

Теплюк Н.П., Кадырова З.С.

ДИАГНОСТИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИДЕРМИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИЕМОМ НУРОФЕНА, МЕТОДОМ СТИМУЛИРОВАННОЙ СУЛЬФАТОМ БАРИЯ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия

Цель исследования – определить общие закономерности изменения стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов у больных лекарственной токсидермией, вызванной приёмом нурофена (ибупрофена) и у контрольной группы, а также подобрать препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств для заместительной терапии.

Материал и методы. В исследовании участвовали 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчин) с лекарственной токсидермией (7 больных токсидермией, 4 больных острой крапивницей), развившейся после приёма нурофена (ибупрофена), и контрольная группа, состоявшая из 15 человек (9 женщин и 6 мужчин), у которых отсутствовала непереносимость данного препарата, в возрасте от 18 до 75 лет (медиана 53 года). Измерение стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) лейкоцитов проводили на хемилюминометре Lum-100. Расчёты осуществляли с помощью компьютерной программы PowerGraph.

Результаты. При воздействии нурофена (ибупрофена) на кровь больных с непереносимостью данного препарата и контрольной группы отмечено дозозависимое изменение СЛХЛ. Относительная интенсивность и относительная светосумма СЛХЛ крови у больных была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, при всех исследованных концентрациях препарата ($p < 0,01$). Показатели СЛХЛ при различных формах лекарственной токсидермии значимо не различались ($p < 0,01$). Относительная интенсивность и относительная светосумма СЛХЛ крови у больных ниже в пробах с лекарственным препаратом, вызвавшим развитие заболевания, чем с препаратами для заместительной терапии ($p < 0,01$). При минимальной концентрации значительные различия показателей отсутствуют ($p > 0,05$).

Ключевые слова: токсидермия; побочные реакции; лекарственные препараты; нестероидные противовоспалительные средства; нурофен; люминолзависимая хемилюминесценция; полиморфно-ядерные лейкоциты; активные формы кислорода.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Кадырова З.С. Диагностирование лекарственной токсидермии, вызванной приемом нурофена, методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(1–2): 39–45.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.06.2019

Принята к печати 27.07.2019

Tepluk N.P., Kadyrova Z.S.

DIAGNOSING OF DRUG TOXIDERMIA CAUSED BY NUROFEN BY THE METHOD OF BARIUM SULFATE STIMULATED LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF LEUKOCYTES

Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

Objective. To determine the general patterns of changes barium sulfat stimulated luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes in patients with drug toxidermia caused by taking nurofen (ibuprofen) and in the control group, as well as to select NSAIDs for replacement therapy.

Material and methods. The object of the study were 15 patients (11 women and 4 men) with drug toxidermia (7 patients with toxidermia, 4 patients with acute urticaria) developed after taking nurofen (ibuprofen), and a control group consisting of 15 people (9 women and 6 men) who were not intolerant to this drug. The study participants were aged 18 to 75 years, median – 53. Measurement of barium sulfate-stimulated luminol-dependent chemiluminescence (SLCL) of leukocytes was performed on the Lum-100 chemiluminometer. The calculations were carried out using the computer program PowerGraph.

Results. during the influence of nurofen (ibuprofen) on the blood of patients with intolerance to this drug and the control group dose-dependent changes in SLCL were observed. The relative intensity and relative light sum of blood SLCL in patients was significantly lower than in the control group at all studied drug concentrations ($p < 0.01$). SLCL indices in different forms of LT do not differ significantly ($p < 0.01$). The relative

intensity and relative light sum of blood SLCL in patients were significantly lower in samples with the drug that caused the development of the disease than with drugs for replacement therapy ($p < 0.01$). At minimum concentration, there are no significant differences ($p > 0.05$).

Key words: toxidermia; adverse reactions; drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; nurofen; luminol-dependent chemiluminescence; polymorphonuclear leukocytes; active forms of oxygen.

