

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-12-40-46

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

З. С. Кадырова, Н. П. Теплюк¹

Лекарственная токсидермия является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи. Традиционная терапия лекарственной токсидермии, которая включает антигистаминные и десенсибилизирующие средства, во многих случаях не позволяет купировать проявления патологического процесса, а вынужденное назначение системных глюкокортикоидов может приводить к развитию нежелательных осложнений. В обзоре представлено подробное описание различных механизмов развития лекарственной токсидермии, а также приведены сведения о разработке теста для выявления больных с повышенным риском лекарственной токсикодермии.

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

ВВЕДЕНИЕ

По определению, принятому ВОЗ в 2010 г., побочная реакция на лекарственный препарат (ЛП) — это непреднамеренная и вредная для организма реакция на ЛП, наблюдаемая у человека при использовании ЛП в обычных дозах в целях профилактики, диагностики или лечения заболевания, а также для восстановления, коррекции или модификации физиологических функций [12, 19].

Проблема осложнения лекарственной терапии в виде побочных реакций становится все более актуальной во всем мире [6]. Частота встречаемости побочных реакций ЛП колеблется от 18 до 44 % [10, 21]. По данным ВОЗ, в 2013 г. 50 из 1000 больных были госпитализированы в стационар в связи с медикаментозными осложнениями [5]. Около 0,5 % случаев побочных реакций на ЛП оканчиваются летальным исходом [15, 17].

Побочные реакции могут быть 2 типов: дозозависимые и предсказуемые (тип А) или дозозависимые и неожиданные (тип В), куда входит лекарственная токсидермия (ЛТ). ЛТ составляет 25 % среди побочных реакций при использовании ЛП, являясь важной проблемой для здравоохранения [4, 17]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что на современном этапе развития медицины становится особенно важным и актуальным изучение механизмов развития, диагностики и лечения ЛТ [10].

ЛП, прием которых обусловлен высоким риском возникновения токсикодермии, являются пенициллин, карбамазепин, аллопуринол, препараты золота; средним риском — сульфаниламиды, пероральные сахароснижающие средства, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), изониазид, хлорамфеникол, эритромицин, стрептомицин; низким — барбитураты, бензодиазепины, фенотиазинам, тетрациклины и т.д. [3].

ЛТ подразделяется на 2 типа реакций в зависимости от времени, прошедшего между приемом ЛП и началом проявления симптомов: на аллергические реакции немедленного и замедленного типов [5]. Реакции немедленного типа развиваются в течение первого часа, клинически проявляются крапивницей, ангиоотеком и анафилактическим шоком [21]. Реакции замедленного типа развиваются через 24–48 ч после приема ЛП, клинически широко варьируемы: от локализованных форм (лекарственная сыпь, фиксированная токсидермия, красный плоский лишай) до обширных поражений кожи и слизистых оболочек с вовлечением в патологический процесс других жизненно важных органов и систем (синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайелла) [6, 19].

Касаясь вопроса патогенеза ЛТ, стоит отметить, что в настоящее время, несмотря на обширность материала, посвященного данной проблеме, многие его стороны остаются малоизученными [10].

Известно, что в зависимости от механизма активации иммунной системы большинство случаев ЛТ (примерно 75 %) могут быть классифицированы как неаллергические реакции гиперчувствительности

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 4, стр. 2.

(“псевдоаллергические”), характеризующиеся прямым воздействием на тучные клетки, которое вызывает выделение гистамина, или как реакция I типа согласно Джеллу и Кумбсу, т.е. высвобождение гистамина, опосредованное иммуноглобулином E (IgE) [2]. Реакции IV типа, т.е. замедленные реакции гиперчувствительности, обусловленные взаимодействием специфического антигена (аллергена) с макрофагами и Т-лимфоцитами, менее распространены (примерно 25 %). Реакции II типа (цитотоксические) протекают с участием иммуноглобулинов G и M и при активации системы комплемента, что приводит к разрушению клетки по 3 направлениям: комплемент-зависимый цитолиз; фагоцитоз; антителозависимая клеточная цитотоксичность [3]. Реакции III типа (иммунокомплексные) связаны с повреждением тканей иммунными комплексами, циркулирующими в кровяном русле, протекают с участием иммуноглобулинов G и M. Данные типы реакций являются редко встречающимися среди реакций гиперчувствительности на ЛП [30].

