

Жерносек В.Ф.¹, Дюбкова Т.П.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь;

² Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Zhernosek V.¹, Dyubkova T.²

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus;

² Belarusian State University, Minsk, Belarus

Противосудорожные средства как индукторы синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей

Anticonvulsants as inducers of Stevens–Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis in children

Резюме

В статье представлены причины и клинические проявления синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей. Анализируется роль противосудорожных средств как индукторов болезни. Описан синдром Стивенса – Джонсона, индуцированный вальпроевой кислотой (Депакин), у 10-месячного ребенка.

Ключевые слова: синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз, противосудорожные средства, вальпроевая кислота, дети.

Resume

The causes and clinical features of Stevens–Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis in children are shown in this article. The role of anticonvulsants as the inducers of the disease is analyzed. The article describes the Stevens–Johnson syndrome associated with valproic acid (Depakin) in a 10-month-old baby.

Key words: toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome, anticonvulsants, valproic acid, 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 и токсический эпидермальный некролиз (ССД – ТЭН) рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией и лекарственными средствами, реже – злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Патогенез ССД – ТЭН окончательно не установлен. Согласно современным представлениям в основе заболевания лежит массивный сигнал-индуцированный апоптоз кератиноцитов [1]. Следствием апоптоза является отслоение эпидермиса от дермы, что сопровождается характерной клинической симптоматикой. Некоторые авторы рассматривают это заболевание как специфическую реакцию гиперчувствительности к лекарственным средствам, опосредованную цитотоксическими Т-лимфоцитами [2, 3]. Предполагается ведущая роль последних в индукции апоптоза в начальной фазе болезни.

Основополагающими критериями диагностики ССД – ТЭН является размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах) плюс наличие багрово-синюшных или эритематозных пятен (за исключением ТЭН без пятен), или плоских атипичных мишеневидных (напоминают мишень для стрельбы) элементов сыпи [4]. В зависимости от площади отслоения эпидермиса выделяют 3 клинических варианта ССД – ТЭН:

- 1) синдром Стивенса – Джонсона, или «малая форма ТЭН»: площадь эксфолиации менее 10% поверхности тела;
- 2) промежуточная, или переходная, форма ССД – ТЭН: 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. Субъективно отмечается жжение, реже – слабый зуд. 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 [5]. 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, ягодич, 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 сут., и заканчивается обширным эпидермальным некролизом. 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, в результате чего образуются обширные болезненные эрозии. 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 малейшем надавливании на пузырь его размеры увеличиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии (симптом Асбо – Ханзена). После вскрытия пузырей образуются обширные мокнущие резко болезненные эрозивные поверхности с обвисшими кусками эпидермиса по краям. По внешнему виду поражение кожи на спине, животе, ягодичах, бедрах напоминает термический ожог II степени, а эпидермис выглядит, как гофрированная бумага. Он сначала держится в виде сморщенной пленки на больших участках кожного покрова, затем легко смещается, оставляя обширные 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 язвенно-некротические изменения слизистых оболочек, вплоть до их тотального отслоения.

Летальность при ССД колеблется в пределах 1–3%, по некоторым данным, верхняя граница варьируется (около 5%). Среди пациентов с ТЭН она возрастает до 30–35%, а в некоторых случаях может достигать даже 50% [6, 7]. 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.

В медицинской литературе имеются сообщения об ассоциации ССД – ТЭН с 220 лекарственными средствами [10]. В большинстве случаев ССД – ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. Результаты европейского мно-

Факторами, играющими роль пускового механизма в развитии ССД – ТЭН, в 74–94% случаев являются лекарственные средства и возбудители вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [5, 8, 9].



гоцентрового контролируемого исследования, проведенного в период 1997–2001 гг., свидетельствуют о том, что наибольший риск развития ССД – ТЭН существует в течение нескольких недель от начала терапии [11]. По данным исследователей, 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 г.) отмечают, что продромальный период лекарственно-индуцированного ТЭН может варьироваться от 4 нед. при приеме антибиотиков до 2 мес. при применении противосудорожных средств [12]. После 8 нед. терапии риск развития ССД – ТЭН значительно снижается и считается несущественным [11].

