
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**УДК 616.591-002.4-099 : 615.065]-053.2
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КАК ИНДУКТОРЫ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА —
ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У ДЕТЕЙ****Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек****Белорусский государственный университет, г. Минск
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

В обзоре представлены причины и клинические проявления синдрома Стивенса-Джонсона — токсического эпидермального некролиза (ССД – ТЭН) у детей. Анализируется роль лекарственных средств как индукторов болезни. Высокий риск ССД – ТЭН у детей ассоциирован с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм), другими сульфаниламидами, применяемыми для лечения бактериальных инфекций, противосудорожными средствами (фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин), нестероидными противовоспалительными средствами, прежде всего оксикамами. Наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение первых 8 недель лечения с последующим резким снижением. К развитию ССД – ТЭН предрасполагают некоторые генетические факторы.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона — токсический эпидермальный некролиз, ССД – ТЭН, лекарственные средства, дети.

**DRUGS AS INDUCERS OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME —
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN CHILDREN****T. P. Dyubkova, V. F. Zhernosek****Belarusian State University, Minsk
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The review presents causes and clinical features of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), in children and analyzes the role of drugs as inducers of the illness. The high risk of SJS/TEN in children is associated with co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim), other anti-infective sulfonamides, anticonvulsants (phenobarbital, carbamazepin, lamotrigine), non-steroidal anti-inflammatory drugs of the oxicam-type. The highest risk of SJS/TEN development occurs during the first eight weeks of treatment with a subsequent sharp decrease in the incidence rate. Certain genetic factors contribute to SJS/TEN development.

Key words: toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome, SJS/TEN, drugs, children.

Синдром Стивенса-Джонсона — токсический эпидермальный некролиз — острое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся более или менее распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском развития сепсиса. В настоящее время синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией и лекарственными средствами. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит массивный сигналиндуцированный апоптоз кератиноцитов, следствием которого является отслоение эпидермиса от дермы [1]. Некоторые

авторы рассматривают заболевание как специфическую реакцию гиперчувствительности к лекарственным средствам, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами [2]. В зависимости от площади отслоения эпидермиса выделяют 3 формы (клинические варианты) ССД – ТЭН: 1) синдром Стивенса-Джонсона, или «малая форма ТЭН» — площадь эксфолиации менее 10 % поверхности тела; 2) промежуточная, или переходная форма — площадь отслоения эпидермиса 10–30 %; 3) токсический эпидермальный некролиз (ТЭН с пятнами и ТЭН без пятен). При ТЭН с пятнами площадь эксфолиации более 30 %, при ТЭН без пятен эпидермис отслаивается крупными пластами, площадь отслоения более 10 % поверхности тела.

Манифестация клинических проявлений ССД – ТЭН сопровождается, как правило, фебрильной лихорадкой. Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Сыпь

обычно распространенная. Вначале она располагается на лице, груди, в проксимальных отделах верхних конечностей, затем распространяется на живот, заднюю поверхность туловища, нижние конечности, половые органы, кисти, стопы. На коже появляются отечные, резко ограниченные крупные пятна или плоские папулы розово-красного цвета, возможна диффузная эритема. В течение нескольких часов на поверхности пятен или в центральной зоне плоских атипичных мишеневидных элементов возникают пузыри и пузырьки, заполненные серозным или геморрагическим содержимым. Крупные пузыри дряблые, тонкостенные, местами сливаются друг с другом. Буллезные и везикулезные элементы быстро вскрываются и на их месте образуются болезненные эрозии. Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек естественных выходных отверстий: полости рта, глаз, мочеполовой системы, ануса. Классическая триада включает поражение глаз (конъюнктивит), половых органов (баланит, вульвовагинит), полости рта (стоматит). По тяжести и обширности эрозивное поражение слизистых оболочек при ССД часто выступает на первый план.

