

Кожные реакции на лекарства. Как распознать?

Ю. Г. Халиулин, Д. Ш. Мачарадзе

Часть 1

Высыпания на коже как проявление реакции на лекарства встречаются часто и составляют около 6% из всех случаев госпитализаций. Кожа является органом, который чаще всего участвует в реакции на лекарство. Тяжесть повреждения кожи варьирует от легких макулопапулезных высыпаний до тяжелых реакций, потенциально опасных для жизни [1].

Высыпания очень разнообразны по своим проявлениям и часто имитируют другие заболевания кожи. В связи с этим, наряду с сифилисом, грибковым микозом, чесоткой и саркоидозом кожи, лекарственно-индуцированный дерматит можно назвать великим имитатором.

Как с современных позиций объясняют развитие токсикодермий? Патогенез токсикодермии

В развитии кожных реакций на лекарства могут участвовать любые из известных типов гиперчувствительности:

- I тип — гиперчувствительность немедленного типа: иммунологическая уртикария и отек Квинке; анафилаксия.
- II тип — антителозависимые клеточные цитотоксические реакции: эксфолиативная эритродермия; многоформная экссудативная эритема/синдром Стивенса–Джонсона/синдром Лайелла (МЭЭ/ССД/СЛ); фиксированная эритема; эрозии и язвы как проявления реакции на лекарства.
- III тип — реакции иммунных комплексов: лейкоцитокластический васкулит; красная волчанка; дерматомиозит; вульгарная пузырчатка; буллезный пемфигоид; IgA буллезный дерматоз; синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) (иногда); гепариновый некроз; возможно — фиксированная эритема.
- IV тип — гиперчувствительность замедленного типа: аллергический контактный дерматит и системный контактный дерматит; морбилиформная токсикодермия; DRESS; фотоаллергическая токсидермия.

Однако не всегда развитие токсикодермии можно объяснить одним из типов гиперчувствительности по классификации Кумбса. Существует несколько иных объяснений этиопатогенеза токсикодермий в научной литературе.

Теория гаптена

Согласно данной теории, лекарство захватывается специфическим белком, который взаимодействует с рецепторами главного комплекса гистосовместимости (МНС) иммунокомпетентных клеток, вызывая воспалительные реакции.

P-i-теория

По крайней мере, эта теория частично помогает объяснить механизмы развития токсикодермии. В начале XXI века было доказано, что не все лекарства должны ковалентно связываться с пептидами МНС, чтобы вызвать иммунный ответ. Некоторые препараты способны стимулировать специфический иммунный ответ на препарат при первой встрече. Другие реакции происходят менее чем через три дня. Эти временные интервалы слишком короткие для того, чтобы стимулировать специфический иммунный ответ. Лекарства могут связываться напрямую и обратимо с иммунными рецепторами, такими как МНС или рецепторами Т-клеток (TCR), тем самым стимулируя клетки. Эта концепция была названа «фармакологическим взаимодействием с иммунными рецепторами», или p-i-теорией, поскольку носит скорее фармакологический, чем иммунологический характер. Такая реакция была выявлена для различных лекарств: лидокаин, сульфаметоксазол, ламотриджин, карбамазепин, фенилендиамин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, радиоcontrastные препараты и т. д. При этом стимулирующий потенциал взаимодействия препарата с TCR существенно зависит от способности Т-клеток реагировать на сигнал минимальной интенсивности (лекарственное средство). Это особенно относится к Т-клеткам памяти, которые имеют низкий порог активации по сравнению с наивными Т-клетками. Резидентные Т-клетки в коже, которые стимулируются через p-i-механизм, поддерживаются антиген-презентирующими клетками (дендритные клетки, клетки Лангерганса). Начальная стимуляция дает сигналы кератиноцитам и местным эндотелиальным клеткам, которые направляют иммунную реакцию на кожу.

Активация Т-клеток происходит также и в лимфоузлах, которые экспрессируют рецепторы хемокина 6 (CCR6) и другие маркеры «самонаведения кожи». Считают, что локальные, CCR8+ Т-клетки, и привлеченные, CCR6+Т-клетки, вызывают преимущественно кожный воспалительный ответ к препаратам, вводимым внутрь или парентерально [2].

