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

Теплюк Н.П.¹, Кадырова З.С.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: rose1604@yandex.ru.

Целью работы является выявление лекарственных препаратов, способствующих развитию лекарственной токсидермии, и определение разнообразия клинических проявлений лекарственной токсидермии. Был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезней пациентов с лекарственной токсидермией за последние пять лет (2012–2016 гг.), которые проходили лечение в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. В ходе анализа было определено, что прием нестероидных противовоспалительных средств (нурофен, найз, парацетамол) и антибиотиков (амоксциллин, цефтриаксон) чаще всего способствует развитию лекарственной токсидермии. Наиболее часто кожными проявлениями у пациентов с лекарственной токсидермией являются пятнисто-папулезные элементы, т.е. клинические проявления отличаются истинным полиморфизмом. Клиническая картина лекарственной токсидермии не является специфичной, она не зависит от лекарственного средства, которое вызвало развитие заболевания: один и тот же лекарственный препарат способен вызывать разные клинические проявления как у нескольких пациентов, так и у одного и того же пациента, а различные лекарственные препараты в свою очередь могут провоцировать возникновение одинаковых морфологических элементов сыпи.

Ключевые слова: лекарственная токсидермия, клинические проявления, реакция гиперчувствительности, лекарственные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные препараты.

THE DIVERSITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF DRUG TOXIDERMIA IN PATIENTS WHO WERE TREATED IN V.A. RAKHMANOV CLINIC OF SKIN AND VENEREAL DISEASES, FGAOU VO I.M.SECHENOV FIRST MOSCOW MEDICAL UNIVERSITY OF MINISTRY OF HEALTHCARE

Tepluyuk N.P.¹, Kadyrova Z.S.¹

FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare (Sechenov University), Moscow, e-mail: rose1604@yandex.ru

The aim of the work is to identify drugs that contribute to the development of drug toxidermia, and to determine the diversity of clinical manifestations of drug toxidermia. A retrospective analysis of one hundred case histories of patients with drug toxidermia who were treated in V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, FGAOU VO I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare over the past five years (2012-2016) was conducted. During the analysis, it was determined that the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nurofen, nayz, paracetamol) and antibiotics (amoxicillin, ceftriaxone) most often contributes to the development of drug toxidermia. The most common skin manifestations in patients with drug toxidermia are macular and papular elements, that is, clinical manifestations distinguish in true polymorphism. The clinical picture of drug toxidermia is not specific, it does not depend on the drug that caused the development of the disease: the same drug can cause different clinical manifestations in patients and even in the same patient, and different drugs, in turn, can provoke the appearance of the same morphological elements of the rash.

Keywords: drug toxidermia, clinical manifestations, hypersensitivity reaction, drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics.

Побочное действие лекарственных средств (ПДЛС) продолжает оставаться актуальнейшей проблемой клинической медицины. По данным ВОЗ (2015), ПДЛС занимает 5-е место в мире после сердечно-сосудистых, онкологических, легочных заболеваний и травм [1]. ПДЛС считается реакцией организма, обусловленной приемом лекарственного

препарата (ЛП) в дозировке, указанной в инструкции по применению для лечения и профилактики болезней [2].

Под лекарственной токсидермией (ЛТ) принято понимать острое воспаление кожных покровов и слизистых оболочек, развивающееся вследствие действия ЛП, попавшего внутрь организма через дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, при инфузионном введении [3]. ЛТ составляет 25% среди побочных реакций при использовании ЛП, являясь огромной проблемой для системы здравоохранения и фармацевтического производства [4].

С повышением количества лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечебной практике, увеличивается риск развития ЛТ. По данным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» (2013), у 5–14% госпитализированных пациентов ЛТ возникает после приема антибиотиков, у 3–4% – после нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), у 2–3% – после анестетиков, у 1–2% – после сульфаниламидов [1, 2].

