

УДК: 616.58

## **ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Титова Диана Ильинична<sup>1</sup>, Царегородцева Анна Александровна<sup>1</sup>, Уфимцева Марина Анатольевна<sup>1,2</sup>, Николаева Кристина Игоревна<sup>1,2</sup>, Бочкарёв Юрий Михайлович<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер»

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП) представляет собой редкую, острую кожную побочную реакцию, которая относится к тяжелым реакциям лекарственной гиперчувствительности (ЛГ). В литературе описаны случаи, когда провоцирующими факторами выступали не только лекарственные препараты, но и перенесенные инфекции и вакцинация. ОГЭП встречается у 1-5 человек на 1 000 000 в год, чаще встречается у женщин в возрасте 50-60 лет. В 4% случаев данная реакция ЛГ оказывается смертельной. По разным данным, гидроксихлорохин является одним из самых частых лекарственных препаратов (ЛП) среди причин развития ОГЭП. **Цель исследования** – выполнить литературный поиск в базе данных PubMed, изучить патогенетические и клинические особенности острого генерализованного экзантематозного пустулеза.

**Материал и методы.** Проведен литературный поиск в системе PubMed, Проведен литературный поиск в базе данных PubMed. Определены основные патогенетические и клинические особенности острого генерализованного экзантематозного пустулеза. **Результаты.** Одной из основных характеристик патологического процесса при ОГЭП является накопление нейтрофилов, при этом IL-8 играет существенную роль в формировании нейтрофильных пустул. **Выводы.** ОГЭП является редкой и тяжелой токсикодермией, требующей пристального внимания врачей самых разных специальностей. Механизм формирования сенсibilизации к лекарственным препаратам до сих пор недостаточно изучен, а значит любому врачу-клиницисту необходимо знать о возможных побочных эффектах со стороны кожи, вызванных буквально любым лекарственным препаратом.

**Ключевые слова:** лекарственная реакция, лекарственный дерматоз, острый генерализованный экзантематозный пустулёз, токсикодермия.

## **SEVERE FORM OF TOXIC-ALLERGIC DERMATITIS: PATHOGENETIC AND CLINICAL FEATURES**

Titova Diana Ilyinichna<sup>1</sup>, Tsaregorodtseva Anna Alexandrovna<sup>1</sup>, Ufimtseva Marina Anatolievna<sup>1,2</sup>, Nikolaeva Kristina Igorevna<sup>1,2</sup>, Bochkarev Uriy Mikhailovich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatovenerology and Life Safety

Ural State Medical University

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Skin and Venereal Dispensary

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare, acute cutaneous adverse reaction that belongs to severe drug hypersensitivity reactions (DHR). In the literature, cases have been described in which not only drugs, but also infections and vaccinations have been implicated as triggering factors. AGEP occurs in 1-5 people per 1,000,000 per year, and is more common in women aged 50-60 years. In 4% of cases, this LH reaction is fatal. According to various reports, hydroxychloroquine is one of the most frequent drugs of abuse (DA) among the causes of AGEP.

**The aim of this study** to demonstration of a clinical case of a patient with AGEP probably caused by ingestion of hydroxychloroquine. **Material and methods.** A literature search in PubMed was performed, and a clinical case description was performed. **Results.** The skin process is widespread, symmetrical, represented by multiple monomorphic rashes in the form of shaped, irregularly shaped, michene-shaped erythematous spots 1-4 cm in diameter, bright pink with a pale center and single pustules, with clear boundaries and a tendency to merge. **Conclusion.** AGEP is a rare and severe toxicoderma that requires close attention of doctors of various specialties. The mechanism of sensitization to drugs is still poorly understood, which means that any clinician needs to be aware of the possible side effects of the skin caused by literally any drug.

