой полости изотоническим физиологическим раствором, затем раствором исследуемого ЛП, после еще два полоскания через 15 и 30 минут. Производится подсчет в камере Горяева количества лейкоцитов в последней порции. Противопоказания данного метода исследования подобные как для подъязычного теста [1].

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0. При анализе использовались параметрические и непараметрические статистические методы. Для нормально распределенных переменных вычисляли М-среднее арифметическое, m-стандартную ошибку среднего. Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью соответствия плотности распределения выборки распределению Гаусса. Равенство дисперсий выборок проверяли при помощи f-критерия Фишера. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. В случае несоответствия распределения измеряемых величин нормальному вычисляли критерий Манна-Уитни для непарных сравнений и критерий Уилкоксона – для парных. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты ретроспективного анализа

В процессе исследования проводился ретроспективный анализ 100 историй болезней пациентов с лекарственной токсидермией (ЛТ), которые получали лечение в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России в период с 2012 по 2016 гг.

В результате исследования установлено, что среди пациентов с ЛТ преобладали женщины – 75 (75%) человек по отношению к мужчинам – 25 (25%) человек, соотношение 3:1. Возрастной диапазон составлял от 18 до 75 лет, медиана – 56, что соответствует данным литературы.

Пациентам с ЛТ диагноз «Токсидермия» был поставлен в 69 (69%) случаях, включая «Буллезную форму токсидермии» – 1 случай, «Острая крапивница» – в 12 (12%) случаев, «Многоформная экссудативная эритема» – в 8 (8%) случаев, «Токсидермия по типу лихеноидной тканевой реакции» – в 6 (6%) случаев, «Фиксированная сульфаниламидная эритема» – в 4 (4%) случаев, «Синдром Стивенса-Джонсона» – в 1 случае (Рисунок 20) [57].



Рисунок 20 – Структура диагнозов при лекарственной токсидермии

Сопутствующие заболевания у пациентов с ЛТ представлены на рисунке 21.



Рисунок 21 – Сопутствующие заболевания у пациентов с лекарственной токсидермией

Как видно из рисунка 21, у пациентов с ЛТ среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются хронический гастрит (27% случаев) и гипертоническая болезнь (24% случаев).

При ретроспективном анализе исследовали частоту развития ЛТ при приеме различных ЛП (Рисунок 22) [57].



Рисунок 22 – Группы лекарственных средств, вызывающие лекарственную токсидермию [57]

Из рисунка 22 следует, что случаи ЛТ наиболее часто развивались при приеме ЛП группы НПВС – 39 (39%) и антибиотиков – 22 (22%), реже всего - при приеме противогрибковых препаратов – один пациент ($p < 0,01$), в 20 (20%) случаев пациенты не смогли назвать препарат.

В процессе ретроспективного анализа были выявлены действующие вещества, наиболее часто провоцирующие развитие ЛТ (Таблица 9) [57].

Таблица 9 – Лекарственные препараты, вызывающие лекарственную токсидермию [57]

Действующее вещество	Количество наблюдений	%
НПВС		
Ибупрофен	9	23,9
Нимесулид	9	23,9
Парацетамол	9	23,9
Метамизол натрия	5	11,8
Диклофенак натрия	5	11,8
Ацетилсалициловая кислота	2	4,7
Общее количество	39	100
Антибиотики		
Амоксициллин	5	22,7
Цефтриаксон	5	22,7
Азитромицина тригидрат	4	18,2
Ципрофлоксацин	4	18,2
Амоксициллин+клавулоновая кислота	4	18,2
Общее количество	22	100

Продолжение Таблицы 9

Витаминно-минеральный комплекс		
Пиридоксин, тиамин, цианокобаламин, лидокаин	3	60
Токоферол, цианокобаламин, тиамин, йод, кальций, магний, железо, цинк, фолиевая кислота и т.д.	2	40
Общее количество	5	100
Противовирусные средства		
Осельтамивир	3	43
Умифеновир	2	28,5
Тиролон	2	28,5
Общее количество	7	100
Сердечно-сосудистые средства		
Бисопролол	3	50
Эналаприла малеат	2	33,3
Варфарин	1	16,7
Общее количество	6	100
Противогрибковые средства		
Тербинафин	1	100
Общее количество	1	100
Неизвестный препарат	20	100

Из таблицы 9 следует, что среди лекарственных средств (ЛС) группы НПВС развитие заболевания достоверно часто было вызвано приемом ибупрофена – 9 случаев (23,9%), нимесулида – 9 случаев (23,9%) и парацетамола – 9 случаев (23,9%) ($p \leq 0,003$), а среди ЛП группы антибиотиков – приемом амоксициллина – 5 случаев (22,7%) и цефтриаксона – 5 случаев (22,7%) ($p < 0,01$) [57].

Преимущественно у пациентов наблюдалось изолированное поражение кожи – в 93 (93%) случаев, слизисто-кожный синдром – в 7 (7%); поражение только слизистой оболочки не было выявлено ни у одного пациента [57].

У 61 (61%) пациента площадь поражения кожного покрова составляла более 80% (Рисунок 23). В 67 случаях (67%) патологический процесс охватывал более трех анатомических областей.

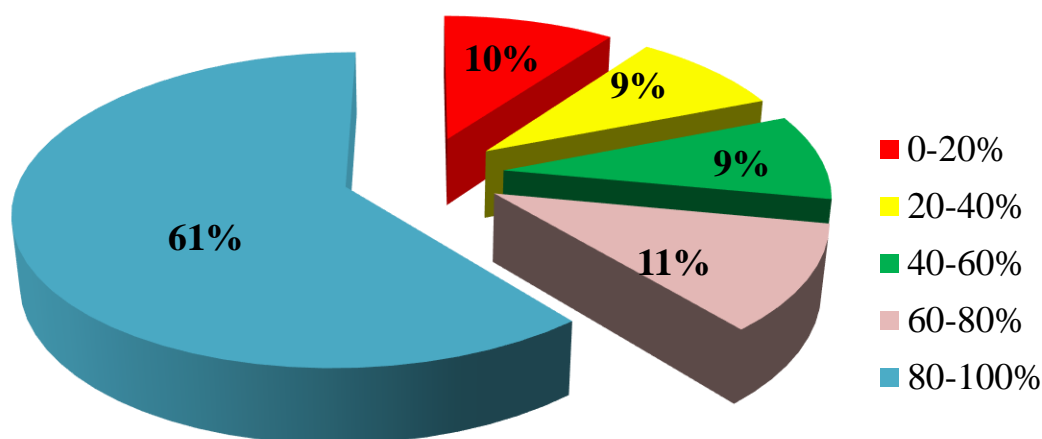


Рисунок 23 – Площадь поражения кожного покрова у пациентов с лекарственной токсидермией

В процессе исследования проводили анализ частоты развития первичных морфологических элементов (Таблица 10).

Таблица 10 – Первичные морфологические элементы у пациентов с лекарственной токсидермией

Первичные морфологические элементы	Количество пациентов (n=100)		Достоверность различий (p)
	N	%	
пятна	66	66	(p < 0,05)
папулы	62	62	(p < 0,05)
везикулы	25	25	(p > 0,05)
уртикарии	12	12	(p > 0,05)
пузыри	1	1	(p > 0,05)

Из таблицы 10 следует, что среди кожных проявлений ЛТ преобладали пятнистые элементы – 66 пациентов (66%) и папулезные элементы – 62 пациента (62%) (p < 0,05). У 25 пациентов (25%) наблюдались везикулы, у 12 (12%) – уртикарии, у одного – пузыри.

В процессе исследования предпринималась попытка выявить корреляционную связь между ЛП и первичными морфологическими элементами (Таблица 11) [57].

Таблица 11 – Первичные морфологические элементы, наблюдавшиеся у больных при приеме лекарственных препаратов [57]

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи									
	Пятно		Папула		Везикула		Пузырь		Волдырь	
	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%
НПВС										
Ибупрофен	6	66,7	4	44,4	1	11,1	-	-	3	33,3
Нимесулид	5	55,6	6	66,7	2	22,2	1	11,1	1	11,1
Парацетамол	3	33,3	4	44,4	-	-	-	-	4	44,4
Диклофенак натрия	3	60	3	60	1	20	-	-	1	20
Метамизол натрия	3	60	3	60	1	20	-	-	1	20
Ацетилсалициловая кислота	1	50	2	100	-	-	-	-	-	-
Антибиотики										
Амоксициллин	3	60	3	60	2	40	-	-	-	-
Цефтриаксон	5	100	4	80	2	40	-	-	-	-
Амоксициллин + клавулоновая кислота	3	75	3	75	1	25	-	-	1	25
Ципрофлоксацин	4	100	2	50	1	25	-	-	-	-
Азитромицина дигидрат	2	50	2	50	2	50	-	-	-	-
Неизвестный препарат	15	75	13	65	7	35	-	-	1	5

Из таблицы 11 следует, что достоверная связь между действующим веществом ЛП и первичными морфологическими элементами, возникшими после их приема, отсутствует ($p > 0,05$) [57].

У 62 (62%) пациентов с ЛТ было отмечено сочетание первичных морфологических элементов сыпи [57].

Таблица 12 – Сочетание первичных морфологических элементов у пациентов с лекарственной токсидермией

Сочетание первичных морфологических элементов	Количество пациентов (n=62)		Достоверность различий (p)
	n	%	
пятна + папулы	42	68	($p < 0,05$)
пятна + везикулы	8	13	($p > 0,05$)
папулы + везикулы	8	13	($p > 0,05$)
пятна + папулы + везикулы	4	6	($p > 0,05$)

Из таблицы 12 очевидно, что среди сочетаний первичных морфологических элементов сыпи преобладали пятнисто-папулезные элементы – 42 пациента (68%) ($p < 0,05$).

Проводился корреляционный анализ связи между сочетанием первичных морфологических элементов сыпи и ЛП, вызвавших их появление (Таблица 13) [57].

Таблица 13 – Связь сочетания первичных морфологических элементов сыпи и действующего вещества различных лекарственных препаратов [57]

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи							
	Пятнисто-папулезные		Пятнисто-везикулезные		Папуло-везикулезные		Пятнисто-папуло-везикулезные	
	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%
НПВС								
Ибупрофен	4	44,4	1	11,1	-	-	-	-
Нимесулид	3	33,3	-	-	1	11,1	1	11,1
Парацетамол	2	22,2	-	-	-	-	-	-
Диклофенак натрия	2	40	1	20	-	-	-	-
Метамизол натрия	2	40	-	-	1	20	-	-
Ацетилсалициловая кислота	1	50	-	-	-	-	-	-
Антибиотики								
Амоксициллин	3	60	-	-	-	-	-	-
Цефтриаксон	3	60	1	20	-	-	1	20
Амоксициллин + клавулоновая кислота	2	50	-	-	-	-	1	25
Ципрофлоксацин	2	50	1	25	-	-	-	-
Азитромицина дигидрат	1	25	1	25	-	-	-	-

Продолжение Таблицы 13

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи							
	Пятнисто-папулезные		Пятнисто-везикулезные		Папуло-везикулезные		Пятнисто-папуло-везикулезные	
	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%
Противовирусные препараты								
Осельтамивир	2	66,7	-	-	-	-	-	-
Умифеновир	1	50	-	-	-	-	-	-
Тиролон	1	50	-	-	1	50	-	-
Сердечно-сосудистые препараты								
Эналаприла малеат	1	50	-	-	1	50	-	-
Бисопролол	1	33,3	-	-	-	-	-	-
Варфарин	-	-	-	-	-	-	-	-
Витаминно-минеральный комплекс								
Пиридоксин, тиамин, лидокаин, цианокобаламин	1	33,3	1	33,3	-	-	-	-
Токоферол, цианокобаламин, тиамин, йод, кальций, магний, железо, цинк, фолиевая кислота	1	50	-	-	1	50	-	-
Противогрибковые препараты								
Тербинафин	-	-	-	-	-	-	-	-
Неизвестный препарат	9	45	2	10	3	15	1	5

Из таблицы 13 следует, что статистически значимая связь между сочетанием первичных морфологических элементов сыпи и ЛП, вызвавших их появление, отсутствует ($p > 0,05$) [57].

Важно отметить, что один и тот же ЛП мог вызвать различные клинические проявления на кожных покровах у пациентов, и в то же время разные ЛП могли приводить к развитию одинаковых проявлений, что доказывает неспецифичность симптоматики при ЛТ.

Среди субъективных ощущений у пациентов с ЛТ наиболее часто отмечался зуд – 77 (77%) случаев ($p < 0,01$) (Рисунок 24).

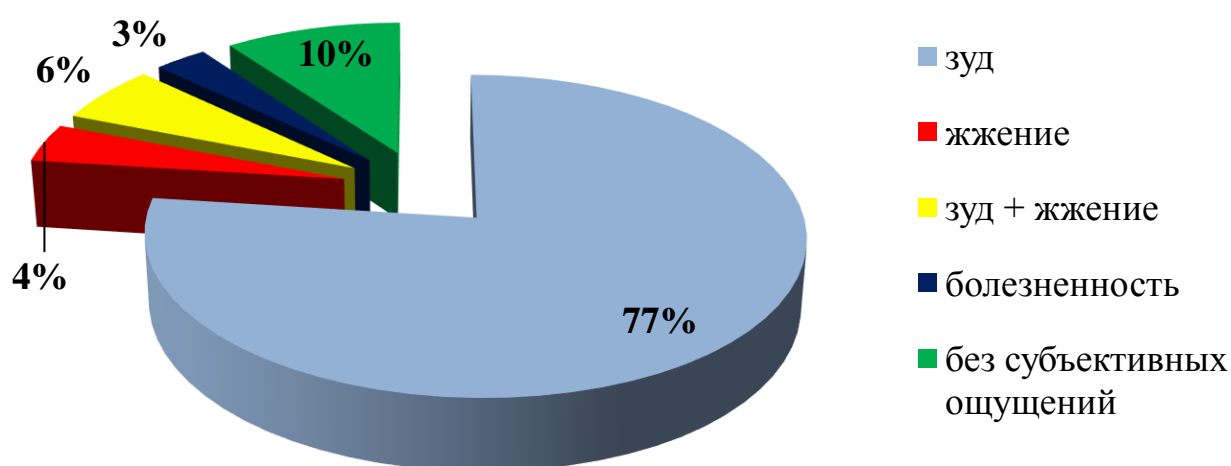


Рисунок 24 – Субъективные ощущения у пациентов с лекарственной токсидермией

Высыпания главным образом локализовались на коже верхних конечностей – у 66 (66%) пациентов, нижних конечностей – у 58 (58%) пациентов, живота – у 55 (55%) пациентов, изредка - на коже волосистой части головы – у 3 пациентов из 100 (Рисунок 25) [57].

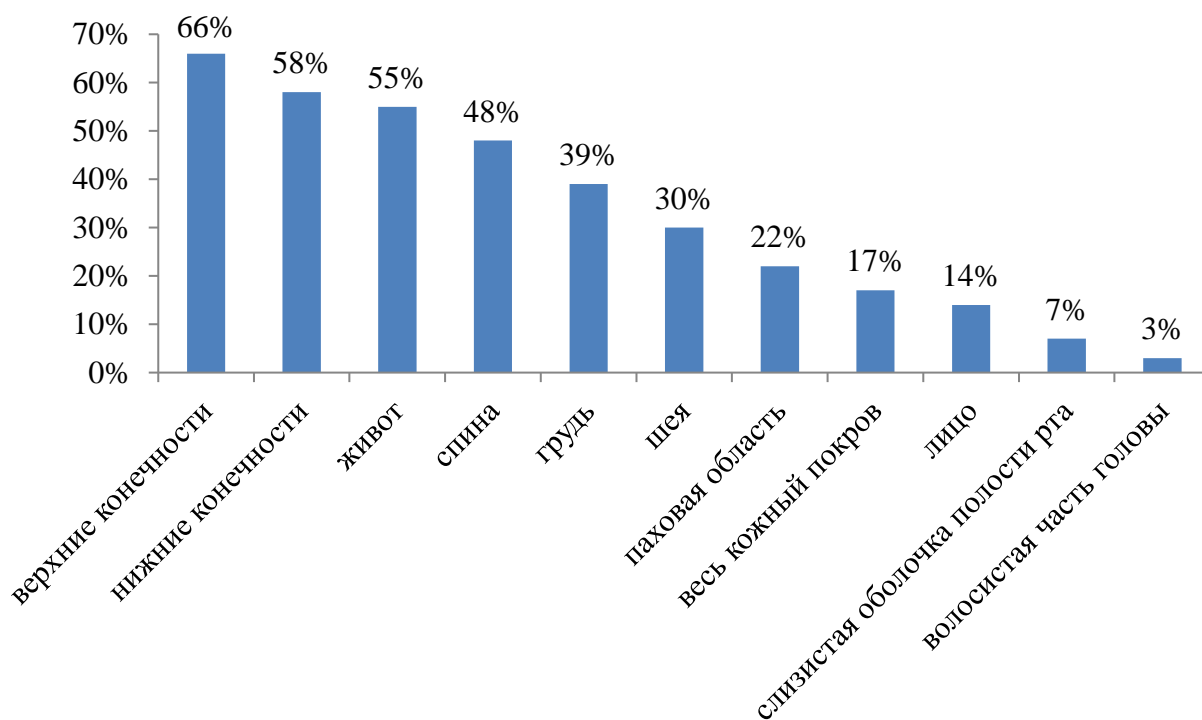


Рисунок 25 – Локализация сыпи у пациентов с лекарственной токсидермией [57]

Достоверная связь наблюдалась между приемом ЛП группы НПВС и локализацией сыпи на коже верхних конечностей – 81,6% ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате ретроспективного анализа 100 историй болезней пациентов с лекарственной токсидермией (ЛТ) выявлено:

- преобладание среди больных женщин (75%) в возрасте 56 лет;
- в структуре диагнозов - «Токсидермия» (69%);
- среди сопутствующих заболеваний преобладание хронического гастрита (27%) и гипертонической болезни (24%);
- наиболее частое развитие ЛТ при приеме ЛП группы НПВС (39%) и антибиотиков (22%) ($p < 0,01$);
- среди лекарственных средств (ЛС) группы НПВС развитие заболевания достоверно чаще вызывалось приемом ибупрофена (23,9%), нимесулида (23,9%) и парацетамола (23,9%) ($p \leq 0,003$), а среди ЛП группы антибиотиков – приемом амоксициллина (22,7%), цефтриаксона (22,7%) ($p < 0,01$);
- преимущественно изолированное поражение кожи (93%) с локализацией на коже верхних конечностей (66%), нижних конечностей (58%), живота (55%);

- в 61 % случаев площадь поражения кожного покрова более 80%;
- патологический процесс охватывал более трех анатомических областей (67%);
- достоверная связь между приемом ЛП группы НПВС и локализацией сыпи на коже верхних конечностей ($p < 0,001$);
- преобладание пятнистых (66%) и папулезных (62%) элементов среди первичных морфологических элементов кожи ($p < 0,05$);
- преобладание среди сочетаний первичных морфологических элементов сыпи пятнисто-папулезных элементов – 42 пациента (68%) ($p < 0,05$);
- преобладание зуда (77%) среди субъективных ощущений зуд ($p < 0,01$);
- отсутствие достоверной связи между действующим веществом ЛП и первичными морфологическими элементами кожи, возникшими после их приема ($p > 0,05$).

3.2. Результаты проспективного исследования

3.2.1. Результаты клинико-anamнестического исследования

Основную группу больных при проспективном исследовании составили 67 пациентов с ЛТ в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $53 \pm 2,5$ года), из них было 44 (65,7%) женщин и 23 (34,3%) мужчин (Таблица 7, Рисунок 12). Все больные были обследованы в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи.

Пациентам с ЛТ диагноз «Токсидермия» был поставлен в 48 (71,6%) случаях, «Острая крапивница» – в 13 (19,4%) случаях, «Многоформная экссудативная эритема» – в 3 (4,5%) случаях, «Токсидермия по типу лихеноидной тканевой реакции» – в 2 (3%) случаях, «Фиксированная сульфаниламидная эритема» – в 1 случае (Рисунок 26) [59].



Рисунок 26 – Структура диагнозов при лекарственной токсидермии

В результатах клинического анализа крови было выявлено повышение уровня эозинофилов (от 6,2 до 10,8 %) у 87,5% больных острой крапивницей и у 8% больных токсидермией. В иммунологическом анализе крови повышен уровень Ig E (от 105,4 до 550 МЕ/мл) у 87,5% пациентов с острой крапивницей.

На основании сбора анамнеза у пациентов с ЛТ выявлялись следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит (23%), гипертоническая болезнь (18%), остеохондроз (11%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (9%), хронический панкреатит (4%), хронический холецистит (4%), ревматоидный артрит (4%) (Рисунок 27).