Практически все лекарственные средства (ЛС), попадающие в организм человека, могут вызывать ЛТ. ЛС, представляющие высокомолекулярные соединения белковой природы, являются полноценными антигенами. Некоторые низкомолекулярные ЛП, такие как карбоксиметилцеллюлоза и четвертичные аммонийные соединения – нейромышечные релаксанты, также способны активизировать иммунокомпетентные клетки как полноценные антигены [5]. К неполноценным аллергенам (гаптенам) относятся ЛС с низкой молекулярной массой (менее 1 кДа). Данные препараты запускают иммунный ответ только при присоединении к белкам, липидам, полисахаридам и другим макромолекулам-носителям [6].

Огромной проблемой являются перекрестные реакции на ЛС. У многих ЛП имеются общие детерминанты, что делает их близкими по антигенным свойствам, например пенициллин и цефалоспорины [4].

В настоящее время в зависимости от механизма активации иммунной системы выделяют ЛТ как проявление неаллергических гиперчувствительных реакций (псевдоаллергии) и аллергических реакций гиперчувствительности [3]. По классификации Gell и Coombs (1968 г.) аллергические реакции гиперчувствительности подразделяются на четыре типа: реакция гиперчувствительности немедленного типа (I тип), комплементопосредованная цитотоксичность (II тип), иммунные комплексы (тип III), реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV тип) [4, 7].

Псевдоаллергические реакции выявляются у 60% пациентов, аллергические реакции немедленного типа (I тип) – у 12% пациентов, иммунокомплексные реакции (III тип) – у 3% пациентов, реакция гиперчувствительности замедленного типа – у 25% пациентов, цитотоксический тип реакции (II тип) встречается редко [6, 7].

В зависимости от времени манифестации аллергические реакции на ЛС принято делить на два типа: на аллергические реакции немедленного и замедленного типов [1]. Реакции немедленного типа развиваются в течение первого часа после приема ЛС, клиническими проявлениями являются крапивница, отек Квинке и анафилактический шок [8]. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 часов после приема лекарственного препарата, клинически широко вариабельны: от локализованных форм (лекарственная сыпь, фиксированная токсидермия (фиксированная сульфаниламидная эритема), красный плоский лишай) до обширных поражений кожи и слизистых оболочек с вовлечением в патологический процесс других жизненно важных органов и систем (синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла) [7].

Клиническая картина ЛТ выделяется своим многообразием и полиморфизмом (истинным и ложным). В то же время она является неспецифичной, разные ЛП могут вызывать одинаковые клинические проявления у различных людей, тогда как один и тот же препарат может способствовать развитию различных проявлений у одного и того же человека [4].

Самой частой формой ЛТ (в 75% случаях) является лекарственно-индуцированная *макуло-папулезная сыпь*, напоминающая коревую сыпь (рис. 1) [9]. На коже наблюдаются высыпания, которые представлены пятнами или папулами ярко-красной окраски, размером от нескольких миллиметров до 1 см в диаметре, расположенных симметрично, склонных к слиянию и инфильтрации. Наиболее часто областями поражения являются кожа туловища и конечностей. Могут иметь место повышение температуры и сильный зуд. Разрешаются высыпания спустя несколько дней после окончания приема ЛП [2].

Рис. 1. Пятнисто-папулезные высыпания на прием НПВС

При фиксированной эритеме наблюдается появление отечного пятна круглой или овальной формы, имеющего четкие границы, ярко-красного цвета, со временем становящегося темно-красным с фиолетовым оттенком, размером от нескольких миллиметров до 10–20 см в диаметре (рис. 2). Пятно возникает спустя несколько часов после приема препарата и сохраняется в течение приема ЛС. Регресс патологического процесса наступает через несколько дней или недель после отмены приема ЛП [10].

Рис. 2. Фиксированная эритема на прием витаминов группы В

Крапивница проявляется в виде уртикарий разного размера, единичных или множественных, разного размера, различной локализации, впоследствии бесследно исчезающих. Иногда могут сопровождаться ангиоотечком. Наиболее часто вызваны приемом НПВС, антибактериальных препаратов, рентгенконтрастных веществ, витаминов группы В [10].