**Keywords:** drug reaction, drug-induced dermatosis, acute generalized exanthematous pustulosis, toxicodermia.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Острый генерализованный экзантематозный пустулёз (ОГЭП) рассматривают как тяжелую кожную медикаментозную реакцию, характеризующуюся острым возникновением нефолликулярных стерильных пустул на фоне отечной эритемы, лихорадкой и нейтрофилией

[1,2]. Распространенность ОГЭП варьирует от 1 до 5 случаев на 1 000 000 человек, ОГЭП встречается у 1-5 человек на 1 000 000 в год, при этом чаще он поражает женщин со средним возрастом 56 лет [2]. Географическое распределение соответствует странам с более высокой доступностью и применением лекарственных средств (ЛС) [1].

Известно, что в 90% случаев ОГЭП вызывается лекарственными препаратами, чаще всего бета-лактамами антибактериальными средствами, противомаларийными и противогрибковыми препаратами, а также блокаторами кальциевых каналов. Однако в литературе описаны случаи, когда провоцирующими факторами выступали не только лекарственные препараты, но и перенесенные инфекции и вакцинация [1].

**Цель исследования** – выполнить литературный поиск в базе данных PubMed, изучить патогенетические и клинические особенности острого генерализованного экзентематозного пустулеза.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен литературный поиск в базе данных PubMed. Определены основные патогенетические и клинические особенности острого генерализованного экзентематозного пустулеза.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Согласно рекомендациям ВОЗ, лекарственная реакция считается серьезной или тяжелой, если она требует госпитализации или продления сроков госпитализации, приводит к стойкой или временной нетрудоспособности, представляет угрозу для жизни или приводит к летальному исходу. В категории тяжелых кожных лекарственных реакций, т.е. тяжелых токсидермий, рассматриваются синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром гиперчувствительности к лекарственным средствам, эритродермия, лекарственная реакция с эозинофилией и системными синдромами (DRESS) и ОГЭП [3]. Тяжелые токсидермии встречаются редко, однако имеют высокий уровень смертности: для ОГЭП он составляет менее 5%, для DRESS - 5–10%, для синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза - 10–40% [1,2].

В литературе описаны мутации в гене IL-36RN, кодирующем антагонист рецептора IL-36, которые чаще встречаются у пациентов с диагнозом ОГЭП, чем у здоровых людей. IL-36 представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и кератиноцитами, в то время как антагонист рецептора IL-36 блокирует передачу сигналов воспалительных цитокинов, а именно IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$ . Нарушение регуляции этого пути приводит к усилению передачи сигналов IL-36, что приводит к увеличению продукции IL-6, IL-8, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Накопление данных цитокинов, по мнению исследователей, предрасполагает людей к появлению пустулезных высыпаний [2,4,5].

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Одной из основных характеристик патологического процесса при ОГЭП является накопление нейтрофилов, при этом IL-8 играет существенную роль в формировании нейтрофильных пустул. IL-7, IL-22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) могут синергически усиливать продукцию IL-8 и предотвращать апоптоз нейтрофилов [5]. После воздействия ЛС антигенпрезентирующие клетки представляют антиген с молекулой главного комплекса гистосовместимости HLA и вызывают активацию кластера дифференцировки (CD) 4 и CD 8 лекарственно-специфических Т-клеток. Активированные Т-клетки пролиферируют и мигрируют в дерму и эпидермис. Используя пути перфорина, гранулизина и гранзима В и лиганда Fas, специфичные к лекарственным средствам CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты индуцируют апоптоз кератиноцитов в эпидермисе, разрушение тканей и образование эпидермальных пузырьков. Кроме того, активированные Т-клетки секретируют IL-8, который является хемоаттрактантом для нейтрофилов и способствует формированию пустул, богатых нейтрофилами [2].

ОГЭП протекает как реакции лекарственной гиперчувствительности (ЛГ) замедленного типа. К замедленному фенотипу реакций ЛГ, помимо ОГЭП, относятся легкие кожные реакции (макулопапулезная экзантема и фиксированная лекарственная эритема) и

тяжелые токсикодермии (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) [5]. Замедленные реакции ЛГ развиваются в течение нескольких дней или нескольких недель после первоначального воздействия ЛС [5].