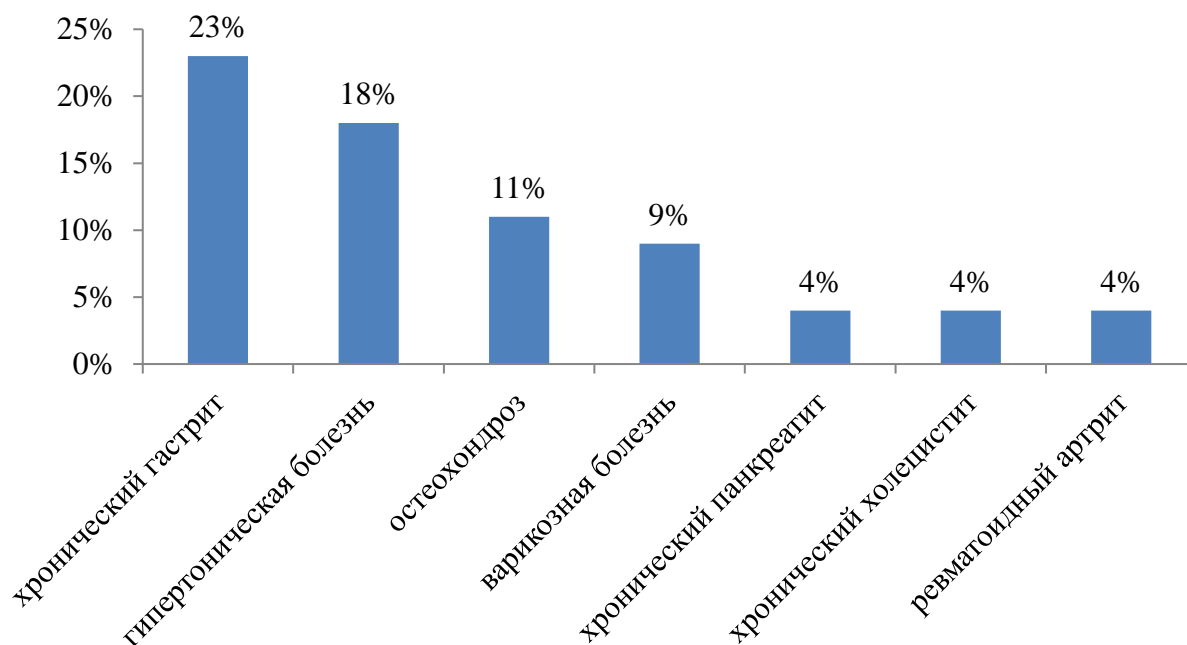


Рисунок 27 – Сопутствующие заболевания у пациентов с лекарственной токсидермией

Аллергический анамнез был отягощен у 33 (49%) пациентов.

Поражение только кожных покровов наблюдалось у 65 (97%) больных ЛТ, слизисто-кожный синдром - у 2 (3%), изолированное поражение слизистых оболочек не выявлялось (Рисунок 28).

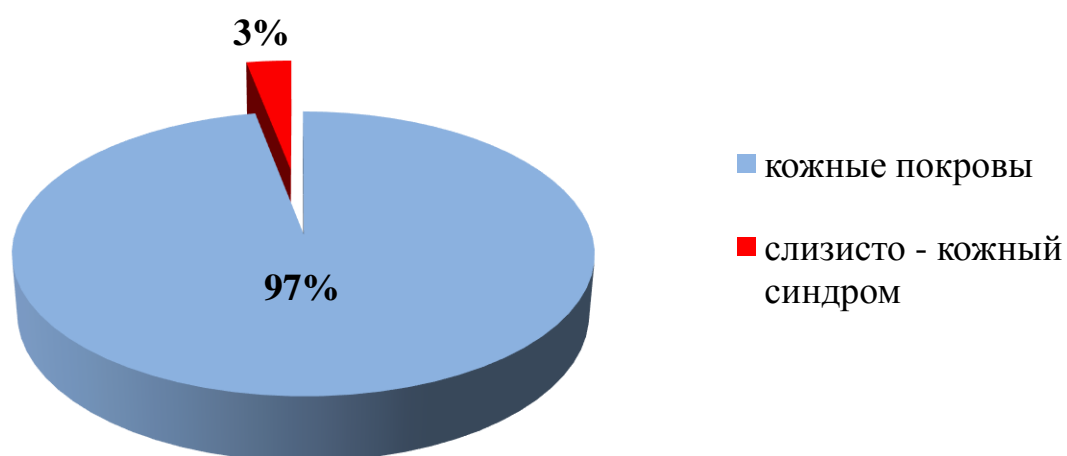


Рисунок 28 – Распределение больных в зависимости от локализации высыпаний

У 36 (54%) пациентов площадь поражения кожного покрова составляла более 80% (Рисунок 29). В 47 случаях (70%) патологический процесс охватывал более трех анатомических областей.

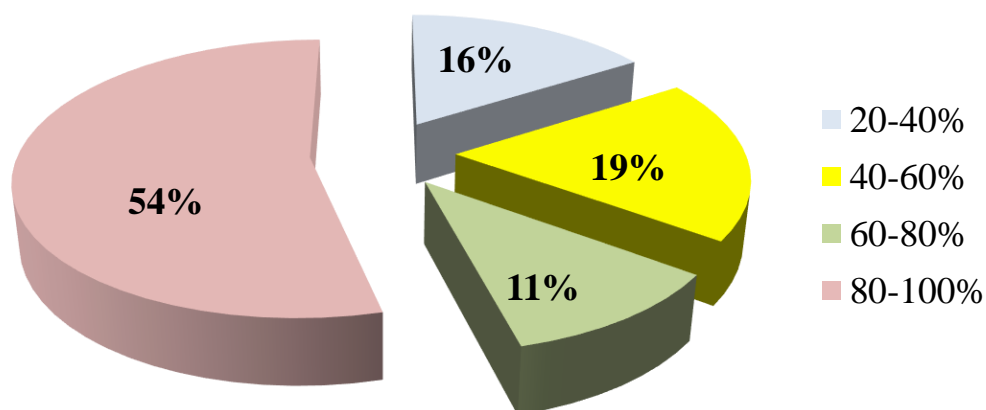


Рисунок 29 – Площадь поражения кожного покрова у пациентов с лекарственной токсидермией

В процессе исследования проводили анализ частоты развития первичных морфологических элементов.

Таблица 14 - Первичные морфологические элементы у пациентов с лекарственной токсидермией

Первичные морфологические элементы	Количество пациентов (n=67)		Достоверность различий (p)
	N	%	
Пятна	45	67,2	(p < 0,05)
Папулы	42	62,7	(p < 0,05)
Везикулы	7	10,4	(p > 0,05)
Уртикарии	13	19,4	(p > 0,05)

Из таблицы 14 следует, что первичные морфологические элементы у больных ЛТ были представлены преимущественно пятнами (67,2%) и папулами (62,7%) ($p < 0,05$).

При токсидермии для пятнистых или папулезных элементов были характерны следующие признаки: преимущественное расположение на коже конечностей и туловища, симметричное расположение, мономорфность сыпи, диаметр от нескольких мм до 1 см, округлые или овальные очертания, четкие границы, ярко-красный цвет, гладкая или шелушащаяся поверхность, субъективно – зуд (Рисунки 30, 31, 32).



Рисунок 30 – Больная К., 38 лет. Диагноз: токсидермия



Рисунок 31 – Больная Н., 67 лет. Диагноз: токсидермия



Рисунок 32 – Больная Н., 51 год. Диагноз: токсидермия

При фиксированной токсидермии у пациентки отмечалось: одно или несколько пятен, преимущественно асимметрично расположенные на коже

туловища и/или нижних конечностей, диаметром от нескольких мм до 10 – 20 см, округлых или овальных очертаний, с четкими границами, ярко-красного цвета, со временем меняющийся на фиолетовый, с гладкой поверхностью (Рисунок 33).



Рисунок 33 – Больная П., 47 лет. Диагноз: фиксированная токсидермия

Острая крапивница клинически была представлена уртикарными элементами, диаметром от 1 до 4 см, плоской формы, округлых очертаний, с четкими границами, с тенденцией к периферическому росту и слиянию, розового цвета, склонные к регрессу в течение 24 часов, сопровождались зудом (Рисунки 34, 35).



Рисунок 34 – Больная М., 37 лет. Диагноз: острая крапивница



Рисунок 35 – Больная Л., 43 года. Диагноз: острая крапивница

У больных токсидермией по типу лихеноидной тканевой реакции наблюдалась мономорфная сыпь: папулы преимущественно на коже конечностей, до 1 см в диаметре, плоской формы, полигональных очертаний, с резкими границами, красновато-розового цвета с сиреневато-фиолетовым оттенком, с блестящей поверхностью при боковом освещении, с пупкообразным вдавлением в центре, субъективные ощущения – зуд (Рисунок 36).

На слизистой оболочке полости рта высыпания были представлены белесоватыми папулами, бляшками и единичными эрозиями, сопровождающиеся болезненностью.



Рисунок 36 – Больная У., 44 года. Диагноз: токсидермия по типу лихеноидной тканевой реакции

Многоформная эксудативная эритема клинически была представлена пятнами, расположенными преимущественно на конечностях и гениталиях, диаметром от 1 до 3 см, округлой формы, с четкими границами, красного цвета, периферические края и центр некоторых высыпаний были цианотичного оттенка,

в центре очагов также могли наблюдаться мелкие пузырьки, субъективные ощущения – жжение и болезненность (Рисунки 37, 38).



Рисунок 37 – Больная М., 45 лет. Диагноз: многоформная эксудативная эритема



Рисунок 38 – Больная К., 38 лет. Диагноз: многоформная эксудативная эритема

В процессе исследования также была предпринята попытка установить корреляционную связь между ЛП и первичными морфологическими элементами (Таблица 15).

Таблица 15 – Первичные морфологические элементы, возникшие у пациентов на фоне приема лекарственных препаратов

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи							
	Пятна		Папулы		Везикулы		Уртикарии	
	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%
НПВС								
Ибупрофен	10	66,7	9	60	1	6,7	4	26,7
Нимесулид	11	84,6	8	61,5	4	31	-	-
Парацетамол	8	57,1	7	50	1	7,1	3	21,4
Антибиотики								
Амоксициллин	9	64,3	9	64,3	1	7,1	4	28,5
Цефтриаксон	7	63,6	9	82	-	-	2	18,2

Из таблицы 15 следует, что корреляционная связь между действующим веществом ЛП и первичными морфологическими элементами, возникшими после их приема, отсутствует ($p > 0,05$).

У 39 пациентов (58,2%) с ЛТ отмечалось сочетание первичных морфологических элементов сыпи (Таблица 16).

Таблица 16 – Сочетание первичных морфологических элементов у пациентов с лекарственной токсидермией

Сочетание первичных морфологических элементов	Количество пациентов (n=39)		Достоверность различий (p)
	n	%	
пятна + папулы	33	84,6	($p < 0,05$)
пятна + везикулы	5	12,8	($p > 0,05$)
пятна + папулы + везикулы	1	2,6	($p > 0,05$)

Как видно из таблицы 16, среди сочетаний первичных морфологических элементов сыпи преобладало сочетание пятнистых и папулезных элементов – 33 (84,6%) пациентов ($p < 0,01$).

Было проведено исследование по поиску связи между сочетанием первичных морфологических элементов сыпи и ЛП, вызвавших их появление (Таблица 17).

Таблица 17 – Связь сочетания первичных морфологических элементов сыпи и действующего вещества лекарственных средств

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи					
	Пятнисто-Папулезные		Пятнисто-везикулезные		Пятнисто-папуло-везикулезные	
	Количество больных	%	Количество больных	%	Количество больных	%
НПВС						
Ибупрофен	8	53,3	1	6,7	-	-
Нимесулид	5	38,5	3	23,1	1	7,7
Парацетамол	5	35,7	-	-	-	-
Антибиотики						
Амоксициллин	8	57,1	1	7,1	-	-
Цефтриаксон	7	63,6	-	-	-	-

Из таблицы 17 следует, что достоверная связь между сочетанием первичных морфологических элементов сыпи и ЛП, вызвавших их появление, отсутствует ($p > 0,05$).

Из субъективных ощущений у пациентов с ЛТ преимущественно был отмечен зуд – 53 (79%) пациентов ($p < 0,01$) (Рисунок 39).

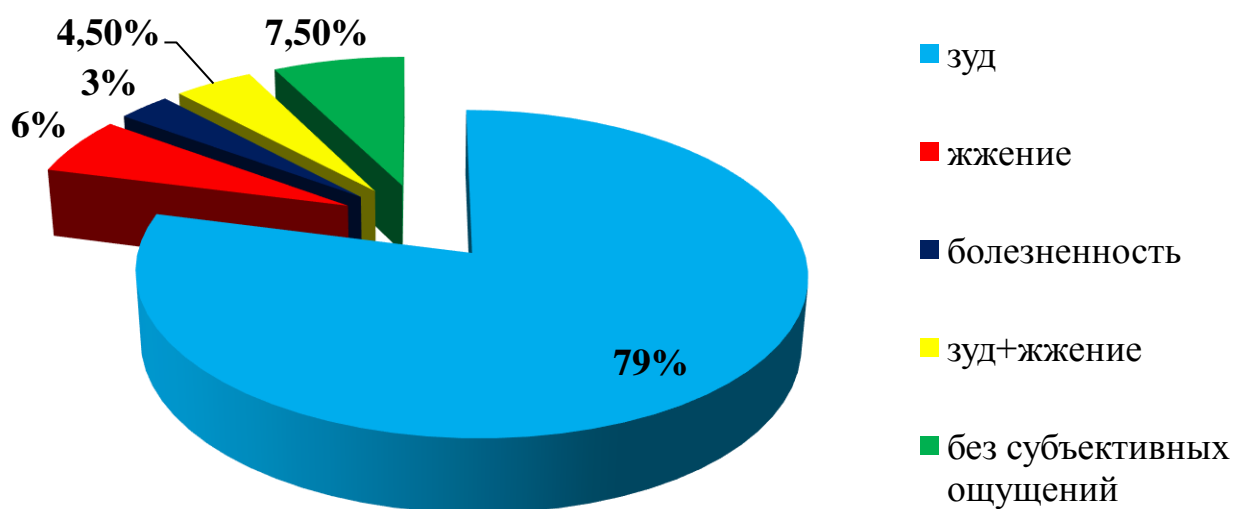


Рисунок 39 – Субъективные ощущения у пациентов с лекарственной токсидермией

Высыпания у больных ЛТ преимущественно наблюдались на коже нижних (84,2%) и верхних (82,4%) конечностей, живота (77,2%), спины (73,7%) (Рисунок 40).

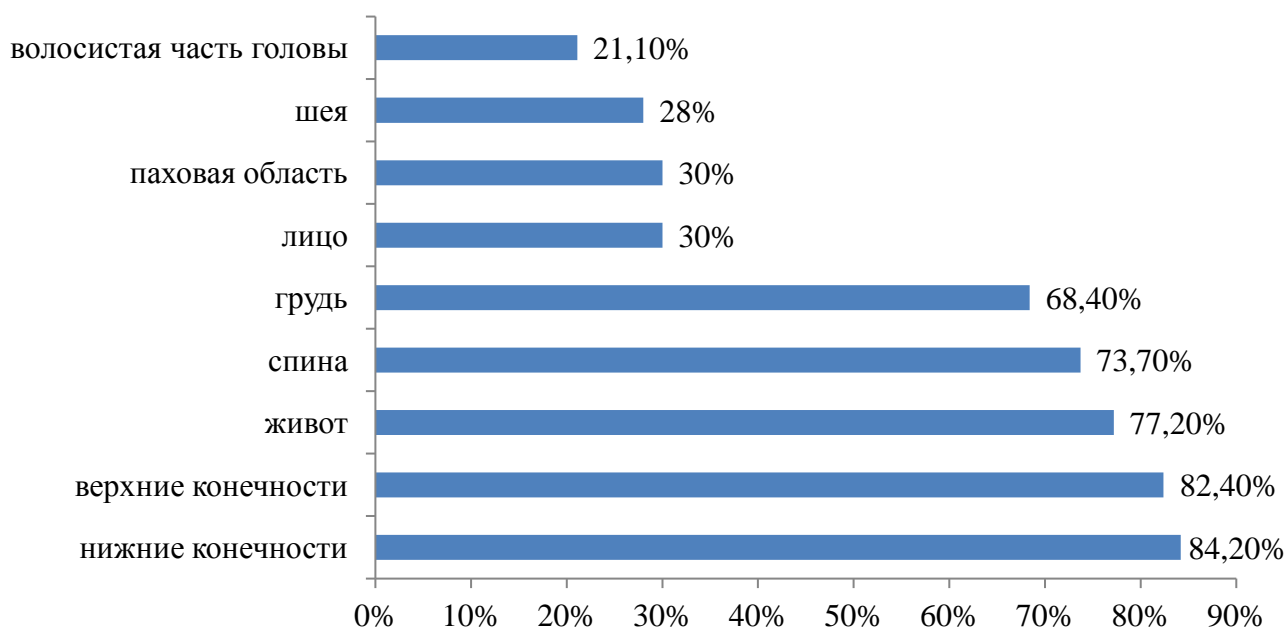


Рисунок 40 – Локализация высыпаний у пациентов с лекарственной токсидермией

На основании проведения анализа результатов клинико-anamнестических данных, можно выделить характерные клинические признаки у пациентов с ЛТ основной группы:

1. преобладание женщин (65,7%) в возрасте 53 лет среди пациентов ЛТ;
2. в структуре диагнозов – «Токсидермии» (72%);
3. среди сопутствующих заболеваний преобладание хронического гастрита (23%) и гипертонической болезни (18%);
4. преимущественное изолированное поражение кожных покровов (97%) с локализацией на коже нижних (84,2%) и верхних (82,4%) конечностей, живота (77,2%) и спины (73,7%);
5. в 54 % случаев площадь поражения кожного покрова более 80%;
6. поражение более трех анатомических областей (70%);
7. преобладание пятнистых (67,2%) и папулезных (62,7%) элементов ($p < 0,05$);
8. преобладание среди сочетаний первичных морфологических элементов сыпи сочетания пятнистых и папулезных элементов (84,6%) ($p < 0,05$);

9. отсутствие достоверной связи между действующим веществом ЛП и первичными морфологическими элементами кожи, возникшими после их приема ($p > 0,05$);
10. преобладание зуда (79 %) среди субъективных ощущений ($p < 0,01$).

3.2.2. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных у пациентов ретроспективной и основной группы

Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных в исследуемых группах пациентов с лекарственной токсидермией

Клинико-anamнестические данные	Ретроспективная группа (% - количество пациентов)	Основная группа (% - количество пациентов)
Преобладание пациентов женского пола	75%	65,7%
Средний возраст пациентов от 50 лет	56±1,5 лет	53±2,5года
Основной клинический диагноз «Токсидермия»	68 %	72%
Сопутствующие заболевания	хронический гастрит - 27% гипертоническая болезнь - 24%	хронический гастрит - 23% гипертоническая болезнь - 18%
Преимущественно изолированное поражение кожи	93%	97%
Площадь поражения кожного покрова больше 80%	61%	54%
Поражение более трех анатомических областей	67%	70%

Продолжение Таблицы 18

Преимущественная локализация сыпи на коже конечностей и живота	верхние конечности – 66%	верхние конечности – 82,4%
	нижние конечности – 58%	нижние конечности – 84,2%
	живот – 55%	живот – 77,2%
Преобладание субъективного ощущения в виде зуда	зуд- 77%	зуд – 79%
Преобладание пятнистых и папулезных элементов сыпи	пятна – 66%	пятна – 67,2%
	папулы – 62%	папулы – 62,7%
Преобладание пятнисто-папулезного сочетания сыпи	68 %	84,6%

Исходя из результатов анализа, очевидно, что основная группа пациентов демонстрирует изменения, характерные для пациентов ретроспективного анализа с некоторыми отклонениями в показателях.

3.3. Определение суммарной продукции активных форм кислорода у пациентов с лекарственной токсидермией и участников контрольной группы

В данном исследовании у пациентов с ЛТ и в контрольной группе определялась суммарная продукция АФК ПМЛ цельной крови, как представлено в описании в главе II п. 2.2.3. Для этого регистрировалась светосумма свечения (площадь под кривой хемилюминесценции), прямо пропорциональная общей фагоцитарной активности ПМЛ (Рисунок 41).