Результаты двух многоцентровых исследований, проведенных в 6 странах мира, позволили выделить 4 наименования лекарственных средств как наиболее значимые 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 [13] (см. таблицу). Между вышеназванными лекарственными средствами и ТЭН выявлена сильная ассоциация. Относительный риск развития ССД – ТЭН увеличивается также при применении вальпроевой кислоты.

В практических рекомендациях, сформулированных по результатам европейского многоцентрового 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 [11]. По другим данным к лекарственным средствам, ассоциированным с высоким риском развития ССД – ТЭН, относятся 5 наименований: аллопуринол, сульфаметоксазол, ламотригин, оксикамы, карбамазепин [14]. 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 [15, 16].

Лекарственные средства, способные индуцировать синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей

Антибактериальные средства		Противосудорожные средства	Нестероидные противовоспалительные средства
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

Примечание: * – лекарственные средства, относящиеся к группе «высокого риска» развития ССД – ТЭН.

Противосудорожные средства занимают особое место как индукторы ССД – ТЭН не только ввиду их сильной ассоциации, но и из-за генетически детерминированной предрасположенности определенных этнических групп [17–19]. В настоящее время установлено, что почти в 50% случаев причиной развития нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности терапии являются генетические особенности пациента. Они представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. Экспрессия различных аллельных вариантов генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может быть причиной замедления или ускорения метаболизма лекарственных средств. Это влияет не только на эффективность фармакотерапии, но и на частоту развития побочных и токсических эффектов, аллергических реакций. Полиморфизм генов сохраняется на протяжении всей жизни индивида.

В геноме человека выделено более 60 тыс. полиморфных генов, многие из которых ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на лекарственные средства. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и функцию ферментов метаболизма лекарственных средств, а также транспортных белков, участвующих в их всасывании и выведении из организма [20]. Сейчас активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций. Частота встречаемости аллелей того или иного гена может значительно варьироваться в различных этнических группах.

Благодаря фармакогенетическому тестированию стало известно, что носительство аллели HLA-B* 1502 ассоциировано с высоким риском развития карбамазепин-индуцированного ССД – ТЭН у лиц азиатского происхождения. 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% [21]. Следовательно, между носительством аллели HLA-B* 1502 и карбамазепин-индуцированным 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 [22, 23]. 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 [18].

Случаи токсического эпидермального некролиза, индуцированного карбамазепином, описаны не только в зарубежной, но и в отечественной литературе [16, 24]. Причиной тяжелого поражения кожи с экфолиацией эпидермиса может быть вальпроевая кислота [15]. В работе D. Schmidt et al. (1983 г.) сообщается об индукции ТЭН с фатальным исходом фенитоином [25]. Имеются многочисленные подтверждения



причинной связи ССД – ТЭН с ламотригином [26–28]. 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» [11]. Представляют как научный, так и практический интерес результаты исследования, проведенного в Англии F.J. Maskay et al. [29]. 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 11 316 пациентов, получавших с противосудорожной целью ламотригин и включенных в исследование. Диагноз ССД у всех пациентов был верифицирован в стационаре. В процессе наблюдения выявлены две 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 моложе 12 лет.

Приводим клиническое наблюдение синдрома Стивенса – Джонсона, развившегося у ребенка первого года жизни на фоне лечения Депакином.

Пациент М., возраст 10 мес., поступил на плановую госпитализацию в Минскую областную детскую клиническую больницу 01.06.2009 с диагнозом «Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез, III степени тяжести, задержка общего развития. Эпилептический синдром с наличием генерализованных серийных миоклонических припадков. Косоглазие сходящееся, содружественное».

Ребенок от второй беременности, вторых родов. Беременность протекала с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды преждевременные, на 33-й неделе, осложненные (центральное предлежание плаценты). Родился в асфиксии, в связи с тяжестью состояния на вторые сутки переведен в отделение реанимации. Масса тела при рождении 2080 г, рост 47 см. В течение 9 сут. находился на искусственной вентиляции легких. Выписан из стационара в возрасте одного месяца. Отец здоров, у матери хроническая почечная недостаточность, единственная почка.

