

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Семейкин А.В.², Кадырова З.С.¹

Диагностика лекарственной токсидермии методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов

¹Кафедра кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия;

²Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119435, г. Москва, Россия

Цель исследования – определить влияние ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на стимулированную сульфатом бария люминолзависимую хемилюминесценцию лейкоцитов (СЛХЛ) цельной крови у больных лекарственной токсидермией, возникшей после приёма данных лекарственных препаратов, и контрольной группы для подбора препаратов с целью заместительной терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 67 больных лекарственной токсидермией (44 женщины и 23 мужчины) в возрасте от 18 до 75 лет (медиана возраста 53 года), из них у 22,4% заболевание развилось после приёма ибупрофена, у 20,9% – парацетамола, у 19,4% – нимесулида, у 20,9% – амоксициллина, у 16,4% – цефтриаксона. Контрольная группа состояла из 67 человек (42 женщины и 25 мужчин), ранее принимавших вышеперечисленные лекарственные препараты без проявления лекарственной токсидермии. Измерение СЛХЛ проводили на хемилюминометре Lit-100. Расчёты делали с помощью компьютерной программы PowerGraph.

Результаты. При воздействии ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на кровь больных с непереносимостью данных лекарственных препаратов и участников контрольной группы отмечено дозозависимое изменение СЛХЛ. Относительная интенсивность и светосумма СЛХЛ крови у больных статистически значимо ниже, чем у контрольной группы во всех исследованных концентрациях препарата ($p < 0,01$). При максимальной концентрации лекарственных препаратов относительная интенсивность и светосумма СЛХЛ крови у больных была ниже в пробах с лекарственными препаратами, вызвавшими токсидермию, чем с препаратами для заместительной терапии ($p < 0,01$). При минимальной концентрации лекарственных препаратов значимые различия показателей отсутствуют ($p > 0,05$).

Выводы. При воздействии ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на кровь больных с непереносимостью данных лекарственных препаратов и контрольной группы наблюдается концентрационнозависимое изменение СЛХЛ. Светосумма СЛХЛ и относительная интенсивность крови у больных ниже, чем в контрольной группе при всех исследованных концентрациях препарата ($p < 0,01$).

При максимальной концентрации лекарственных препаратов относительная интенсивность и светосуммы СЛХЛ крови ниже в пробах с лекарственными препаратами, вызвавшими реакцию, чем в группе с препаратами для заместительной терапии ($p < 0,01$). При минимальной концентрации лекарственных препаратов значительные различия этих показателей отсутствуют ($p > 0,05$).

Выявленные значимые различия показателей СЛХЛ позволяют рекомендовать хемилюминесцентный метод для выявления непереносимости ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона, а также для персонализированного подбора лекарственных препаратов для заместительной терапии.

Ключевые слова: токсидермия; побочные реакции; лекарственные препараты; нестероидные противовоспалительные средства; антибиотики; люминолзависимая хемилюминесценция; полиморфноядерные лейкоциты; активные формы кислорода.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Семейкин А.В., Кадырова З.С. Диагностика лекарственной токсидермии методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(5–6): 177–184.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.12.2019
Принята к печати 28.02.2020

Teplyuk N.P.¹, Shimanovskiy N.L.², Semeykin A.V.², Kadyrova Z.S.¹

The diagnosis of drug toxidermia by the method of stimulated barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes

¹Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, 119435, Russian Federation;

²Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation

Objective. The determination of ibuprofen, paracetamol, nimesulide, amoxicillin, ceftriaxone effect on barium sulfate-stimulated luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes (SLHL) in patients with drug toxidermia, which occurred after taking these drugs, and the control group for the selection of the drug for replacement therapy.

Material and methods. There were 67 patients (44 women and 23 men) with drug toxidermia. 22.4% patients had drug toxidermia after taking ibuprofen, 20.9% patients had drug toxidermia after taking paracetamol, 19.4% patients had drug toxidermia after taking nimesulide, 20.9% patients had drug toxidermia after taking amoxicillin, 16.4% patients had drug toxidermia after taking ceftriaxone and a control group consisting of 67 people (42 women and 25 men), who previously took these drugs without any adverse reactions. The study participants were aged 18 to 75 years, median 53. Measurement SLHL of leukocytes was performed on the Lum-100 chemiluminometer. The calculations were carried out using the computer program «PowerGraph».