Генетическая теория

Предполагают, что генетические факторы могут способствовать развитию тяжелых токсикодермий, особенно в генах МНС. К лекарствам, связанным с сильным генетическим фактором риска, относятся противосудорожные препараты, аллопуринол, абакавир, невирапин, сульфаниламиды, дапсон, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики. Однако генетические ассоциации различаются между разными этническими группами, возможно, из-за различной распространенности аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [1]. Варфаринный некроз проявляется при врожденном дефиците протеинов C и S [3]. Врожденные нарушения системы P450, а также мутации в локусе HLA-B могут способствовать развитию СЛ и ССД [4].

Вирусная теория

Токсикодермия, вызванная аминопенициллиновыми антибиотиками при инфекционном мононуклеозе, известна много лет. Такие высыпания при инфекционном мононуклеозе первоначально рассматривали как неаллергические проявления, поскольку они не рецидивировали после прекращения острой фазы инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ) [2]. Однако позже выяснилось, что ЭБВ может способствовать развитию сенсибилизации к амоксициллину и ампициллину [5]. В связи с этим желательно по возможности избегать в дальнейшем назначения этих препаратов.

Повышенный риск лекарственной токсикодермии имеют ВИЧ-инфицированные, у которых может возникать реактивация цитомегаловируса, ЭБВ, вируса герпеса 6 типа. В нескольких исследованиях выявлена тесная взаимосвязь между вирусами герпеса и DRESS.

Есть несколько объяснений вирусной теории этиопатогенеза токсикодермий: возможно, вирус изменяет метаболизм препарата; или сам препарат может индуцировать вирусную реактивацию, которая вызывает высыпания; вирус вызывает распознавание лекарственного средства в качестве антигена; или вирусная инфекция изменяет нормальную иммуносупрессию и тем самым способствует появлению высыпаний [2].

Некоторые другие механизмы патогенеза

Фототоксические реакции развиваются вследствие изменений молекулы лекарственного препарата под воздействием световой энергии в коже с последующим повреждением кожи. Возникает дестабилизация электронов и образование свободных радикалов либо изменения самих молекул лекарственных препаратов, которые ведут к повреждению тканей организма.

Фотоаллергический дерматит возникает при участии механизмов гиперчувствительности замедленного типа в ответ на изменения лекарства, происходящих под воздействием света или ультрафиолетовых лучей. Например, под воздействием солнечных лучей у пациентов, принимающих дилтиазем, может формироваться супероксид дилтиазема, который вызывает аллергию IV типа [6].

Понять, какое лекарство вызвало ту или иную реакцию, а зачастую вообще понять, что мы имеем дело именно с реакцией на лекарство, бывает сложно. Тем более что возможности лабораторной диагностики реакции на лекарство очень ограничены.

Большую помощь может оказать гистологическое исследование кожи. Однако специфических гистологических признаков, характерных для реакций на лекарства, нет [7]. Исключение составляет фиксированная эритема [8]. Тем не менее есть признаки, которые с большой вероятностью могут указывать на этот диагноз. Разумеется, разные формы токсикодермии имеют различную гистологическую картину. Ниже представлены особенности наиболее часто встречающейся формы заболевания — морбилиформной токсикодермии:

- 1) периваскулярный и, особенно, интерстициальный воспалительный инфильтрат в дерме, преимущественно поверхностный. При этом периваскулярный инфильтрат неплотный и состоит из лимфоцитов (100%), эозинофилов (60%) и нейтрофилов (50%). В сосочковом слое дермы нейтрофилы часто преобладают над эозинофилами;
- 2) кластеры нейтрофилов и эозинофилов в просвете расширенных кровеносных сосудов без признаков поражения сосудов (если это не васкулит, вызванный лекарством);
- 3) токсикодермии, вызванные противосудорожными средствами и анксиолитиками, характеризуются преобладанием нейтрофилов и крупных лимфоцитов;
- 4) характерен отек сосочкового слоя дермы;
- 5) извитые пучки коллагеновых волокон, или фиброз, в сосочковом слое дермы встречаются очень редко [9], в отличие от начальных проявлений грибовидного микоза [10].