Ребенок состоит на диспансерном учете у врача-невролога по поводу детского церебрального паралича. В течение месяца до настоящей госпитализации отмечались частые миоклонические припадки. Противосудорожное лечение не получал.

При поступлении масса тела 8800 г, рост 73 см. Состояние ребенка удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледной окраски. Слизистые оболочки розовые, без видимых патологических изменений. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

С 01.06.2009 назначен Депакин в суточной дозе 100 мг в 2 приема. Следует отметить, что Депакин (вальпроевая кислота) относится к стимуляторам ГАМКергических процессов. Являясь ингибитором ГАМК-трансферазы, он повышает содержание ГАМК в центральной нервной системе, что обуславливает снижение порога возбудимости и уровня

Надо признать, что 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.

судорожной готовности моторных зон головного мозга. Депакин является противоэpileптическим средством широкого спектра действия. Начальная терапевтическая доза для детей – 15 мг/кг/сут., затем ее еженедельно повышают на 5–10 мг/кг до достижения эффекта (при необходимости до 50 мг/кг/сут. – максимальной суточной дозы для детей первого года жизни).

После назначения Депакина судорожный синдром повторялся, поэтому 06.06.2009 разовая и суточная дозы были удвоены, а с 11.06.2009 суточная доза была увеличена до 300 мг (в 3 приема). Несмотря на увеличение дозы до 34 мг/кг/сут., миоклонические припадки сохранялись. Периодически их частота достигала 7 раз в сутки. При осмотре 19.06.2009 врачом-неврологом принято решение увеличить дозу Депакина до 400–450 мг/сут. в 3 приема (45–50 мг/кг/сут.).

Через 3 нед. от начала приема Депакина 21.06.2009 к вечеру состояние ребенка внезапно ухудшается. Развивается лихорадка до 38 °С. В естественных складках кожи (за ушами, в паховых областях) появляется эритематозная пятнистая сыпь. В течение последующих суток она распространяется на лицо, грудь, живот, заднюю поверхность туловища, верхние и нижние конечности, половые органы.

При осмотре врачом 23.06.2009 общее состояние тяжелое. Тяжесть обусловлена нарастающей интоксикацией, лихорадкой 38,4 °С и отрицательной динамикой кожного процесса. На лице, туловище, конечностях – яркая эритематозная сливная пятнистая сыпь. Сгущение элементов сыпи – в подмышечных впадинах, паховых складках и верхней трети бедер. На фоне эритематозных пятен – множественные везикулезные и буллезные элементы диаметром 0,5–1,0 см и более, склонные к сливанию. В области груди, в паховых складках, на коже правого бедра на месте лопнувших пузырей – эрозии, покрытые геморрагической корочкой. На стопах и ладонных поверхностях кистей, преимущественно в области возвышения мизинца и на фалангах безымянного пальца и мизинца, в центре эритематозных пятен – мелкие буллезные элементы. Общая площадь отслоения эпидермиса менее 10%. Веки отечны, больше справа, кожа век гиперемирована, с цианотичным оттенком. Гнойное отделяемое из глаз. Конъюнктивы век отечны, гиперемированы. Сливные везикулы с эрозиями на губах. На слизистой оболочке щек, мягком и твердом небе множественные эрозии, покрытые рыхлым белесоватым налетом. Головка полового члена отечная, ярко гиперемирована, при ее обнажении видна эрозивная поверхность, покрытая налетом фибрина. Носовое дыхание затруднено, слизистая полости носа гиперемирована, с геморрагическими корками (см. рисунок).

В легких дыхание проводится по всем полям, пуэрильное. Частота дыханий 36 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 140 в 1 мин. Живот мягкий, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

Общий анализ крови от 23.06.2009: лейкоциты – $15,4 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 29%, сегментоядерные – 35%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 22%, моноциты – 14%, эритроциты – $4,36 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 148 г/л, цветовой показатель – 1,0, гематокрит – 0,39 л/л, тромбоциты $264 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 17 мм/ч.