Results. During the influence of ibuprofen, paracetamol, nimesulide, amoxicillin, ceftriaxone on the blood of patients with intolerance to these drugs and the control group dose-dependent changes in SLHL were observed. The relative intensity and light sum of blood SLHL in patients were significantly lower than in the control group at all studied drug concentrations ($p < 0.01$). The relative intensity and light sum of blood SLHL 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 a minimum concentration of these drugs, there are no significant differences between these indicators ($p > 0.05$).

Conclusion. During the influence of ibuprofen, paracetamol, nimesulide, amoxicillin, ceftriaxone on the blood of patients with intolerance to these drugs and the control group, a dose-dependent change in SLHL is observed. The relative intensity and light sum of SLHL blood in patients are significantly lower than that of the control group at all studied concentrations of the drug ($p < 0.01$).

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

The revealed significant differences in SLHL indices allow applying the chemiluminescent method for the diagnosis of intolerance to ibuprofen, paracetamol, nimesulide, amoxicillin, ceftriaxone and for a personalized selection of drugs for replacement therapy.

Keywords: toxidermia; adverse reactions; drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; antibiotics; luminol-dependent chemiluminescence; polymorphonuclear leukocytes; active forms of oxygen.

For citation: Teplyuk N.P., Shimanovskiy N.L., Semeykin A.V., Kadyrova Z.S. The diagnosis of drug toxidermia by the method of stimulated barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(5-6): 177-184. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 23 Dec 2019

Accepted 23 Febr 2020

Лекарственная токсидермия (ЛТ) – острое воспаление кожных покровов и слизистых оболочек, которое развивается под действием лекарственного препарата, попавшего внутрь организма через дыхательную систему, пищеварительный тракт, при инфузионном введении [1, 2]. ЛТ составляет 25% среди побочных эффектов лекарственных средств, являясь

огромной проблемой для системы здравоохранения и фармацевтического производства [2].

В настоящее время растёт число лекарственных препаратов, применяемых в лечебной практике; повышается риск развития ЛТ. В связи с этим назрела острая необходимость в разработке методов лабораторной диагностики ЛТ [3, 4].

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). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: rose1604@yandex.ru

For correspondence:

Kadyrova Zilola S., postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: rose1604@yandex.ru

Information about authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Shimanovsky N.L., <https://orcid.org/0000-0001-6927-7727>; Kadyrova Z.S., <https://orcid.org/0000-0001-9558-9791>

Лимфоциты, тучные клетки, базофилы, полиморфноядерные лейкоциты (ПМЛ), эозинофилы участвуют в патогенезе ЛТ. ПМЛ принимают участие в качестве клеток-эффекторов в аллергических реакциях; при этом наблюдается изменение как количества ПМЛ в тканях, так и их функциональной активности (способность продуцировать активные формы кислорода (АФК), участвовать в процессе фагоцитоза, ферментативная активность, хемотаксис и др.) [5, 6]. Разработка и применение метода хемилюминесценции лейкоцитов периферической крови выявили новые возможности для определения повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, в том числе НПВС и антибиотикам, путём оценки секреции АФК ПМЛ [6].

В 1985 г. В.И. Пыцкий и соавт. [6] открыли феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей и разработали тест для выявления сенсibilизации к пыльцевым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. В дальнейшем было обнаружено изменение СЛХЛ при псевдоаллергии и создан тест *in vitro* для выявления непереносимости аспирина и анальгина.

Назрела необходимость подобрать метод СЛХЛ для диагностики ЛТ с другими препаратами группы НПВС и антибиотиков и на основе него создать эффективный метод для определения гиперчувствительности на лекарственные средства *in vitro* у больных ЛТ и для диагностики аллергической реакции на конкретный лекарственный препарат. Кроме того, важно разработать метод персонифицированного подбора заместительной терапии.

В ходе ретроспективного анализа 100 историй болезней пациентов с ЛТ за период с 2012 по 2016 г., проведённого 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 лекарственных препаратов группы НПВС – у 39% – и антибиотиков – у 22% ($p < 0,01$). Среди лекарственных препаратов группы НПВС развитие ЛТ в наибольшей степени было вызвано приёмом ибупрофена – 23,9%, нимесулида – 23,9% и парацетамола – 23,9% случаев ($p \leq 0,003$); среди лекарственных препаратов группы антибиотиков – приёмом амоксициллина (22,7%) и цефтриаксона (22,7%) ($p < 0,01$) [7].