For citation: Teplyuk N.P., Kadyrova Z.S. Diagnosing of drug toxidermia caused by nurofen by the method of barium sulfate stimulated luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(1–2): 39-45. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30 June 2019

Accepted 27 July 2019

В связи с расширением фармацевтического рынка побочное действие лекарственных средств (ПДЛС) становится актуальнейшей проблемой клинической медицины [1]. Частота встречаемости ПДЛС колеблется от 18 до 44% [2, 3]. По определению ВОЗ (2010 г.), ПДЛС – это непреднамеренная и вредная реакция организма, наблюдаемая у человека при использовании лекарственного препарата (ЛП) в обычных дозах в целях профилактики, диагностики или лечения заболевания [4].

Лекарственной токсидермией (ЛТ) называют острое воспаление кожного покрова и слизистых оболочек, развивающееся под действием ЛП, попавшего внутрь организма через дыхательную систему, пищеварительный тракт, при инфузионном введении [5]. ЛТ составляет 25% среди ПДЛС, являясь огромной проблемой для системы здравоохранения и фармацевтического производства [5].

С увеличением количества лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечебной практике, повышается риск развития ЛТ. В связи с этим имеется острая необходимость в лабораторно-диагностических методиках [6].

Методы диагностики ЛТ

На данный момент известно несколько диагностических методов, позволяющих установить ЛП, вызвавший развитие ЛТ:

- **Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д.** Адо для диагностики аллергии на антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).
- **Кожное тестирование.** Высокая чувствительность и диагностическая значимость показаны при аллер-

гических реакциях немедленного типа с ограниченной группой ЛС, таких как β-лактамы антибиотики, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины. Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая. Другими недостатками метода являются: опасность развития жизнеугрожающих состояний при проведении тестирования, наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛТ на ограниченную группу препаратов (в России не зарегистрированы), возможность ложноположительных (из-за местного раздражающего действия ЛП на кожу) и ложноотрицательных результатов.

- **Провокационные дозируемые тесты (ПДТ) с введением препарата в полной терапевтической дозе** являются золотым стандартом для выявления причинно-значимого ЛС. Проводятся в условиях стационара с отделением реанимации при невозможности замены ЛС альтернативным.
- **Определение антиген-специфических сывороточных IgE-антител.** Осуществляется при аллергических реакциях немедленного типа для β-лактамов антибиотиков, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. Отсутствие циркулирующих IgE к ЛС не исключает наличие ЛТ.
- **Реакция бласттрансформации лимфоцитов или тест трансформации лимфоцитов с определением маркёров ранней и поздней активации** – при аллергических реакциях замедленного типа для β-лактамов антибиотиков, хинолонов, сульфаниламидов, противосудорожных препаратов, местных анестетиков и пр.
- **Тесты активации базофилов** (Cellular allergen stimulation test – CAST, flow-cytometric allergen

Для корреспонденции:

Кадьрова Зилола Салимовна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, г. Москва, Россия. E-mail: rose1604@yandex.ru.

For correspondence:

Zilola S. Kadyrova, postgraduate of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation. E-mail: rose1604@yandex.ru.

Information about authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
Kadyrova Z.S., <https://orcid.org/0000-0001-9558-9791>.

stimulation test – FAST, Flow CAST) – при аллергических реакциях немедленного типа и псевдоаллергии для β -лактамовых антибиотиков, НПВС, мышечных релаксантов и пр. [7].

Важно отметить, что вышеперечисленные тесты могут давать как ложноположительные результаты, так и ложноотрицательные [7].

Ввиду вышесказанного ведётся поиск новых тестов для диагностики ЛТ и выявления ЛС, которое вызвало её развитие.