Кроме иммунных реакций I и IV типов, в литературе описано прямое фармакологическое действие ЛП на иммунные рецепторы (“фармакологическая иммунная концепция”) Т-клеток без предварительной презентации ЛП через основной комплекс гистосовместимости [32]. Некоторые ЛП изменяют функционирование иммунной системы, например, альфа-метилдофа может вызвать продукцию аутоиммунных антител, независимых от ЛП, а статины потенцируют переход Т-хелпера 1 в Т-хелпер 2 иммунного ответа [15, 30].

Неаллергические реакции гиперчувствительности (“псевдоаллергия”)

НПВС являются одной из главных причин как неаллергических, так и аллергических реакций гиперчувствительности [16]. ЛП может быть вызвана приемом диклофенака натрия (34 % случаев), ибупрофена (28 % случаев), индометацина (10 % случаев), нимесулида (7 % случаев), мелоксикама (1 % случаев) [22].

Помимо НПВС, другими часто используемыми ЛП и веществами, которые могут привести к псевдоаллергии, являются антибактериальные средства, контрастные средства (КС), например йопромид, местные анестетики (например, бупивакаин), опиоиды (например, морфин), периферические миорелаксанты (например, рокурониум) [18].

Псевдоаллергии развиваются сразу после первого приема препарата без предшествующей сенсibilизации, в отличие от истинных аллергических реакций. Различают 3 механизма развития псевдоаллергии:

1. Активация системы комплемента;
2. Индукция высвобождения гистамина;
3. Стимуляция метаболизма арахидоновой кислоты.

1. Реакции, вызванные активацией системы комплемента

Анафилотоксины являются фактором, вызывающим активацию системы комплемента, при воздейст-

вии таких ЛП, как липосомальные препараты, НПВС. Реакция включает в себя 3 этапа: активация системы комплемента; стимуляция секреторных клеток и клеток крови; ответ эффекторных клеток на действие медиатора [19].

Начальный пусковой сигнал активирует системы комплемента, вызывая высвобождение основных медиаторов [17]. Далее анафилотоксины связываются с секреторными клетками (тучные клетки, базофилы, макрофаги и лейкоциты), приводя к выделению вторичных медиаторов (гистамин, триптаза, тромбосан A_2). Активация системы комплемента происходит 3 путями: классическим, лектиновым и альтернативным, в которых компонент комплемента C3 играет важную роль (рис. 1) [18, 19].

Классический путь активации комплемента

Классический путь происходит в результате образования комплекса антиген — антитело [19].

Происходит активация комплекса C1, состоящего из 1 молекулы C1q и 2 молекул C1r и C1s. Комплекс C1 связывается с помощью C1q с иммуноглобулинами классов M и G, которые, связываясь с антигенами, способствуют развитию каскада, активирующего 2 молекулы C1r. C1r приобретает свойства активной эстеразы и расщепляет C1s, после чего C1 становится активированным. Далее активированный комплекс C1 связывается с C4 и C2 и затем расщепляет их, образуя C2a и C4b. C2a и C4b связываются друг с другом на поверхности патогена и образуют C3-конвертазу классического пути — C4b2a [18]. Появление C3-конвертазы приводит к расщеплению C3 на C3a и C3b. C3b связывается с C2a и C4b, образуя C5-конвертазу классического пути. C5 расщепляется на C5a и C5b. C5b соединяется с комплексом C4b2a3b. Потом соединяются C6, C7, C8 и C9, которые, полимеризуясь, образуют каналы внутри мембраны патогена. Тем самым нарушается осмотический баланс, и в результате клетка лопается [18, 19].

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 2 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 [18, 19].