При отеке Квинке у пациентов возникает отек кожи, подкожной клетчатки, часто и слизистых оболочек. Патологический процесс может сопровождаться чувством жжения в области ладоней и подошв, болезненностью в области отека, сильным зудом, давящей болью за грудиной, слабостью [11].

В случае *острой узловой эритемы* наблюдается формирование узлов в области передненаружной поверхности голеней. Узлы ярко-красного цвета, размером от 1 до 6 см, с перифокальным отеком, сопровождаются выраженной болезненностью. Эритема над ними вначале синюшного цвета, со временем меняется на желтовато-зеленую [12]. Пациенты могут предъявлять жалобы на недомогание, лихорадку, артралгию, миалгию. Через 3–6

недели узлы разрешаются бесследно [11].

Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) является тяжелой формой ЛТ (рис. 3). Заболевание начинается внезапно, через несколько часов после приема ЛС. На коже возникают эритематозные или уртикарные высыпания с последующим формированием на них пузырей. 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 слабостью, артралгией, повышением температуры до 39°C. Впоследствии пациенты находятся почти в коматозном состоянии. Основным симптом – массивное отслоение эпидермиса. Симптом Никольского положительный. В случае усиления степени тяжести патологического процесса летальный исход наступает в течение 3–5 дней после начала заболевания [8].

Рис. 3. Синдром Лайелла на прием пенициллина

Целью настоящего исследования являлось выявление лекарственных препаратов, способствующих развитию лекарственной токсидермии, и определение клинических проявлений лекарственной токсидермии.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезней пациентов с ЛТ, находившихся на лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова за последние пять лет (2012–2016 гг.).

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета

программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0 с использованием критериев Фишера и Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате ретроспективного анализа 100 историй болезней установлено, что среди пациентов с ЛТ преобладали женщины – 75 человек по отношению к мужчинам – 25 человек, соотношение 3:1.

Пациенты находились в возрасте от 18 до 75 лет, медиана – 53. Полученные данные соответствуют данным, представленным в литературе [2, 9].

Пациентам с ЛТ диагноз «Токсидермия» был выставлен в 69 случаях (69%) , в том числе «Буллезная форма токсидермии» в 1 случае (1%), «Острая крапивница» – в 12 случаях (12%), «Многоформная экссудативная эритема» – в 8 (8%), «Красный плоский лишай медикаментозного генеза» – в 6 (6%), «Фиксированная эритема» – в 4 (4%), «Синдром Стивенса–Джонсона» – в 1 (1%).

Выявлено, что наиболее часто случаи ЛТ развивались при приеме ЛП группы НПВС – 39% и антибиотиков – 22% ($p<0,01$) (рис. 4).

Рис. 4. Группы лекарственных препаратов, вызывающих лекарственную токсидермию

Среди ЛП группы НПВС развитие заболевания достоверно в наибольшей степени было вызвано приемом нурофена – 23,9%, найза – 23,9% и парацетамола – 23,9% ($p\leq 0,003$), а среди ЛП группы антибиотиков – приемом амоксициллина – 22,7% и цефтриаксона – 22,7% ($p<0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Лекарственные препараты, вызывающие лекарственную токсидермию

Лекарственный препарат	Количество наблюдений
НПВС	39

Нурофен	9
Найз	9
Парацетамол	9
Диклофенак	5
Анальгин	3
Аспирин	2
Спазган	2
Антибиотики	22
Амоксициллин	5
Цефтриаксон	5
Амоксиклав	3
Цифран	3
Аугментин	2
Азитромицин	2
Ципрофлоксацин	1
Сумамед	1
Противовирусные средства	7
Тамифлю	3
Арбидол	2
Амиксин	2
Сердечно-сосудистые препараты	6
Эналаприл	3
Конкор	2
Варфарин	1
Витаминно-минеральный комплекс	5
Мильгамма	3
Витаминный комплекс «Алфавит»	2
Противогрибковые средства	1
Экзифин	1

В процессе анализа историй болезни было выяснено, что достоверно среди кожных проявлений ЛТ преобладали пятнистые элементы – 72 пациента (72%) и папулезные элементы – 68 пациентов (68%) ($p < 0,05$). У 15 пациентов (15%) наблюдались уртикарные элементы, у 10 (10%) – везикулезные элементы, у одного – буллезные элементы (табл. 2).