Началом ТЭН примерно в 90 % случаев является поражение конъюнктивы, слизистых оболочек полости рта, носа, гениталий [3]. Манифестация кожного процесса проявляется болезненными, жгучими кореподобными или багрово-синюшными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу в направлении сверху вниз, быстро сливаясь друг с другом и занимая большую площадь. В процесс вовлекается кожа туловища, подмышечных впадин, конечностей, ягодиц, половых органов. Преимущественная локализация высыпаний — туловище (в проекции рукоятки грудины) и лицо, хотя они имеют распространенный характер и могут наблюдаться даже на ладонях и подошвах, но никогда на волосистой части головы. Иногда заболевание начинается с диффузной кожной эритемы, быстро прогрессирующей в течение 1–2 суток до обширного эпидермального некролиза. В течение нескольких часов (иногда даже минут) после возникновения высыпаний начинается отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму. Симптом Никольского резко положительный. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к образованию плоских дряблых пузырей с фестончатыми очертаниями, наполненных серозной или серозно-геморрагической жидкостью. При надавливании на пузырь его размеры уве-

личиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии (симптом Асбо-Ханзена). После вскрытия пузырей образуются обширные мокнущие резко болезненные эрозии с обвисшими кусками эпидермиса по краям. По внешнему виду поражение кожи на спине, животе, ягодицах, бедрах напоминает термический ожог II степени. Эпидермис выглядит как гофрированная бумага. Он сначала держится в виде сморщенной пленки на больших участках кожного покрова, затем легко смещается, оставляя болезненные кровоточащие эрозии. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки многих органов и систем. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, поэтому пациенты не в состоянии принимать пищу, пить воду, разговаривать. В тяжелых случаях развиваются некротические изменения слизистых оболочек вплоть до их тотального отслоения.

Летальность при ССД колеблется в пределах 1–3 %, по некоторым данным верхняя граница приближается к 5 %. Среди пациентов с ТЭН она возрастает до 30–35 %, в отдельных случаях может достигать 50 % [4–6]. Основная причина смерти — сепсис. При переходной форме между ССД и ТЭН (overlap SJS-TEN) летальность колеблется в пределах 10–15 %. Показатели летальности среди детей ниже, чем среди взрослых пациентов.

Факторами, играющими роль пускового механизма в развитии ССД – ТЭН, в 74–94 % случаев являются лекарственные средства и возбудители вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [3, 6, 7]. В медицинской литературе имеются сообщения об ассоциации ССД – ТЭН с 220 лекарственными средствами. В большинстве случаев ССД – ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. Результаты европейского многоцентрового контролируемого исследования, проведенного в период 1997–2001 гг., свидетельствуют о том, что наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение нескольких первых недель от начала терапии [8]. Промежуток времени между началом приема лекарственного средства и первыми клиническими проявлениями ССД – ТЭН колеблется от 4 до 28 дней. В то же время V. Ngan et. al. (2003) отмечают, что продромальный период лекарственно-индуцированного ТЭН может варьировать от 4 нед. при приеме антибиотиков до 2 мес. при применении противосудорожных средств [9]. После 8 нед. терапии риск развития ССД – ТЭН значительно снижается и считается несущественным.

В развитии ССД – ТЭН, индуцированного лекарственными средствами, лидирующие позиции занимают антибактериальные средства,

прежде всего сульфаниламиды, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно ко-тримоксазол, а также противосудорожные препараты, за ними следуют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), аллопуринол, некоторые антибиотики (таблица 1). В аналитическом обзоре N. Levi et al. (2009) содержатся сведения об ассоциации ССД – ТЭН у детей с витаминами, H1-гистаминоблокаторами, муколитиками и даже с глюкокортикостероидами [10]. Научная информация о роли глюкокортикостероидных гормонов как индуктора ССД – ТЭН противоречивая. Согласно данным J. C. Roujeau et al. (1995), относительный риск ССД – ТЭН при применении глюкокортикостероидов достаточно высокий и уступает по величине лишь комбинации сульфаметоксазол + триметоприм и другим сульфаниламидам, а также карбамазепину, оксикамам и транквилизатору хлормезанону [11]. Безусловно, речь идет о глюкокортикостероидах, назначенных пациентам по поводу других заболеваний до манифестации ССД – ТЭН. Некоторую ясность в этот вопрос вносят результаты многоцентрового контролируемого исследования, представленные в работе M. Mockenhaupt et al.