Альтернативный путь активации комплемента

Альтернативный путь активации комплемента является врожденным компонентом иммунной системы, играя важную роль в естественной защите организма

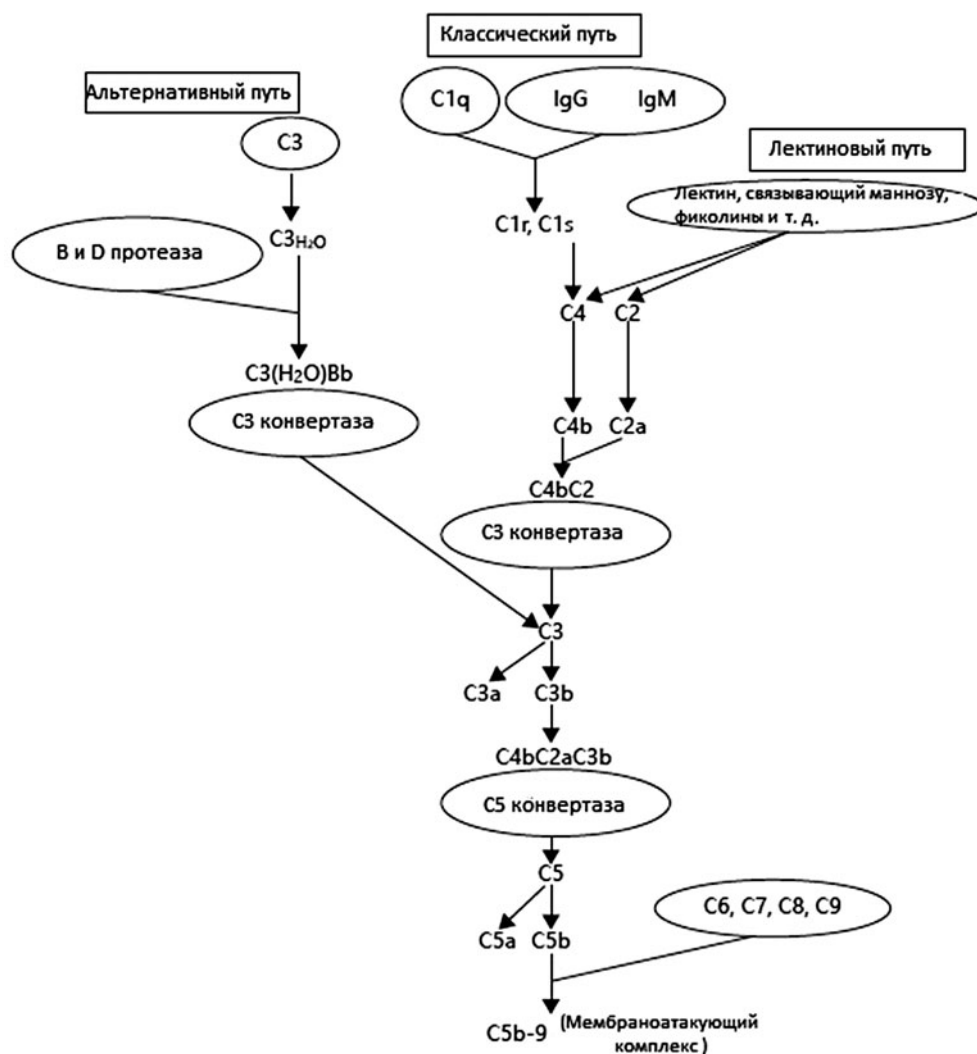


Рис. 1. Классический, лектиновый и альтернативный пути активации системы комплемента [18].

от патогенных микроорганизмов [18]. Альтернативный путь отличается от классического и лектинового тем, что С3 может быть напрямую активирован и способен запустить цепную реакцию от С5 до С9. С помощью факторов В и D протеазы происходит образование комплекса С3bVb с белком Р. Далее РС3bVb активирует С5-конвертазу. С5-конвертаза расщепляет С5 на С5а и С5b. Далее поочередно присоединяются факторы С6, С7, С8 и С9. После соединения С9 с С8 происходит полимеризация С9 и образуется канал внутри мембран клетки патогена, через который начинается поступление воды, и клетка лопается [18].

Альтернативный путь отличается от классического тем, что не требуется образование иммунных комплексов, и он происходит без участия первых компонентов комплемента — С1, С2, С4 [19].

Активация системы комплемента при псевдоаллергии

При псевдоаллергических реакциях происходит неадекватное усиление классического или альтернатив-

ного пути активации комплемента, в результате чего образуются многочисленные пептиды с анафилактической активностью (С3а и С5а), которые вызывают дегрануляцию секреторных клеток (тучные клетки, базофилы, макрофаги и лейкоциты), что приводит к выделению вторичных медиаторов (гистамин, триптаза, тромбоксан А₂) [18, 19].