Лимфоциты, тучные клетки, базофилы, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЛ), эозинофилы участвуют в патогенезе ЛТ. ПМЛ принимают участие в аллергических реакциях в качестве клеток-эффекторов, при этом наблюдается их количественное изменение в тканях, изменение их функциональной активности (способность продуцировать активные формы кислорода – АФК, способность участвовать в процессе фагоцитоза, ферментативная активность, хемотаксис и др.) [8, 9]. Разработка и применение метода хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов периферической крови выявили новые возможности для определения повышенной чувствительности к ЛП, в том числе НПВС, путём оценки секреции АФК ПМЛ [9].

В 1985 г. Пыцкий В.И. и соавт. [9] открыли феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей, на основании чего разработали тест для выявления сенсibilизации к пыльцевым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Впоследствии было обнаружено изменение СЛХЛ при псевдоаллергии и создан тест *in vitro* для выявления непереносимости аспирина и анальгина. В дальнейшем метод СЛХЛ был успешно испытан у пациентов с бронхиальной астмой или отёком Квинке с непереносимостью НПВС. Было отмечено, что при добавлении салицилата натрия или метамизола натрия к пробам крови пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и/или метамизола натрия наблюдалось ингибирование СЛХЛ. У здоровых доноров показатели СЛХЛ под воздействием этих НПВС были выше, чем у анализируемых больных [9].

Перспективным является исследование метода СЛХЛ для диагностики ЛТ с другими препаратами группы НПВС и создание эффективного метода для определения гиперчувствительности на ЛС *in vitro* и персонализированного подбора патогенетической терапии у больных ЛТ с целью профилактики развития заболевания.

В ходе ретроспективного анализа историй болезней пациентов с ЛТ в период с 2012 по 2016 гг., проведённого нами в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, было определено, что наиболее часто заболевание развивалось при приёме ЛП группы НПВС – у 39% и антибиотиков –

у 22% ($p < 0,01$). Среди ЛП группы НПВС развитие ЛТ статистически значимо выше было вызвано приёмом нурофена – у 23,9%, найза – у 23,9% и парацетамола – у 23,9% ($p \leq 0,003$) [10].

Учитывая высокую долю случаев ЛТ, вызванных приёмом нурофена (ибупрофена), целесообразно опробовать метод СЛХЛ у пациентов с непереносимостью данного препарата.

Цель исследования – определить общие закономерности изменения СЛХЛ крови под влиянием нурофена у больных ЛТ, возникшей после приёма данного ЛП, и здоровых доноров, а также подобрать препараты из группы НПВС с целью заместительной терапии.

Материал и методы

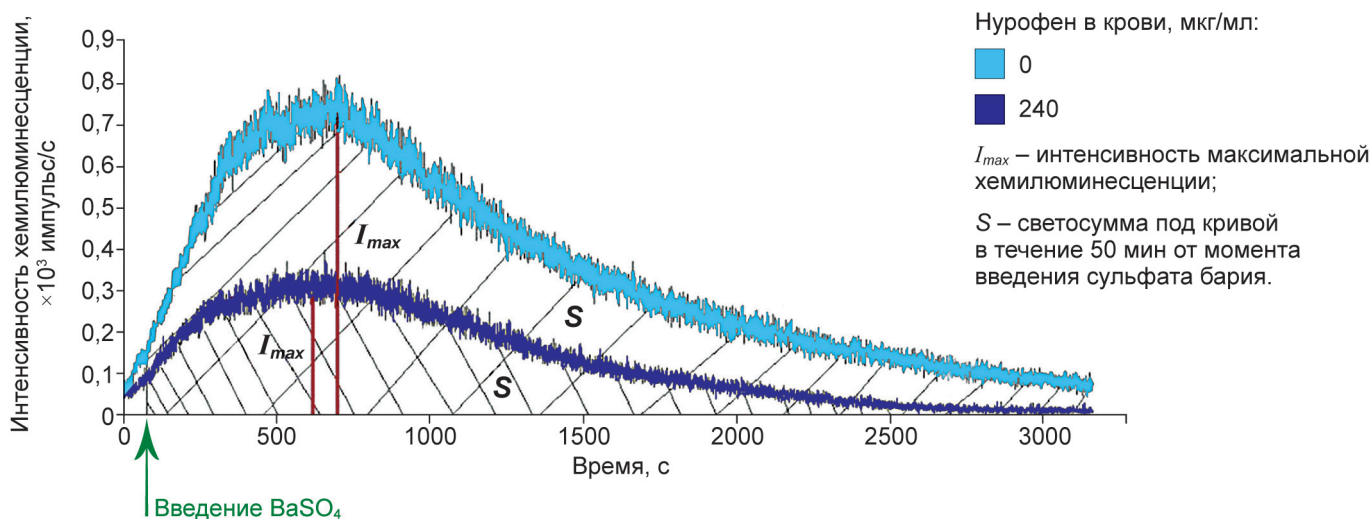
Были проанализированы 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 18 до 75 лет (медиана 53 года) с ЛТ, развившейся после приёма нурофена (ибупрофена), – из них 7 больных токсидермией, 4 больных острой крапивницей. Все больные проходили лечение в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Критерии включения пациентов в исследование: появление кожной реакции после приёма нурофена (ибупрофена) в любой лекарственной форме. Критерии невключения: приём антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, кромоглициновой кислоты, системных глюкокортикостероидов 3 а 2 нед и менее до исследования.