(2008) [8]. Авторы обращают внимание на тот факт, что в 55 % случаев пациенты с ССД – ТЭН получали предшествующую терапию глюкокортикостероидами в сочетании с другими лекарственными средствами, относящимися к группе «высокого риска» по развитию данной патологии. Продолжительность продромального периода ССД – ТЭН, развившегося на фоне сочетанной терапии, была такой же, как при ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами из группы «высокого риска». Это позволяет опровергнуть точку зрения о глюкокортикостероидах как индукторах ССД – ТЭН в большинстве случаев. Следует добавить, что в процессе работы с зарубежными и отечественными литературными источниками, посвященными данной патологии, мы ни разу не встретили сообщений об индукции повторной атаки ССД – ТЭН глюкокортикостероидами, применявшимися для лечения этого угрожающего жизни заболевания. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования, что позволит сделать окончательный вывод об ассоциации ССД – ТЭН с глюкокортикостероидами (или отсутствии таковой) на основе принципов доказательной медицины.

Таблица 1 — Лекарственные средства, способные индуцировать ССД – ТЭН у детей [3, 6, 8, 10, 12, сводные данные]

Антибактериальные средства		Противосудорожные средства	НПВС
сульфаниламиды	антибиотики		
Ко-тримоксазол*	Аминопенициллины Фторхинолоны Гликопептиды Тетрациклины Цефалоспорины Макролиды	Фенобарбитал* Карбамазепин* Ламотригин* Вальпроевая кислота Фенитоин	Ацетаминофен Ибупрофен Кетопрофен Нимесулид Индометацин Пироксикам Теноксикам Мелоксикам Ацетилсалициловая кислота

* Лекарственные средства, с которыми ассоциирован высокий риск развития ССД – ТЭН.

Результаты двух многоцентровых исследований, проведенных в 6 странах мира, позволили выделить 4 наименования лекарственных средств как наиболее значимых в развитии ССД – ТЭН у детей и отнести их к группе «высокого риска»: сульфаниламиды для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего, ко-тримоксазол, и противосудорожные средства фенобарбитал, карбамазепин, ламотригин [10]. Между вышеперечисленными лекарственными средствами и ТЭН выявлена сильная ассоциация. Относительный риск развития ССД – ТЭН увеличивается также при применении вальпроевой кислоты, ацетаминофена, НПВС. В практических рекомендациях, сформулированных по результатам европейского много-

центрового исследования ассоциации ССД – ТЭН с лекарственными средствами у пациентов в возрасте от 1 года до 95 лет, в группу «высокого риска» включены, прежде всего, невирапин и ламотригин, за ними следуют карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ко-тримоксазол и другие сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, сульфасалазины, аллопуринол и оксикамы [8]. Слабая ассоциация выявлена между ССД – ТЭН и сертралином, пантопразолом, трамаолом. По другим данным, к лекарственным средствам, ассоциированным с высоким риском развития ССД – ТЭН, относятся 5 наименований: аллопуринол, сульфаметоксазол, ламотригин, оксикамы, карбамазепин [13]. Большинство авторов считает, что

среди индукторов лекарственно-опосредованного ССД – ТЭН у детей лидирующие позиции занимают ко-тримоксазол и противосудорожные

средства, широко применяемые в педиатрической практике под различными торговыми названиями (таблица. 2).

Таблица 2 — Международные наименования и некоторые торговые названия лекарственных средств — индукторов ССД – ТЭН у детей

Международное непатентованное наименование	Торговые названия лекарственного средства
Ко-тримоксазол	Бактрим, Берлоцид, Бисептин, Бисептол, Гросептол, Котримоксазол, Ориприм, Сульфаметоксазол и триметоприм, Сульфатрим, ТМС 480, Трим, Циплин
Фенобарбитал	Барбифен, Дормирал, Лепинал, Люминал, Нирвонал, Седонал, Фенобарбитон
Карбамазепин	Загретол, Зептол, Карбапин, Карбатол, Карзепин, Мазепин, Стазепин, Тегретол, Тимонил, Финлепсин, Эпиал
Ламотригин	Ламиктал, Ламитор, Ламотриджин
Ацетаминофен	Аминадол, Ацетофен, Детский панадол, Доло, Калпол, Мексален, Ново-Джесик, Панадол, Парамол, Парацет, Парацетамол, Пасемол, Пиранол, Проходол, Тайленол, Цефекон Д, Эффералган