Таблица 2

Первичные морфологические элементы, наблюдавшиеся у больных при приеме
лекарственных препаратов

Первичные морфологические элементы сыпи										
НПВС										
Название действующего вещества (ЛП)	Пятно		Папула		Везикула		Пузырь		волдырь	
	Кол-во больных	%		%		%		%		%
Ибупрофен	6	66,7	5	55,6	—	—	—	—	3	33,3
Нимесулид	4	44,4	6	66,7	3	33,3	1	11,1	1	11,1
Парацетамол	3	33,3	4	44,4	—	—	—	—	4	44,4
Диклофенак натрия	4	80	2	40	1	20	—	—	—	—
Метамизол натрия	4	80	3	60	—	—	—	—	1	20
Ацетилсалициловая кислота	1	50	2	100	—	—	—	—	—	—
Антибиотики										
Амоксициллин	6	85,7	5	71,4	—	—	—	—	—	—
Цефтриаксон	3	60	2	40	1	20	—	—	2	40
Амоксициллин + клавулоновая кислота	2	66,7	1	33,3	1	33,3	—	—	1	33,3
Ципрофлоксацин	4	100	4	100	—	—	—	—	—	—
Азитромицина дигидрат	—	—	3	100	2	66,7	—	—	—	—
Противовирусные средства										
Осельтамивир	2	66,7	3	100	—	—	—	—	—	—
Умифеновир	2	100	1	50	—	—	—	—	—	—
Тиролон	2	100	1	50	—	—	—	—	—	—
Сердечно-сосудистые препараты										
Эналаприла малеат	3	100	2	66,7	1	33,3	—	—	—	—
Бисопролол	2	100	1	50	1	50	—	—	—	—
Варфарин	1	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Витаминно-минеральные комплексы										
Пиридоксин, тиамин, лидокаин, цианокобаламин (милльгамма)	2	66,7	3	100	—	—	—	—	—	—
Токоферол, цианокобаламин, тиамин, йод (витаминный комплекс «Алфавит» т.д.)	1	50	2	100	—	—	—	—	—	—

Противогрибковые средства										
Тербинафин	1	100	–	–	–	–	–	–	–	–

У 62 пациентов (62%) с ЛТ отмечался полиморфизм высыпаний (табл. 3).

Таблица 3

Сочетание различных высыпаний при различных лекарственных препаратах

Действующее вещество (ЛП)	Первичные морфологические элементы сыпи							
	Пятнисто-папулезные		Пятнисто-везикулезные		Папуло-везикулезные		Пятнисто-папуло-везикулезные	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
НПВС								
Ибупрофен	5	55,6	–	–	–	–	–	–
Нимесулид	2	22,2	–	–	2	22,2	1	11,1
Парацетамол	2	22,2	–	–	–	–	–	–
Диклофенак натрия	2	40	1	20	–	–	–	–
Метамизол натрия	2	40	–	–	1	–	–	–
Ацетилсалициловая кислота	1	50	–	–	–	–	–	–
Антибиотики								
Амоксициллин	4	80	–	–	–	–	–	–
Цефтриаксон	1	20	1	20	–	–	–	–
Амоксициллин + клавулоновая кислота	–	–	–	–	–	–	1	33,3
Ципрофлоксацин	4	100	–	–	–	–	–	–
Азитромицин дигидрат	–	–	2	66,7	–	–	–	–
Противовирусные средства								
Осельтамивир	2	66,7	–	–	–	–	–	–
Умифеновир	1	50	–	–	–	–	–	–