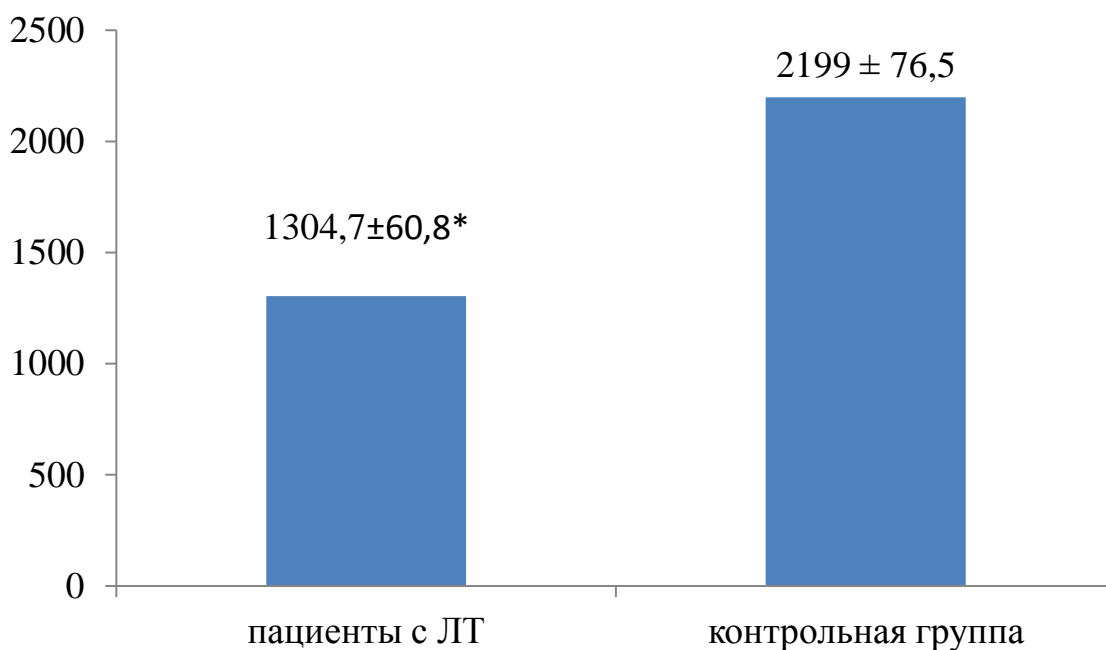


Рисунок 41 – Светосумма СЛХЛ ПМЛ пациентов с лекарственной токсидермией и контрольной группы

Примечание: * – достоверное отличие от показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Исходя из показателей, у больных ЛТ значения светосуммы СЛХЛ достоверно ниже значений в контрольной группе (ниже на 40,7%) ($p < 0,05$). Полученные результаты говорят о снижении суммарной продукции АФК ПМЛ цельной крови у пациентов с ЛТ, следовательно о нарушении функциональной активности ПМЛ.

3.4. Исследование влияния НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона) на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови

С целью определения влияния ибупрофена, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на СЛХЛ крови пациентов с непереносимостью данных ЛП и участников контрольной проводилось исследование, представленное в данном разделе.

В исследовании ЛП применялись в растворенном виде, концентрации выбирались, исходя из образующихся в организме при приеме ЛП в дозировках, от минимальной до максимальной возможной.

Ибупрофен может применяться в дозировках : 400 мг, 800 мг, 1200 мг, 2400 мг (терапевтическая концентрация в плазме – 30 – 250 мкг/мл); парацетамол – от 1 г до 4 г в сутки (терапевтическая концентрация в плазме – 5 – 30 мкг/мл); нимесулид – 100 мг, 200 мг, 400 мг (терапевтическая концентрация в плазме – 3,5 – 30 мкг/мл), амоксициллин – от 1,5 г до 3 г (терапевтическая концентрация в плазме – от 7,5 до 55 мкг/мл); цефтриаксон – от 1 г до 4 г (терапевтическая концентрация в плазме – от 38 до 304 мкг/мл).

В первой серии опытов исследовалось влияние ибупрофена на СЛХЛ цельной крови у пациентов с непереносимостью данного ЛП и в контрольной группе.

Опытные пробы были заранее проинкубированы с ибупрофеном в четырех выбранных концентрациях (40 мкг/мл, 80 мкг/мл, 120 мкг/мл, 240 мкг/мл) по методике, описанной в п. 2.2.4. Контрольные пробы были изготовлены из проб крови, инкубированных по той же методике с равным объемом воды для инъекций. Далее производилась регистрация СЛХЛ, рассчитывались относительная интенсивность (ОИ) и относительная светосумма (ОС) СЛХЛ, как описано в п. 2.2.3. Результаты продемонстрированы в таблицах 19, 20 и рисунках 42, 43 [58, 59].

Таблица 19 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации ибупрофена [58, 59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, отн.ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Ибупрофен	0	0,74 ± 0,05	1,32 ± 0,03	p < 0,01
	40	0,67 ± 0,06	1,43 ± 0,04	p < 0,01
	80	0,62 ± 0,03	1,40 ± 0,04	p < 0,01
	120	0,43 ± 0,04*	1,32 ± 0,03	p < 0,01
	240	0,24 ± 0,03*	1,2 ± 0,04*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

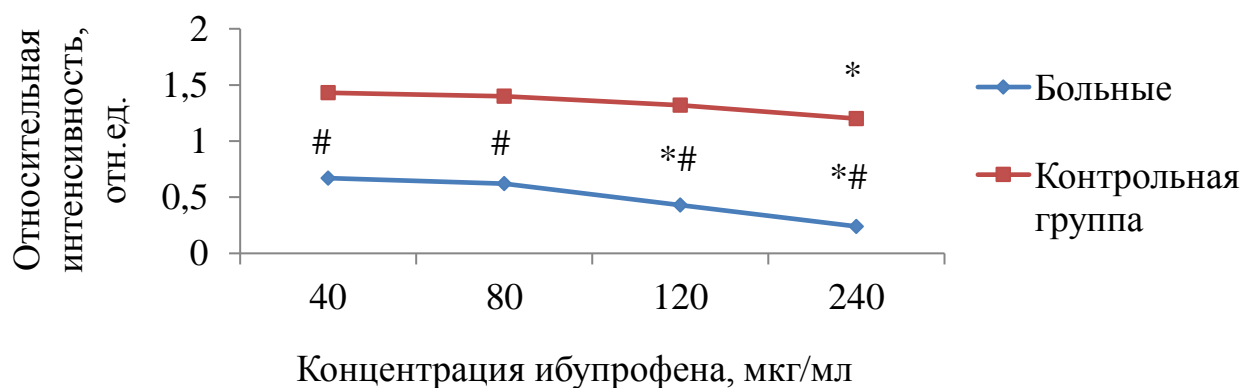


Рисунок 42 – Концентрационная зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови при ибупрофене

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05), # – достоверное отличие от аналогичной точки у контрольной группы (p < 0,01).

В таблице 19 и на рисунке 42 представлено влияние различных концентраций ибупрофена на ОИ СЛХЛ больных с непереносимостью данного препарата и на участников контрольной группы. Было выявлено, что в контрольной группе при минимальных концентрациях ЛП происходила активация СЛХЛ крови, при увеличении концентрации наблюдалось ингибирование СЛХЛ. В группе

пациентов с ЛТ при минимальных концентрациях ибупрофена достоверных изменений ОИ СЛХЛ крови не отмечалось, при высоких концентрациях (120 мкг/мл и выше) наблюдалось достоверное угнетение СЛХЛ ($p < 0,05$). Фаза стимуляции СЛХЛ отсутствовала, а ингибирование СЛХЛ происходило при применении препаратов в меньших концентрациях, чем в контрольной группе. Например, при концентрации ибупрофена 120 мкг/мл наблюдалось достоверное снижение ОИ ($p < 0,05$) у больных ЛТ, в контрольной группе при аналогичной концентрации ЛП изменения ОИ не происходило. На всех исследованных нами концентрациях ЛП ОИ СЛХЛ у больных была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$) [58, 59].

Таблица 20 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации ибупрофена [58, 59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Ибупрофен	0	0,94 ± 0,02	0,96 ± 0,02	$p > 0,05$
	40	0,94 ± 0,01	1,01 ± 0,01	$p < 0,05$
	80	0,92 ± 0,02	0,97 ± 0,02	$p < 0,05$
	120	0,62 ± 0,02*	0,8 ± 0,02	$p < 0,01$
	240	0,31 ± 0,01*	0,72 ± 0,03*	$p < 0,01$

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

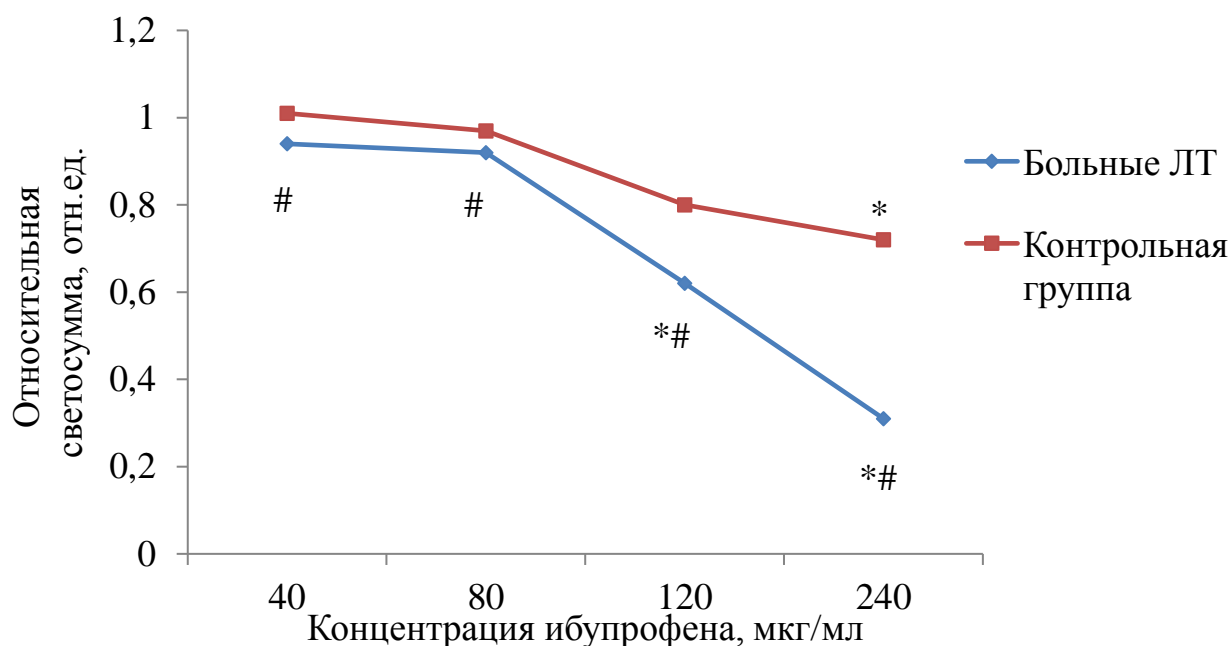


Рисунок 43 – Концентрационная зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови при ибупрофене

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки у контрольной группы ($p < 0,01$).

В таблице 20 и на рисунке 43 показано влияние различных концентраций ибупрофена на ОС СЛХЛ крови у пациентов с непереносимостью препарата и в контрольной группе. Было определено, что изменения ОС аналогичны изменениям ОИ как у больных ЛТ, так и в контрольной группе.

Во второй серии опытов исследовалось влияние парацетамола у пациентов с ЛТ, вызванной приемом данного препарата, и у участников контрольной группы.

Аналогичным способом были выбраны четыре концентрации парацетамола: 5 мкг/мл, 8 мкг/мл, 16 мкг/мл, 32 мкг/мл. Контрольные пробы крови были приготовлены таким же способом, который описан в исследовании с ибупрофеном. Результаты исследования продемонстрированы в таблицах 21 и 22 и на рисунках 44 и 45 [59].

Таблица 21 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации парацетамола [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, отн.ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Парацетамол	0	0,73 ± 0,02	1,40 ± 0,04	p < 0,01
	5	0,7 ± 0,03	1,52 ± 0,04*	p < 0,01
	8	0,64 ± 0,02*	1,43 ± 0,04	p < 0,01
	16	0,45 ± 0,02*	1,18 ± 0,05*	p < 0,01
	32	0,23 ± 0,02*	0,84 ± 0,05*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

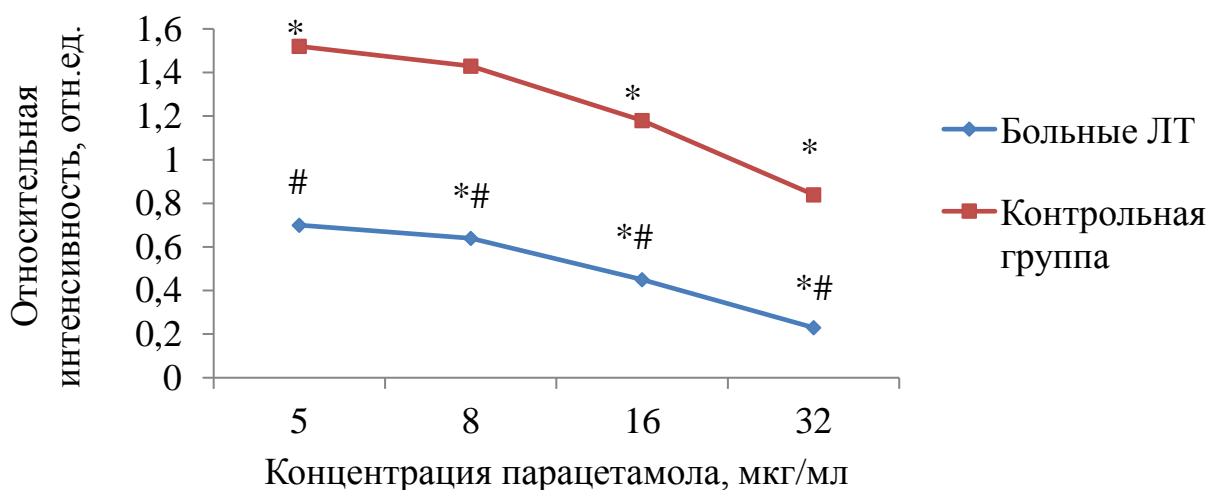


Рисунок 44 – Концентрационная зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови при парацетамоле

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе (p < 0,01).

Как видно из таблицы 21 и рисунка 44, влияние парацетамола на ОИ СЛХЛ у пациентов с ЛТ, вызванным приемом данного препарата, и в контрольной группе практически аналогично влиянию ибупрофена на СЛХЛ крови у больных с непереносимостью ибупрофена и у участников контрольной группы. В процессе исследования выявилось различие во влиянии малых концентраций ибупрофена и парацетамола на ОИ СЛХЛ пациентов с ЛТ: ингибирование СЛХЛ крови у больных с непереносимостью парацетамола происходило уже при малой концентрации препарата (8 мкг/мл) в отличие от ибупрофена, что говорит о более сильном супрессивном влиянии парацетамола на активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ [59].

В таблице 22 и на рисунке 45 представлены показатели ОС СЛХЛ крови у больных с непереносимостью парацетамола и в контрольной группе.

Таблица 22 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации парацетамола [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Парацетамол	0	0,97 ± 0,02	1,03 ± 0,02	p < 0,05
	5	0,93 ± 0,01	1,12 ± 0,01	p < 0,01
	8	0,91 ± 0,01*	1,01 ± 0,01	p < 0,01
	16	0,63 ± 0,02*	0,9 ± 0,01	p < 0,01
	32	0,4 ± 0,01*	0,78 ± 0,02*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

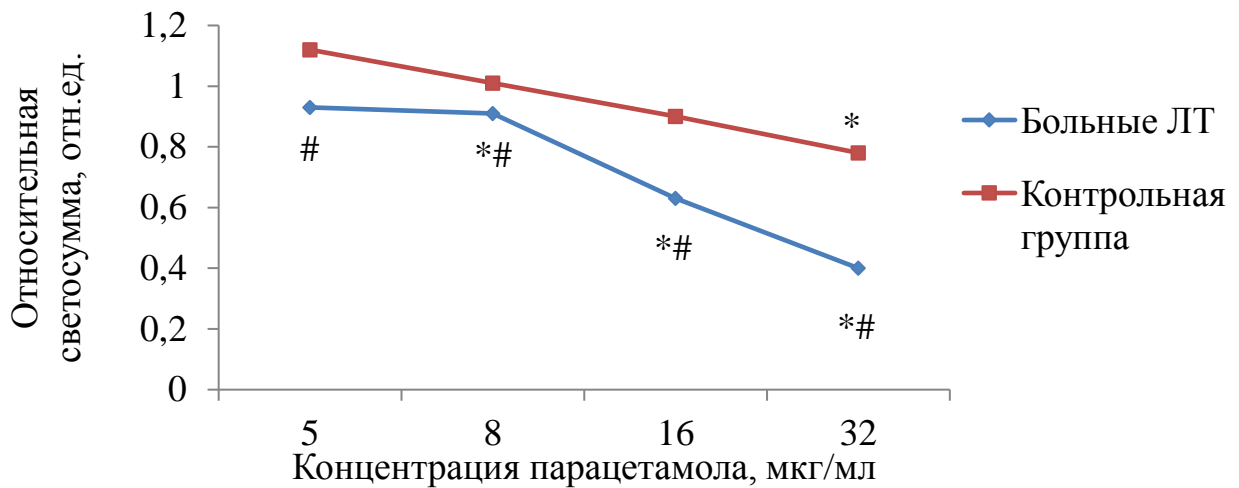


Рисунок 45 – Концентрационная зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови при парацетамоле

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе ($p < 0,01$).

Из таблицы 22 и рисунка 45 следует, что изменения ОС подобны изменениям ОИ СЛХЛ в обеих группах.

В последующем исследовании изучалось изменение СЛХЛ крови под влиянием нимесулида. ЛП был взят в четырех концентрациях: 5 мкг/мл, 9.5 мкг/мл, 19 мкг/мл, 38 мкг/мл. Результаты исследования продемонстрированы в таблицах 23 и 24 и рисунках 46 и 47 [59].

Таблица 23 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации нимесулида [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, отн.ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Нимесулид	0	1,01 ± 0,06	1,13 ± 0,04	p < 0,05
	5	0,9 ± 0,06	1,32 ± 0,04	p < 0,01
	9,5	0,85 ± 0,06	1,24 ± 0,05	p < 0,01
	19	0,62 ± 0,06*	1,0 ± 0,06	p < 0,01
	38	0,36 ± 0,04*	0,87 ± 0,06*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

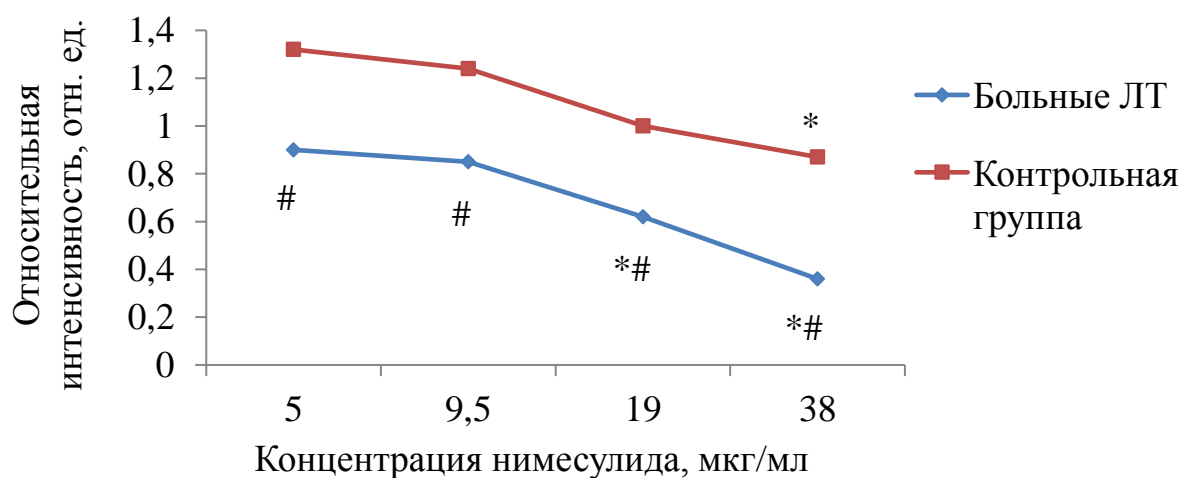


Рисунок 46 – Концентрационная зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови при нимесулиде

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе (p < 0,01).