С. Н. Yang et al. (2000) сообщают, что более 60 % всех случаев ТЭН, ассоциированных с ко-тримоксазолом, зарегистрировано в педиатрической практике [14]. Ко-тримоксазол содержит два действующих вещества — сульфаниламидный препарат сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина триметоприм (в соотношении 5:1). Ответственным за развитие ССД – ТЭН у детей признан сульфаметоксазол. Среди других химиотерапевтических средств, способных вызывать развитие ССД – ТЭН, следует указать на аминопенициллины, фторхинолоны, антиретровирусные и противогрибковые средства. В работе М. Mockenhaupt et al. (2008), отражающей результаты европейского многоцентрового контролируемого исследования, антибиотика и другие химиотерапевтические средства располагаются в порядке убывания величины относительного риска развития ССД – ТЭН следующим образом: цефалоспорины, хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминопенициллины [8]. Несмотря на ассоциацию ССД – ТЭН с различными антибиотиками, следует признать, что относительный риск развития заболевания существенно ниже при применении любого антибиотика по сравнению с ко-тримоксазолом и другими сульфаниламидами для лечения бактериальных инфекций. Истинная величина относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с противогрибковыми средствами тербинафином и флуконазолом, имеющими различную химическую структуру, до настоящего времени не установлена.

Токсический эпидермальный некролиз могут индуцировать противовирусные препараты, активные в отношении ВИЧ-инфекции. В контролируемых исследованиях выявлена сильная ассоциация ССД – ТЭН с невирапином [8]. По

истечении 8 нед. от начала приема антиретровирусного препарата риск развития ССД – ТЭН резко снижается.

В литературных источниках сообщается об ассоциации ССД – ТЭН с нестероидными противовоспалительными средствами, прежде всего, оксикамами (мелоксикам, пироксикам, теноксикам) [15, 16]. Так, J. C. Roujeau et al. (1995) в многоцентровом контролируемом исследовании приводят данные о высоком относительном риске развития ССД – ТЭН при применении оксикамов [11]. По величине риска они уступают лишь комбинации сульфаметоксазол + триметоприм и карбамазепину. Международные эксперты, анализирующие результаты более позднего (2008) многоцентрового контролируемого исследования, подчеркивают вариабельность уровней риска развития ССД – ТЭН на фоне НПВС [8]. Наибольший риск ССД – ТЭН по-прежнему связан с оксикамами, низкий риск ассоциируется с дериватами ацетилсалициловой кислоты. При применении производных пропионовой кислоты, включая ибупрофен, отсутствует существенный риск развития этой угрожающей жизни патологии. Вопрос об ассоциации ССД – ТЭН с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 пока остается открытым ввиду недостаточного количества наблюдений. Есть предположение о том, что рофекоксиб и целекоксиб, принадлежащие к этой группе НПВС, не ассоциированы с высоким риском ССД – ТЭН. Однако окончательные выводы на основе принципов доказательной медицины могут быть сделаны только после проведения дополнительных контролируемых исследований.

Противосудорожные средства занимают особое место как индукторы ССД – ТЭН ввиду

их сильной ассоциации, а также генетически детерминированной предрасположенности определенных этнических групп к развитию ТЭН. Причиной тяжелого поражения кожи с эксфолиацией эпидермиса может быть вальпроевая кислота [17]. В отечественных и зарубежных публикациях описаны случаи ТЭН, индуцированного карбамазепином [12, 18]. Имеются многочисленные подтверждения причинной связи ССД – ТЭН с ламотригином [19, 20]. По результатам последнего европейского многоцентрового контролируемого исследования получена доказательная база данных о сильной ассоциации ССД – ТЭН с ламотригином, а вальпроевая кислота исключена из группы «высокого риска» [8]. Представляют как научный, так и практический интерес результаты исследования, проведенного в Англии F. J. Maskau et al. [21]. Авторы изучали частоту развития ССД – ТЭН у пациентов, находившихся на длительной терапии ламотригином. Выборочная совокупность была сформирована в процессе мониторинга рецептурного отпуска ламотригина. Сообщалось о 12 случаях ССД среди 11316 пациентов, получавших с противосудорожной целью ламотригин и включенных в исследование. Диагноз ССД у всех пациентов был верифицирован в стационаре. В процессе наблюдения выявлены 2 характерные особенности ССД – ТЭН, ассоциированного с ламотригином. Во-первых, все случаи ССД были зарегистрированы в течение первых 8 нед. лечения, а во-вторых, 42,0 % пациентов с ССД, осложнившим лечение ламотригином, были в возрасте моложе 12 лет.