Контрольная группа состояла из 15 человек (9 женщин и 6 мужчин) в том же возрастном диапазоне. Критерии включения: отсутствие побочных эффектов после приёма нурофена (ибупрофена) в любой лекарственной форме. Критерии невключения: приём антигистаминных препаратов, НПВС в ближайшие 2 нед до эксперимента.

Измерение СЛХЛ проводили на хемилюминометре Lum-100, разработанном на кафедре медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь (50 ЕД/мл). Из образцов крови отбирали объёмы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,7 мл средой Хенкса. Пробы инкубировали в течение 45 мин при температуре 37°C при постоянном перемешивании. В кювету хемилюминометра вносили 0,70 мл пробы и 0,15 мл активатора свечения – люминола (Sigma-Aldrich, США) с концентрацией 2 мМ. Далее измеряли показатели спонтанной хемилюминесценции. Затем к полученным образцам добавляли 0,15 мл активатора свечения – сульфата бария (ООО «Фирма ВИПС-МЕД», Россия) в концентрации 2 мг/мл и измеряли показатели стимулированной ХЛ. Регистрацию кинетики стимулированной хемилюминесценции проводили в течение 50 мин при температуре 37°C. Для определения влияния аллергена (ЛП, вызвавшего реакцию) на СЛХЛ к полученным



Кинетика СЛХЛ при инкубации образца крови с нурофеном и без него.

пробам добавляли 0,01 мл растворённого в воде для инъекций ибупрофена (ЗАО «Медисорб», Россия). Для подбора препаратов для заместительной терапии к пробам крови добавляли 0,01 мл раствора парацетамола (ООО «Фармлэнд», Россия) или 0,01 мл растворённого в воде для инъекций нимесулида («Изварино Фарма», Россия). В контрольные пробы вместо исследуемого аллергена или препарата для заместительной терапии добавляли воду для инъекций в том же объёме. Далее проводили регистрацию СЛХЛ.

С помощью программы PowerGraph определяли следующие параметры СЛХЛ: интенсивность спонтанной ХЛ; интенсивность максимальной ХЛ; интенсивность стимулированной ХЛ, равной разнице между максимальной и спонтанной ХЛ; светосумма (площадь под кривой ХЛ, начиная от введения сульфата бария и до окончания кинетики). При оценке влияния нурофена на ХЛ крови определяли относительную интенсивность ХЛ, которую рассчитывали как отношение интенсивности стимулированной ХЛ в опыте к интенсивности стимулированной ХЛ в контроле, и относительную светосумму (отношение светосуммы стимулированной ХЛ в опыте и светосуммы стимулированной ХЛ в контроле) (см. рисунок).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Excel 2010 и Statistica 7.0 с использованием критериев Фишера и Манна–Уитни. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов проводили исследование влияния нурофена (ибупрофена) на интенсивность и светосумму СЛХЛ крови участников контрольной группы и больших ЛТ.