Таблица 24 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации нимесулида [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Нимесулид	0	0,80 ± 0,03	1,04 ± 0,02	p < 0,01
	5	0,83 ± 0,01	1,1 ± 0,01	p < 0,01
	9,5	0,74 ± 0,01	1,02 ± 0,02	p < 0,01
	19	0,53 ± 0,02*	0,87 ± 0,01	p < 0,01
	38	0,33 ± 0,02*	0,65 ± 0,01*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

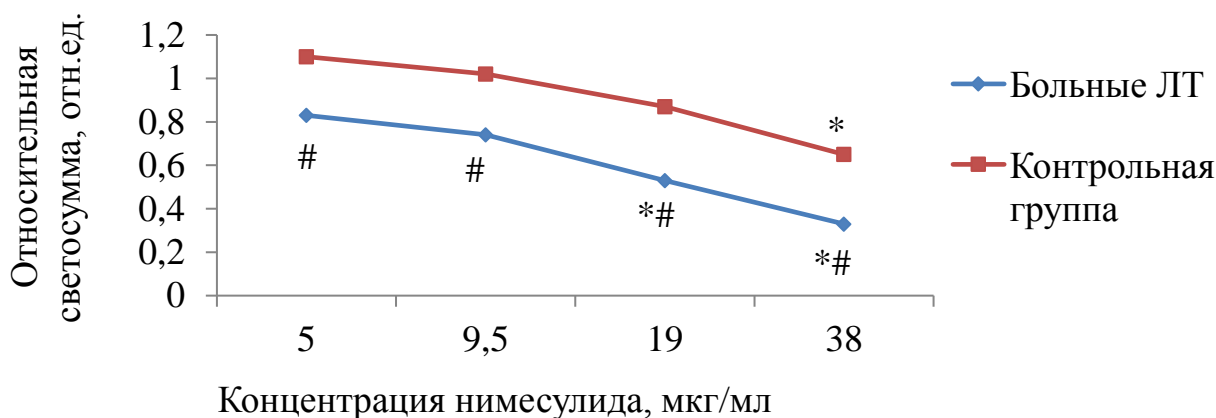


Рисунок 47 – Концентрационная зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови при нимесулиде

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе (p < 0,01).

Исходя из результатов, представленных в таблицах 23 и 24 и рисунках 46 и 47, было сделано заключение, что изменения ОИ и ИС СЛХЛ крови у пациентов с гиперчувствительностью к нимесулиду и в контрольной группе схожи

с изменениями данных параметров под влиянием ибупрофена (ингибирование СЛХЛ происходило под действием высоких концентраций ЛП: 19 мкг/мл и 38 мкг/мл) [59].

В следующей серии опытов исследовалось влияние антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона) на СЛХЛ крови у больных с гиперчувствительностью данных ЛП и в контрольной группе.

Амоксициллин был взят в четырех концентрациях: 7,5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 30 мкг/мл, 60 мкг/мл. Контрольные пробы готовились таким же образом, как при опытах с НПВС. Результаты исследования представлены в таблицах 25, 26 и рисунках 48, 49 [59].

Таблица 25 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации амоксициллина [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, отн.ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Амоксициллин	0	0,66 ± 0,02	1,14 ± 0,04	p < 0,01
	7,5	0,58 ± 0,02*	1,34 ± 0,03*	p < 0,01
	10	0,46 ± 0,02*	1,1 ± 0,04	p < 0,01
	30	0,23 ± 0,02*	0,84 ± 0,04*	p < 0,01
	60	0,12 ± 0,01*	0,72 ± 0,04*	p < 0,01

Примечание: * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05).

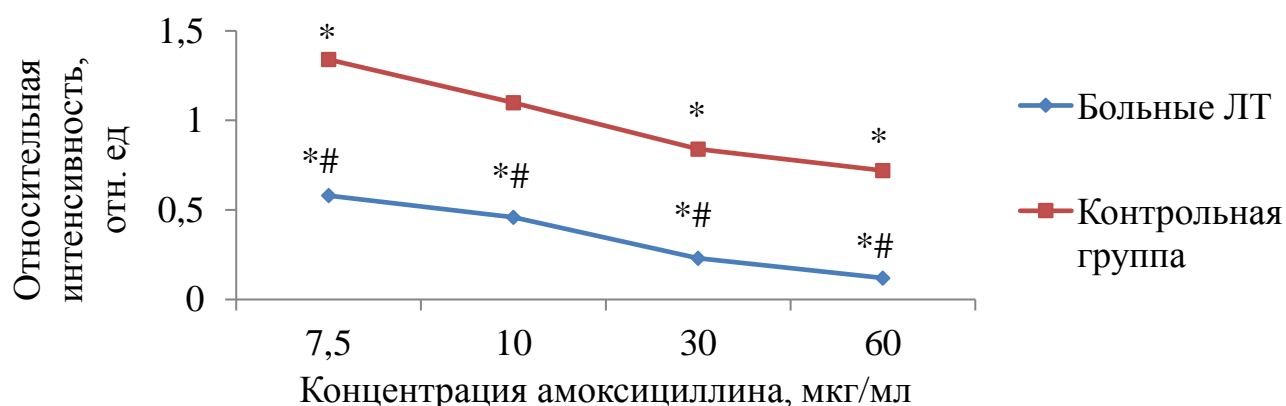


Рисунок 48 – Концентрационная зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови при амоксициллине

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе ($p < 0,01$).

Из таблицы 25 и рисунка 48 следует, что амоксициллин влияет на ОИ СЛХЛ у пациентов с непереносимостью препарата и в контрольной группе подобно ЛП группы НПВС. Отличие состоит в том, что ингибирование СЛХЛ у пациентов с ЛТ происходит уже на малых концентрациях амоксициллина (7,5 мкг/мл; 10 мкг/мл) [59].

Таблица 26 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации амоксициллина [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Амоксициллин	0	1,01 ± 0,04	1,02 ± 0,03	$p > 0,05$
	7,5	0,91 ± 0,01*	1,11 ± 0,01*	$p < 0,01$
	10	0,76 ± 0,01*	1,0 ± 0,01	$p < 0,01$
	30	0,44 ± 0,02*	0,9 ± 0,01*	$p < 0,01$
	60	0,25 ± 0,02*	0,71 ± 0,02*	$p < 0,01$

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

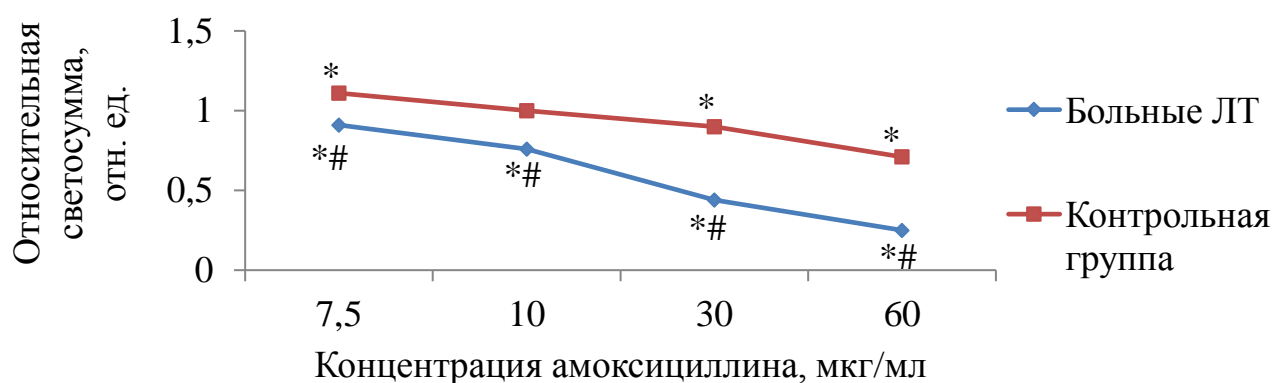


Рисунок 49 – Концентрационная зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови при амоксициллине

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе ($p < 0,01$).

В таблице 26 и на рисунке 49 показаны значения ОС СЛХЛ крови у пациентов с ЛТ и в контрольной группе. Как видно из показателей, изменения ОС подобны изменениям ОИ СЛХЛ в обеих группах.

Цефтриаксон аналогичным образом был взят в четырех концентрациях: 38 мкг/мл, 76 мкг/мл, 150 мкг/мл, 300 мкг/мл [59].

Таблица 27 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации цефтриаксона [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, отн.ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Цефтриаксон	0	0,90 ± 0,04	1,34 ± 0,03	$p < 0,01$
	38	0,82 ± 0,04	1,45 ± 0,04*	$p < 0,01$
	76	0,71 ± 0,04*	1,37 ± 0,04	$p < 0,01$
	150	0,54 ± 0,04*	1,30 ± 0,04	$p < 0,01$
	300	0,36 ± 0,03*	1,26 ± 0,03	$p < 0,01$

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

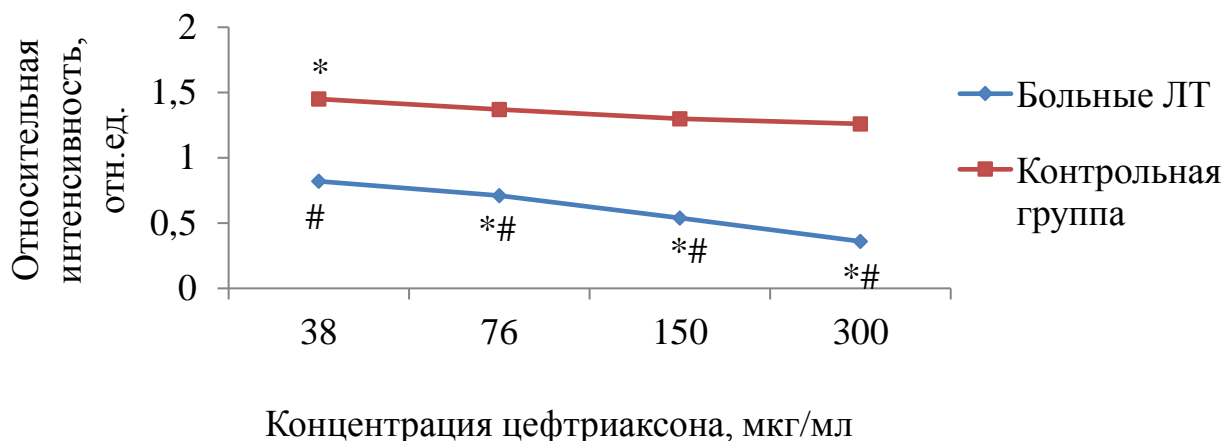


Рисунок 50 – Концентрационная зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови при цефтриаксоне

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе ($p < 0,01$).

Таблица 28 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации цефтриаксона [59]

Название ЛП	Концентрация ЛП, мкг/мл	Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед.		Достоверность различий между контрольной группой и больными с ЛТ
		Больные ЛТ	Контрольная группа	
Цефтриаксон	0	$0,91 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,04$	$p > 0,05$
	38	$0,87 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,01$	$p < 0,01$
	76	$0,75 \pm 0,01^*$	$0,98 \pm 0,01$	$p < 0,01$
	150	$0,6 \pm 0,02^*$	$0,86 \pm 0,01$	$p < 0,01$
	300	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,03$	$p < 0,01$

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

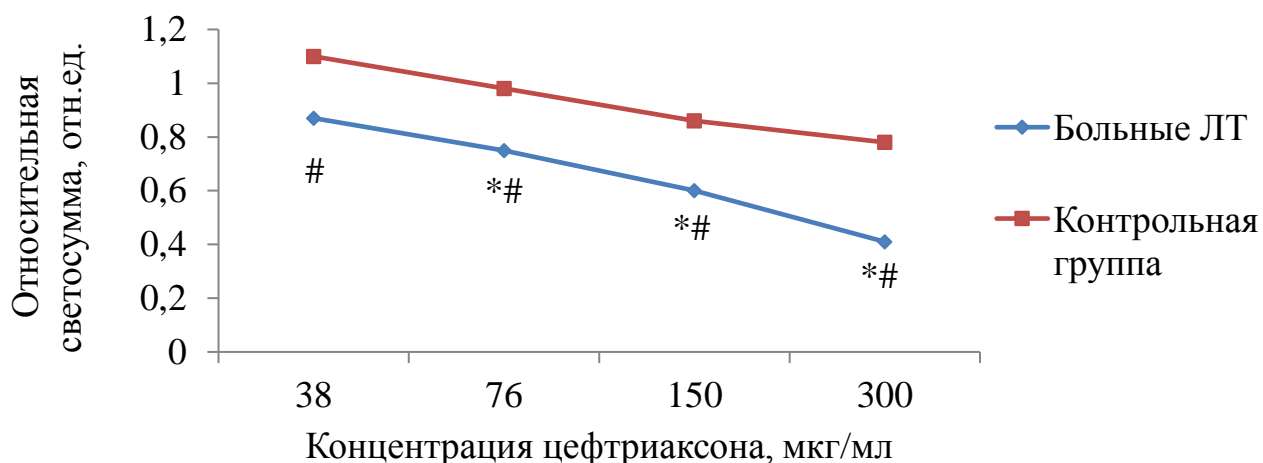


Рисунок 51 – Концентрационная зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ крови при цефтриаксоне

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверное отличие от аналогичной точки в контрольной группе ($p < 0,01$).

Из представленных результатов исследования (Таблицы 27, 28 и Рисунки 50, 51) очевидно, что изменения ОИ и ИС СЛХЛ крови у пациентов с непереносимостью цефтриаксона и в контрольной группе аналогичны изменениям данных параметров, полученных под действием амоксициллина [59].

Таким образом, были определены общие закономерности влияния НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона) на СЛХЛ крови у пациентов с ЛТ и в контрольной группе:

1. НПВС и антибиотики оказывают дозозависимое влияние на СЛХЛ крови в обеих группах испытуемых ($p < 0,01$).
2. У участников контрольной группы малые концентрации ЛП стимулируют СЛХЛ крови, высокие концентрации, напротив, подавляют СЛХЛ ($p < 0,05$).
3. У пациентов с ЛТ малые концентрации препарата не вызывают изменение СЛХЛ крови ($p < 0,05$), фаза стимуляции СЛХЛ отсутствует. Ингибирование СЛХЛ наблюдается при применении препаратов в меньших концентрациях, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).
4. При всех концентрациях ЛП ОИ и ОС СЛХЛ у больных с непереносимостью НПВС и антибиотиков достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

3.5. Исследование влияния НПВС (ибупрофена, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона) на стимулированную сульфатом бария люминол-зависимую хемилюминесценцию цельной крови при различных формах лекарственной токсидермии

Известно, что ЛТ в зависимости от времени манифестации делится на реакции гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного типов (ГЗТ) [4, 9, 18, 82, 97, 159].

Для определения влияния ЛП на СЛХЛ крови при различных формах ЛТ пациенты с ЛТ были разделены на две группы: пациенты с токсидермией (48 (71,6%) человек), относящейся к ГЗТ, и пациенты с острой крапивницей (13 (19,4%) человек), относящейся к ГНТ. Токсидермия была выбрана в связи с тем, что наблюдалась у 89% пациентов с ГЗТ. Острая крапивница являлась единственным проявлением ГНТ у обследованных пациентов.

В первом опыте изучалось действие ибупрофена на СЛХЛ крови в обеих исследуемых группах пациентов с гиперчувствительностью к данному ЛП. Опытные и контрольные пробы готовились по методике, описание которой представлено в п. 2.2.4.

Ибупрофен был взят в четырех концентрациях: 40 мкг/мл, 80 мкг/мл, 120 мкг/мл, 240 мкг/мл. Далее регистрировалась СЛХЛ крови, производился расчет показателей хемилюминесценции: относительной интенсивности и относительной светосуммы (методика - п. 2.2.3) [58, 59].

Результаты исследования представлены на рисунках 52 и 53.

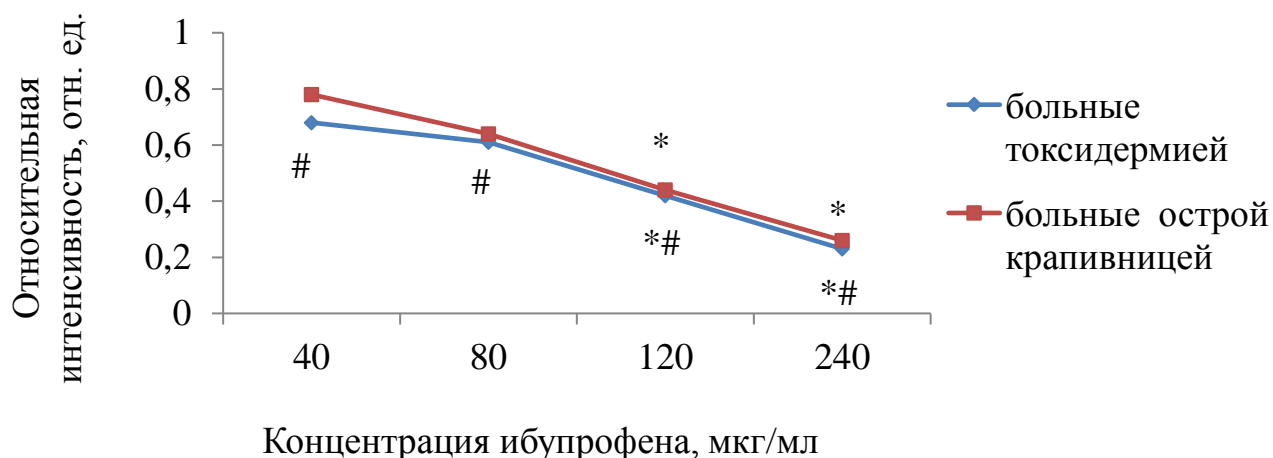


Рисунок 52 – Показатели относительной интенсивности СЛХЛ крови при ибупрофене

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия от аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

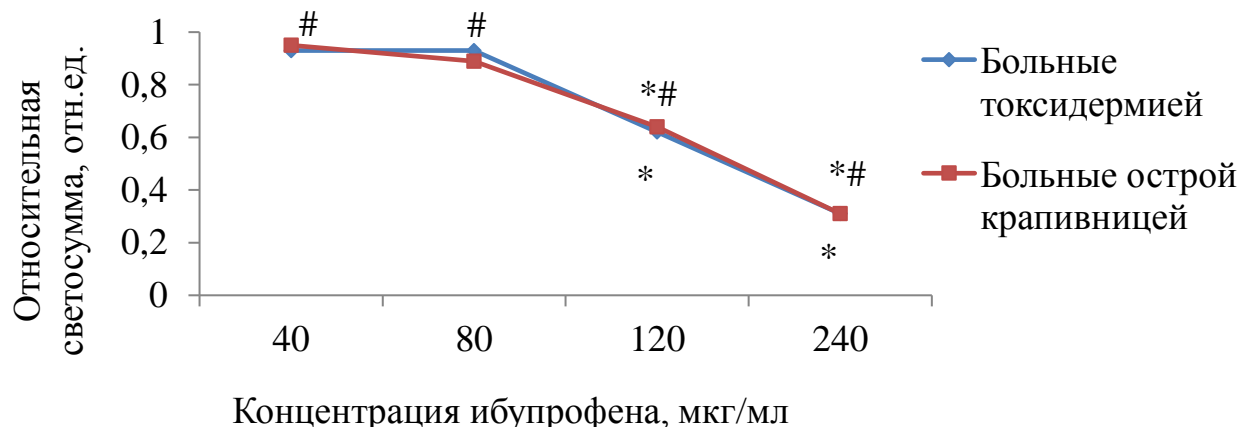


Рисунок 53 – Показатели относительной светосуммы СЛХЛ крови при ибупрофене

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

Как следует из рисунков 52 и 53 при малых концентрациях ибупрофена (40 мкг/мл, 80 мкг/мл) не наблюдалось достоверного изменения ОИ и ОС СЛХЛ крови как у пациентов с токсидермией, так и у пациентов с острой крапивницей ($p > 0,05$). Так, у пациентов с токсидермией при концентрации препарата 40 мкг/мл ОИ составляла $0,68 \pm 0,02$ отн. ед., ОС – $0,93 \pm 0,01$ отн. ед.; в контрольной пробе

ОИ – $0,72 \pm 0,02$ отн. ед., ОС – $0,95 \pm 0,02$ отн. ед. У пациентов с острой крапивницей при концентрации препарата 40 мкг/мл ОИ составляла $0,78 \pm 0,03$ отн. ед., ОС – $0,95 \pm 0,02$ отн. ед.; в контрольной пробе ОИ – $0,82 \pm 0,02$ отн. ед., ОС – $0,97 \pm 0,03$ отн. ед. Достоверное снижение ОИ и ОС происходило при высоких концентрациях препарата (120 мкг/мл, 240 мкг/мл) в обеих исследуемых группах ($p < 0,05$). В частности, при концентрации ибупрофена 120 мкг/мл у пациентов с токсидермией ОИ была равна $0,42 \pm 0,03$ отн. ед. (контрольная проба – $0,72 \pm 0,01$ отн. ед.), ОС – $0,62 \pm 0,01$ отн. ед. (контрольная проба – $0,95 \pm 0,03$ отн. ед.). У пациентов с острой крапивницей при аналогичной концентрации ОИ была равна $0,44 \pm 0,02$ отн. ед. (контрольная проба – $0,82 \pm 0,04$ отн. ед.), ОС – $0,64 \pm 0,02$ отн. ед. (контрольная проба – $0,97 \pm 0,03$ отн. ед.). Также было определено, что статистические значимые различия между показателями ОИ и ОС в обеих группах отсутствуют ($p > 0,05$) [58, 59].