В настоящее время активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций, в том числе угрожающих жизни, таких, как ССД – ТЭН. Частота встречаемости аллелей того или иного гена может значительно варьировать в различных этнических группах. Так, у представителей китайской этнической группы выявлены в двух генных локусах аллели, носительство которых ассоциировано с неблагоприятным фармакологическим ответом на определенные лекарственные средства: HLA-B* 5801 и HLA-B* 1502 [22, 23]. Аллель HLA-B* 5801 обнаружена в 100 % случаев у пациентов, у которых применение аллопуринола сопровождалось тяжелыми кожными повреждениями, и только в 15 % случаев при наличии толерантности к данному лекарственному средству [24]. В связи с этим аллель HLA-B* 5801 признана генетическим маркером тяжелых кожных повреждений, индуцированных аллопуринолом, и носителям данной аллели китайской этнической группы препарат противопоказан. Генотипирование пациентов с ССД, индуцированным

приемом карбамазепина, позволило выявить аллель HLA-B* 1502 у всех представителей китайской этнической группы, в то время как частота обнаружения данной аллели у китайцев, толерантных к карбамазепину, составила только 3 % [25]. Следовательно, между носительством аллели HLA-B* 1502 и карбамазепининдуцированным ССД – ТЭН в китайской этнической группе существует выраженная ассоциация. Риск ССД – ТЭН, индуцированного карбамазепином, существенно выше также у представителей тайской, индийской и японской этнических групп, являющихся носителями аллели HLA-B* 1502 [26]. С позиций современной фармакогенетики, носительство аллели HLA-B* 1502 служит противопоказанием для применения карбамазепина у лиц азиатского происхождения. Вышеназванная аллель является предиктором ССД – ТЭН в азиатских этнических группах, поэтому перед назначением карбамазепина обязательно фармакогенетическое тестирование пациентов.

Имеются сообщения об ацетаминофене как индукторе ССД – ТЭН у детей [27]. По данным многоцентрового контролируемого исследования, проведенного за рубежом в 1995 г., относительный риск развития ТЭН при применении ацетаминофена составляет во Франции 0,6 (95 % доверительный интервал 0,2–1,3), в других странах — 9,3 (95 % ДИ 3,9–22,0) [11]. Результаты последнего (2008) европейского многоцентрового контролируемого исследования свидетельствуют о слабой ассоциации ССД – ТЭН с парацетамолом [8]. Величина относительного риска ССД – ТЭН при применении парацетамола существенно не различается во Франции, Германии и других странах Западной Европы. Актуальность проблемы обусловлена тем, что ацетаминофен позиционируется в настоящее время как наиболее безопасное жаропонижающее средство для детей и является в последние годы наиболее часто употребляемым антипиретиком. Имеются также сообщения об ибупрофениндуцированном синдроме Стивенса-Джонсона [28]. Наряду с ацетаминофеном ибупрофен относится к препаратам выбора для снижения лихорадки у детей.

Между определенным лекарственным средством и ТЭН существует ассоциация различной силы, которая характеризует величину относительного риска развития заболевания при приеме препарата. За рубежом проведено несколько многоцентровых контролируемых исследований для выявления лекарственных средств, применение которых сопряжено с высоким риском развития ТЭН. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Относительный риск развития ССД – ТЭН при применении определенных лекарственных средств (по результатам международных многоцентровых контролируемых исследований)

Лекарственное средство	Относительный риск развития ТЭН (взрослые и дети)			
	<i>J. C. Roujeau et al., 1995</i>		<i>M. Mockenhaupt et al., 2008</i>	
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ
Сульфаметоксазол + триметоприм	172	75–396	102	14–754
Другие сульфаниламиды (антибактериальные)	Как сульфаметоксазол + триметоприм		53	7,0–410
Карбамазепин	90	19–∞	72	23–225
НПВС (оксикамы)	72	25–209	16	4,9–52
Хлормезанон	62	21–188	Не представлен на фармацевтическом рынке	
Глюкокортикостероиды	54	23–124	4,5	2,4–8,7
Фенитоин	53	11–∞	17	4,1–68
Аллопуринол	52	16–167	18	11,0–32
Фенобарбитал	45	19–108	16	5,0–50
Вальпроевая кислота	25	4,3–∞	2,0	0,6–7,4
Цефалоспорины	14	3,2–59	7,3	2,4–22
Хинолоны	10	2,6–38	6,9	1,8–27
Аминопенициллины	6,7	2,5–18	2,4	1,0–5,9
Макролиды			6,8	2,6–18
Ацетаминофен			1,9	1,2–2,8
Ацетаминофен (Франция)	0,6	0,2–1,3	2,4	1,4–4,1
Ацетаминофен (др. страны)	9,3	3,9–22	1,1	0,4 – 3,0
Невирапин			> 22	
Трамадол			20	4,4 – 93
Пантопразол			18	3,9 – 85
Ламотригин			> 14	
Сертралин			11	2,7 – 46