Учитывая высокую долю случаев ЛТ, вызванных приёмом ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона, было необходимо опробовать метод СЛХЛ у пациентов с непереносимостью данных препаратов.

Цель работы – определить влияние ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтри-

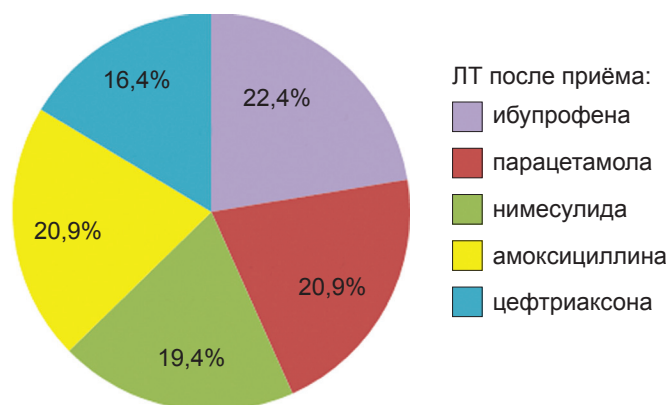


Рис. 1. Группы пациентов с лекарственной токсидермией.

аксона на СЛХЛ цельной крови у больных ЛТ, возникшей после приёма данных лекарственных препаратов, и участников контрольной группы для подбора препаратов с целью заместительной терапии.

Материал и методы

В исследование включили 67 пациентов (44 женщины и 23 мужчины) с ЛТ в возрасте от 18 до 75 лет (медиана возраста 53 года), из них ЛТ развилась после приёма ибупрофена у 22,4%, парацетамола – у 20,9%, нимесулида – у 19,4%, амоксициллина – у 20,9%, цефтриаксона – у 16,4% (рис. 1).

Все больные проходили лечение в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения пациентов в исследование: развитие кожной реакции после приёма вышеуказанных лекарственных препаратов. Критерии невключения: состояние алкогольного или наркотического опьянения у пациента, невозможность забора венозной крови у пациента, приём антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, хромоглициевой кислоты, системных глюкокортикостероидов за 2 нед и менее до исследования.

Контрольная группа состояла из 67 человек (42 женщины и 25 мужчин) в том же возрастном диапазоне, ранее принимавших данные лекарственные препараты без проявления ЛТ.

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

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Excel 2010 и Statistica 7.0 с использованием критериев Фишера, Манна–Уитни и Стьюдента. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