Была выявлена статистически значимая зависимость между изменением относительной интенсивности СЛХЛ и концентрацией нурофена в обеих группах обследуемых. В контрольной группе было отмечено, что малые концентрации ЛП (109,2 мкМ, 218,4 мкМ) стимулировали СЛХЛ крови, а большая концентрация (655,2 мкМ) подавляла СЛХЛ. У пациентов с ЛТ стимуляция СЛХЛ не наблюдалась, а ингибирование СЛХЛ происходило при применении нурофена в меньших концентрациях (327,6 мкМ, 655,2 мкМ), чем в контрольной группе. На всех исследованных нами концентрациях препарата относительная интенсивность СЛХЛ у больших была статистически значимо ниже, чем у контрольной группы (табл. 1).

Следовательно, можно сделать вывод о том, что нурофен (ибупрофен) дозозависимо влияет на СЛХЛ цельной крови как в контрольной группе, так и у пациентов с непереносимостью данного ЛС.

Активация СЛХЛ в контрольной группе при инкубации проб крови с малыми концентрациями нурофена (ибупрофена) может быть обусловлена стимулирующим влиянием на выработку АФК фагоцитами продуктов липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновых метаболитов, лейкотриена В₄), образующихся в лейкоцитах под влиянием ЛП [6, 11]. В то же время эйкозатетраеновые метаболиты, являясь оксидантами, могут напрямую взаимодействовать с люминолом, усиливая ХЛ фагоцитов [6, 12]. Подавляющее действие высоких концентраций нурофена (ибупрофена) на СЛХЛ крови участников контрольной группы может быть вызвано ингибированием активности фосфолипазы А₂, снижением синтеза эйкозатетраеновых метаболитов в лейкоцитах периферической крови, усилением его антиоксидантной активности, в частности способности ингибировать процессы образования супероксиданионов в активированных фагоцитах [6, 13].

Таблица 1

Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации нурофена (ибупрофена)

Концентрация нурофена (ибупрофена), мкг/мл (мкМ)	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\times 10^3$ PPS		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, p
	больные ЛТ	контрольная группа	
40 (109,2)	0,67 \pm 0,16	1,43 \pm 0,14*	< 0,001
80 (218,4)	0,62 \pm 0,22	1,40 \pm 0,15*	< 0,01
120 (327,6)	0,43 \pm 0,16*	1,32 \pm 0,2	< 0,01
240 (655,2)	0,24 \pm 0,09*	1,2 \pm 0,17*	\leq 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия от контроля.

Феномен подавления СЛХЛ крови пациентов с ЛТ может быть опосредован влиянием на системы медиаторов аллергических и воспалительных реакций: лейкотриенов, гистамина и серотонина [6, 14].

Показатели относительной светосуммы у больных ЛТ были ниже, чем у участников контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о снижении суммарной продукции АФК ПМЛ у пациентов (табл. 2).

Важно отметить, что статистически значимых различий между показателями относительной интенсивности и относительной светосуммы у больных токсидермией и у больных острой крапивницей не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3, 4).