Примечание. ОР — относительный риск; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

Несмотря на различную величину относительного риска ССД – ТЭН, ассоциированного с одними и теми же лекарственными средствами, наглядно видно, что лидирующие позиции в качестве индукторов патологии по результатам обоих исследований занимают сульфаниламиды для лечения бактериальных инфекций, прежде всего, комбинация сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол), и противосудорожные средства. Но не все ассоциации между лекарственными средствами и ТЭН проверены в многоцентровых контролируемых исследованиях и подтверждены с позиций доказательной медицины. Практически это вряд ли осуществимо вообще и поэтому потенциальный риск ССД – ТЭН существует при применении любого лекарственного средства. Правда, M. Mockenhaupt et al. (2008) указывают на отсутствие ассоциации ССД – ТЭН с некоторыми фармакологическими группами и лекарственными средствами у взрослых и (или) детей [8]. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, фуросемид, пероральные противодиабетические средства — производные сульфонилмочевины, инсулин и др.

В течение последних 10 лет мы наблюдали 7 детей с ССД – ТЭН в возрасте от 10 мес. до 15 лет. ССД диагностирован у 5 пациентов, клинические проявления ТЭН имели место у 2 больных (рисунки 1 и 2). Наиболее частыми причинами ССД – ТЭН были патогенные микроорганизмы и (или) лекарственные средства. Так, симптомы острой респираторной инфекции предшествовали буллезному поражению кожи и слизистых оболочек у 4 детей. Но эти пациенты получали также лекарственные средства (2 — ко-тримоксазол, 1 — амоксициллин и компрессы с димексидом на подчелюстную область, 1 — парацетамол). У 2 детей ССД – ТЭН был ассоциирован с цитостатиками для лечения злокачественных новообразований, у 1 пациента — с вальпроатом натрия (депакин) для купирования судорожного синдрома.

Профилактика лекарственно-индуцированного ССД – ТЭН у детей является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Это обусловлено, с одной стороны, высоким риском летального исхода, тяжестью ранних и отдаленных осложнений ССД – ТЭН, а с другой — неуклонно возрастающей ролью лекарственных средств как индукторов этой тяжелой, угрожаю-

шей жизни патологии. Любое лекарственное средство может быть потенциальной причиной ССД – ТЭН. Предрасполагающим фактором являются индивидуальные генетические особенности пациента, проявляющиеся полиморфизмом генов, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике определенных лекарственных средств. В связи с этим фармакогенетическое тестирование (генотипирование) является важнейшим направлением профилактики ССД – ТЭН,

индуцированного лекарственными средствами. Оно необходимо при отягощенном личном анамнезе или указаниях на семейные случаи ССД – ТЭН после приема лекарственного средства. Учитывая сильную ассоциацию ССД – ТЭН у детей с ко-тримоксазолом, противосудорожными средствами, НПВС, генотипирование должно стать обязательным компонентом обследования пациентов перед назначением вышеназванных лекарственных средств.



а)



б)

Рисунок 1 — Синдром Стивенса-Джонсона у пациента С., 6 лет 7 мес. (предшествовал прием амоксициллина, местно на подчелюстную область применялись компрессы с димексидом):
а) множественные эрозии, покрытые корками, в области лба, спинки и крыльев носа, обеих щек, на ушной раковине справа, на шее. Множественные элементы сыпи на груди, животе, эрозии на месте вскрывшихся везикулезных и мелких буллезных элементов. Губы отечные, с трещинами, обильно покрыты геморрагическими корками. Кайма губ ярко-красная. Веки отечные, кожа их гиперемирована, с цианотичным оттенком. Выраженная инъеция сосудов склер;
б) обширная эрозия на месте лопнувшего пузыря на подошвенной поверхности правой стопы с обрывками эпидермиса по краям. Пузырь, заполненный серозным содержимым, на верхушке фаланги второго пальца стопы. Множественные элементы сыпи по задней поверхности правой голени.