Эритематозная пятнистая сыпь через 3 нед. от начала приема Депакина

Биохимический анализ крови от 23.06.09: общий белок – 53,2 г/л, мочеви́на – 3,37 ммоль/л, креатинин – 0,015 мкмоль/л, АлАТ – 11 U/l, АсАТ – 22 U/l, глюкоза – 5,88 ммоль/л, билирубин общий – 5,8 мкмоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 147 ммоль/л, кальций – 1,03 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 23.06.2009: цвет соломенно-желтый, слабо-мутная, относительная плотность – 1,010 кг/л, реакция нейтральная, белок – 0,33 г/л, глюкоза слабоположительная, в полях зрения эпителий плоский – 1–2, лейкоциты – 6–9, эритроциты неизмененные – 2–4.

Коагулограмма от 23.06.09: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 72,2 с, протромбиновое время (ПВ) – 24,3 с, тромбиновое время (ТВ) – 28,2 с.

Учитывая анамнез болезни (прием Депакина в возрастающей дозе), клинические проявления (распространенная эритематозная пятнистая сыпь, буллезное поражение кожи, площадь отслоения эпидермиса менее 10%, вовлечение слизистых оболочек полости рта, глаз, половых органов), диагностирован синдром Стивенса – Джонсона («малая форма» ТЭН). В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Депакин немедленно отменен. С 23.06.2009 назначены системные глюкокортикостероиды (солу-Медрол) по 250 мг в течение 3 дней (пульс-терапия), цефтриаксон по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно

(23.06–29.06), ацикловир 100 мг 3 раза в сутки внутривенно (24.06–26.06). Начата инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы). Антисептическая обработка кожи 0,05%-м раствором хлоргексидина. Инстилляцией в конъюнктивальный мешок обоих глаз капель ципрофлоксацина, левомицетина, софрадекса. Мазь левомеколь на турундах в носовые ходы. Облепиховое масло, затем паста дентальная солкосерил на область афт слизистой оболочки полости рта. Несмотря на проводимое лечение, на коже лица, туловища, конечностей появляются свежие везикулезно-буллезные элементы с тенденцией к слиянию. Назначен веноиммун по 25 мл/сут. внутривенно (25.06–26.06).

В динамике в анализе крови от 24.06.2009: глюкоза крови – 7,57 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 27.06.2009: относительная плотность – 1,003 кг/л, белок – 0,033 г/л, глюкоза отсутствует, эпителий плоский единичный, лейкоциты – 2–4, эритроциты неизмененные единичные в полях зрения.

Коагулограмма от 25.06.2009: АЧТВ – 19,2 с, ПВ – 9,9 с, ТВ – 20,7 с.

Общий анализ крови от 30.06.09: лейкоциты – $20,4 \times 10^9$ /л, миелоциты – 3%, юные – 2%, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 24%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 47%, моноциты – 18%, эритроциты – $4,19 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 117 г/л, цветовой показатель – 0,85, гематокрит – 0,38 л/л, тромбоциты – 309×10^9 /л, СОЭ – 16 мм/ч.

Мазок с кожи на патогенную микрофлору и чувствительность к антибиотикам от 23.06.09: выделены штаммы *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, имипенему.

Мазок с кожи на патогенную микрофлору и чувствительность к антибиотикам от 30.06.2009: выделены штаммы *Staphylococcus hominis*, чувствительные к ципрофлоксацину, линезолиду, ванкомицину.

Мазок со слизистой оболочки полости рта от 07.07.2009: выделены штаммы *Candida albicans*.

М-эхоЭГ от 02.06.2009: эхографических данных, указывающих на смещение срединных структур головного мозга, внутричерепную гипертензию и гидроцефалию, не выявлено.

Ультразвуковое исследование головного мозга от 05.06.2009: минимальное расширение переднего субарахноидального пространства, конвекса и передних рогов боковых желудочков. Субэпендимальная киста – 3,5 мм слева.

Электрэнцефалография от 09.06.2009: локальной и пароксизмальной патологической активности не выявлено.

Компьютерная томография головного мозга от 15.06.2009: признаки минимальной открытой смешанной гидроцефалии.