В следующем опыте исследовалось влияние парацетамола на СЛХЛ крови в группах пациентов с различными типами ЛТ, вызванной приемом данного ЛП.

При проведении исследования были выбраны четыре концентрации парацетамола: 5 мкг/мл, 8 мкг/мл, 16 мкг/мл, 32 мкг/мл. Приготовление опытных и контрольных проб, расчет показателей СЛХЛ производился аналогичным способом, как в исследовании с ибупрофеном. Результаты представлены на рисунках 54 и 55 [59].

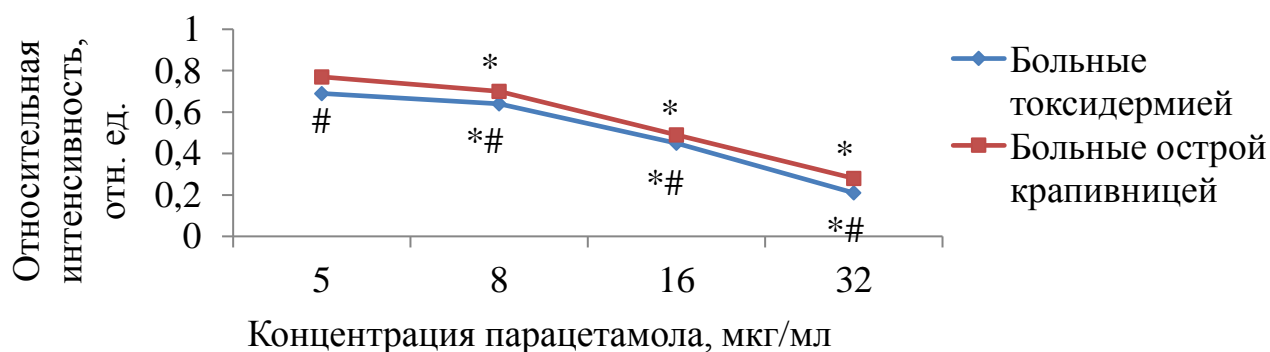


Рисунок 54 – Показатели относительной интенсивности СЛХЛ крови при парацетамоле

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

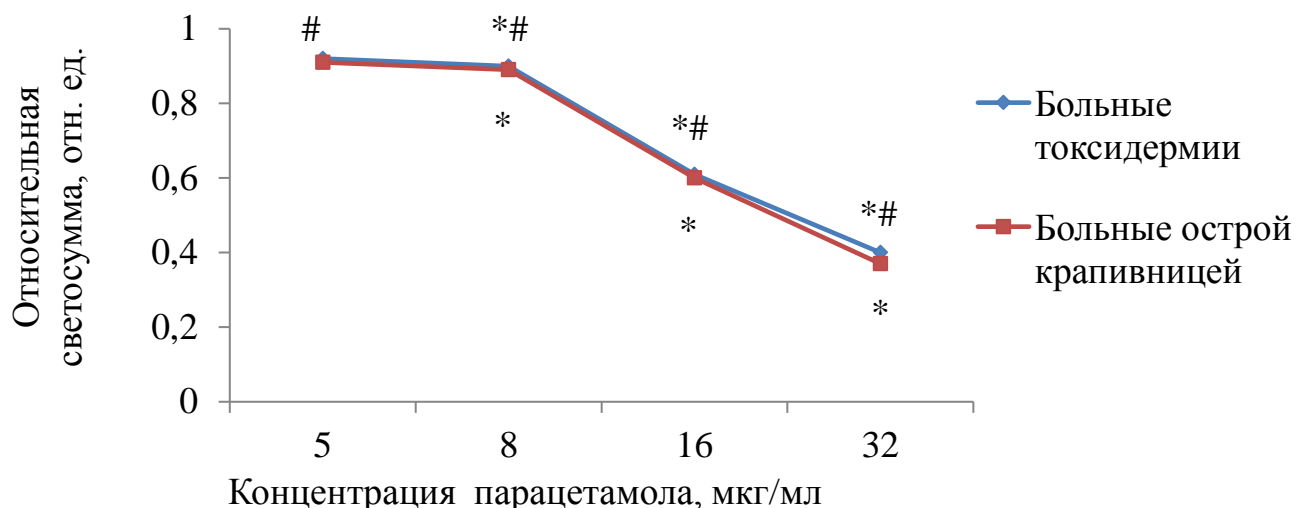


Рисунок 55 – Показатели относительной светосуммы СЛХЛ крови при парацетамоле

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

Из представленных результатов (Рисунки 54, 55) видно, что, в отличие от ибупрофена, снижение показателей ОИ и ОС наблюдалось уже при малой концентрации парацетамола (8 мкг/мл) в обеих группах испытуемых ($p < 0,05$). Так, у пациентов с токсидермией при концентрации препарата 8 мкг/мл ОИ составляла $0,64 \pm 0,02$ отн. ед., ОС – $0,90 \pm 0,03$ отн. ед.; в контрольной пробе ОИ – $0,72 \pm 0,03$ отн. ед., ОС – $0,97 \pm 0,04$ отн. ед. У пациентов с острой крапивницей при концентрации парацетамола 8 мкг/мл ОИ составляла $0,70 \pm 0,03$ отн. ед., ОС – $0,89 \pm 0,02$ отн. ед.; в контрольной пробе ОИ – $0,78 \pm 0,03$ отн. ед., ОС – $0,97 \pm 0,02$ отн. ед. Статистических значимых различий между показателями ОИ и ОС в обеих группах не было определено ($p > 0,05$) [59].

В опытах с амоксициллином ЛП также был взят в четырех концентрациях: 7,5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 30 мкг/мл, 60 мкг/мл. Результаты приведены на рисунках 58 и 59.

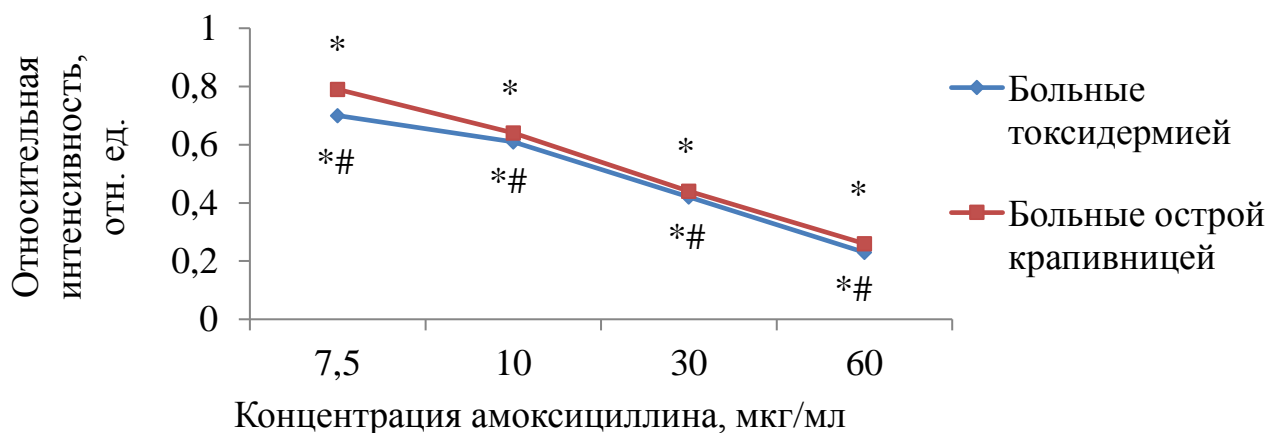


Рисунок 56 – Показатели относительной интенсивности СЛХЛ крови при амоксициллине

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

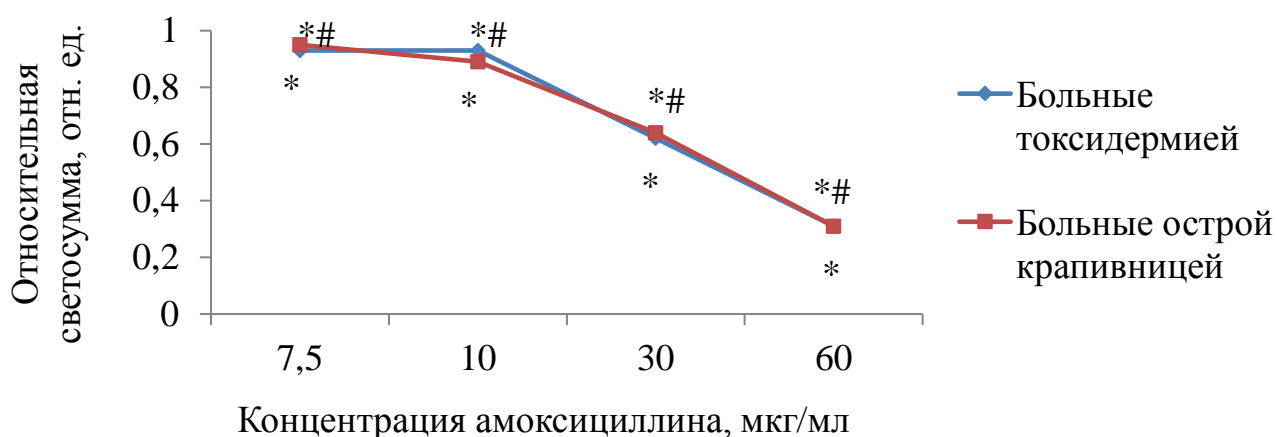


Рисунок 57 – Показатели относительной светосуммы СЛХЛ крови при амоксициллине

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

Исходя из представленных результатов (Рисунки 56 и 57), можно сделать заключение, что изменения ОИ и ИС СЛХЛ крови у пациентов с токсидермией и у пациентов с острой крапивницей, вызванной приемом амоксициллина, схожи с изменениями данных параметров под действием ибупрофена (ингибирование

СЛХЛ происходило при высоких концентрациях ЛП: 19 мкг/мл и 38 мкг/мл). Различий между показателями ОИ и ОС в обеих группах пациентов выявлено не было ($p > 0,05$) [59].

Цефтриаксон аналогичным способом в опыте был представлен в четырех концентрациях: 36 мкг/мл, 72 мкг/мл, 150 мкг/мл и 300 мкг/мл.

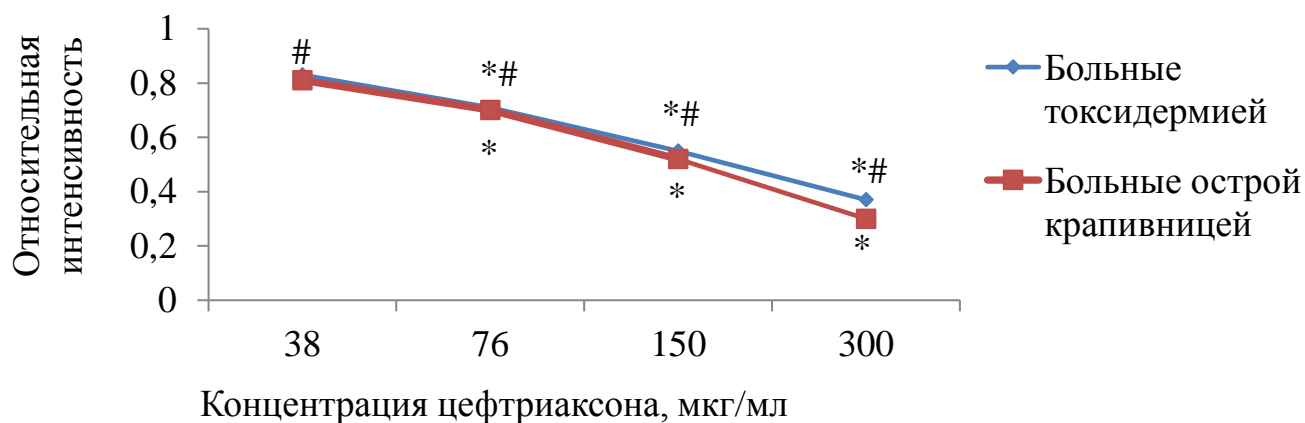


Рисунок 58 – Показатели относительной интенсивности СЛХЛ крови при цефтриаксоне

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

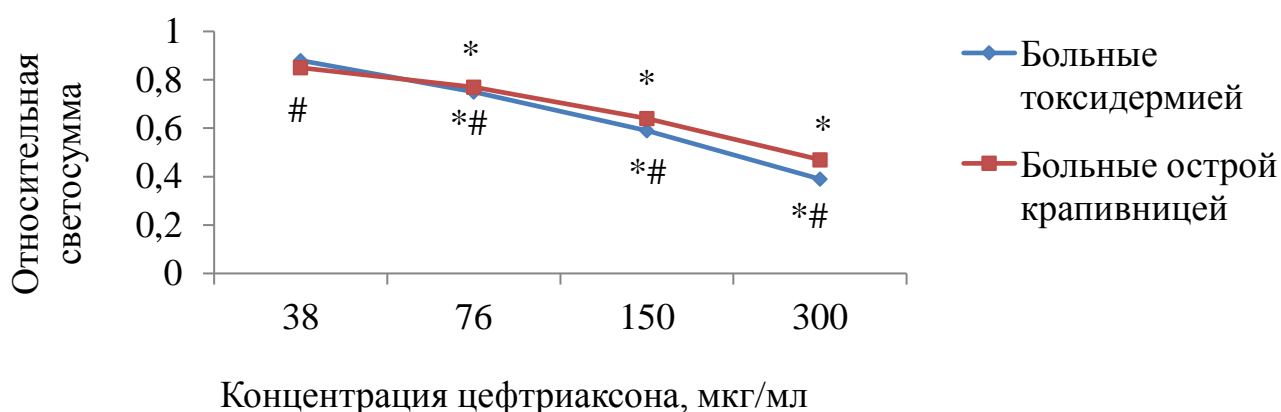


Рисунок 59 – Показатели относительной светосуммы СЛХЛ крови при цефтриаксоне

Примечание: * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), # – достоверность различия аналогичной точки у больных острой крапивницей ($p > 0,05$).

Как видно из рисунков 58 и 59, изменения ОИ и ИС СЛХЛ крови в обеих опытных группах аналогичны с изменениями, представленными в опыте с парацетамолом. Показатели ОИ и ИС начинают достоверно снижаться уже при малой концентрации препарата (72 мкг/мл) ($p < 0,05$) в обеих группах. Достоверных различий между показателями ОИ и ОС в группе пациентов с токсидермией и в группе пациентов с острой крапивницей, вызванной приемом цефтриаксона, выявлено не было ($p > 0,05$) [59].

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий между показателями СЛХЛ у пациентов с ГНТ и с ГЗТ. Полученные данные представляют интерес для дальнейшего исследования.

3.6. Диагностика лекарственной токсидермии методом теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо

Изменения, происходящие в ПМЛ при реакциях гиперчувствительности, изучаются по разным аспектам. В ASPI-тесте у пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты наблюдается образование 15-гидрокси-эйкозатетраеновой кислоты лейкоцитами под влиянием данного препарата [87, 105], в методе СЛХЛ рассматривается изменение оксидантной активности лейкоцитов, в ТТЭЛ наблюдается торможение естественной эмиграции лейкоцитов на поверхность слизистой оболочки под влиянием триггерного ЛП [1].

Для контроля результатов метода СЛХЛ пациентам был проведен ТТЕЭЛ по А.Д. Адо. Данный метод является валидизированным, рекомендован Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лекарственной аллергии (2014) Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов [65].

Положительные результаты ТТЕЭЛ были получены у 38 (91%) пациентов с непереносимостью НПВС: у 13 (87%) пациентов с непереносимостью ибупрофена, у 14 (100%) пациентов с непереносимостью парацетамола, у 11 (84,6%) с непереносимостью нимесулида; и у 21 (83%) пациента

с непереносимостью антибиотиков: у 12 (86%) пациентов с непереносимостью амоксициллина, у 9 (82%) с непереносимостью цефтриаксона (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо у пациентов с лекарственной токсидермией

ЛП	Положительные результаты		Отрицательные результаты	
	КП (%)	СИМ	КП (%)	СИМ
Ибупрофен	13 (87%)	63,7 ± 3,1%	2 (13%)	87,4 ± 2,6%
Парацетамол	14 (100%)	60,0 ± 1,7%	-	-
Нимесулид	11 (84,6%)	48,3 ± 2,1%	2 (15,4%)	93,7 ± 1,9%
Амоксициллин	12 (86%)	54,6 ± 2,4%	2 (14%)	103,5 ± 3,6%
Цефтриаксон	9 (82%)	55,2 ± 2,5%	2 (18%)	84,1 ± 1,4%

Примечание: КП – количество пациентов, СИМ – средний индекс миграции.

В таблице 30 показаны результаты ТТЕЭЛ у пациентов с различными формами ЛТ.

Таблица 30 – Показатели ТТЕЭЛ по А.Д. Адо при различных формах лекарственной токсидермии

Лекарственный препарат	Положительные результаты				Отрицательные результаты			
	ГНТ		ГЗТ		ГНТ		ГЗТ	
	КП (%)	СИМ	КП (%)	СИМ	КП (%)	СИМ	КП (%)	СИМ
Ибупрофен	4 (100%)	64,4 ± 3,7 %	9 (82%)	62,7 ± 2,5%	-	-	2 (18%)	87,4 ± 2,6%
Парацетамол	3 (100%)	59,6 ± 1,5 %	11 (100%)	60,2 ± 1,8%	-	-	-	-
Нимесулид	-	-	11 (84,6%)	48,3 ± 2,1%	-	-	2 (15,4%)	93,7 ± 1,9%
Амоксициллин	4 (100%)	53,1 ± 2,8%	8 (80%)	55,6 ± 1,5%	-	-	2 (20%)	103,5 ± 3,6%
Цефтриаксон	2 (100%)	57,3 ± 2,2%	7 (78%)	52,5 ± 2,6%	-	-	2 (22%)	84,1 ± 1,4%

Примечание: КП – количество пациентов, ГНТ – реакция гиперчувствительности немедленного типа, ГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа, СИМ – средний индекс миграции

На рисунке 60 представлено соотношение показателей, полученных методом ТТЕЭЛ и СЛХЛ.

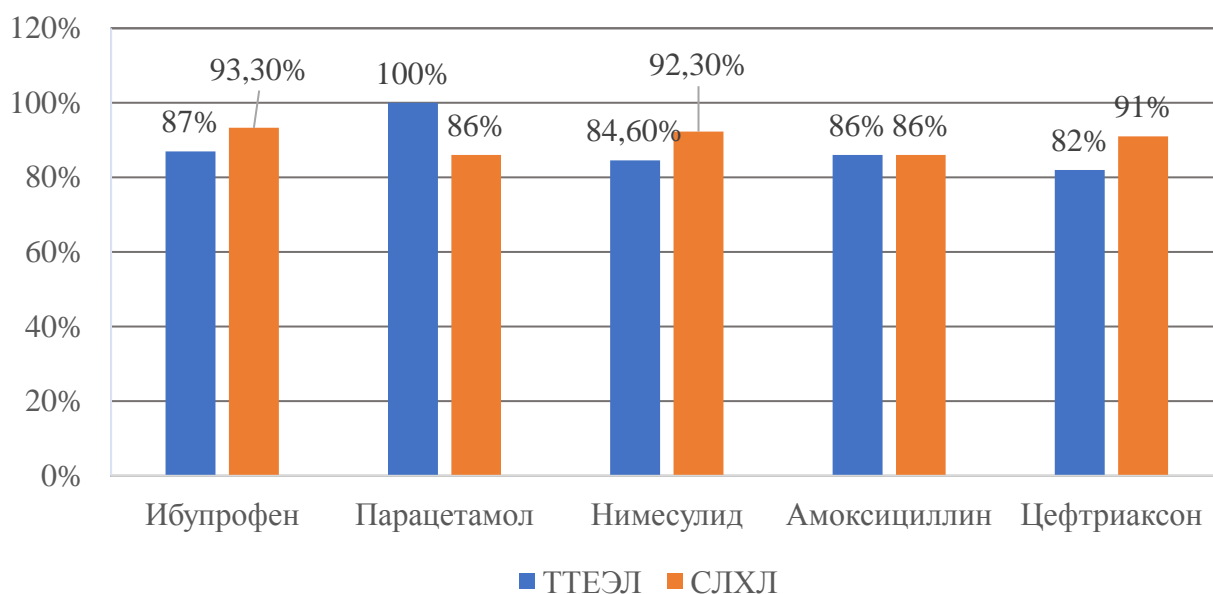


Рисунок 60 – Соотношение показателей, полученных методом ТТЕЭЛ и СЛХЛ

Как видно из рисунка 60, показатели, полученные методом СЛХЛ крови коррелируют с данными ТТЕЭЛ ($p < 0,01$), что подтверждает наличие непереносимости ЛП у исследуемых пациентов.