Возможности лабораторной диагностики реакций на лекарства

Диагностическая ценность иммунологических методов исследования реакций на лекарства ограничена. Исключение составляют лишь тесты в случае IgE-опосредованной лекарственной аллергии. Другие методы исследования, такие как реакция бласт-трансформации лимфоцитов, реакция дегрануляции эозинофилов, тест

индукции ИФН- γ [11] и др., проводятся в основном с целью научных исследований и недоступны многим лабораториям.

Такие провокационные тесты, как прик-тест или патч-тест, для подтверждения лекарства как причины высыпаний, также имеют ограниченную ценность. Накожные тесты могут быть опасны для пациентов с тяжелыми реакциями. За исключением острого генерализованного экзантематозного пустулеза (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), патч-тесты имеют низкую чувствительность и специфичность и часто не являются полезными [12]. При подозрении на фотоаллергический дерматит можно провести фотопатч-тесты, однако этот метод исследования в России недоступен.

В связи с этим чаще всего приходится полагаться на знания, которые помогут врачу понять, преимущественно какой вид реакции вызывает тот или иной препарат. Следует опираться также на литературные данные, а также собственный опыт и придерживаться определенной логики в постановке диагноза.

Клинические проявления кожных реакций на лекарства

Мы не затрагиваем в нашей статье лечение токсикодермий. Чаще всего выбор метода лечения не вызывает вопросов, за исключением самого тяжелого варианта, СЛ.

Ниже кратко рассмотрим наиболее характерные проявления кожных реакций на лекарства.

Клинические проявления токсикодермии можно условно разделить на типичные формы токсикодермии и токсикодермии, имитирующие другие дерматозы. В первом случае мы знаем, что в качестве этиологического фактора следует искать лекарство. Во втором — есть сомнения в постановке правильного диагноза из-за недостаточно типичной клинической картины, различных проявлений токсикодермии и т. п.

Типичные формы токсикодермии

К ним можно отнести: морбилиформную (кореподобную) токсикодермию; МЭЭ/ССД/СЛ; фиксированную эритему; DRESS; AGEP.

Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла

Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла, по своей природе являются одним и тем же заболеванием. Главное отличие каждого из них — площадь поражения кожи. При этом есть и клинические особенности заболевания (табл. 1). Токсико-аллергическая форма МЭЭ в случае реакции на лекарство отличается от герпес-ассоциированной МЭЭ наличием поражения слизистых, и прежде всего — слизистой полости рта.

При большей площади поражения — до 10% поверхности тела — возникает ССД. Как и в случае МЭЭ, при этом есть пятна, напоминающие мишень, но они более крупные. Кроме того, при МЭЭ они трехцветные, зачастую отечные или даже с поверхностным пузырьком, а при ССД — двухцветные и без признаков экссудации или отека. При этом поражение слизистых при ССД очень выражено, характерно образование пузырей, помимо слизистых полости рта поражается также слизистая оболочка гениталий.

При площади поражения кожи от 10% до 30% считается, что это переходная форма между ССД и СЛ. При поражении кожи более 30% развивается СЛ. Как известно, СЛ — самое тяжелое проявление токсикодермии, при котором до сих пор летальность может достигать 30% и даже 60% [13]. Прогноз СЛ зависит от различных факторов, и прежде всего — от наличия сопутствующей злокачественной опухоли, возраста и некоторых показателей лабораторных исследований. Для того чтобы предсказать смертность пациентов, Batujji-Garin et al. предложили систему подсчета очков для СЛ, назвав ее SCORTEN (Severity-of-illness score for Toxic Epidermal Necrolysis) [14] (табл. 2, 3).