На фоне проводимой терапии удается достичь стабилизации кожного процесса, но состояние ребенка остается тяжелым. 27.06.2009 на коже появляются единичные свежие везикулезные и мелкие буллезные высыпания. С 28.06.2009 назначен дексаметазон 4 мг 3 раза в сутки внутривенно, с 29.06.2009 ребенок переведен на пероральный прием преднизолона в суточной дозе 7,5 мг. В течение недели отмечается регресс элементов сыпи с последующей пигментацией, подсыхание корочек, но сохраняются явления хейлита. Учитывая стабильность состояния и отсутствие показаний для дальнейшей интенсивной терапии, ребенок



переведен 29.06.2009 из отделения реанимации в отделение для детей грудного возраста.

08.07.2009 появляются единичные свежие везикулезные элементы на внутренней поверхности бедер с быстрой обратной динамикой. В течение всего периода пребывания в стационаре пациент находится под динамическим наблюдением невролога. С 22.06.2009 по 06.07.2009 судороги не наблюдались. Единичные миоклонические приступы стали регистрироваться с 07.07.2009, поэтому ребенку назначен другой антиконвульсант.

При осмотре 16.07.2009 в области бедер, плечевых суставов, груди сохраняются очаговая гиперемия, на месте бывших высыпаний – пигментация кожи. Единичные мелкие буллезные элементы на подошвенной поверхности стоп. На туловище, ладонях эрозии в стадии эпителизации. На губах единичные мелкие трещины.

Общий анализ крови от 16.07.2009: лейкоциты – $9,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 0%, сегментоядерные – 28%, эозинофилы – 4%, лимфоциты – 63%, моноциты – 5%, эритроциты – $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 111 г/л, цветовой показатель – 0,82, гематокрит – 0,37 л/л, тромбоциты – $323 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи от 16.07.2009: удельный вес – 1010, белок отсутствует, глюкоза отсутствует, в полях зрения эпителий плоский – 2–3, эпителий переходный – 0–2, лейкоциты – 1–3, эритроциты неизмененные единичные, фосфаты ++.

Выписан домой 18.07.2009 на 28-й день от момента манифестации синдрома Стивенса – Джонсона в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжить прием диакарба, преднизолона 0,005 г по ¼ таблетки 1 раз в день в течение 7 дней с последующей отменой, противосудорожную терапию.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует тяжесть и волнообразность течения синдрома Стивенса – Джонсона («малая форма» ТЭН) у ребенка первого года жизни. Для прерывания патологического процесса потребовались системные глюкокортикостероиды в сверхвысоких дозах (пульс-терапия), внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах и поддерживающая терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. перорально с постепенной отменой.

Важнейшим направлением профилактики ССД – ТЭН, индуцированного лекарственными средствами, является фармакогенетическое тестирование (генотипирование). В основе генотипирования лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, определяющих фармакологический ответ при их применении. Фармакогенетическое тестирование требует наличия оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции [20]. Биологическим материалом для исследования служит кровь или соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Тестирование обеспечивает индивидуальный подход к выбору лекарственного средства и режиму его дозирования с учетом особенностей генотипа пациента, что уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций и повышает эффективность терапии. Результаты фармакогенетических тестов остаются неизменными в течение всей жизни пациента. Это обуславливает перспективу соз-

Профилактика ССД – ТЭН у детей является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Это обусловлено, с одной стороны, высоким риском летального исхода и тяжестью осложнений ССД – ТЭН, а с другой – неуклонно возрастающей ролью лекарственных средств как индукторов болезни.

дания индивидуального фармакогенетического паспорта. Серьезным препятствием к внедрению тестов в клиническую практику является недостаточный уровень знаний практических врачей и организаторов здравоохранения в области клинической фармакогенетики и отсутствие в стране на нынешнем этапе необходимой законодательной базы.

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику представляет собой реальный путь к персонализированной медицине [20, 30]. Активно ведется также разработка генетических микрочипов, позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа при применении лекарственных средств [31]. Это позволит в перспективе повысить эффективность лечения многих болезней детского возраста и избежать ряда нежелательных лекарственных реакций, в т.ч. угрожающих жизни пациента.