Клиническая картина ОГЭП проявляется в течение 24–48 часов после приема ЛС, однако для некоторых лекарств временной интервал может быть увеличен до 10–22 дней. Продромальные симптомы включают фебрильную лихорадку, недомогание, лейкоцитоз, нейтрофилию, эозинофилию, наблюдающиеся у 30% пациентов. На коже появляется отечная эритема и зудящие пустулезные высыпания, которые распространяются из интертригинозных областей на туловище, редко поражая слизистые оболочки (примерно в 20% случаев). Пустулы при ОГЭП стерильные, нефолликулярные и многочисленные. Эритему и пустулы сменяет последующее шелушение пораженных участков [2,6]. Атипичные проявления ОГЭП включают высыпания в виде атипичных мишеневидных поражений или булл [7].

В 17-20% случаев ОГЭП сопровождается системными симптомами в виде поражения внутренних органов, наиболее часто печени (по гепатоцеллюлярному типу с повышением уровня трансаминаз или по холестатическому типу с повышением уровня щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы; стеатоз или гепатомегалия по данным УЗИ), почек (повышение уровня креатинина) или легких (плевральный выпот, гипоксемия). Случаи ОГЭП, сопровождающиеся системными симптомами, как правило, имеют более высокие показатели смертности в сравнении с изолированными кожными проявлениями [2,6].

Одним из подтипов ОГЭП является острый локализованный экзантематозный пустулез (ОЛЭП), при котором поражения локализуются на одном или нескольких участках кожи. Наиболее частыми локализациями сыпи являются лицо, туловище и верхние конечности. Клинические особенности и характер эволюции поражения от эритемы до пустул и шелушения при ОЛЭП соответствуют таковым при ОГЭП. Обычно при ОЛЭП наблюдаются нормальные лабораторные показатели без изменений функции почек или печени и редко встречается лейкоцитоз [2].

Описаны наиболее часто встречающиеся группы причинно-значимых ЛС, вызывающих развитие ОГЭП. К ним относятся бета-лактамы антибактериальные препараты (ампициллин, амоксициллин), другие антибактериальные препараты (хинолоны, сульфаниламиды, ванкомицин), противопаразитарные средства (бензнидазол, празиквантел и антималярийные средства - гидроксихлорохин), антимикотические средства (тербинафин) и антигипертензивные препараты (дилтиазем) [2,6].

Развитие ОГЭП ассоциировано с большим количеством инфекций. Описано развитие ОГЭП после инфекции *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, кокцидиомикоза, COVID-19, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра и парвовируса В19. Возможно, что пациенты с сопутствующим инфекционным заболеванием могут быть более восприимчивы к развитию ОГЭП, а также ОГЭП может чаще развиваться у пациентов с фоновым инфекционным заболеванием как следствие медикаментозного лечения инфекции. Данное предположение подтверждается быстрой динамикой ОГЭП и разрешением высыпаний в течение нескольких недель [2].

## **ВЫВОДЫ**

1. Представленный систематический обзор обращает внимание на редкую тяжелую токсикодермию, требующую пристального внимания врачей разных специальностей.

2. Проведенный литературный поиск подтвердил многообразие тяжелых токсикодермий, что требует тщательного сбора анамнеза и проведения дифференциальной диагностики.