Тиролон	1	50	–	–	–	–	–	–
Эналаприла малеат	2	66,7	1	33,3	–	–	–	–
Бисопролол	1	50	–	–	–	–	–	–
Пиридоксин, тиамин, лидокаин, цианокобала- мин (милльгамма)	2	66,7	–	–	–	–	–	–
Токоферол, цианокобала мин, тиамин, йод и т.д. (витаминный комплекс «Алфавит»)	1	50	–	–	–	–	–	–

Важно отметить, что статистически значимой связи между клинической картиной ЛТ и ЛП, индуцировавшим развитие заболевания, выявлено не было ($p > 0,05$). Один и тот же ЛП мог вызвать различные проявления у пациентов, и в то же время разные ЛП могли приводить к развитию одинаковых проявлений, что доказывает неспецифичность симптоматики ЛТ.

Изолированное поражение кожи было выявлено у 93 больных (93%), слизисто-кожный синдром – у 7 больных (7%), высыпания только на слизистой оболочке не были выявлены ни у одного пациента. Высыпания у пациентов с ЛТ чаще всего локализовались на коже верхних конечностей – 66 случаев (66%) и туловища – 61 случай (61 %), реже – на коже волосистой части головы – 3 случая из 100 (рис. 5).

Рис. 5. Локализация сыпи у пациентов с ЛТ

Была определена достоверная связь между приемом ЛП группы НПВС и

локализацией сыпи на коже верхних конечностей – 81,6% ($p<0,001$).

Выводы

1. Прием НПВС и антибиотиков достоверно чаще способствует развитию ЛТ ($p<0,01$).
2. Пятнисто-папулезные элементы являются наиболее распространенными кожными проявлениями ЛТ ($p<0,05$).
3. Клинические проявления отличаются полиморфизмом.
4. Клиническая картина ЛТ неспецифична: один и тот же ЛП может вызывать различные клинические проявления, а разные ЛП могут вызывать одинаковые клинические проявления.

Список литературы

1. Медведева А.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения экстракта из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка в комплексной терапии токсидермий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2014. 25 с.
2. Тузлукова Е.Б., Царев С.В., Лусс Л.В., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Лекарственная аллергия и другие виды осложнений лекарственной терапии: от классификации к диагностике // Аллергология. 2008. № 2. С. 27-28.
3. Файзуллина Е.В., Давыдов Ю.В. Лекарственная токсикодермия: лечение и профилактика // Практическая медицина. 2013. № 1. С. 9-12.
4. Dugas N. Role LTB4 in the interleukin- 4- induced human mononuclear phagocytic activation. Immunology. 1996. vol. 88. no. 3. P. 1384-1388.
5. Suchak R., Benson K., Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical and Experimental Dermatology. 2007. no. 32. P. 589-591. DOI:10.1111/j.1365-2230.2007.02488.x.
6. 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. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2015. vol. 25. no. 6. P. 385-395.
7. Gomes E., Geraldес 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. no. 3-4. P. 269-275. doi:10.1159/000452627.
8. Lojek M., Pekarova M. Modulation of metabolic activity of phagocytes by antihistamines.

Interdisciplinary toxicology. 2011. vol. 4. no. 1. P. 15-19. doi: 10.2478/v10102-011-0004-z.

9. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Кожные проявления лекарственной аллергии // Медицинский алфавит. 2017. № 21. С. 14-18.
10. Bo Zhang, Qin Li, Chenyang Shi, Xinyue Zhang. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. Pharmacology. 2018. no. 101. P. 104-110. doi:10.1159/000479878.
11. Martin L., Kita H., Gleich G. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation and cytokines. International Archives of Allergy and Immunology. 1996. vol. 109. no. 3. P. 207-215.
12. Okunishi K. Leukotrienes and airway inflammation. Biochimica et Biophysica Acta. 2011. no. 11. P. 1096-1102. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.02.005.