Вторым направлением профилактики ССД – ТЭН является аллергологическая диагностика. Следует признать, что, несмотря на большое количество методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* и *ex vivo/in vitro*, до настоящего времени отсутствует «золотой стандарт», позволяющий выявить со 100%-й надежностью «виновное» лекарственное средство и полностью исключить риск развития тяжелых реакций при поступлении его в организм. Положительный результат аллергологического тестирования с «подозреваемым» лекарственным средством подтверждает, что пациент относится к группе риска по развитию ССД – ТЭН, но отрицательный результат этот риск не исключает.

На современном этапе отдается предпочтение лабораторной диагностике лекарственной аллергии, т.е. тестам, выполняемым *ex vivo/in vitro* [9]. Однако их чувствительность (вероятность получения истинного положительного результата) и специфичность (вероятность получения истинного отрицательного результата) значительно варьируются в зависимости от ряда факторов. Так, чувствительность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) у пациентов с аллергией к бета-лактамам составляет 60–70% [32]. Но при постановке РБТЛ через неделю после манифестации ССД – ТЭН чувствительность метода крайне низка, что значительно снижает его диагностическую ценность [33]. 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, 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.

Лекарственное средство, явившееся причиной ССД – ТЭН, категорически запрещается назначать повторно из-за опасности летального исхода. Оно не рекомендуется к применению в течение всей последующей жизни пациента.



■ ЛИТЕРАТУРА

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. Nassif, A. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells / A. Nassif [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1209–1215.
3. Le Cleach, L. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors / L. Le Cleach [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119. – P. 225–230.
4. Bastuji-Garin, S. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens – Johnson syndrome, and erythema multiforme / S. Bastuji-Garin [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129. – P. 92–96.
5. 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.
6. 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.
7. Rzany, B. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cohen, V. Toxic epidermal necrolysis / V. Cohen, S.P. Jellinek, R.A. Schwartz // *eMedicine World Medical Library* [Электронный ресурс]. – 2011, last updated September, 15. – Режим доступа: <http://www.emedicine.medscape.com/article/229698-clinical>. – Дата доступа: 25.04.2012.
11. Mockenhaupt, M. 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.
12. 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.
13. Levi, N. 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. e297–e304.
14. 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.
15. 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.
16. Devi, K. 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.
17. Alfrevic, A. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity / A. Alfrevic [et al.]. – *Pharmacogenomics.* – 2006. – Vol. 7, № 6. – P. 813–818.

18. Locharearnkul, C. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens – Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population / C. Locharearnkul [et al.] // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 2087–2091.
19. Man, C.B. 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.
20. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие / Д.А. Сычев [и др.]; под ред. В.Г. Кукуеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
21. Chung, W.H. Medical genetics: A marker for Stevens – Johnson syndrome / W.H. Chung [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 428, № 6982. – P. 486.
22. Kaniwa, N. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / N. Kaniwa [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2008. – Vol. 9, № 11. – P. 1617–1622.
23. Mehta, T.Y. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens – Johnson syndrome among Indians / T.Y. Mehta [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 579–582.
24. Соболенко, Т.М. Синдром Лайелла, индуцированный карбамазепином, осложненный сепсисом и артритом / Т.М. Соболенко [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 4. – С. 33–38.
25. Schmidt, D. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: a case report / D. Schmidt, W. Kluge // *Epilepsia*. – 1983. – Vol. 24. – P. 440–443.
26. Schlienger, R.G. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions / R.G. Schlienger, L.E. Shapiro, N.H. Shear // *Epilepsia*. – 1998. – Vol. 39. – P. 22–26.
27. 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.
28. Barvaliya, M.J. 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.
29. Mackay, F.J. Safety of long term lamotrigine in epilepsy / F.J. Mackay [et al.] // *Epilepsia*. – 1997. – Vol. 38. – P. 881–886.
30. Klein, T.E. Integrating genotype and phenotype information: an overview of the PharmGKB project. Pharmacogenetics Research Network and Knowledge Base / T.E. Klein [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 167–170.
31. Von Ahsen, N. Chip-based genotyping: translation of pharmacogenetic research to clinical practice / N. von Ahsen, M. Oellerich // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 7. – P. 1186–1187.
32. 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.
33. Kano, Y. 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 в редакцию 26.09.2013

Контакты:

e-mail: zhernosek_v_f@mail.ru