3.7. Подбор альтернативных лекарственных препаратов у пациентов с лекарственной токсидермией

В представленном исследовании оценивалась возможность замены ЛП, вызвавшего развитие реакции гиперчувствительности у пациента, на препарат из той же фармакологической группы.

Альтернативные лекарственные препараты (ЛПА) и лекарственные препараты, вызвавшие развитие ЛТ (ЛПТ), были взяты в двух концентрациях: минимальной и максимальной [58, 59]. Опытные пробы готовились по методике,

описанной в п. 2.2.3. и в п. 2.2.5. Регистрация СЛХЛ крови, расчет показателей хемилюминесценции производился по методике, представленной в п. 2.2.5.

Результаты исследования продемонстрированы в таблицах 31 и 32.

Таблица 31 – Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ между пробами крови с препаратом, вызвавшими лекарственную токсидермию, и с препаратом для альтернативной терапии [58, 59]

Пациенты с непереносимостью ибупрофена				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Ибупрофен</u>	40	0,67 ± 0,06	240	0,24 ± 0,03
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	0,70 ± 0,05*	32	0,53 ± 0,03[#]
<u>Нимесулид</u>	5	0,72 ± 0,05*	38	0,56 ± 0,03[#]
Пациенты с непереносимостью парацетамола				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	0,7 ± 0,03	32	0,23 ± 0,02
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, *10³ PPS	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, *10³ PPS
<u>Ибупрофен</u>	40	0,76 ± 0,03*	240	0,51 ± 0,03[#]
<u>Нимесулид</u>	5	0,82 ± 0,04*	38	0,58 ± 0,04[#]

Продолжение Таблицы 31

Пациенты с непереносимостью нимесулида				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Нимесулид</u>	5	0,9 ± 0,06	38	0,36 ± 0,04
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	1,02 ± 0,04*	32	0,61 ± 0,04[#]
<u>Ибупрофен</u>	40	1,02 ± 0,05*	240	0,67 ± 0,04[#]
Пациенты с непереносимостью амоксициллина				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, *10³ PPS	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, *10³ PPS
<u>Амоксициллин</u>	7,5	0,58 ± 0,02	60	0,12 ± 0,01
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Цефтриаксон</u>	38	0,63 ± 0,03*	300	0,42 ± 0,02[#]
Пациенты с непереносимостью цефтриаксона				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Цефтриаксон</u>	38	0,82 ± 0,04	300	0,36 ± 0,03
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОИ СЛХЛ, отн. ед.
<u>Амоксициллин</u>	7,5	0,9 ± 0,04*	60	0,58 ± 0,04[#]

Примечание: * – отсутствие достоверного отличия от пробы с ЛП, вызвавшим ЛТ ($p > 0,05$),
[#] – достоверное отличие от пробы с ЛП, вызвавшим ЛТ ($p < 0,01$).

Из результатов следует (Таблица 31), что ОИ при минимальных концентрациях ЛП значительно не отличается в пробах крови с ЛПТ и с ЛПА как с НПВС (ибупрофеном, парацетамолом, нимесулидом), так и с антибиотиками (амоксциллином, цефтриаксоном) ($p > 0,05$). К примеру, у пациентов с непереносимостью ибупрофена в качестве ЛПА рассматривались парацетамол и нимесулид. ОИ в пробе с ЛПТ (ибупрофеном) составляла $0,67 \pm 0,06$ отн. ед.; в пробе с ЛПА (парацетамолом) – $0,70 \pm 0,05$ отн. ед.; в пробе с ЛПА (нимесулидом) – $0,72 \pm 0,05$ отн. ед.

При максимальной концентрации ЛП было определено, что ОИ у больных достоверно ниже в пробах с ЛПТ, чем с ЛПА ($p < 0,01$). Возвращаясь к примеру с пациентами с непереносимостью ибупрофена: ОИ в пробах с ЛПТ (ибупрофеном) была равна $0,24 \pm 0,03$ отн. ед.; ОИ в пробе с ЛПА (парацетамолом) – $0,53 \pm 0,03$ отн. ед.; в пробе с ЛПА (нимесулидом) – $0,56 \pm 0,03$ отн. ед. [59].

Таблица 32 – Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ между пробами крови с препаратом для альтернативной терапии и препаратом, вызвавшие лекарственную токсидермию [58, 59]

Пациенты с непереносимостью ибупрофена				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Ибупрофен</u>	40	$0,94 \pm 0,01$	240	$0,31 \pm 0,01$
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	$0,93 \pm 0,01^*$	32	$0,67 \pm 0,02^{\#}$
<u>Нимесулид</u>	5	$0,94 \pm 0,02^*$	38	$0,63 \pm 0,02^{\#}$
Пациенты с непереносимостью парацетамола				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	$0,93 \pm 0,01$	32	$0,4 \pm 0,01$

Продолжение Таблицы 32

ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Ибупрофен</u>	40	0,96 ± 0,02*	240	0,73 ± 0,02 [#]
<u>Нимесулид</u>	5	0,95 ± 0,01*	38	0,89 ± 0,04 [#]
Пациенты с непереносимостью нимесулида				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Нимесулид</u>	5	0,83 ± 0,01	38	0,33 ± 0,02
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Парацетамол</u>	5	0,96 ± 61,8*	32	0,73 ± 0,03 [#]
<u>Ибупрофен</u>	40	0,97 ± 0,01*	240	0,81 ± 0,03 [#]
Пациенты с непереносимостью амоксициллина				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Амоксициллин</u>	7,5	0,91 ± 0,01	60	0,25 ± 0,02
ЛП для альтернативной терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Цефтриаксон</u>	38	0,95 ± 0,01*	300	0,69 ± 0,02 [#]
Пациенты с непереносимостью цефтриаксона				
ЛПТ	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Цефтриаксон</u>	38	0,87 ± 0,01	300	0,41 ± 0,02
ЛП для альтернативной Терапии	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.	Максимальная концентрация ЛП, мкг/мл	ОС СЛХЛ, отн. ед.
<u>Амоксициллин</u>	7,5	0,96 ± 0,01*	60	0,7 ± 0,02 [#]

Примечание: * – отсутствие достоверного отличия от пробы с ЛП, вызвавшим ЛТ ($p > 0,05$),
[#] – достоверное отличие от пробы с ЛП, вызвавшим ЛТ ($p < 0,01$).

Как очевидно из таблицы 32 изменения ОС СЛХЛ проб крови пациентов с ЛПА и ЛПТ аналогичны с изменениями ОИ. Например, у пациентов с непереносимостью амоксициллина в качестве альтернативного препарата был выбран цефтриаксон. При минимальной концентрации ЛС ОС в пробе с ЛПТ (амоксицилином) составляла $0,88 \pm 0,01$ отн. ед.; с ЛПА (цефтриаксоном) – $0,95 \pm 0,01$ отн. ед. Статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). При максимальной концентрации ЛП ОС в пробе с амоксицилином равнялась $0,41 \pm 0,02$ отн. ед., с цефтриаксоном – $0,69 \pm 0,02$ отн. ед. Определена достоверность различий показателей ОС ($p < 0,01$) [58, 59].

Полученные данные свидетельствуют о том, что ЛПТ может быть заменен на другой ЛП из той же фармакологической группы. К примеру, у пациентов с непереносимостью ибупрофена, ибупрофен может быть заменен на нимесулид либо парацетамол.

Из 67 пациентов, принявших участие в исследовании, 54 начали принимать альтернативные препараты (Таблица 33).

Важно отметить, что ЛП для альтернативной терапии выбирались, основываясь на анамнестических данных, консультации врача-аллерголога и смежных специалистов, результатах дополнительных методов исследования, федеральных клинических рекомендациях: «Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза Ассоциации ревматологов России» (2016 г.), «Клинические рекомендации «Головная боль напряжения у взрослых» Всероссийского общества неврологов» (2016 г.), «Клинические рекомендации «Острый синусит» Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов» (2016 г.), «Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» Национального научного общества инфекционистов» (2016 г.), «Клинические рекомендации «ГРИПП у взрослых» Национального научного общества инфекционистов» (2017 г.), «Клинические рекомендации «Остеохондроз» Российского общества неврологов» (2016 г.), «Клинические рекомендации при диагнозе болезни пульпы зуба Стоматологической ассоциации России» (2017 г.) [3, 15, 31, 32, 33, 47, 75].

Таблица 33 – Пациенты с лекарственной токсидермией, принимавшие лекарственные препараты для альтернативной терапии

ЛПТ	Количество Пациентов	ЛПА	Количество пациентов, принимающих ЛПА
Ибупрофен	13	Парацетамол	7
		Нимесулид	6
Парацетамол	12	Ибупрофен	8
		Нимесулид	4
Нимесулид	9	Ибупрофен	7
		Парацетамол	2
Амоксициллин	12	Цефтриаксон	12
Цефтриаксон	8	Амоксициллин	8

Примечание: ЛПТ – лекарственный препарат, вызвавший лекарственную токсидермию, ЛПА – лекарственный препарат для альтернативной терапии и ЛП.

Через шесть месяцев проводился опрос пациентов для выяснения отдаленных результатов приема ЛПА. У пациентов с непереносимостью НПВС ЛПА не вызвали ЛТ в 92% случаев, в 8% наблюдались клинические признаки непереносимости ЛПА. У пациентов с гиперчувствительностью к антибиотикам ЛПА хорошая переносимость рекомендованного препарата наблюдалась в 83% случаев, у 17% пациентов развивалась реакция гиперчувствительности к препарату. Данный результат может быть объяснен возможностью возникновения перекрестной реакции.

По данным Европейской академии аллергологии и иммунологии, ибупрофен, являясь сильным ингибитором циклооксигеназы с преобладающей активностью по отношению к ЦОГ-1, может вызывать перекрестные реакции у пациентов

с гиперчувствительностью к какому-либо НПВС в 30% случаев. НПВС со слабой ингибирующей способностью по отношению к ЦОГ-1 (парацетамол) и НПВС, являющиеся селективными ингибиторами ЦОГ-2 (нимесулид), хорошо переносятся, перекрестные реакции наблюдаются в 2 – 10% случаев. Перекрестные реакции с цефалоспоридами у пациентов с гиперчувствительностью к антибиотикам пенициллинового ряда встречаются от 0 до 38% случаев. В исследовании X. Liu и соавторов было выяснено, что перекрестные реакции между бензилпенициллином и цефтриаксоном наблюдаются у 2,6% больных с непереносимостью пенициллинов [145].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что дальнейшая тактика введения пациентов с ЛТ основывается на данных анамнеза, консультации врача-аллерголога и смежных специалистов, на федеральных клинических рекомендациях, в совокупности принимается решение о назначении альтернативных НПВС или антибиотиков. Метод СЛХЛ может применяться для подбора альтернативной терапии у пациентов с ЛТ, вызванной приемом НПВС. В случае гиперчувствительности к антибиотикам (амоксциллину или цефтриаксону) возможно использование данного метода, однако нельзя исключить и ложноположительные результаты.

3.8. Преимущества и недостатки лабораторных методов *in vitro* и метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции

Таблица 34 – Преимущества и недостатки лабораторных методов *in vitro* и метода СЛХЛ [14, 46, 65]

Лабораторные методы <i>in vitro</i>	Метод СЛХЛ
Преимущества	
<ul style="list-style-type: none"> • Безопасность для пациента. • Высокая информативность. • Мобильность- проведение реакции без прихода пациента (возможность забора крови у пациента на дому или в лечебном учреждении и доставка ее в лабораторию). • Малое количество крови, необходимое для анализа. 	<ul style="list-style-type: none"> • Безопасность для пациента. • Высокая информативность. • Мобильность - проведение реакции без прихода пациента (возможность забора крови у пациента на дому или в лечебном учреждении и доставка ее в лабораторию). • Малое количество крови, необходимое для анализа. • Экспресс - методика. • Легкость постановки реакции.
Недостатки	
<ul style="list-style-type: none"> • Могут быть ложноположительные либо ложноотрицательные результаты. • Сложность постановки некоторых реакций. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ложноотрицательные либо ложноположительные результаты при влиянии на чувствительность метода различных факторов продуктов питания, имеющие антиоксидантные свойства (фрукты, ягоды, соки, какао, зеленый чай). • Наличие у пациентов системных заболеваний соединительной ткани (наблюдается активация СЛХЛ и перекрестных реакций). • Метод апробирован с узким набором ЛП.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для современной медицины ЛТ является одной из важнейших проблем [43, 61, 62]. В связи с этим имеется острая необходимость в создании новых методов диагностики и прогнозирования ЛТ. Ныне существующие методы *in vivo* способны приводить к жизнеугрожающим состояниям у пациентов, для проведения диагностики заболевания также имеются стандартизированные аллергены только на ограниченный спектр ЛП. Лабораторные методы могут давать ложноотрицательные либо ложноположительные результаты. Вследствие этого было проведено исследование, целью которого являлось создание альтернативного неинвазивного метода определения гиперчувствительности к ЛП и разработка алгоритма обследования пациентов с ЛТ для персонализированного подбора альтернативных ЛП с целью профилактики заболевания.

В процессе исследования проводился ретроспективный анализ 100 историй болезней больных ЛТ, в результате которого были выявлены клинические черты, характерные для пациентов с данным заболеванием: преобладание женщин (75%), средний возраст – $56 \pm 1,5$ лет, отягощенный аллергический анамнез (52%); в клинической картине превалирование сочетания пятнистых и папулезных элементов (42%) ($p < 0,05$), среди субъективных ощущений – зуд (77%), преимущественно изолированное поражение кожного покрова (93%) с локализацией на коже верхних конечностей (66%) и нижних конечностей (58%).

В ходе исследования были определены группы ЛП, прием которых часто вызывал развитие ЛТ: НПВС – 39% и антибиотики – 22% ($p < 0,01$), и ЛП: ибупрофен – 23,9%, нимесулид – 23,9% и парацетамол 23,9% (группа НПВС) ($p \leq 0,003$) и амоксициллин – 22,7% , цефтриаксон – 22,7 % ($p < 0,01$) (группа антибиотики).

Основную группу составили 67 больных ЛТ в возрасте от 18 до 75 лет: 15 (22,4%) пациентов с непереносимостью ибупрофена, 14 (20,9%) пациентов с непереносимостью парацетамола, 13 (19,4%) – нимесулида, 14 (20,9%) – амоксициллина и 11 (16,4%) – цефтриаксона.

В ходе клиническо-анамнестического анализ было выявлено соответствие по клиническим показателям основной группы пациентов и ретроспективной.

Далее проводились серии исследований для определения влияния ЛП группы НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксцициллина и цефтриаксона) на СЛХЛ цельной крови пациентов с непереносимостью данных ЛП и подбор альтернативных препаратов.

Было выяснено, что препараты группы НПВС (ибупрофен, парацетамол, нимесулид) оказывают дозозависимое влияние на СЛХЛ крови как у пациентов с непереносимостью данных препаратов, так и в контрольной группе ($p < 0,01$). Малые концентрации ЛП стимулируют СЛХЛ в контрольной группе ($p < 0,05$), а у пациентов с ЛТ не вызывают изменение СЛХЛ крови ($p < 0,05$). Высокие концентрации препаратов угнетают СЛХЛ в обеих группах испытуемых, однако ингибирование СЛХЛ у пациентов с ЛТ происходит при применении ЛС в меньших концентрациях, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Важно отметить, что при всех концентрациях препаратов показатели ОИ и ОС СЛХЛ у больных ЛТ достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Таким образом, метод СЛХЛ может быть использован для диагностики ЛТ, вызванной приемом НПВС (ибупрофена, нимесулида, парацетамола).

Ингибирование СЛХЛ крови пациентов с ЛТ может быть объяснено: влиянием ЛП на активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ, влиянием биологических активных веществ (медиаторов, цитокинов) на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ, влиянием рецепторных механизмом на СЛХЛ крови (лейкотриеновых, гистаминовых, серотониновых).

Также исследовалось влияние НПВС (ибупрофена, нимесулида) на СЛХЛ крови пациентов с различными формами ЛТ (пациенты с ГНТ и с ГЗТ). В результате проведенной работы не было выявлено достоверных различий между показателями ОИ и ОС СЛХЛ в обеих группах пациентов ($p > 0,05$).

Для контроля результатов метода СЛХЛ пациентам был проведен ТТЕЭЛ по А.Д. Адо [1]. При непереносимости НПВС результаты были положительными в 91% случаев. Положительный результат тестирования наблюдался у 13 (87%)

пациентов с непереносимостью ибупрофена - средний индекс миграции (СИМ) равен $63,7 \pm 3,1\%$, у 14 (100%) пациентов с непереносимостью парацетамола СИМ – $60,0 \pm 1,7\%$, у 11 (84,6%) с непереносимостью нимесулида СИМ – $48,3 \pm 2,1\%$. При СЛХЛ положительные результаты были у 14 пациентов (93,3%) с непереносимостью ибупрофена, у 12 (86%) с непереносимостью парацетамола, у 12 (92,3%) с непереносимостью нимесулида. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что показатели, полученные методом СЛХЛ крови, коррелируют с данными ТТЕМЛ ($p < 0,01$), что доказывает наличие непереносимости ЛП у исследуемых пациентов.

Следующий этап работы был посвящен подбору лекарственных препаратов для альтернативной терапии в целях профилактики ЛТ.

В 2013 году Савченко А.А. и Борисовым А.Г. был запатентован способ выбора антибиотика при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний (патент на изобретение «Способ выбора антибиотика при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний» от 10.10.2013 № 2495422С2). Данный метод позволяет проводить индивидуальный подбор антибиотиков (клафорана, цефазолина, гентамицина, сумамеда, элеф-локса, метронидазола) при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний для лучшей эффективности лечения и исключения реакций гиперчувствительности к ЛП. Суть метода состоит в определении коэффициента антибиотической модификации (КАМ), который представляет собой отношение разности площадей под кривой модифицированной антибиотиком люцигенин-зависимой хемилюминесценции (Люц-ХЛ) цельной крови больного и под кривой спонтанной Люц-ХЛ к площади под кривой спонтанной Люц-ХЛ, выраженный в процентах. Если у ЛП положительные или отрицательные значения КАМ по модулю не превышают 10%, то их выбирают для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. Важно отметить, что наиболее оптимальным антибиотиком считается тот, у которого значение КАМ по модулю ближе всего или равно нулю. При совпадении положительных и отрицательных значений КАМ антибиотиков по модулю выбирают препарат с положительным значением [50].

Метод СЛХЛ был опробован для подбора альтернативной терапии пациентам с ЛТ в целях профилактики заболевания. Из результатов исследования следует, что показатели СЛХЛ ОИ и ОС при минимальных концентрациях как ЛПТ, так и ЛПА значительно не отличаются в пробах с НПВС (ибупрофеном, парацетамолом, нимесулидом) ($p > 0,05$). При максимальной концентрации ЛП было определено, что ОИ и ОС у пациентов достоверно ниже в пробах с ЛПТ, чем с ЛПА ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что методом СЛХЛ возможно подбирать альтернативные препараты. Из 67 пациентов, участвующих в исследовании, 54 начали принимать ЛПА. Альтернативные ЛП подбирались в соответствии с данными анамнеза, консультациями врача-аллерголога и смежных специалистов, клиническими рекомендациями. Через шесть месяцев проводился их опрос для выяснения отдаленных результатов приема ЛПА. У пациентов с гиперчувствительностью к НПВС не вызвали развитие ЛТ в 92% случаев, в 8% наблюдались клинические признаки непереносимости ЛПА.

Исходя из результатов исследования можно сделать вывод о том, что методом СЛХЛ возможно подбирать альтернативную терапию пациентам с непереносимостью НПВС.

При определении влияния антибиотиков (амоксциллина и цефтриаксона) на СЛХЛ цельной крови пациентов с непереносимостью данных ЛП были получены схожие результаты, что при влиянии препаратов группы НПВС. Наблюдалось дозозависимое влияние на СЛХЛ крови пациентов с ЛТ и участников контрольной группы ($p < 0,01$). Малые концентрации ЛП стимулируют СЛХЛ в контрольной группе ($p < 0,05$), а у пациентов с ЛТ не вызывают изменение СЛХЛ крови ($p < 0,05$). Высокие концентрации препаратов ингибируют реакцию в обеих группах испытуемых, но угнетение СЛХЛ у пациентов с ЛТ происходит при применении ЛС в меньших концентрациях, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Следовательно, метод СЛХЛ возможно использовать для диагностики ЛТ, вызванной приемом антибиотиков (амоксциллина и цефтриаксона).