	МЭЭ	ССД	ССД/СЛ	СЛ
% поражения	Менее 10%	До 10%	10–30%	Более 30%
Особенности клиники	Трехцветные эритемные пятна в виде мишеней, иногда пузыри	Диффузная эритема, двухцветные неэкссудативные пятна, пузыри	Общие черты ССД и СЛ	Обширная эритема и пузыри, десквамация эпидермиса
Поражение слизистых	Поражение слизистых	Слизистые и красная кайма губ	Выраженное поражение слизистых	Выраженное поражение слизистых
Симптом Никольского	Отрицательный	Отрицательный	Чаще отрицательный	Положительный в местах эритемы и пузырей

Параметр	Значение	Баллы
Возраст	≥ 40 лет	1
Злокачественная опухоль	Да	1
Площадь отторжения эпидермиса	≥ 10%	1
ЧСС	≥ 120 уд./мин	1
Мочевина крови	> 10 ммоль/л (> 28 мг/дл)	1
Глюкоза сыворотки крови	> 14 ммоль/л (> 250 мг/дл)	1
Бикарбонат сыворотки крови	< 20 ммоль/л (< 168 мг/дл)	1

Оценка прогноза смертности по индексу SCORTEN	
Количество баллов	Риск смертности, %
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
5 и более	> 90

В отличие от ССД, на коже при СЛ появляются не столько пузыри, сколько имеет место отторжение эпидермиса на фоне интенсивной эритемы. Название заболевания — токсический эпидермальный некролиз — достаточно точно отражает этот процесс.

Одним из лекарств, которые чаще всего вызывают СЛ (табл. 4), по данным литературы, является ламотриджин. Так, 1 из 1000 взрослых и 1 из 50–100 детей, получавших ламотриджин, развивали тяжелую реакцию на лекарство [15]. Нет другого лекарства, для которого СЛ был бы столь типичным, как для этого антиконвульсанта. Неотложные меры, предпринятые уже при первых проявлениях реакции на ламотриджин, могут предотвратить развитие тяжелого течения заболевания. Первые симптомы реакции, генерализованный зуд и невыраженная распространенная эритема, требуют немедленной отмены ламотриджина и введения системного кортикостероида в достаточно высокой дозе.

Нозологическая форма	Названия основных парентеральных лекарственных средств
Интермиттентная крапивница	Антигистеринные препараты (хлоропирадин, гидроксизин и др.) Антидепрессанты Гидроксимочевина Зидовудин Клофазимин Менодисонин
Феноформенная крапивница	Гидроксимочевина НПВС Парацетамол Психодермические (не оставляют гиперпигментаций) Сульфаниламиды Тетрациклин Зидовудин
Скандом (гиперчувствительность к эссенциальным и системным соединениям (DDESS))	Антикоагулянты (либон, ривон – кальциевая кислота) Антидепрессанты при почечной недостаточности Далес (Алуксифон) НПВС Сульфаниламиды
Многочисленная эксодерматозная крапивница (синдром Стивенс-Джонсона/токсидермия Лайтера (токсический эритематозный синдром))	А. Показана повышенная доза ривона; Антикоагулянты Антигистеринные сульфаниламиды нереабсорбируемые НПВС – оксикомы Лидокаин, карбамазепим, фенитин (антиконвульсанты) В. Показана низкая доза; Другие НПВС и парацетамол Парацетамол Тетрациклин и глицерин
Скандом Сента (токсический дерматологический синдром) – мультиформный дерматит	Менодисонин Гормональный конституирующий фактор Гормональные контрацептивы Триглицериды триафенолсодержащих таблеток, нереабсорбируемые
Пруритус	Антигистеринные препараты Гидроксимочевина Наркотические анальгетики
Приобретенный витилиг	Гидрохинон Низорал
Подострая (дисфузная) крапивница красная волчанка	Антикоагулянты Антигистеринные Антигистеринные препараты (эргастин, элмодин, дитазин и др.) Гидрохинон Далес Гидрохинон Дифенилэтанол Изониазид ретиноиды, гидроталамиды, тералог Кортикостероиды Лидон Меноталам Менодисонин
	Острые контрастные Парацетамол и гидроталамиды Парацетамол Парацетамол Прим толон Примидон Промекаин Пролонгированный Стероиды Сульфаниламиды Тетрациклин Толон Толонидол дуретин Триглицериды Фенитин (дуретин) Хлороформин Фенотиамины