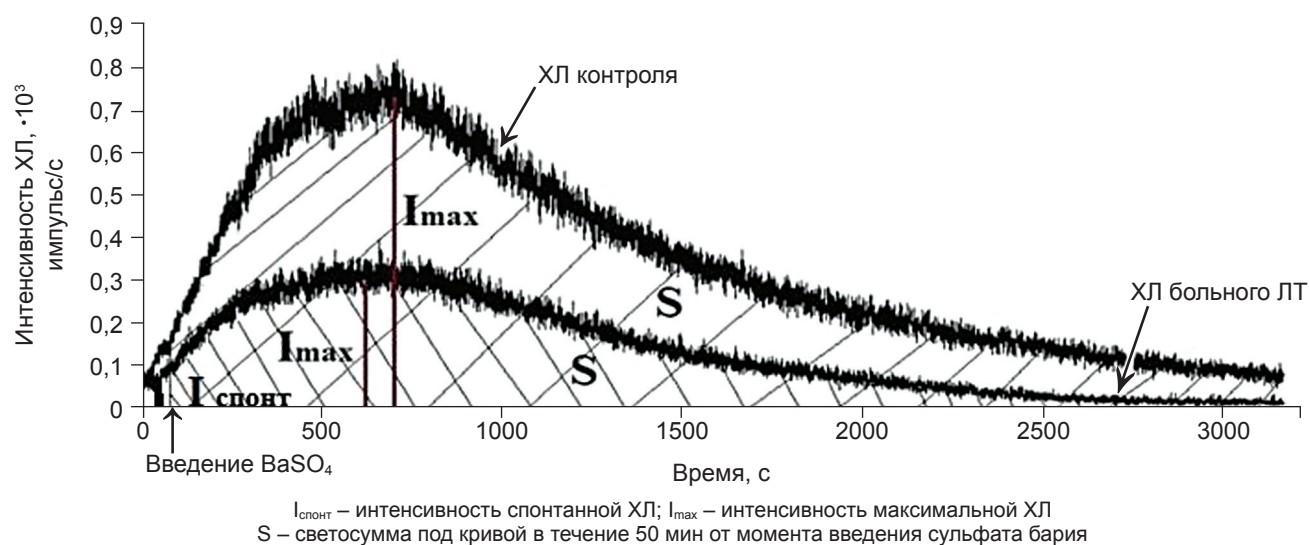


Рис. 2. Кинетика СЛХЛ при инкубации образцов крови у больного ЛТ и участника контрольной группы.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь (50 ЕД/мл). Из образцов крови отбирали объёмы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили до 0,70 мл средой Хенкса. Пробу инкубировали в течение 45 мин при температуре 37 °С 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 уровень спонтанной хемилюминесценции (ХЛ). Затем к полученным образцам добавляли 0,15 мл активатора свечения – сульфата бария («ВИПС-МЕД», Россия) в концентрации 2 мг/мл, после чего измеряли уровень стимулированной ХЛ. Регистрацию кинетики стимулированной ХЛ проводили в течение

50 мин при температуре 37 °С. Для определения влияния аллергена (лекарственного препарата, вызвавшего реакцию) на СЛХЛ к полученным пробам добавляли 0,01 мл лекарственного препарата, растворённого в воде для инъекций. Для подбора препаратов для заместительной терапии к пробам крови добавляли 0,01 мл раствора выбранного препарата. 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 (рис. 2):

- интенсивность спонтанной ХЛ;
- интенсивность максимальной ХЛ;

Таблица 1

Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации лекарственных препаратов группы НПВС

Лекарственный препарат	Концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\cdot 10^3$ PPS		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, p
		больные ЛТ	контрольная группа	
Парацетамол	5	$0,7 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,04$	$< 0,01$
	8	$0,64 \pm 0,02$	$1,43 \pm 0,04$	$< 0,01$
	16	$0,45 \pm 0,02^*$	$1,18 \pm 0,05^*$	$< 0,01$
	32	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,84 \pm 0,05^*$	$< 0,01$
Ибупрофен	40	$0,67 \pm 0,06$	$1,43 \pm 0,04$	$< 0,01$
	80	$0,62 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,04$	$< 0,01$
	120	$0,43 \pm 0,04^*$	$1,32 \pm 0,03$	$< 0,01$
	240	$0,24 \pm 0,03^*$	$1,2 \pm 0,04^*$	$< 0,01$
Нимесулид	5	$0,9 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,04$	$< 0,01$
	9,5	$0,85 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,05$	$< 0,01$
	19	$0,62 \pm 0,06^*$	$1,0 \pm 0,06^*$	$< 0,01$
	38	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,06^*$	$< 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: * – $p < 0,05$ – статистически значимое отличие от контроля. ЛТ – лекарственная токсидермия; СЛХЛ – стимулированная сульфатом бария люминолзависимая хемилюминесценция лейкоцитов.

Таблица 2

Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ крови от концентрации лекарственных препаратов группы антибиотиков

Лекарственный препарат	Концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, $\cdot 10^3$ PPS		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, p
		больные ЛТ	контрольная группа	
Амоксициллин	7,5	$0,58 \pm 0,02$	$1,34 \pm 0,03^*$	$< 0,01$
	10	$0,46 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,04$	$< 0,01$
	30	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,84 \pm 0,04^*$	$< 0,01$
	60	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,72 \pm 0,04^*$	$< 0,01$
Цефтриаксон	38	$0,82 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,04^*$	$< 0,01$
	76	$0,71 \pm 0,04^*$	$1,37 \pm 0,04$	$< 0,01$
	150	$0,54 \pm 0,04^*$	$1,30 \pm 0,04$	$< 0,01$
	300	$0,36 \pm 0,03^*$	$1,26 \pm 0,03^*$	$< 0,01$

- 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).