а)



б)



в)

Рисунок 2 — Токсический эпидермальный некролиз у пациента К., 2 года 6 мес. (предшествовал прием ко-тримоксазола):
а) отслоение эпидермиса пластами на лице, груди, шее;
б) отслоение эпидермиса пластами в области локтевого сгиба и на внутренней поверхности левого предплечья;
в) обширные эрозии на тыле стопы и в области обоих голеностопных суставов.

Несмотря на большое количество методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* и

ex vivo/in vitro, в настоящее время отсутствует «золотой стандарт», позволяющий выявить со

100 % надежностью «виновное» лекарственное средство и полностью исключить риск развития тяжелых реакций при поступлении его в организм. Положительный результат аллергологического тестирования подтверждает, что пациент относится к группе риска по развитию ССД – ТЭН, но отрицательный результат этот риск не исключает. Существенным недостатком патч-тестов, или аппликационных накожных тестов, выполнение которых не ассоциировано с риском развития угрожающих жизни реакций, является их относительно низкая чувствительность.

В настоящее время отдается предпочтение лабораторной диагностике лекарственной аллергии, то есть тестам, выполняемым *ex vivo/in vitro* [6]. Однако их чувствительность (вероятность получения истинного положительного результата) и специфичность (вероятность получения истинного отрицательного результата) значительно варьируют в зависимости от ряда факторов. Так, чувствительность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) у пациентов с аллергией к бета-лактамам антибиотикам составляет 60–70 % [29]. Но при постановке РБТЛ через неделю после манифестации ССД – ТЭН чувствительность метода крайне низка, что значительно снижает его диагностическую ценность [30]. Следует всегда помнить о возможности как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов лабораторных методов диагностики лекарственной аллергии. Это основная причина критического отношения специалистов к реакции агломерации лейкоцитов (РАЛ), получившей в последние годы широкое распространение в клинической лабораторной практике для обоснования назначения или отказа от применения определенного лекарственного средства. Необходимы новые информативные *in vitro* методы распознавания лекарственных средств — индукторов ССД – ТЭН у детей. Для установления причины развития ССД – ТЭН категорически запрещается назначать повторно лекарственное средство, подозреваемое в качестве «виновного» в развитии этой тяжелой патологии, из-за опасности летального исхода. Лекарственное средство — индуктор ССД – ТЭН не рекомендуется к применению в течение всей последующей жизни пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khalili, B. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / B. Khalili, S. L. Bahna // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97, № 3. — P. 272–280.
2. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells / A. Nassif [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114, № 5. — P. 1209–1215.
3. Gerull, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review / R. Gerull, M. Nelle, T. Schaible // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39, № 6. — P. 1521–1532.
4. Ghislain, P. D. Treatment of severe drug reaction: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome / P. D. Ghislain, J. C. Roujeau // *Dermatol. Online J.* [Электронный ресурс]. — 2002. — Vol. 8, № 1. — Режим доступа: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>. — Дата доступа: 05.02.2010.
5. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990–1992). Structure and results of a population based registry / B. Rzany [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 49. — P. 769–773.
6. Harr, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome / T. Harr, L. E. French // *Orph. J. Rare Dis.* [Электронный ресурс]. — 2010. — Vol. 5. — Режим доступа: <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>. — Дата доступа: 05.02.2013.
7. Fritsch, P. O. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / P. O. Fritsch, A. Sidoroff // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 349–360.
8. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medications risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128. — P. 35–44.
9. Ngan, V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / V. Ngan, A. Oakley // *DermNet NZ* [Электронный ресурс]. — 2003, updated by D. Dyall-Smith in 2009. — Режим доступа: <http://www.dermnetnz.org/reactions/sjs-ten.html>. — Дата доступа: 06.02.2011.
10. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis / N. Levi [et al.] // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123, № 2. — P. 297–304.
11. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis / J. C. Roujeau [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1600–1607.
12. Carbamazepine — the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years / K. Devi [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2005. — Vol. 71. — P. 325–328.
13. Lonjou, C. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs / C. Lonjou // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2008. — Vol. 18. — P. 99–107.
14. Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimetoprim-sulfamethoxazole / C. H. Yang [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 39. — P. 621–623.
15. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective / M. Mockenhaupt [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30, № 10. — P. 2234–2240.
16. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors / L. La Grenade [et al.] // *Drug. Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 917–924.
17. Mockenhaupt, M. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics / M. Mockenhaupt // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1134–1138.
18. Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом / Т. М. Соболенко [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* — 2011. — № 4. — С. 33–38.
19. Toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine in a pediatric patient / M. J. Barvaliya [et al.] // *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* — 2012. — Vol. 3, № 4. — P. 336–338.
20. Sullivan, J. R. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: A discussion of pathogenesis and immunosuppressive management / J. R. Sullivan, A. Watson // *Australas J. Dermatol.* — 1996. — Vol. 37. — P. 208–212.
21. Safety of long term lamotrigine in epilepsy / F. J. Mackay [et al.] // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38. — P. 881–886.
22. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese / C. B. Man [et al.] // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48, № 5. — P. 1015–1018.
23. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population / C. Lochareonkul [et al.] // *Epilepsia.* — 2008. — Vol. 49, № 12. — P. 2087–2091.
24. HLAB* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol / S. I. Hung [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 4134–4139.
25. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome / W. H. Chung [et al.] // *Nature.* — 2004. — Vol. 428, № 6982. — P. 486.
26. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population / W. Tassaneeyakul [et al.] // *Epilepsia.* — 2010. — Vol. 51. — P. 926–930.