В следующей серии опытов проводили подбор ЛС из группы НПВС с целью заместительной терапии у па-

Таблица 3

Показатели относительной интенсивности СЛХЛ у больных токсидермией и острой крапивницей, вызванными приёмом нурофена (ибупрофена)

Концентрация нурофена (ибупрофена), мкг/мл (мкМ)	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\times 10^3$ PPS		Статистическая значимость различий между группами больных, p
	больные токсидермией	больные острой крапивницей	
40 (109,2)	0,68 \pm 0,15	0,64 \pm 0,10	> 0,05
80 (218,4)	0,64 \pm 0,13	0,6 \pm 0,18	> 0,05
120 (327,6)	0,43 \pm 0,17	0,45 \pm 0,12	> 0,05
240 (655,2)	0,27 \pm 0,11	0,19 \pm 0,08	> 0,05

Таблица 2

Зависимость показателей относительной светосуммы СЛХЛ от концентрации нурофена

Концентрация нурофена (ибупрофена), мкг/мл (мкМ)	Относительная светосумма СЛХЛ, PPS·с		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, p
	больные ЛТ	контрольная группа	
40 (109,2)	987,6 \pm 180,4	2242,0 \pm 220,5*	< 0,001
80 (218,4)	962,4 \pm 226,2	2134,2 \pm 242,6*	< 0,01
120 (327,6)	657,1 \pm 214,5*	1765,6 \pm 253,1	< 0,01
240 (655,2)	325,7 \pm 92,8*	1642,3 \pm 332,6*	< 0,001

циентов с ЛТ. Для анализа мы выбрали препараты найз (нимесулид) и парацетамол, учитывая их широкое применение в клинической медицине.

В ходе исследования было выяснено, что при инкубации образцов крови пациентов с минимальными концентрациями нурофена (ибупрофена) и парацетамола существенных различий показателей относительной интенсивности и относительной светосуммы СЛХЛ нет ($p > 0,05$). В то же время в пробах крови с максимальной концентрацией нурофена (ибупрофена) наблюдалось значительно более сильное ингибирование СЛХЛ – 66%, чем в пробах с максимальной концентрацией парацетамола – 25% ($p < 0,01$). Показатели относительной светосуммы также были ниже в образцах крови с нурофеном (ибупрофеном), чем в образцах с парацетамолом ($p < 0,01$) (табл. 5, 6).

Таблица 4

Показатели относительной светосуммы СЛХЛ у больных токсидермией и острой крапивницей, вызванными приёмом нурофена (ибупрофена)

Концентрация нурофена (ибупрофена), мкг/мл (мкМ)	Относительная светосумма СЛХЛ, PPS·с		Статистическая значимость различий между группами больных, p
	больные токсидермией	больные острой крапивницей	
40 (109,2)	984,2 \pm 173,2	990,4 \pm 200,5	> 0,05
80 (218,4)	957,4 \pm 220,3	966,4 \pm 232,6	> 0,05
120 (327,6)	654,1 \pm 212,0	662,6 \pm 219,1	> 0,05
240 (655,2)	323,3 \pm 94,3	332,0 \pm 86,6	> 0,05

Таблица 5

Показатели относительной интенсивности СЛХЛ при инкубировании с нурофеном (ибупрофеном) и парацетамолом

Название ЛП	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл (мкМ)	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\times 10^3$ PPS	Статистическая значимость различий между показателями относительной интенсивности, <i>p</i>
Нурофен (ибупрофен)	40 (109,2)	0,67 \pm 0,16	> 0,05
Парацетамол	5 (13,7)	0,70 \pm 0,12	
Нурофен (ибупрофен)	240 (655,2)	0,24 \pm 0,09	< 0,01
Парацетамол	32 (87,7)	0,53 \pm 0,08	

Таблица 7

Показатели относительной интенсивности СЛХЛ при инкубировании с нурофеном (ибупрофеном) и найзом (нимесулид)

Название ЛП	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл (мкМ)	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\times 10^3$ PPS	Статистическая значимость различий между показателями относительной интенсивности, <i>p</i>
Нурофен (ибупрофен)	40 (109,2)	0,67 \pm 0,16	> 0,05
Найз (нимесулид)	5 (13,7)	0,72 \pm 0,14	
Нурофен (ибупрофен)	240 (655,2)	0,24 \pm 0,09	< 0,01
Найз (нимесулид)	38 (103,5)	0,56 \pm 0,11	

Аналогичные результаты были получены в серии экспериментов с образцами крови, инкубированными с нурофеном (ибупрофеном) и найзом (нимесулид) (табл. 7, 8).