Результаты

В первой серии экспериментов проведено исследование влияния ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на интенсивность и светосумму СЛХЛ крови участников контрольной группы и больных ЛТ. Была выявлена статистически значимая зависимость между изменением относительной интенсивности СЛХЛ и концентрацией препаратов в обеих группах испытуемых. В контрольной группе отмечено, что

минимальные концентрации лекарственных препаратов (как группы НПВС – ибупрофен, нимесулид, парацетамол, так и антибиотиков – амоксициллин, цефтриаксон) стимулировали СЛХЛ крови, а максимальная концентрация подавляла СЛХЛ. У пациентов с ЛТ стимуляция СЛХЛ не наблюдалась, а ингибирование СЛХЛ происходило при применении препаратов в меньших концентрациях, чем в контрольной группе. На всех исследованных нами концентрациях лекарственных препаратов относительная интенсивность СЛХЛ у больных была значимо ниже, чем у участников группы контроля (табл. 1, 2).

Следовательно, можно сделать вывод, что ибупрофен, нимесулид, парацетамол, амоксициллин, цефтриаксон дозозависимо влияют на СЛХЛ цельной крови как в контрольной группе, так и у больных с непереносимостью данных лекарственных препаратов.

Таблица 3

Зависимость показателей светосуммы СЛХЛ от концентрации лекарственных препаратов группы НПВС

Лекарственный препарат	Концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Светосумма СЛХЛ, PPS $\cdot$ с		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, p
		больные ЛТ	контрольная группа	
Парацетамол	5	$1010,2 \pm 43,3$	$2348,4 \pm 53,3^*$	$< 0,01$
	8	$987,5 \pm 40,9$	$2133,0 \pm 49,3$	$< 0,01$
	16	$678,3 \pm 34,0^*$	$1857,6 \pm 47,3^*$	$< 0,01$
	32	$432,7 \pm 19,9^*$	$1626,5 \pm 44,7^*$	$< 0,01$
Ибупрофен	40	$987,6 \pm 60,2$	$2242,0 \pm 69,3$	$< 0,01$
	80	$962,4 \pm 47,1$	$2134,2 \pm 83,7$	$< 0,01$
	120	$657,1 \pm 47,8^*$	$1765,6 \pm 97,6^*$	$< 0,01$
	240	$325,7 \pm 24,1^*$	$1642,3 \pm 94,4^*$	$< 0,01$
Нимесулид	5	$1539,8 \pm 79,9$	$2881,0 \pm 66,4^*$	$< 0,01$
	9,5	$1363,4 \pm 72,4^*$	$2647,3 \pm 74,0$	$< 0,01$
	19	$996,5 \pm 71,3^*$	$2254,4 \pm 65,6$	$< 0,01$
	38	$614,7 \pm 60,4^*$	$1711,3 \pm 62,2^*$	$< 0,01$

Таблица 4

Зависимость показателей светосуммы СЛХЛ от концентрации лекарственных препаратов группы антибиотиков

Лекарственный препарат	Концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Светосумма СЛХЛ, PPS · с		Статистическая значимость различий между контрольной группой и больными ЛТ, <i>p</i>
		больные ЛТ	контрольная группа	
Амоксициллин	7,5	934,3 ± 37,9	2041,3 ± 103,9	< 0,01
	10	783,8 ± 36,1*	1845,2 ± 99,5	< 0,01
	30	456,5 ± 26,8*	1631,4 ± 91,5	< 0,01
	60	261,3 ± 26,7*	1316,3 ± 80,9*	< 0,01
Цефтриаксон	38	1310,2 ± 62,7	2394,1 ± 90,5	< 0,01
	76	1123 ± 53,6*	2178,3 ± 97,8	< 0,01
	150	895,3 ± 56,7*	1917,6 ± 94,8*	< 0,01
	300	610,4 ± 38,0*	1736,4 ± 71,8*	< 0,01

Активация СЛХЛ в контрольной группе при инкубации проб крови с малыми концентрациями препаратов может быть обусловлена стимулирующим влиянием на выработку АФК фагоцитами продуктов липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновых метаболитов, лейкотриена В₄), образующихся в лейкоцитах под влиянием лекарственных препаратов [3, 8, 9]. Эйкозатетраеновые метаболиты, являющиеся оксидантами, могут напрямую взаимодействовать с люминолом, усиливая ХЛ фагоцитов [3, 10, 11]. Ингибирующее действие высоких концентраций лекарственных препаратов на СЛХЛ крови участников контрольной группы может быть вызвано уменьшением активности простагландинсинтазы, снижением синтеза эйкозатетраеновых метаболитов в лейкоцитах периферической

крови, усилением его антиокислительной активности [3, 12, 13].