2. Реакции, вызванные активацией тучных клеток (высвобождение гистамина)

В отличие от аллергических реакций, опосредованных IgE, в ряде случаев ЛП и цитокины (например, витамин К, нейропептиды, цитокины, хемокины и т.д.) могут напрямую вызвать дегрануляцию тучных клеток [18].

3. Угнетение метаболизма арахидоновой кислоты (токсидермия на НПВС)

Принято считать, что в большинстве случаев ЛТ на НПВС не является истинной аллергической реакцией [2]. Реакция непереносимости может развиваться

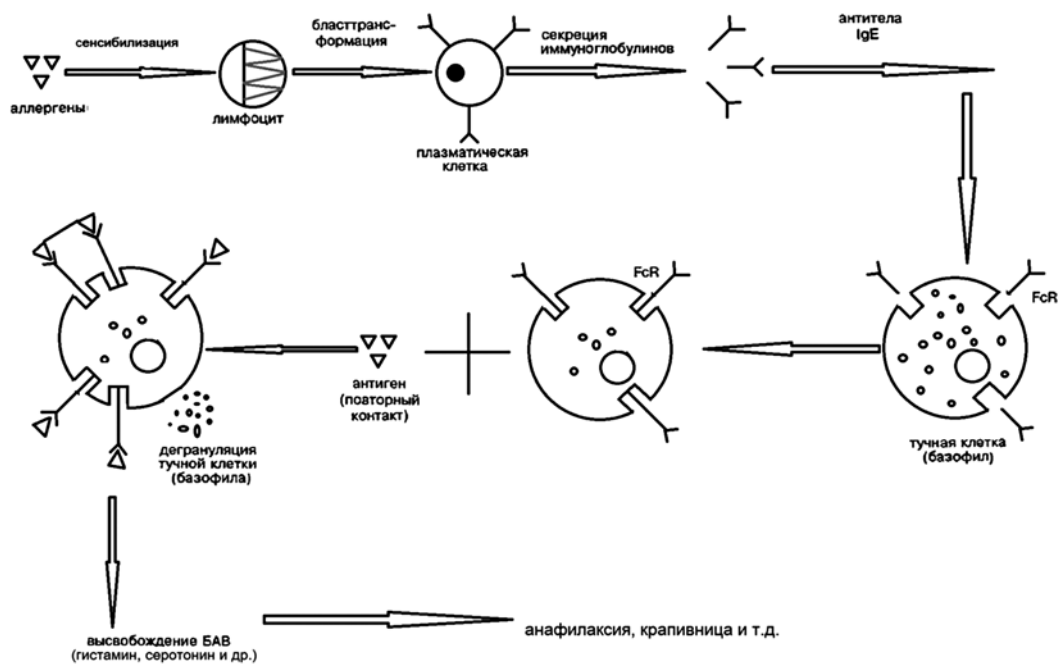


Рис. 2. Схема развития аллергической реакции немедленного типа (I типа) [3].

вследствие ингибирования активности циклооксигеназы, сдвига метаболизма арахидоновой кислоты в сторону 5-липооксигеназного пути и снижения синтеза простагландинов. В результате увеличивается образование цистеиновых лейкотриенов, активируются воспалительные клетки, что приводит к развитию клинической симптоматики ЛТ [13, 15].

Аллергические реакции гиперчувствительности

В патогенезе ЛТ важную роль играют реакции немедленной и замедленной гиперчувствительности к ЛП (реакции I и IV типа по Джеллу и Кумбсу) [33].

1. *Побочные реакции немедленного типа к ЛП (реакция I типа по Джеллу и Кумбсу).*

Кроме НПВС, наиболее частой причиной развития реакции гиперчувствительности немедленного типа являются бета-лактамы антибиотики [33].

В ответ на попадание в организм аллергена образуются реагены. Реагены относятся главным образом к IgE-классу. ИЛ-4 и ИЛ-13 продуцируют CD4⁺ Т-клетки, таким образом играя определяющую роль в индукции синтеза IgE [3, 19].

По характеру механизмов, участвующих в развитии побочных реакций немедленного типа на ЛП, выделяют 3 стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую [9].

Иммунологическая стадия: 1) С помощью 2 фрагментов FabIgE связывается с антигеном (аллергеном). Одна молекула IgE может связывать 2 антигена. 2) IgE своим Fc фрагментом фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном поступлении того же антигена происходит перекрестное связывание антигеном фиксированных IgE-антител с после-

дующим высвобождением биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов [3].