Таким образом, можно сделать вывод, что метод СЛХЛ подходит как для диагностирования ЛТ, вызванной приёмом нурофена (ибупрофена), так и для персонифицированного подбора ЛП для заместительной терапии.

Выводы

1. При воздействии нурофена (ибупрофена) на кровь больных с непереносимостью данного препарата и контрольной группы происходит дозозависимое изменение СЛХЛ. Относительная интенсивность и относительная светосумма СЛХЛ крови у больных статисти-

Таблица 6

Показатели относительной светосуммы СЛХЛ при инкубировании с нурофеном (ибупрофеном) и парацетамолом

Название ЛП	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл (мкМ)	Относительная светосумма СЛХЛ, PPS \cdot c	Статистическая значимость различий между показателями относительной светосуммы, <i>p</i>
Нурофен (ибупрофен)	40 (109,2)	987,6 \pm 180,4	> 0,05
Парацетамол	5 (13,7)	1002,1 \pm 178,2	
Нурофен (ибупрофен)	240 (655,2)	325,7 \pm 92,8	< 0,01
Парацетамол	32 (87,7)	657,3 \pm 86,2	

Таблица 8

Показатели относительной светосуммы СЛХЛ при инкубировании с нурофеном (ибупрофеном) и найзом (нимесулид)

Название ЛП	Минимальная концентрация ЛП, мкг/мл (мкМ)	Относительная светосумма СЛХЛ, PPS \cdot c	Статистическая значимость различий между показателями относительной светосуммы, <i>p</i>
Нурофен (ибупрофен)	40 (109,2)	987,6 \pm 180,4	> 0,05
Найз (нимесулид)	5 (13,7)	1018,3 \pm 173,2	
Нурофен (ибупрофен)	240 (655,2)	325,7 \pm 92,8	< 0,05
Найз (нимесулид)	38 (103,5)	684,3 \pm 90,3	

чески значимо ниже таковой у контрольной группы на всех исследованных концентрациях препарата.

2. Показатели СЛХЛ при различных формах ЛТ статистически значимо не различаются ($p < 0,01$).

3. Относительная интенсивность и относительная светосумма СЛХЛ крови у больных значимо ниже в пробах с ЛП, вызвавшим развитие заболевания, чем с препаратами для заместительной терапии. При минимальной концентрации значительные различия показателей отсутствуют ($p > 0,05$).

4. Выявленные статистически значимые различия показателей СЛХЛ позволяют применить хемиллюминесцентный метод для диагностики непереносимости нурофена (ибупрофена) и для персонифицированного подбора препаратов для заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уджуху В.Ю., Медведева А.С., Иванокова М.А. Клинико-иммунологическая характеристика токсидермий, в том числе с явлениями вторичной пиодермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 5: 44–6.
2. Blanca-Lopez N., Cornejo-Garcia J.A., Perez-Alzate D., Perez-Sanchez N., Plaza-Seron M.C., Dona I., et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25(6): 385–95.
3. Suchak R., Benson K., Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32(5): 589–91.
4. Тузлукова Е.Б., Царев С.В., Лусс Л.В., Феденко Е.С., Елиситина О.Г. Лекарственная аллергия и другие виды осложненной лекарственной терапии: от классификации к диагностике. *Аллергология*. 2008; 2: 27–8.
5. Файзуллина Е.В., Давыдов Ю.В. Лекарственная токсикодермия: лечение и профилактика. *Практическая медицина*. 2013; 1: 9-12.
6. Чаусова С.В., Бондарева Г.П., Усанова Е.А. Влияние диклофенака натрия на оксидантные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных с повышенной чувствительностью к диклофенаку. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(1): 73-6.
7. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014.
8. 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. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108(1): 108–12.
9. 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. Москва; 2016: 3–6. http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/5/d_chausova_sv.pdf
10. Теплюк Н.П., Кадьрова З.С. 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. *Современные проблемы науки и образования*. 2019. <https://science-education.ru/pdf/2019/3/28900.pdf>
11. Бизунок Н.А. Влияние противовоспалительных средств на фагоцитарную генерацию оксидантов. *Белорусский медицинский журнал*. 2002; 2: 56-58.
12. Dai H.F., Wang X.W., Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8(1): 11–6.
13. Takayama F., Egashira T., Yamanaka Y. Effect of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver. *Jpn J. Pharmacol.* 1994; 64(2): 71–8.
14. Cornejo-Garcia J.A., Jurado-Escobar R., Dona I., Perkins J.R., Agundez J.A., Garcia-Martin E., et al. The genetics of drug hypersensitivity reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26(4): 222–32.