Подавление СЛХЛ крови пациентов с ЛТ, возможно, происходит за счёт влияния на системы медиаторов аллергических и воспалительных реакций: лейкотриенов, гистамина и серотонина [3, 14, 15].

Показатели светосуммы у пациентов с ЛТ были значимо ниже, чем у участников контрольной группы. Данные результаты могут свидетельствовать о снижении суммарной продукции АФК ПМЛ у больных (табл. 3, 4).

В следующей серии опытов проводили подбор лекарственных препаратов для заместительной терапии у пациентов с ЛТ (табл. 5, 6).

В результате исследования было выявлено, что при инкубации образцов крови пациентов с мини-

Таблица 5

Зависимость показателей относительной интенсивности СЛХЛ между пробами крови с ЛПТ и ЛПЗ

Лекарственный препарат для заместительной терапии	Минимальная концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, · 10 ³ PPS	Максимальная концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Относительная интенсивность СЛХЛ, · 10 ³ PPS
<i>Пациенты с непереносимостью ибупрофена</i>				
Парацетамол	5	0,70 ± 0,05**	32	0,53 ± 0,03***
Нимесулид	5	0,72 ± 0,05**	38	0,56 ± 0,03***
<i>Пациенты с непереносимостью парацетамола</i>				
Ибупрофен	40	0,76 ± 0,03**	240	0,51 ± 0,03***
Нимесулид	5	0,82 ± 0,04**	38	0,58 ± 0,04***
<i>Пациенты с непереносимостью нимесулида</i>				
Парацетамол	5	1,02 ± 0,04**	32	0,61 ± 0,04***
Ибупрофен	40	1,02 ± 0,05**	240	0,67 ± 0,04**
<i>Пациенты с непереносимостью амоксициллина</i>				
Цефтриаксон	38	0,63 ± 0,03**	300	0,42 ± 0,02***
<i>Пациенты с непереносимостью цефтриаксона</i>				
Амоксициллин	7,5	0,9 ± 0,04**	60	0,58 ± 0,04***

Примечание. Здесь и в табл. 6: ** – $p > 0,05$ – отсутствие статистически значимого различия от пробы с лекарственным препаратом, вызвавшим ЛТ; *** – $p < 0,01$ – статистически значимое различие от пробы с лекарственным препаратом, вызвавшим ЛТ.

Зависимость показателей светосуммы СЛХЛ между пробами крови с ЛПТ и ЛПЗ

ЛПЗ	Минимальная концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Светосумма СЛХЛ, PPS · с	Максимальная концентрация лекарственного препарата, мкг/мл	Светосумма СЛХЛ, PPS · с
Пациенты с непереносимостью ибупрофена				
Парацетамол	5	1002,1 ± 58,5**	32	657,3 ± 49,0***
Нимесулид	5	1018,3 ± 68,1**	38	684,3 ± 50,2***
Пациенты с непереносимостью парацетамола				
Ибупрофен	40	1152,5 ± 39,4**	240	883,3 ± 33,5 ***
Нимесулид	5	1134,3 ± 51,2**	38	1053,1 ± 33,8 ***
Пациенты с непереносимостью нимесулида				
Парацетамол	5	1674,2 ± 61,8**	32	1275,2 ± 81,6 ***
Ибупрофен	40	1658,1 ± 41,0**	240	1387,2 ± 66,7 ***
Пациенты с непереносимостью амоксициллина				
Цефтриаксон	38	1016,2 ± 38,5**	300	745,7 ± 37,4 ***
Пациенты с непереносимостью цефтриаксона				
Амоксициллин	7,5	1478,3 ± 64,1**	60	1074,8 ± 45,7***

мальными концентрациями ЛПТ и ЛПЗ существенных различий показателей относительной интенсивности и светосуммы СЛХЛ нет ($p > 0,05$). Однако в пробах крови с максимальной концентрацией ЛПТ показатели СЛХЛ значительно ниже, чем в пробах с максимальной концентрацией ЛПЗ ($p < 0,01$).

Полученные результаты доказывают, что метод СЛХЛ подходит как для диагностирования ЛТ, вызванной приёмом ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона, так и для персонифицированного подбора лекарственного препарата с целью заместительной терапии.