В патохимическую стадию происходит активация тучных и базофильных клеток, приводящая к высвобождению различных медиаторов, что морфологически определяется как их дегрануляция. Некоторые медиаторы находятся в клетках в готовом виде (гистамин, серотонин, гепарин, химотрипсин). Ряд медиаторов предварительно не депонируется. Некоторые из них, обозначаемые как первичные, образуются после стимуляции клетки [19]. Вторичные медиаторы (фосфолипаза D, арилсульфатаза B, гистаминаза и др.) выделяются эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами, приходящими к месту активации тучных клеток. Третью группу медиаторов составляют биологически активные вещества, образованные в момент взаимодействия аллергена с фиксированными на клетках антителами. В базофилах активируется фосфолипаза A₂, происходит расщепление фосфолипидов с высвобождением из них арахидоновой кислоты, которая может метаболизироваться 2 путями [30]. Циклооксигеназный путь состоит в том, что под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются эндопероксиды, из которых формируются разные простагландины, тромбоксаны и простациклины. Липооксигеназный путь дает начало синтезу лейкотриенов, которые обладают хемотаксическим действием на эозинофилы [3, 17].

Таким образом, взаимодействие аллергена с нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, эозинофилами и тромбоцитами приводит к образованию и выделению из этих клеток медиаторов аллергии: простагландинов, лейкотриенов, факторов активации тромбо-

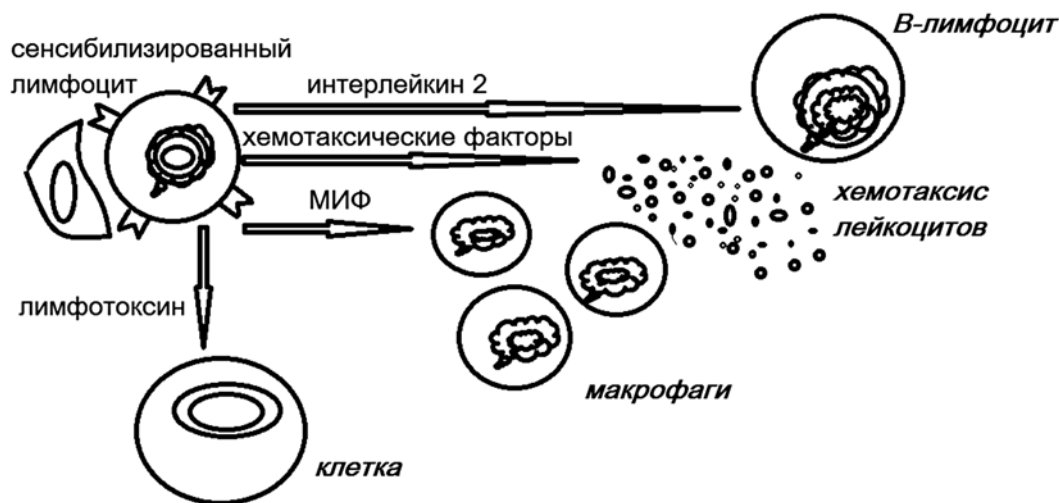


Рис. 3. Схема развития аллергической реакции замедленного типа (IV тип) [3].

цитов, активных форм кислорода, катионных белков, пероксидазы [10].

В патофизиологическую стадию под влиянием медиаторов происходит сокращение гладкой мускулатуры, изменяется микроциркуляция, повышается проницаемость сосудов и усиливается хемотаксис нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих инактивацию и элиминацию аллергена (рис. 2) [3].

2. *Побочные реакции замедленного типа (IV тип)* вызывают такие лекарственные препараты, как НПВС, антибиотики, сульфаниламиды, противосудорожные (карбамазепин) и другие [17].