При исследовании влияния НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона) на СЛХЛ крови пациентов

с различными формами ЛТ (пациенты с ГНТ и с ГЗТ) не было выявлено статистически значимых различий между показателями ОИ и ОС СЛХЛ в обеих группах пациентов ($p > 0,05$).

Положительные результаты ТТЕЭЛ при непереносимости антибиотиков были в 83% случаев. Положительный результат тестирования наблюдался у 12 (86%) пациентов с непереносимостью амоксициллина – средний индекс миграции (СИМ) равен $54,6 \pm 2,4 \%$, у 9 (82%) пациентов с непереносимостью цефтриаксона СИМ – $55,2 \pm 2,5\%$. При СЛХЛ положительные результаты были у 12 пациентов (86%) с непереносимостью амоксициллина, у 10 (91%) с непереносимостью цефтриаксона. Показатели, полученные методом СЛХЛ крови коррелируют с данными ТТЕЭЛ ($p < 0,01$), что доказывает наличие непереносимости ЛП у исследуемых пациентов.

Далее проводился подбор лекарственных препаратов для альтернативной терапии в целях профилактики ЛТ. Из результатов исследования следует, что показатели СЛХЛ ОИ и ОС при минимальных концентрациях как ЛПТ, так и ЛПА значительно не отличаются в пробах с антибиотиками (амоксициллин, цефтриаксон) ($p > 0,05$). При максимальной концентрации ЛП было определено, что ОИ и ОС у пациентов достоверно ниже в пробах с ЛПТ, чем с ЛПА ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что метод СЛХЛ возможен для подбора альтернативной терапии. По отдаленным результатам исследования было определено, что у пациентов с гиперчувствительностью к антибиотикам не вызвали развитие ЛТ в 83% случаев, в 17% наблюдались клинические признаки непереносимости ЛПА. Полученный результат объясняется возможным возникновением перекрестной реакции. Таким образом, у пациентов с непереносимостью антибиотиков (амоксициллина или цефтриаксона) возможно использование метода, но нельзя исключить ложноположительные результаты.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм персонафицированного обследования пациентов с ЛТ, вызванной приемом НПВС (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона) (Приложение 1).

ВЫВОДЫ

- 1.** Ретроспективный анализ 100 историй выявил, что лекарственная токсидермия наиболее часто развивается при приеме лекарственных препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (39%) и антибиотиков (22%) ($p < 0,01$). Среди лекарственных средств группы нестероидных противовоспалительных средств к развитию заболевания достоверно чаще приводит прием ибупрофена (23,9%), нимесулида (23,9%) и парацетамола (23,9%) ($p \leq 0,003$), а среди препаратов группы антибиотиков – амоксициллина (22,7%) и цефтриаксона (22,7%) ($p < 0,01$).
- 2.** Показатели стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови при различных клинических формах лекарственной токсидермии (аллергические реакции замедленного типа, представленные токсидермией – 72% случаев и аллергические реакции немедленного типа, представленные острой крапивницей – 19% случаев) не отличаются ($p < 0,01$).
- 3.** При постановке реакции стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови эффективность метода демонстрируют малые концентрации нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксициллина, цефтриаксона), так как именно они опосредованно угнетают оксидантную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с лекарственной токсидермией ($p < 0,05$), а в контрольной группе, напротив, активируют ее ($p < 0,05$). При большой концентрации подобные изменения отсутствуют, и наблюдается угнетение оксидантной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов как у пациентов с лекарственной токсидермией, так и в контрольной группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Данные стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции коррелируют с данными теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов ($p < 0,01$), входящим в российский стандарт диагностики лекарственной токсидермии.

4. Относительная интенсивность и относительная светосумма крови у больных достоверно ниже в пробах с лекарственным препаратом при высокой концентрации разведения препарата, вызвавшим развитие заболевания, чем с альтернативными лекарственными препаратами ($p < 0,01$), что свидетельствует о возможном использовании метода при подборе альтернативной терапии.

5. На основании оценки отдаленных результатов персонифицированного подбора лекарственных средств метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови может быть использован для подбора наиболее безопасного препарата (альтернативного лекарственного препарата) у пациентов с лекарственной токсидермией, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств (токсидермия при приеме альтернативной терапии у пациентов с лекарственной токсидермией развивается в 8% случаев). У пациентов с непереносимостью антибиотиков возможно использование метода, но нельзя исключить ложноположительные результаты (токсидермия при приеме альтернативной терапии развивается в 17% случаев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать метод стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для диагностики различных форм лекарственной токсидермии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола, нимесулида) и антибиотиков (амоксциллина, цефтриаксона).
2. Рекомендуется использование метода стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции для подбора альтернативных лекарственных препаратов в целях профилактики лекарственной токсидермии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – арахидоновая кислота

АОА – антиоксидантная активность

АСК – ацетилсалициловой кислоты

АФК – активные формы кислорода

ГЗТ – аллергические реакции замедленного типа (IV типа Джеллу и Кумбсу)

ГНТ – аллергические реакции немедленного типа

ИК – иммунокомплексные аллергические реакции (III тип по Джеллу и Кумбсу)

ИЛ-4 – интерлейкин -4

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-13 – интерлейкин -13

γ -ИНФ – γ -интерферон

КАМ – коэффициент антибиотической модификации

КЦ – аллергические реакции цитотоксического типа (II тип по Джеллу и Кумбсу)

ЛА – лекарственная аллергия

ЛП – лекарственные препараты

ЛПА – лекарственный препарат для альтернативной терапии

ЛПТ – лекарственный препарат, вызвавший развитие лекарственной токсидермии

ЛС – лекарственные средства

ЛТ – лекарственная токсидермия

ЛУК – ледяная уксусная кислота

Люц-ХЛ – люцигенин-зависимая хемилюминесценция

МИФ – фактор угнетения миграции макрофагов

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОИ – относительная интенсивность

ОС – относительная светосумма

ПДЛП – побочное действие лекарственных препаратов

ПМЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты

СЗСТ – заболевания соединительной ткани

СИМ – средний индекс миграции

СКВ – системная красная волчанка

СЛХЛ – стимулированная сульфатом бария люминол-зависимая хемилюминесценция

ССД – системная склеродермия

ТТЕЭЛ – тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов

ФМЛФ – формил-метионил-лейцил-фенилаланин

ХЛ – хемилюминесценция

цис-ЛТ – цистеинил-лейкотриен

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

C3aR – рецептор C3a

C5aR – рецептор C5a

ЕААСИ – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

Ig E – иммуноглобулин класса E

Ig G – иммуноглобулин класса G

Ig M – иммуноглобулин класса M

WAO – Всемирная организация аллергии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Клиническое значение теста торможения миграции лейкоцитов *in vivo* / А.Д. Адо // Клиническая медицина. – 1980. – № 3. – 37 – 41 с.
2. Антонов В.Ф. Физика и биофизика: Учебник / В.Ф. Антонов, Е.К. Козлова, А.М. Черныш, А.В. Коржуев // Москва: ГЭОТАР-Медиа – 2009. – 99 – 105 с.
3. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза // Москва: Ассоциация ревматологов России. – 2016. – 14-17 с.
4. Бекетов А.М. О патогенезе токсидермий / А.М. Бекетов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 6. – 23 – 25 с.
5. Бизунок Н.А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода / Н.А. Бизунок // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4 – 34 – 36 с.
6. Бизунок Н.А. Влияние противовоспалительных средств на фагоцитарную генерацию оксидантов / Н.А. Бизунок // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 2 – 56 – 58 с.
7. Болевич С.Б. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы / С. Б. Болевич, И.Г. Даниляк, А.Х. Коган // Пульмонология. – 1995. – № 1. – 18 – 24 с.
8. Бородай Я.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов / Я.А. Бородай // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 6. – 20 – 22 с.
9. Будчанов Ю.И. Гиперчувствительность замедленного и немедленного типа: учеб.-метод. пособие. / Ю.И. Будчанов // Тверь: ТГМА. – 2008. – 1 – 12.
10. Бутов Ю.С. Дерматовенерология: Национальное руководство / Ю.С. Бутов, Ю.К. Скрипкин, О.Л. Иванов // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 459 с.
11. Владимиров Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолюминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – № 1. –

16 – 23 с.

12. Владимиров Ю.А. Свечение, сопровождающее биохимические реакции / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 5. – № 6. – 25 – 32 с.

13. Владимиров Г.К. Хемилюминесцентная методика определения общей антиоксидантной ёмкости в лекарственном растительном сырье / Г.К. Владимиров, Е.В. Сергунова, Д.Ю. Измайлов, Ю.А. Владимиров // Вестник РГМУ. – 2016. – № 2. – 65 – 72 с.

14. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией / Н.В. Воробьева // Иммунология. – 2013. – № 4. – 227 – 232 с.

15. Всероссийское общество неврологов. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения у взрослых» // Москва: Всероссийское общество неврологов. – 2016. – 17 – 23 с.

16. Грибанова Т.В. Медикаментозные и профессиональные токсикодермии: автореф. дис канд. мед. наук: 14.01.10. / Грибанова Татьяна Вадимовна // Ленинград. – 1986. – 12 – 17 с.

17. Дворянкова Е.В. Кожные проявления лекарственной аллергии / Е.В. Дворянкова, З.А. Невозинская, И.М. Корсунская // Медицинский алфавит. – 2017. – № 21. – 14 – 18 с.

18. Жукова Д.Г. Современные представления о классификации и патогенезе реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам / Д.Г. Жукова, Е.С. Феденко, А.А. Юдин // Российский Аллергологический Журнал. – 2013. – № 3. – С. 11 – 16.

19. Измайлов Д.Ю., Владимиров Ю.А. Способ определения количества и/или активности антиоксидантов // Патент №016868В1, 2012. Евразийская патентная организация.

20. Искусных А.Ю. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного окисления нейтрофилов в крови доноров / А.Ю. Искусных, О.В. Башарина, В.Г. Артюхов, В.В. Алабовский // Журнал «Вестник ВГУ», Серия : Химия, Биология, Фармация. – 2008. – №1. –

93 – 96 с.

21. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: Справочник. / О.Л. Иванов // Москва: Медицина. – 2007. 270 – 271 с.

22. Клебанов Г.И. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов, Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, О.Б. Любицкий, Ю.А. Владимиров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1999. – № 2. – 15 – 22 с.

23. Латышева Т.В. Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты (клинико-иммунологические и аллергологические характеристики, лечение и профилактика): автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.03.09 / Латышева Татьяна Васильевна // Москва. – 1990. – 8 – 13 с.

24. Леонов С.Д., Белявская А.А. Способ диагностики псориаза // Патент России № 2373536С1, 2009. Бюл №32.

25. Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи / Л.В. Лусс // Аллергология. – 2000. – № 3. – 29 – 33 с.

26. Луценко М.Т. Морфологические исследования клеток периферической крови у больных с бронхиальной астмой / М.Т. Луценко // Бюллетень. – 2000. – № 7. – 7 – 20 с.

27. Луценко М.Т. Хемилюминесценция и гистохимия лейкоцитов периферической крови больных бронхиальной астмой / М.Т. Луценко // Бюллетень. – 2000. – № 7. – 49 – 55 с.

28. Любицкий О.Б. Динамика показателей пероксидного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы сыворотки крови при остром деструктивном панкреатите / О.Б. Любицкий, Б.В. Давыдов, И.В. Ельшанский, А.В. Гришин, Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, Г.И. Клебанов, П.А. Иванов, П.П. Голиков, Ю.А. Владимиров // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44. – № 6. – 565 – 570 с.

29. Медведева А.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения экстракта из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка в комплексной терапии токсидермий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. / Медведева Анна Степановна // Москва. – 2014. – 5 – 7.

30. Насыров Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств / Х.М. Насыров // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 6. – 113 – 116 с.
31. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации «Острый синусит» // Москва: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. – 2016. – 17 – 20 с.
32. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации «ГРИПП у взрослых» // Москва: Национальное научное общество инфекционистов. – 2017. – 28 – 32 с.
33. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» // Москва: Национальное научное общество инфекционистов. – 2016. – 20 – 23 с.
34. Новиков П.Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней / П.Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 2. – 8 – 22 с.
35. Олисова О.Ю. ред. Кожные и венерические болезни: Учебник / О.Ю. Олисова // Москва: Практическая медицина. – 2015. – 149 – 151 с.
36. ООО "ДИСофт" ПО "PowerGraph". ПО «PowerGraph 3.3 Professional» OEM-лицензия, 2018.
37. ООО "ДИСофт" Хемилюминесцентный метод отпределения АнтиОксидантов (АО) [Электронный ресурс] – URL: <http://www.chemilum.ru/method/clmao.asp>.
38. Осипов А.Н. Активированные формы кислорода и их роль в организме / А.Н. Осипов // Успехи биологической химии. – 1990. – № 31. – 180 – 208 с.
39. Паничкин А.В. Использование хемилюминесценции для оценки антиоксидантных свойств пищевых веществ / А.В. Паничкин, Л.С. Большакова, В.Н. Милентьев, Д.П. Санников, В.М. Казьмин // Технические науки. – 2013. – № 10. – С. 2436 – 2439.
40. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функции / Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2007. – № 6. – 374 – 382 с.
41. Проскурнина Е.В. Кинетическая хемилюминесценция как метод оценки

окислительного стресса при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Е.В. Проскурнина, А.М. Полимова, М.М. Созарукова, М.А. Прудникова, А.С. Аметов, Ю.А. Владимиров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 1. – 149 – 152 с.

42. Проскурнина Е.В. Новые люминесцентные методы оценки окислительного стресса у больных с системными васкулитами / Е.В. Проскурнина, А.Е. Шеримова, А.М. Полимова, М.М. Созарукова, Г.А. Владимирова, Т.Н. Краснова // Технологии живых систем. – 2016. – Т. 13. – № 8. – 26 – 34 с.

43. Пухлик Б.М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии / Б.М. Пухлик, А.П. Викторов, С.В. Зайков // Львов: Медицина світу. – 1989. – 95 с.

44. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания: Учебник / В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова // Москва: Медицина – 1991. – 28 – 83 с.

45. Романова О.Л. Лекарственная токсикодермия как проявление лекарственной болезни / О.Л. Романова // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22. – № 3. – 14 – 16 с.

46. Романова Н.В. Модуляция продукции активных форм кислорода циркулирующими фагоцитами и клиническая эффективность глюкокортикоидной терапии у больных системной красной волчанкой / Н.В. Романова, Н.П. Шилкина, А.Г. Бородин, В.Л. Крылов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – 40 – 43 с.

47. Российское общество неврологов. Клинические рекомендации «Остеохондроз» // Москва: Российское общество неврологов. – 2016. – 29 – 32 с.

48. Рудык М.Я. Особенности побочных реакций на лекарственные средства со стороны кожи у госпитальных больных / М.Я. Рудык, Ю.В. Ежова, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Земский врач. – 2012. – Т. 1. – № 11. – 32 – 33 с.

49. Рудык М.Я. Характеристика лекарственноиндуцированных кожных реакций в многопрофильном скорпомощном стационаре / М.Я. Рудык, Ю.В. Ежова, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Вестник РУДН (серия Медицина). – 2012. –

№ 1. – 46 – 50 с.

50. Савченко А.А., Борисов А.Г. Способ выбора антибиотика при лечении инфекционно- воспалительных заболеваний // Патент России № 2495422С2, 2013. Бюл №73.

51. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: Учебник / Ю.К. Скрипкин, А.А. Кубанова, В.Г. Акимов // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 255 – 280 с.

52. Смирнова Е.В. Роль нарушения оксидативного статуса у больных системной красной волчанкой в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Смирнова Елена Владимировна // Москва. – 2018. – 121 с.

53. Соболенко Т.М. Современные аспекты диагностики лекарственной аллергии / Т.М. Соболенко, Л.Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2013. – № 5. – С. 43 – 47.

54. Солдатов А.А. Безопасность биологических препаратов / А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, Ю.В. Олефир, А.В. Меркулов, В.П. Бондарев // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 14 – 24.

55. Солошенко Э.Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения / Э.Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – 80 – 88 с.

56. Теплюк Н.П. Механизмы развития псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты и перспективы персонализированного подбора лекарственной терапии / Н.П. Теплюк, З.С. Кадырова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 12. – С. 40 – 46.

57. Теплюк Н.П. Разнообразие клинических проявлений лекарственной токсидермии у больных, находившихся на лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России [Электронный ресурс] / Н.П. Теплюк, З.С. Кадырова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3.

58. Теплюк Н.П. Диагностирование лекарственной токсидермии, вызванной приемом нурофена, методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции [Электронный ресурс] / Н.П. Теплюк, З.С. Кадырова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 1 – 2. – С. 39 – 45.

59. Теплюк Н.П. Диагностика лекарственной токсидермии методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов [Электронный ресурс] / Н.П. Теплюк, Н.Л. Шимановский, А.В. Семейкин, З.С. Кадырова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 5-6. – С. 177 – 184.

60. Тузлукова Е.Б. Лекарственная аллергия и другие виды осложнений лекарственной терапии: от классификации к диагностике / Е.Б. Тузлукова, С.В. Царев, Л.В. Лусс, Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина // Аллергология. – 2008. – № 2. – 27 – 28 с.

61. Уджуху В.Ю. Клинико-иммунологическая характеристика токсидермий, в том числе с явлениями вторичной пиодермии / В.Ю. Уджуху, А.С. Медведева, М.А. Иванокова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – 44 – 46 с.

62. Файзуллина Е.В. Лекарственная токсикодермия: лечение и профилактика / Е.В. Файзуллина, Ю.В. Давыдов // Практическая медицина. – 2013. – № 1. – 9 – 12 с.

63. Филатов О.Ю. Общие закономерности и диагностическое значение изменения образования активных форм кислорода лейкоцитами крови при аллергических и псевдоаллергических процессах: автореф.дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.36 / Филатов Олег Юрьевич // Москва. – 1999. – 48 с.

64. Филатов О.Ю. Общие закономерности и диагностическое значение изменения образования активных форм кислорода лейкоцитами крови при аллергических и псевдоаллергических процессах: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.36 / Филатов Олег Юрьевич // Москва. – 1990. – 121 с.

65. Хаитов Р.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // Москва: Фармарус

Принт Медиа. – 2014. – 10 – 19 с.

66. Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Бондарева Г.П., Усанова Е.А., Филатов О.Ю., Малышев И.Ю.. Способ диагностики *in vitro* повышенной чувствительности к псевдоаллергенам и подбора противоаллергической терапии // Патент России № 2575567С2, 2016. Бюл №5.

67. Чаусова С.В. Влияние диклофенака натрия на оксидантные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных с повышенной чувствительностью к диклофенаку / С.В. Чаусова, Г.П. Бондарева, Е.А. Усанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 1. – 73 – 76 с.

68. Чаусова С.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с непереносимостью данных препаратов / С. В. Чаусова, К. Г. Гуревич, Е. А. Усанова, Е. А. Арутюнова, Ю. В. Балякин, И. Ю. Малышев // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. – Т. 77. – № 5. – 28 – 31 с.

69. Чаусова С.В. К механизму угнетающего действия ненаркотических анальгетиков на хемилюминесценцию лейкоцитов крови больных с непереносимостью этой группы препаратов: автореф.дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Чаусова Светлана Витальевна // Москва. – 1997 – 24 с.

70. Чаусова С.В. Особенности оксидантной активности фагоцитов периферической крови больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов и обоснование патогенетической терапии непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.03.06 / Чаусова Светлана Витальевна // Москва. – 2016. – 3 – 6 с.

71. Ширикина М.В. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине / М.В. Ширикина, О.Ю. Оболонская, В.А. Линник, В.В. Деев //Дерматовенерология. Косметология. Сексология. – 2016. – № 1 – 4. – 277 – 281 с.

72. Шур В.Ю. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения / В.Ю. Шур, М.А. Самотруева, М.В. Мажитова // Фундаментальные

исследования. – 2014. – № 7. – 621 – 629 с.

73. Эрдни-Горяева Н. Э. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и маркеры апоптоза при сахарном диабете I типа у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.88 / Эрдни-Горяева Наталья Эдуардовна // Ставрополь. – 2013. – 18 с.

74. Яковлев А.Б. Токсидермии: учеб.- метод. пособие. / А.Б. Яковлев // М.: Бином. – 2016. – 26 – 41с.