Выводы

- При воздействии ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона на кровь больных с непереносимостью данных препаратов и контрольной группы наблюдается концентрационно-зависимое изменение СЛХЛ. Относительная интенсивность и светосумма СЛХЛ крови у больных достоверно ниже таковой у контрольной группы на всех исследованных концентрациях препарата ($p < 0,01$).

- При максимальной концентрации относительная интенсивность и светосумма СЛХЛ крови у больных достоверно ниже в пробах с ЛПТ, чем с ЛПЗ ($p < 0,01$). При минимальной концентрации значительные отличия показателей отсутствуют ($p > 0,05$).

- Выявленные достоверные различия показателей СЛХЛ позволяют применить хемилюминесцентный метод для диагностики непереносимости ибупрофена, парацетамола, нимесулида, амоксициллина, цефтриаксона и для персонифицированного подбора препаратов для заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни*. Учебник. М.: Практическая медицина; 2015: 149–51.
2. Файзуллина Е.В., Давыдов Ю.В. Лекарственная токсикодермия: лечение и профилактика. *Практическая медицина*. 2013; (1): 9–12.
3. Чаусова С.В., Бондарева Г.П., Усанова Е.А. Влияние диклофенака натрия на окислительные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных с повышенной чувствительностью к диклофенаку. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(1): 73–6.
4. Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Усанова Е.А., Арутюнова У.Э., Баякин Ю.В., Малышев И.Ю. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с непереносимостью данных препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(5): 28–31.
5. Czech W., Barbisch M., Tenscher K., Schopf E., Schroder J.M., Norgauer J. 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.
6. Чаусова С.В. Особенности окислительной активности фагоцитов периферической крови больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов и обоснование патогенетической терапии непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Москва; 2016: 3–6.
7. Теплюк Н.П., Кадырова 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; 3. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28900> (28.02.2020).
8. Бизунок Н.А. Влияние противовоспалительных средств на фагоцитарную генерацию оксидантов. *Белорусский медицинский журнал*. 2002; 2: 56–8.
9. Dona I., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Garcia-Campos J., Garcia Nunez I., Gomez F., et al. Drug hypersensitivity reactions:

- response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22(5): 363–71.
10. 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.
 11. Lee Q.U. Hypersensitivity to antipyretics: pathogenesis, diagnosis, and management. *Hong Kong Med. J.* 2017; 23(4): 395–403.
 12. Takayama F., Egashira T., Yamanaka Y. Effect of diclofenak, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver. *Jap. J. Pharmacol.* 1994; 64(1): 71–8.
 13. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2010; 1(1): 11–7.
 14. Cornego-Garcia J.A., Jurado-Escobar R., Dona I., Blanca M. The genetics of drug hypersensitivity reactions. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26(4): 222–32.
 15. Pham D.L., Kim J.H., Trinh T.H., Park H.S. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31(3): 417–32.
 5. Czech W., Barbisch M., Tenscher K., Schopf E., Schroder J.M., Norgauer J. Chemotactic 5-oxo-eicosatetraenoic acids induce oxygen radical production, Ca^{2+} -mobilization, and actin reorganization in human eosinophils via a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108(1): 108–12.
 6. 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)
 7. 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 of I.M. Sechenov First Moscow Medical University. *Modern problems of science and education. Russian Journal (Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya)*. 2019; 3. (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28900> (28.02.2020).
 8. Bizunok N.A. The effect of anti-inflammatory drugs on the phagocytic generation of oxidants. *Belarusian Medical Journal (Belorusskii medicinskii zhurnal)*. 2002; (2): 56–8. (in Russian)
 9. Dona I., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Garcia-Campos J., Garcia Nunez I., Gomez F., et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22(5): 363–71.
 10. 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.
 11. Lee Q.U. Hypersensitivity to antipyretics: pathogenesis, diagnosis, and management. *Hong Kong Med. J.* 2017; 23(4): 395–403.
 12. Takayama F., Egashira T., Yamanaka Y. Effect of diclofenak, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, on lipid peroxidation caused by ischemia-reperfusion in rat liver. *Jap. J. Pharmacol.* 1994; 64(1): 71–8.
 13. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2010; 1(1): 11–7.
 14. Cornego-Garcia J.A., Jurado-Escobar R., Dona I., Blanca M. The genetics of drug hypersensitivity reactions. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26(4): 222–32.
 15. Pham D.L., Kim J.H., Trinh T.H., Park H.S. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31(3): 417–32.

REFERENCES