REFERENCES

1. Udzhukhu V.Yu., Medvedeva A.S., Ivanokova M.A. Clinical and immunological characteristics of toxiderma, including that with secondary pyoderma. *Russian journal of skin and venereal diseases. Russian Journal (Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei)*. 2012; 15(5): 44–6. (in Russian)
2. Blanca-Lopez N., Cornejo-Garcia J.A., Perez-Alzate D., Perez-Sanchez N., Plaza-Seron M.C., Dona I., et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25(6): 385–95.
3. Suchak R., Benson K., Swale V. Statin-induced Ro/SSA-positive subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32(5): 589–91.
4. Tuzlukova E.B., Carev S.V., Luss L.V., Fedenko E.S., Elisutina O.G. Drug allergy and other types of complications of drug therapy: from classification to diagnosis. *Allergology. Russian Journal (Allergologiya)*. 2008; 2: 27–8. (in Russian)
5. Fayzullina E.V., Davydov U.V. Drug toxicodermia: treatment and prevention. *Practical medicine Russian Journal (Prakticheskaya medicina)*. 2013; 1: 9–12. (in Russian)
6. Chausova S.V., Bondareva G.P., Usanova E.A. The effect of sodium diclofenac on oxidative functions of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood of healthy donors and patients with hypersensitivity to diclofenac. *Medical Bulletin of Bashkortostan. Russian Journal (Meditsinskii vestnik Bashkortostana)*. 2014; 9(1): 73–6. (in Russian)
7. Khaitov R.M., Iliina N.I. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of drug Allergy*. Moscow: Farmarus Print Media; 2014.
8. 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. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108(1): 108–12.
9. Chausova S.V. *Features of the oxidant activity of phagocytes of the peripheral blood in patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and substantiation of pathogenetic therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Dis. Moscow; 2016: 3–6. (in Russian) http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/5/d_chausova_sv.pdf
10. Teplyuk N.P., Kadyrova Z.S. The diversity of clinical manifestations of drug toxidermia in patients who were treated in V.A. Rakhmanov clinic of skin and venereal diseases, I.M. Sechenov First Moscow Medical University. *Modern problems of science and education (Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya)*. 2019; 3. (in Russian) <https://science-education.ru/pdf/2019/3/28900.pdf>
11. Bizunok N.A. The effect of anti-inflammatory drugs on the phagocytic generation of oxidants. *Belarusian medical journal (Belorusskiy medicinskiy zhurnal)*. 2002; 2: 56–8. (in Russian)
12. Dai H.F., Wang X.W., Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8(1): 11–6.
13. Takayama F., Egashira T., Yamanaka Y. Effect of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver. *Jpn J. Pharmacol.* 1994; 64(2): 71–8.
14. Cornejo-Garcia J.A., Jurado-Escobar R., Dona I., Perkins J.R., Agundez J.A., Garcia-Martin E., et al. The genetics of drug hypersensitivity reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26(4): 222–32.