75. Янушевич О.О., Кузьмина Э.М., Максимовский Ю.М., Малый А.Ю., Волков А.Г., Эктова А.И., Вагнер В.Д., Боровский Е.В., Смирнова Л.Е. Клинические рекомендации при диагнозе болезни пульпы зуба // Стоматологическая ассоциация России. Москва: – 2017. – 43 с.

76. Agua-Doce A., Luis G. Regulatory T Cells and the Control of the Allergic Response [Electronic resource] // Journal of Allergy. – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465992/> (date of the application 29.09.2012). DOI: 10.1155/2012/948901.

77. Akdis C. A., Agache I. Global Atlas of Allergy // Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – 389 p.

78. Albanesi M., Sinisi A., Frisenda F., Di Bona D., Caiaffa M.F., Macchia L. Importance of Specific IgE/Total IgE Ratio in Disambiguating Amoxicillin Allergy Diagnosis in a Real-Life Setting // International archives of allergy and immunology. – 2018. – Vol. 177. – №. 2. – 167-169 p. DOI: 10.1159/000489705.

79. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism // British journal of pharmacology. – Vol. 156. – №1. – 105 – 115 p. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x.

80. Asero R. Aspirin and paracetamol tolerance in patients with nimeculide-induced urticarial // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 1998. – Vol. 81. – № 3. – 237 –238 p. DOI : 10.1016/S1081-1206(10)62818 – 9.

81. Asero R. Chronic urticarial with multiple NSAID intolerance: is tramadol always a safe alternative analgesic?// The Journal of Investigational Allergology and Clinical

Immunology. – 2003. – Vol. 13. – № 1. – 55 – 58 p.

82. Atanaskovic-Markovic M., Romano A., Barbaud A., Bircher A.J., Brockow K., Caubet J.-C., Celik G., Cernadas J., Chiriac A.-M., Demoly P., Garvey L.H., Mayorga C., Nakonechna A., Whitaker P., Torres M.J. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams- an EAACI position paper // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 6. – 1300 – 1315 p. DOI: 10.1111/all.14122.

83. Balakirski G., Merk H.F. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis // *Cutaneous and ocular toxicology*. – 2017. – Vol. 36. - № 4. - 307-316 p. DOI: 10.1080/15569527.2017.1319379.

84. Basu S., Banik B.K. Hypersensitivity: An Overview // *Immunology: Current Research*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – 1 – 2 p.

85. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review // *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. – 2010. – Vol. 1. – № 1. – 11 – 17 p.

86. Blanca –Lopez N., Cornego-Garcia J.A., Perez-Alzate D., Dona I., Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions // *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2015. – V. 25. – № 6. – 385 – 395 p.

87. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., Canto G., Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *Journal of Asthma and Allergy*. – 2019. – № 12. – 217 – 233 p. DOI: 10.2147/JAA.S164806.

88. Bo Zhang, Qin Li, Chenyang Shi, Xinyue Zhang. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms // *Pharmacology*. – 2018. – Vol. 101. – № 1-2. – 104 – 110 p. DOI: 10.1159/000479878.

89. Bohm R., Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions [Electronic resource] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073094/> (date of application 21.10.2016). DOI: 10.3389/fphar.2016.00396.

90. Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2006. – Vol. 86. – № 6. – 523 – 552 p. DOI: 10.2340/00015555-0153.

91. Brockow K., Ardem-Jones M.R., Mockenhaupt M., Aberer W., Barbaud A., Caubet J.-C., Spiewak R., Torres M.J., Mortz C.G. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – 14 – 27 p. DOI: 10.1111/all.13562.
92. Burrell C., Tsourounis C., Quan D., Jue V., Tam E., Guglielmo B.J. Impact of a pharmacist-driven protocol to improve drug allergy documentation at a university hospital // *Hospital Pharmacy*. – 2013. – Vol. 48. – № 4. – 302 – 307 p. DOI: 10.1310/hpj4804-302.test.
93. Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 24. – 2338 – 2351 p. DOI: 10.1056/NEJMra1807761.
94. Chausova S.V., Gurevich K.G., Bondareva G.P., Filatov O.J., Malyshev I.Y. Possibility of diagnostics of the non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance with a change in the chemiluminescent glow of the polymorphonuclear leukocytes of the peripheral blood // *Patologicheskaiia fiziologiiia i eksperimental'naia terapiia*. – 2014. – № 4. – 127 – 132 p.
95. Chausova S.V., Gurevich K.G., Bondareva G.P., Filatov O.J., Malyshev I.Y. The role of cellular mediators in the development of the phenomenon of inhibition induced by barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence of blood under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with intolerance to these drugs // *Patologicheskaiia fiziologiiia i eksperimental'naia terapiia*. – 2015. - № 3. - 89-93 p.
96. Chen C.B., Abe R., Pan R.Y., Wang C.W., Hung S.I., Tsai Y.G., Chung W.H. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity [Electronic resource] // *Journal of immunology research*. – 2018. – Vol. 2018. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651444/> (date of the application 13.02.2018). DOI : 10.1155/2018/6431694.
97. Cornego-Garcia J.A., Jurado-Escobar R., Dona I., Blanca M. The genetics of drug hypersensitivity reactions // *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – 222 – 232 p. DOI: 10.18176/jiaci.0078.
98. Czech W., Barbisch M., Tenscher K. Chemotactic 5-oxo-eicosatetraenoic acids induce oxygen radical production, Ca²⁺-mobilization, and actin reorganization in

human eosinophils via a pertussis toxin-sensitive G-protein // *Journal of Investigative Dermatology*. – Vol. 108. – № 1. – 108 – 112 p. DOI: 10.1111/1523 – 1747.ep12285653

99. Davis IV R.W., Snyder E., Miller J., Carter S., Houser C., Klampatsa A., Albelda S.M., Cengel K.A., Busch T.M. Luminol Chemiluminescence Reports Photodynamic Therapy-Generated Neutrophil Activity In Vivo and Serves as a Biomarker of Therapeutic Efficacy // *Photochemistry and photobiology*. – 2019. – Vol. 95. – № 1. – 430 – 438 p. DOI: 10.1111/php.13040.

100. De Paramo B.J., Gancedo M., Cuevas M., Camo I.P., Martin J.A., Cosmes E.L. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2000. – Vol. 85. – № 6 Pt 1. – 508-511 p. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62580-x.

101. Dias de Castro E., Carolina F., Ribeiro L., Cernadas J.R. Overview of Drug Allergy: From Immunogenetic Basis to Practice // *Acta Medica Portuguesa*. – 2018. – Vol. 31. – № 10. – 581 – 588 p. DOI: 10.20344/amp.10092.

102. Dona I., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Garcia-Campos J., Garcia Nunez I., Gomez F., Salas M., Rondon C., Canto M.G., Blanca M. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients // *Journal of Investigation Allergology and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 22. – № 5. – 363 – 371 p.

103. Dona I., Perez-Sanchez N., Eguiluz-Gracia I., Munoz-Cano R., Bartra J., Torres M.J., Cornejo-Garci J.A. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 3. – 561 – 575 p. DOI: 10.1111/all.14032.

104. Dugas N., Dugas B., Kolb J.P., Yamaoka K., Delfraiss J.F., Damais C. Role LTB4 in the interleukin-4-induced human mononuclear phagocytic activation // *Immunology*. – 1996. – Vol. 88. – № 3. – 1384 – 1388 p. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1996.d01-658.x.

105. Duy Le Pham, Ji-Hye Kim, Tu Hoang Kim Trinh, Hae-Sim Park. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity // *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016. – Vol. 31. – № 3. – 417 – 432 p. DOI: 10.3904/kjim.2016.085.

106. Eggleton P. Hypersensitivity: Immune Complex Mediated (Type III). [Electronic resource// – 2013. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0001138.pub.3> (date of the application 13.02.2018). DOI: 10.1002/9780470015902.a0001138.pub3.
107. Elistratova I.V., Morozov S.G., Zakharova I.A., Tarasova M.V. Peripheral blood cells luminol-dependent chemiluminescence at the different stages of atopic dermatitis // *Patologicheskaiia fiziologiiia i eksperimental'naia terapiia*. – 2015. – Vol. 59. – № 4. – 35 – 40 p.
108. Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M.E. Nonallergic drug hypersensitivity reactions // *International archives of allergy and immunology*. – 2012. – Vol. 159. – № 4. – 327 – 345 p. DOI: 10.1159/000339690.
109. Fiszenson-Albala F., Auzerie V., Mahe E., Farinotti R., Durand-Stocco C., Crickx B., Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting // *British Journal of Dermatology*. – 2003. – Vol. 139. - № 5. – 1018 – 1022 p. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x.
110. Gaber F., Daham K., Higashi A., Higashi N., Gulich A., Delin I., James A., Skedinger M., Gyllfors P., Nord M., Dahlen S-E., Kumlin M., Dahlen B. Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin -intolerant asthma// *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – № 12. – 1076 – 1082 p. DOI: 10.1136/thx.2008.101196.
111. Gamboa P.M. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services : *Alergológica*. – 2005. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 19. – № 2. – 45 – 50 p.
112. Gaudio E., Bordin S., Lora I., Lora M., Massignani M., De Benedictis G. M. Leukocyte coping capacity chemiluminescence as an innovative tool for stress and pain assessment in calves undergoing ring castration // *Journal of animal science*. –2018. – Vol. 96. – № 11. – 4579-4589 p. DOI: 10.1093/jas/sky342.
113. Gomes E., Geraldés L., Faria E. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among adults: clinical features and risk factors for diagnosis

confirmation // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 171. – № 3 – 4. – 269 – 275 p. DOI: 10.1159/000452627.

114. Goncalo M., Bruynzeel D.P. Mechanisms in Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions [Electronic resource] // *Marzulli and Maibach's Dermatotoxicology*. – 7 Edition. – 259 – 269 p. – URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/61497203.pdf> (date of the application 25.05.2007).

115. Heimburger M., Palmblad J.E. Effects of leukotriene C4 and D4, histamine and bradykinin on cytosolic calcium concentrations and adhesiveness of endothelial cells and neutrophils // *Clinical and Experimental Immunology*. – 1996. – Vol. 103. – № 3. – 454 – 460 p. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1996.tb08302.x.

116. Hernández-Salazar A., Rosales S.P., Rangel-Frausto S., Criollo E., Archer- Dubon C., Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients // *Archives of Medical Research*. – 2006. – Vol. 37. – № 7. – 899 – 902 p. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.03.010.

117. Hughes D.L., Richards R.S., Lexis L.A. Using chemiluminescence to determine whole blood antioxidant capacity in rheumatoid arthritis and Parkinson's disease patients // *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence*. – 2018. – Vol. 33. – № 4. – 764 – 770 p. DOI: 10.1002/bio.3474.

118. Inaoka M., Kimishima M., Takahashi R., Shiohara T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs selectively inhibit cytokine production by NK cells and gamma delta T cells // *Experimental Dermatology*. – 2006. – Vol. 15. – № 12. – 981 – 990 p. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00505.x.

119. Kidon M., Blanca-Lopez N., Gomes E., Terreehorst I., Tanno L., Ponvert C., Chin C.W., Caubet J.C., Soyer O., Mori F., Blanca M., Atanaskovic-Markovic M. EAACI-ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents // *Allergy*. – 2018. – Vol. 29. – № 5. – 469 – 480 p. DOI: 10.1111/pai.12915.

120. Kim J. H., Park H.S., Pham D.L. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 31. – № 3. – 417 – 432 p. DOI: 10.3904/kjim.2016.085.

121. Kowalski M.L., Makowska J.S., Blanca M., Bavbek S., Bochenek G., Bousquet J., Celik G., Demoly P., Gomes E.R., Nizankowska-Mogilnicka E., Romano A., Sanchez-Borges M., Sanz M., Torres M.J., Weck A.D., Szczeklik A., Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA // *Allergy*. – 2011. – №66. – 818 – 829 p. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x.
122. Kowalski M.L., Ptasinska A., Jedrzejczak M., Bienkiewicz B., Cieslak M., Grzegorzczak J., Pawliczak R., Dubuske L. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest) // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – №9. – 1139 – 1145 p. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00836.x.
123. Lane S.J., Lee T.H. Mast cell effector mechanisms // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1996. – Vol. 98. – № 5 Pt 2. – 67 – 71 p. DOI: 10.1016/s0091-6749(96)80131-x.
124. Larfars G., Lanttoine F., Devynck M.-A., Palmblad J., Gyllenhammar H. Activation of nitric oxide release and oxidative metabolism by leukotrienes B₄, C₄ and D₄ in human polymorphonuclear leukocytes // *Blood*. – Vol. 93. – № 4. – 1399 – 1405 p.
125. Lee A., Thomson J. Drug-induced reactions // *Pharmaceutical Press*. – 2006. – Vol. 262. – № 1. – 357 – 362 p.
126. Lee Q. Hypersensitivity to antipyretics: pathogenesis, diagnosis and management // *Hong Kong Medical Journal*. – 2017. – Vol. 23. – № 4. – 395 – 403 p. DOI: 10.12809/hkmj166186.
127. Leino L., Lilius E.M. Histamine receptors on leucocytes are expressed differently in vitro and in vivo // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 1990. – Vol. 91. – № 1. – 30 – 35 p. DOI: 10.1159/000235085.
128. Liu X.-D., Gao N., Qiao H.-L. Cephalosporin and penicillin crossreactivity in patients allergic to penicillins // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 49. – № 3. – 206 – 216 p. DOI: 10.5414/cpp49206.

129. Lojek M., Pekarova M. Modulation of metabolic activity of phagocytes by antihistamines // *Interdisciplinary toxicology*. - 2011. - Vol. 4. - № 1. - 15-19 p. DOI: 10.2478/v10102-011-0004-z.
130. Martin L., Kita H., Gleich G., Leiferman K.M. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation and cytokines // *International Archives of Allergy and Immunology*. - 1996. - Vol. 109. - № 3. - 207 - 210 p. DOI: 10.1159/000237239.
131. Marzano A.V., Borghi A., Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin // *European journal of internal medicine*. - 2016. - № 28. - 17 - 24 p. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.017.
132. Meterey K. Action of histamine on PHA chemiluminescence response of blood mononuclear cells in autoimmune patients// *Agents action*. - 1986. - Vol. 18. - № 1 - 2. - 254-257 p. DOI: 10.1007/BF01988035.
133. Nayak S., Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction // *Indian journal of dermatology*. - 2008. - Vol. 53. - № 1. - 2 - 8 p. DOI: 10.4103/0019-5154.39732.
134. Okunishi K., Peters- Golden M. Leukotrienes and airway inflammation // *Biochimica et Biophysica Acta*. - 2011. - № 11. - 1096-1102 p. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.02.005.
135. Ozaki Y. , Kume S., Ohashi T. Effects of histamine agonists and antagonists on luminol-dependent chemiluminescence of granulocytes // *Agents Actions*. - 1984. - Vol. 15. - № 3 - 4. - 182 - 188 p. DOI: 10.1007/BF01972347.
136. Packard K., Price P., Hanson A. Antipsychotic Use and Risk of Rhabdomyolysis // *Journal of Pharmacy Practice*. - 2014. - Vol. 27. - № 5. - 501 - 512 p. DOI: 10.1177/0897190013516509.
137. Pallmer K., Oxenius A. Recognition and Regulation of T Cells by NK Cells [Electronic resource] // *Frontiers in immunology*. - 2016. - Vol. 7. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919350/> (date of the application 24.06.2016). DOI: 10.3389/fimmu.2016.00251.
138. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M.S. WAO White Book on Allergy: Executive Summary [Electronic resource] // *World Allergy*

Organization. - 2013. - URL: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/ExecSummary-2013-v6-hires.pdf>

139. Peiser M. Role of Th17 Cells in Skin Inflammation of Allergic Contact Dermatitis [Electronic resource] // *Clinical and Developmental Immunology*. - 2013. - Vol. 2013. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24023564/> (date of the application 18.08.2013) . DOI: 10.1155/2013/261037.

140. Pichler W.J., Naisbitt D.J., Park B.K. Immune mechanism of drug hypersensitivity // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2004. - Vol. 24. - № 3. - 373-397 p. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.012.

141. Pierce A., Nester T. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia // *American Journal of Clinical Pathology*. - 2011. - Vol. 136. - № 1. - 7 - 12 p. DOI: 10.1309/AJCPBVLJZH6W6RQM.

142. Posadas S.J., Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts // *Clinical and Experimental Allergy*. - 2007. - Vol. 37. - № 7. - 989 - 999 p. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02742.x.

143. Pumphrey R.S., Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk // *The Lancet*. - 1999. - Vol. 353. - 1157 - 1158 p. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)00449-3.

144. Romano A., Gaeta F., Arribas Poves M. F., Valluzzi R. L. Cross-Reactivity among Beta-Lactams [Electronic resource] // *Current Allergy and Asthma Reports*. - 2016. - Vol. 16. - № 3. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26898316/> (date of the application 22.02.2016). DOI: 10.1007/s11882-016-0594-9.

145. Romano A., Guéant-Rodriguez R.M., Viola M., Pettinato R., Guéant J.L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins // *Annals of Internal Medicine*. - 2004. - Vol. 141. № 1. - 16 - 22 p.

146. Roujeau J., Haddad C., Paulmann M., Mockenhaupt M. Management of nonimmediate hypersensitivity drugs // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. - 2014. - Vol. 34. - № 3. - 473 - 487 p. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.012.

147. Sanches-Borges M., Capriles- Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2000. – Vol. 84. – № 1. – 101 – 106 p. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62748-2.
148. Sanchez-Quintero M.J., Torres M.J., Blazquez A.B., Gomez E., Fernandez T.D., Dona I., Ariza A., Andreu I., Melendez L., Blanca M. , Mayorga C. Synergistic effect between amoxicillin and TLR ligands on dendritic cells from amoxicillin-delayed allergic patients [Electronic resource] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – Issue 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066120/> (date of the application 16.09.2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0074198.
149. Schnyder B., Pichler W.J. Mechanisms of Drug-Induced Allergy // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2009. – Vol. 84. – № 3. – 268 – 272 p.
150. Schrijvers R., Gilissen L., Chiriac A.M., Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back [Electronic resource] // *Clinical and translational allergy*. – 2015. - Vol. 5:31. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339470/> (date of the application 03.09.2015). DOI: 10.1186/s13601-015-0073-8.
151. Suchak R., Benson K., Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2007. – Vol. 32. – № 5. – 589 – 591 p. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02488.x.
152. Syrigou E., Giozos I., Dannos I., Grapsa D., Tsimpoukis S., Syrigos K. Giant tuberculin reaction associated with the homeopathic drug Tuberculinum: a case report // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 58. - № 7. – 119 – 121 p. DOI: 10.1093/cid/ciu023.
153. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Cockeran R., Feldman C., Anderson R. Interactive inhibitory effects of formoterol and montelukast on activated human neutrophils // *European Respiratory Journal* – 2010. – Vol. 36. – № 6. – 1417 – 1424 p. DOI: 10.1183/09031936.00157409.
154. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C., Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to

chemoattractants / *Inflammation Research*. – Vol. 58. – № 5. – 263 – 268 p.
DOI: 10.1007/s00011-008-8049-y.

155. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., Gravett C.M., Anderson R., Feldman C. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function [Electronic resource] // *Journal of Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058211/> (date of the application 25.05.2014). DOI: 10.1155/2014/608930.

156. Thomson C., Cloutier A., Bosse Y., Thivierge M., Gouill C.L., Larivee P., McDonald P.P., Stankova J., Rola-Pleszynski M. CysLT1 receptor engagement induces activator protein-1 – and NF- κ B-dependent IL-8 expression // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2006. – Vol. 35. – № 6. – 697 – 704 p.
DOI: 10.1165/rcmb.2005-0407OC.

157. Thong Y-H, Tan T.-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy // *The British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 71. – № 5. – 684 – 700 p.
DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.

158. Tyulganova D.A., Nasaev S.S., Titerina E.K., Rodionova M.A., Chugreev I.A. New concept about mechanisms of the germination of drug hypersensitivity // *Immunopatology, allergology, infectology*. – 2017. – № 2. – 58 – 63 p.
DOI: 10.14427/jipai.2017.2.58.

159. Vaillant L. Mechanisms of cutaneous drug reactions // *La Revue du praticien*. – 2000. – Vol. 50. – №12. – 1294 – 1299 p.

160. Yang F., Yang Y., Zhu Q., Chen S.A., Fu X., Yan S., Meng C., Ma L., Sun X., Xu J., Luo X., Xing Q. Research on Susceptible Genes and Immunological Pathogenesis of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Chinese Hans // *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings*. – 2015. – Vol. 17. - № 1. – 29 –31 p.
DOI: 10.1038/jidsymp.2015.6.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм персонализированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией



Рисунок А.1 – Алгоритм персонализированного обследования пациентов с лекарственной токсидермией