В ответ на попадание в организм аллергена происходит сенсibilизация лимфоцитов, Т-эффекторов и Т-киллеров. В их мембране имеются рецепторы Т-клеток, которые соединяются с соответствующим антигеном. При повторном попадании аллергена происходит его соединение с сенсibilизированными лимфоцитами, что приводит к морфологическим, биохимическим и функциональным изменениям в лимфоцитах: бластной трансформации и пролиферации, усилению синтеза ДНК, РНК, белков и секреции различных медиаторов — лимфокинов [21]. Под влиянием лимфокинов с хемотаксической активностью, например, интерлейкина-8 (ИЛ-8) происходит хемотаксис макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов к месту нахождения аллергена, а под влиянием других медиаторов, таких как фактор угнетения миграции макрофагов (МИФ), γ -интерферон (γ -ИНФ), они задерживаются в этой области, и в результате происходит активация их фагоцитарной активности [3, 17].

Сенсibilизированные лимфоциты оказывают и прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени. Происходит накопление клеток, клеточная инфильтрация области, где произошло соединение лимфоцита с соответствующим антигеном, развивается на протяже-

нии долгого времени и достигает максимума через 2–3 сут. Происходит разрушение клеток-мишеней, их фагоцитоз, повышение проницаемости сосудов, развивается воспалительная реакция продуктивного типа (рис. 3) [3].

Перекрест различных типов реакции

Некоторые ЛП могут вызывать побочные реакции благодаря как неаллергическим, так и аллергическим механизмам одновременно, например, пенициллин и ванкомицин могут привести и к реакциям гиперчувствительности, опосредованные иммуноглобулином Е, и к неаллергическим реакциям гиперчувствительности [17].

Тест для предсказания развития токсидермии методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов

Представленные материалы свидетельствуют о том, что лимфоциты, тучные клетки, базофилы, полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЛ), эозинофилы участвуют в патогенезе ЛТ. ПМЛ участвуют в качестве клеточ-эффекторов в аллергических реакциях, при этом происходит их количественное изменение в тканях, изменение их функциональной активности (способность продуцировать активные формы кислорода, способность участвовать в процессе фагоцитоза, ферментативная активность, хемотаксис и др.) [13].

Ввиду большого клинического значения предсказания возможности развития ТД при назначении того или иного ЛП, ведется поиск тестов, которые бы позволили выявлять больных с риском развития ТД.

В 1985 г. В. И. Пыцкий и соавторы открыли феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей и разработан тест

для выявления сенсibilизации к пыльцевым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Далее было выявлено изменение СЛХЛ при псевдоаллергии и разработан тест *in vitro* для выявления непереносимости аспирина и анальгина [2]. Впоследствии метод СЛХЛ был успешно опробован при бронхиальной астме, отеке Квинке с непереносимостью НПВС [13]. 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, по сравнению с данными больных [13].

Феномен подавления СЛХЛ крови опосредуется влиянием на системы медиаторов аллергических и воспалительных реакций: лейкотриенов, гистамина и серотонина [13].

Лейкотриен В4 стимулирует продукцию активных форм кислорода (АФК) фагоцитами тучными клетками, базофилами, эозинофилами и моноцитами, которые экспрессируют цистеинил-лейкотриеновые рецепторы 1 типа (cysLTR1) [13, 20, 31]. Цистеинил-лейкотриены (цис-ЛТ) вызывают сенсibilизацию ПМЛ, повышая продукцию АФК, стимулируемую хемоаттрактантом формил-метионил-лейцил-фенил-аланином (ФМЛФ). Однако данный эффект ослаблялся антагонистом лейкотриеновых рецепторов монтелукастом [24]. R. Anderson et al. показали, что при предварительной обработке ПМЛ монтелукастом, пранлукастом или зафирлукастом (0,25 – 2 мкМ) стимуляция клеток ФМЛФ (1 мкМ) сопровождалась дозозависимым ингибированием люцигенин-зависимой ХЛ, что являлось свидетельством угнетения продукции супероксидных анион-радикалов [31].

Гистамин по-разному воздействует как на продукцию АФК, так и на ХЛ ПМЛ. Было показано, что вызванная H_2O_2 ХЛ ПМЛ ингибировалась высокими концентрациями данного медиатора [24]. В высоких концентрациях гистамин (10^{-5} М) подавлял ХЛ ПМЛ, а в низких концентрациях вызывал незначительное усиление ХЛ ПМЛ у больных с аутоиммунными заболеваниями [2, 29]. Кетотифен (H_1 -блокатор) и кромоглициевая кислота подавляли продукцию АФК ПМЛ. Использование ранитидина и циметидина, являющихся селективными H_2 -антагонистами, блокировало угнетающее действие гистамина на ХЛ ПМЛ, в то время как H_1 -антагонист мепирамин не оказывал такого действия. Из этого следует, что ингибирующий эффект гистамина на ХЛ ПМЛ опосредован через H_2 -рецепторы [13, 28, 29].