27. Halevi, A. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion / A. Halevi, D. Ben-Amitai, B. Z. Garty // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 32–34.

28. Neuman, M. Apoptosis in ibuprofen-induced Stevens-Johnson syndrome / M. Neuman, M. Nicer // *Transl. Res.* — 2007. — Vol. 149, № 5. — P. 254–259.

29. Pichler, W. J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity / W. J. Pichler, J. Tilch // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 809–820.

30. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption / Y. Kano [et al.] // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 1439–1444.

Поступила 10.01.2014

УДК 616.61:[616.98:578.828HIV]:577.1

**ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ:
КРЕАТИНИН ИЛИ ЦИСТАТИН С?
(обзор литературы)**

**В. Н. Бондаренко, И. В. Буйневич, Ю. А. Морозов,
Т. В. Марченко, Р. В. Медников, С. Н. Кижло**

**Гомельский государственный медицинский университет
Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского,
РАМН, Москва, Россия
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия**

Приведены данные из литературных источников о поражении почек при ВИЧ-инфекции. Обсуждаются вопросы оценки скорости клубочковой фильтрации по уровням эндогенных креатинина и цистатина С. Рассмотрены преимущества и недостатки методов расчета скорости клубочковой фильтрации по данным биомаркерам.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, клубочковая фильтрация, креатинин, цистатин С.

**EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN HIV-INFECTED PATIENTS:
CREATININE OR CYSTATIN C?
(literature review)**

**V. N. Bondarenko, I. W. Buynovich, Yu. A. Morozov,
T. V. Marchenko, R. V. Mednikov, S. N. Kizhlo**

**Gomel State Medical University
Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky,
RAMS, Moscow, Russia
Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
St. Petersburg, Russia**

The article presents literary data on kidney disease in HIV patients. It discusses questions of assessment of glomerular filtration by the levels of endogenous creatinine and cystatin C and considers advantages and disadvantages of the methods of calculation of glomerular filtration rate by the biomarkers data.

Key words: chronic kidney disease, HIV-infection, glomerular filtration, creatinine, cystatin C.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наиболее частой причиной утяжеления состояния и летальности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным зарубежных авторов, патология почек при ВИЧ-инфекции выявляется в 20–30 % случаев [1]. Патологический процесс в почках развивается за счет разных механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям. Непосредственное воздействие ВИЧ вызывает ВИЧ-ассоциированную нефропатию и тромботическую микроангиопатию. Другим механизмом представляется не прямое воздействие вируса, например, фиксация иммунокомплексных депозитов в почках. Также у данной категории больных могут развиваться

вторичные поражения почек, обусловленные водно-электролитными, гемодинамическими нарушениями, нефротоксическим влиянием лекарственных препаратов, сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также инфекционными и онкологическими заболеваниями в стадии СПИДа [2].

С морфологической точки зрения ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой «коллабирующий» вариант фокального сегментарного гломерулярного гиалиноза/склероза с микрокистозным расширением канальцев и увеличением размеров почек. В США она встречается почти исключительно у афроамериканцев и стоит на 3 месте в структуре причин терминальной почечной недостаточности в этой по-