Токсодермические и токсикоаллергические синдромы при назначении лекарств внутривенно парентерально (наиболее типичные препараты)	
Наложившаяся форма	Названия потенциально этиологичных факторов
Системная крапивница	Антикоагулянты Трансфузия Лидокаин Минисалтин Лексепримин Тримеканд Сульфатидезин Эвизинат (антагонист фактора некроза опухолевых клеток)
Линфопения, экзема/эритема (розеоидная)	Антикоагулянты Антидепрессанты Диплекс (Алуксульфон) Сульфатидезин Токсидес дерматит
Токсодермия, подобная острому дерматиту	Иммунодепрессанты (глюкокортикоиды и др.) Колларекс золото Милксин
Иммунотоксическая эритема	Аспирин НПВС Наркотические анальгетики Анксиолиты, транквилизаторы, седативы
Иммунотоксическая эритема	Пенициллин
Черный акантоз	Германолиевы контрацептивы Кальцитриол Медокс (меланотин) Тестостерон
Фототоксическая реакция кожи	Б-каротины, кальциевые каналы Германолиевы контрацептивы Кальцитриол Регуляторы
Острый генерализованный экзантематозный синдром (AGEP)	Бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) Мирамидин
Разовый палей	Ритаксифен, итраконазол Диплекс (Алуксульфон) Иммулиев не тест Анксиолит Кальцитриол Клоксид Колларекс золото Тетрациклин Токсидес дерматит
Зуд/дерматит	Аспирин Антикоагулянты Ваксинация Лидокаин Колларекс золото Минисалтин Сульфатидезин
Аллергическая сыпь	Антикоагулянты Анксиолиты, транквилизаторы Вид, кремни Кальцитриол Тестостерон Циклоспорин
Полный буллезный дерматит, буллезный мультиформный А	Антикоагулянты Ваксинация Кальцитриол Пенициллин Фуросемид
Взрыв крапивницы	Анксиолиты АТЮ (кампорал, квалитер) Иммулиев-2 Иммулиев Пенициллин Пенициллин Тримеканд Ридолидин

Токсикология и токсикологические синдромы при назначении лекарственных препаратов или парентеральным (иногда: инъекционным) препаратам	Названия основных патологических физиологических факторов
Бронхиальный спазмодизм	Ингаляторы АТО (аэрозоль, ингалятор) Психотропные Парацетамол Сульфамиды Курение
Поллиат (экзальтированный фотодерматит, солнечный дерматит неба)	Антибактериальные (рибы) Изониазид 6-меркаптопурин 5-фторурацил
Поллиатическая эритема	Гормональные контрацептивы, гормонотерапия, терапия Иодом, бромид Сульфамиды Эритромицин
Кальциевая эритема	Кальциевое золото Психотропные Салицилаты
Временная диффузная эритема (rash)	Амоксицилин Инъекторы кальциевых солей Нитрофураны Рентгеноконтрастные вещества Инъекторы уротроп Циклоспорины
Псориаз	1. Сильные барбитураты Антибактериальные препараты (амикозолоны) Психотропные, комбинированные факторы Интродукция Интродукция-2 Легкие карбонаты НПВС Системные кортикостероиды (после отмены препарата) Триггерин 2. Меньше вероятности: Бета-адреноблокаторы (пропранолол, эсмолол и др.) Инъекторы кальциевых солей Ингаляторы АТО (аэрозоль, ингалятор)
Высыпания, подобные дерматиту	Антигиперлипидемические препараты (симvastatin, pravastatin и др.) Гидрохлорид натрия Эритромицин
Триггерная интоксикация, анафилактические реакции, синдром сыворотки	Аллергены Антигиперлипидемические препараты (симvastatin, pravastatin и др.) Сульфамиды Инъекторы кальциевых солей (чаще всего) Другие Ингаляторы АТО (аэрозоль, ингалятор) Лаксативы (продукты от запора) Кальциевое золото НПВС
Аллергическая реакция (уртикария)	Парацетамол Менсидин Психотропные Сульфамиды Триггерин, этанол Токсичные препараты Циклоспорины Уротроп
Аллергическая реакция (уртикария)	Антигиперлипидемические препараты (симvastatin, pravastatin и др.) Клионидин Триггерин Циклоспорины
Повышенная чувствительность	Аллергены Аспирин и другие НПВС Кальциевое золото Противопаразитарные Сульфамиды Токсичные препараты Циклоспорины
Повышенная чувствительность	НПВС (чаще всего — парацетамол) Триггерин Антигиперлипидемические препараты (симvastatin, pravastatin и др.)

Синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами

Нередко в литературе используется синоним этого заболевания, Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS). Широкий спектр клинических признаков и длительный латентный период, которые характерны для DRESS, часто приводят к задержке постановки диагноза. Как правило, у пациента с лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, лейкоцитозом и повышенным уровнем печеночных ферментов врачи сначала предполагают инфекционное заболевание. Однако оценка высыпаний и характера изменений показателей периферической крови предположительно указывают на то, что заболевание вызвано лекарственным препаратом [16]. Синдром обычно развивается через 2–6 недель после начала приема лекарств. Вначале у пациента повышается температура и появляются макулопапулезные (кореподобные, то есть морбилиформные) высыпания, которые могут прогрессировать до эксфолиативной эритродермии. Лимфаденопатия, гепатит, почечная дисфункция и

гематологические нарушения наблюдаются в разной степени, реже вовлекаются другие органы и системы организма. Для этого заболевания очень характерен отек лица, порой грубый. Следует помнить о том, что эти симптомы иногда могут возникать даже через несколько недель после отмены лекарства [17]. Типичным для DRESS является реактивация герпес-вирусной инфекции. Tetsuo Shiohara с соавт. считают, что этот синдром следует рассматривать как реакцию, вызванную сложным взаимодействием между несколькими герпесвирусами (ЭВВ, герпесвирус 6 или 7 типа, цитомегаловирус), антивирусным иммунным ответом и специфической реакцией организма на лекарство [18]. Наиболее типичные лекарства, способные вызвать DRESS, — антиконвульсанты, аллопуринол, дапсон, НПВС, сульфаниламиды (табл. 4).

Острый генерализованный экзантематозный пустулез

Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) развивается наиболее часто как следствие лечения бета-лактамами пенициллинами. Были также описаны случаи AGEP при приеме тербинафина [19]. Это своеобразная реакция на лекарство, которая проявляется в виде распространенных мелких эпидермальных пустул, напоминающих генерализованный пустулезный псориаз. Иногда наблюдаются повышение температуры, озноб, нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови.

Морбилиформная (кореподобная, или макулопапулезная) токсикодермия

Морбилиформная (кореподобная, или макулопапулезная) токсикодермия составляет около 95% случаев среди всех токсидермий. Проявляется в виде симметричных зудящих макулопапулезных высыпаний без вовлечения слизистой оболочки, которые появляются через 1–14 дней после начала лечения. В основном причиной морбилиформной токсикодермии являются β -лактамы антибиотики, сульфаниламиды, аллопуринол, антиконвульсанты, НПВС.

Фиксированная эритема

Фиксированная эритема представляет собой эритему округлой формы с четкими границами, иногда возникает эпидермальный пузырь в центральной части эритемы. Реакция возникает в течение суток после введения препарата. Кроме того, при повторном приеме лекарства, вызвавшего это заболевание, эритема возникает на том же месте. Изредка возможна распространенная фиксированная эритема. Обычно после прекращения приема препарата, вызвавшего фиксированную эритему, остается гиперпигментация кожи. Типичные лекарства, вызывающие фиксированную эритему: гидроксазин, гистазин, НПВС, парацетамол, псевдоэфедрин (не оставляет гиперпигментации), сульфаниламиды, тетрациклин, эритромицин. В литературе описан случай фиксированной эритемы на цетиризин [20] и левоцетиризин [21].