Наличие на мембране ПМЛ 2 типов гистаминовых рецепторов делает возможным корректирующее влияние гистамина на функциональную активность клетки, что было подтверждено в эксперименте с добавлением гистамина к цельной крови и к суспензии ПМЛ. Инкубация суспензии ПМЛ с гистамином приводила к

увеличению интенсивности люцигенинзависимой ХЛ, а добавление гистамина к цельной крови оказывало корректирующее действие на активность НАДФН-оксидазной ферментной системы, что связано с различным исходным содержанием биогенного амина в крови [28, 29].

С. В. Чаусова показала различное действие активации H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов в зависимости от химической природы псевдоаллергена и от клинических проявлений непереносимости [2, 13]. H_1 -гистаминовые рецепторы вносили существенный вклад в подавление СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (АСК), метамизола натрия, а также у пациентов с непереносимостью диклофенака натрия с клиническими проявлениями со стороны органов дыхания (бронхоспазм, ринит) [13].

H_2 -гистаминовые рецепторы играли важную роль в реализации подавления СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью АСК, метамизола натрия, а также у пациентов с непереносимостью диклофенака натрия с клиническими проявлениями со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке) [13].

Серотонин дозозависимо ингибирует продукцию АФК макрофагами [13]. Бизунком Н. А. в 2004 г. было проведено исследование, в котором оценивали генерацию АФК после 10 мин инкубации перитонеальных макрофагов беспородных крыс-самцов с серотонином методом ХЛ. Серотонин в концентрации 10^{-4} М ингибировал спонтанную и индуцированную ХЛ на 50 и 60 %, а в концентрации 10^{-9} М усиливал спонтанную ХЛ [1]. Подавляющее влияние серотонина объясняется его способностью индуцировать образование эндогенной цистионин- β -синтетазы, которая обеспечивает торможение процессов генерации АФК [9, 13]. Модулирующие эффекты серотонина могут быть обусловлены его метаболическими превращениями [13].