3. Механизм формирования гиперчувствительности к лекарственным препаратам недостаточно изучен, а значит любому врачу-клиницисту необходимо знать о возможных кожных реакциях лекарственной гиперчувствительности, которые может вызвать любой лекарственный препарат.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Feldmeyer, L. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy / L. Feldmeyer, K. Heidemeyer, N. Yawalkar // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1214.
2. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management / R. Parisi, H. Shah, A.A. Navarini [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 557-575.
3. Clinical profile and comparison of causality assessment tools in cutaneous adverse drug reactions / R. Beniwal, L.K. Gupta, A. K. Khare [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 27-33.
4. Generalized pustular psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, and other pustular reactions: a clinical review / E. Gössinger, R. Dodiuk-Gad, B. Mühleisen [et al.] // *Dermatol Clin.* – 2024. – Vol. 42, № 2. – P.317-328.
5. Delayed drug hypersensitivity reactions: molecular recognition, genetic susceptibility, and immune mediators / M.T. Chu, W.C. Chang, S. C. Pao, S. I. Hung // *Biomedicines.* – 2023. – Vol.11, №1. – P.177.
6. Мачарадзе, Д.Ш. Тяжелые кожные реакции при лекарственной аллергии / Д.Ш. Мачарадзе, Ю.Г. Халиулин, Б.Г. Кулумбегов // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2019. – № 56. – С. 4-10.
7. Schwartz, R.A., Janniger CK. Generalized pustular figurate erythema: a newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine / R.A. Schwartz, C.K. Janniger // *Dermatol Ther.* – 2020. Vol.33, № 3. – P. 13380.
8. Clinical phenotypes of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions / H. Guvenir, T. Arikoglu, E. Vezir [et al.] // *Current Pharmaceutical Design.* – 2020. – Vol. 25, № 36. – P. 54.
9. Mockenhaupt, M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy / M. Mockenhaupt // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* – 2020. Vol. 7, №2. P. – 142–162.
10. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern / A. Sidoroff, S. Halevy, J. N. Bavinck [et al.] // *Journal of Cutaneous Pathology.* – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 113-119.
11. Doyno, C., Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose / C. Doyno, D. M. Sobieraj, W. L. Baker // *Clin Toxicol (Phila).* – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 12-23.
12. Nayak, S. Adverse cutaneous drug reaction / S. Nayak, B. Acharjya // *Indian J Dermatol.* – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 2-9.
13. Acute generalized exanthematous pustulosis with a focus on hydroxychloroquine: a 10-year experience in a skin hospital / A. Nili, E. Zarei, A. Ghamari [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2020. P.89.
14. Generalized pustular figurate erythema first report in two COVID-19 patients on hydroxychloroquine / I. Abadías-Granado, A. M. Palma-Ruiz, P.A. Cerro [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 5-7.
15. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial / W. Tang, Z. Cao, M. Han [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – P. 1849.
16. Aiempanakit, K. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report / K. Aiempanakit, B. Apinanriyo // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 21. – P. 20389.
18. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) / M.A. Hadavand, B. Kaffenberger, A.M. Cartron [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2020. – Vol. 99, № 21. – P. 20389.
19. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, pathogenesis, and management / P.C. Stadler [et al.] // *Dermatology.* – 2023. – Vol. 239, № 3. – P. 328-333.
20. Acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine / G. Odorici [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2022. – Vol. 35, № 7. – P.15520.

## Сведения об авторах

Д.И. Титова\* – студент педиатрического факультета

А.А. Царегородцева – аспирант 2 года

М.А. Уфимцева – профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии

К.И. Николаева – кандидат медицинских наук, доцент

Ю.М. Бочкарев – кандидат медицинских наук, доцент

## Information about the authors

D.I. Titova\* – Student of Pediatric Faculty

A.A. Tsaregorodtseva - postgraduate student of 2 years

M.A. Ufimtseva - Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology

K.I. Nikolaeva - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Y.M. Bochkarev - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

titova23@inbox.ru

УДК: 616.58

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ: ПРОБЛЕМА ТЕРМИНОЛОГИИ И МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ

Царегородцева Анна Александровна<sup>1</sup>, Николаева Кристина Игоревна<sup>1</sup>, Быкова Галина Александровна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

<sup>2</sup>Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России