Клинические проявления токсикодермий, имитирующие другие дерматозы

Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) может быть вызван такими препаратами, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гормональные контрацептивы, триметоприм/сульфаметоксазол, третиноин, изотретиноин. Чаще всего высыпания в виде эритемы, инфильтрированных болезненных бляшек и узлов возникают на лице, верхних конечностях и верхней части туловища, на фоне кратковременной высокой температуры и озноба. В периферической крови обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз.

Фоточувствительные лекарственные дерматиты

На сегодня известно много разных лекарственных препаратов, которые могут быть причиной фоточувствительных дерматозов. Однако, по мнению канадских дерматологов А. М. Drucker и С. F. Rosen, среди них есть только десять препаратов, которых следует рассматривать в качестве мощных фотосенсибилизаторов. К ним относятся: амиодарон, хлорпромазин, доксициклин, гидрохлортиазид, налидиксовая кислота, напроксен, пироксикам, тетрациклин, тиоридазин и вориконазол [22].

Фототоксический дерматит

Фототоксический дерматит наиболее часто встречается среди других фоточувствительных дерматитов, вызванных лекарственными средствами (табл. 5). Такая реакция, как и простой раздражительный контактный дерматит, развивается в течение нескольких минут — нескольких часов: границы очагов четкие и соответствуют локализации облучения в соответствии с краями одежды. Субъективно пациента беспокоит жжение и болезненность кожи. Сила побочного эффекта зависит от дозы препарата и от пороговой чувствительности кожи человека к световым или ультрафиолетовым лучам. Механизмы развития фоточувствительности на лекарства [33] представлены на рис.

Фотоаллергическая токсикодермия

Фотоаллергическая токсикодермия классически представляет собой зудящую экзематозную сыпь. Фотоаллергия встречается гораздо реже, чем фототоксические реакции. Некоторые лекарства могут вызывать как фототоксический, так и фотоаллергический дерматит (табл. 5).

Псевдопорфирия

Псевдопорфирия возникает в ответ на лечение некоторыми НПВС (чаще напроксен), а также тетрациклином и реже — гормональными контрацептивами (табл. 4, 5). Клинически она неотличима от поздней кожной порфирии, но не имеет специфических биохимических маркеров этого заболевания.

Системная красная волчанка (СКВ)

Некоторые лекарства взаимодействуют с гистоном ядер, являясь гаптенами, в результате в организме вырабатываются антигистоновые антитела, которые при участии комплемента запускают механизм красной волчанки как проявление реакции на лекарство. Типичные лекарства: антиконвульсанты, гризеофульвин, пеницилламин, прокаинамид.

Это заболевание может сопровождаться такими проявлениями, как пурпура, напоминающая васкулит мелких сосудов кожи, эритема в виде «бабочки» на лице, а также лихорадкой, недомоганием, артралгиями, миалгией, плевритом, перикардитом, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией. Возможны системные симптомы без кожных проявлений, но с положительными результатами лабораторных тестов. Наиболее характерным является наличие LE-клеток, антиядерных антител, антител против двуспиральной и односпиральной ДНК, дезоксирибонуклеопротеину и гистону. Причем последние параметры наиболее характерны для СКВ, вызванной лекарствами и, как правило, отсутствуют при идиопатической СКВ [9]. Кроме того, лекарственно-индуцированная СКВ отличается от идиопатической СКВ тем, что поражение почек для нее нехарактерно, и имеет более легкое течение. Обычно такой вариант СКВ разрешается после прекращения приема причинного препарата [23].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Ю. Г. Халиулин¹, кандидат медицинских наук
Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

¹ Контактная информация: yuriy.khaliulin@gmail.com

Кожные реакции на лекарства. Как распознать? (Часть 1)/ Ю. Г. Халиулин, Д. Ш. Мачарадзе
Для цитирования: Лечащий врач № 10/2018; Номера страниц в выпуске: 67-72
Теги: антибиотики, кожные проявления, гиперчувствительность