Ингибирование СЛХЛ диклофенаком в высоких дозах может быть обусловлено ингибированием активности фосфолипазы A_2 [2]. Образование АФК в моноцитах зависит от метаболизма арахидоновой кислоты (АК) и активности фосфолипазы A_2 . Генерация АФК клетками при стимуляции моноцитов начинается с активации НАДФН-оксидазы. Миелопероксидаза также участвует в процессе образования АФК. Помимо них, свой вклад вносят ферменты метаболизма АК-ЦОГ I и II типов и 5-липооксигеназа (5-ЛОГ). Образование свободной АК в моноцитах происходит в результате реакции гидролиза фосфолипидов цитозольной кальций-зависимой фосфолипазы A_2 . АК может активировать НАДФН-оксидазу моноцитов, активируя протонный канал, который связан с НАДФН-оксидазой. Параллельно с активацией фосфолипазы A_2 происходит активация 5-ЛОГ. В результате активирования 5-ЛОГ синтезирует лейкотриены и АФК [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что тест СЛХЛ позволяет выявлять больных с непереносимостью к НПВС. Для персонализированного подбора патогенетической терапии больных с риском ЛТ целесообразно получить дополнительные данные о возможности использования теста СЛХЛ для профилактики и оценки риска развития реакций непереносимости на определенный ЛП и обоснованно выбирать наиболее безопасное лекарственное средство или комбинацию необходимых ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Бизунок, *Белорус. мед. ж.*, **47**(4), 34 – 36 (2004).
2. Г. П. Бондарева, Е. А. Усанова, С. В. Чаусова, *Мед. вестник Башкортостана*, **9**(1), 73 – 76 (2014).
3. Ю. И. Будчанов, *Гиперчувствительность замедленного и немедленного типа*, ТГМА, Тверь (2008).
4. Ю. В. Давыдов, Е. В. Файзуллина, *Практ. медицина*, **73**(1), 9 – 12 (2013).
5. Ю. В. Ежова, Ж. Д. Кобалава, М. Я. Рудык и др., *Земский врач*, **11**(1), 32 – 33 (2012).
6. М. А. Иванокова, А. С. Медведева, В. Ю. Уджуху, *Рос. ж. кож. и венер. болезней*, № 5, 44 – 46 (2012).
7. А. А. Крюков, Г. Н. Семенкова, С. Н. Черенкевич, *Цитология*, **48**(2), 142 – 148 (2006).
8. Е. А. Лукьянчук, *Украин. ревматолог. ж.*, **56**(2), 24 – 29 (2014).
9. М. В. Мажитова, М. А. Самоутруева, В. Ю. Шур, *Фундам. исслед.*, **3**(7), 621 – 629 (2014).
10. А. С. Медведева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2014).
11. О. Л. Романова, *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова*, **22**(3), 14 – 16 (2015).
12. Е. Б. Тузлукова, С. В. Царев, Е. С. Феденко и др., *Аллергология*, **39**(2), 27 – 28 (2008).
13. С. В. Чаусова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2016).
14. K. Benson, R. Suchak, V. Swale, *Clin. Exp. Dermatol.*, **32**(5), 589 – 591 (2007).
15. M. Blanca, N. Blanca-Lopez, J. A. Cornego-Garcia, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **25**(6), 385 – 395 (2015).
16. N. Blanca-Lopez, I. Dona, J. Garcia-Campos, et al., *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **22**(5), 363 – 371 (2012).
17. R. Bohm, I. Cascorbi, *Front Pharmacol.*, № 7, 396 (2016).
18. Q. Li, C. Shi, B. Zhang, et al., *Pharmacology*, **101**(1 – 2), 104 – 110 (2018).
19. J. A. Cornego-Garcia, I. Dona, R. Jurado-Escobar, *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, **26**(4), 222 – 232 (2016).
20. N. Dugas, *Immunology*, **88**(3), 1384 – 1388 (1996).
21. J. H. Kim, H. S. Park, D. L. Pham, *Korean J. Intern. Med.*, **31**(3), 417 – 432 (2016).
22. E. Faria, L. Geraldes, E. Gomes, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **171**(3 – 4), 269 – 275 (2016).
23. G. Gleich, H. Kita, K. M. Leiferman, et al., *Int. Acch. Allergy Immunol.*, **109**(3), 207 – 215 (1996).
24. C. Gravett, H. Steel, J. Theron, *Inflamm. Res.*, **5**(5), 263 – 268 (2009).
25. J. M. Gronroos, P. T. Kortesus, T. J. Nevalainen, *Gut*, **34**(8), 1133 – 1136 (1993).
26. S. Dey, T. Jabeen, S. Sharma, et al., *Acta Crystallogr. D.*, **62**(Pt 4), 410 – 416 (2006).
27. L. Leino, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **91**(1), 30 – 35 (1990).
28. M. Lojek, M. Pekarova, *Interdiscip. Toxicol.*, **4**(1), 15 – 19 (2011).
29. K. Meterey, *Agents Action*, **18**(1), 254 – 257 (1986).
30. T. Nester, A. Pierce, *Am. J. Clin. Pathol.*, **136**(1), 7 – 12 (2011).
31. K. Okunishi, *Biochim. Biophys. Acta*, **1810**(11), 1096 – 1102 (2011).
32. W. J. Pichler, S. J. Posadas, *Clin. Exp. Allergy*, **37**(7), 989 – 999 (2007).
33. S. Bhattacharya., *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, **1**(1), 11 – 17 (2010).

Поступила 12.11.18

THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PSEUDOALLERGIC DRUG REACTIONS AND THE PROSPECTS OF PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY SELECTION

Z. S. Kadyrova and N. P. Teplyuk

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8. Moscow, 119435 Russia

Drug toxidermia is one of the most common skin diseases. Traditional therapy of drug toxidermia, which includes antihistamines and desensitizing agents, cannot stop manifestations of the pathological process in many cases, while the forced appointment of systemic glucocorticoids can lead to the development of undesired complications. The review gives a detailed description of various mechanisms of drug toxidermia and provides information about the development of tests to identify patients with increased risk of drug toxidermia.

Keywords: toxidermia; cutaneous adverse drug reactions; mechanism of development; drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; luminol-dependent chemiluminescence; polymorphonuclear leukocytes; reactive oxygen species.