

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА – ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У ДЕТЕЙ

¹Дюбкова Т.П.; ²Жерносек В.Ф.

¹УО «Белорусский государственный университет»,
кафедра экологии человека, Минск, Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Беларусь

Введение. Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (ССД-ТЭН) представляет собой острое тяжелое заболевание, угрожающее жизни пациентов любого возраста. Оно характеризуется распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождается выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском развития сепсиса. Выделяют 4 группы причин ССД-ТЭН: 1) инфекции; 2) лекарственные средства (ЛС); 3) аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования; 4) идиопатический ССД-ТЭН (без видимых причин). Пусковым фактором в развитии болезни в 74-94% случаев являются лекарственные средства и возбудители вирусных (вирус простого герпеса типов 1 и 2, аденовирус, ВИЧ и др.) и бактериальных (микопlasма пневмонии) инфекций дыхательных путей. В ряду индукторов лекарственно-опосредованного ССД-ТЭН лидируют ко-тримоксазол и противосудорожные средства (ламотригин, карбамазепин, фенобарбитал). За ними следуют нестероидные противовоспалительные средства, особенно оксикамы, некоторые антибиотики (аминопенициллины, фторхинолоны) и другие [1-3].

Цель работы – систематизировать основные направления профилактики ССД-ТЭН у детей на основе собственного клинического опыта и данных зарубежной литературы.

Объект и методы исследования. В течение 2003-2015 гг. мы наблюдали 9 случаев (5 мальчиков, 4 девочки) ССД-ТЭН у детей в возрасте от 10 месяцев до 15 лет, находившихся на лечении в Минской ОДКБ, городской детской инфекционной клинической больнице и РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Заболевание регистрировалось почти в половине случаев (4 ребенка) в первые три года жизни. Клинический диагноз ССД установлен 6 детям, в 3 случаях диагностирован ТЭН. Все пациенты находились в острую фазу болезни в ОИТР, им были обеспечены соответствующий микроклимат, адекватный уход и питание. Программа лечения включала системную специфическую терапию (пульс-терапия метилпреднизолоном и/или внутривенные иммуноглобулины в сверхвысоких дозах), инфузионную терапию, комбинированную антибиотикотерапию, по показаниям назначали противогерпетические средства, антикоагулянты, обезболивающие средства, местное лечение. Все пациенты выжили. Исходя из цели исследования, особое внимание при сборе анамнеза у каждого ребенка и родителей уделяли причине развития ССД-ТЭН.

Результаты и их обсуждение. Клиническим проявлениям ССД-ТЭН в большинстве случаев (6 из 9) предшествовала картина острой респираторной инфекции (ОРИ). Пациенты получали в связи с инфекцией амоксициллин (3), ко-тримоксазол (2), парацетамол (1). В двух случаях ССД-ТЭН был ассоциирован с приемом цитостатиков для лечения злокачественных новообразований. У одного ребенка 10 месяцев жизни ССД («малая форма» ТЭН) был индуцирован приемом вальпроата натрия (депакин) для купирования судорожного синдрома.

Любое ЛС может быть потенциальной причиной ССД-ТЭН. Предрасполагают к развитию болезни индивидуальные генетические особенности, проявляющиеся полиморфизмом генов, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике определенных ЛС. Важнейшая мера профилактики лекарственно-индуцированной патологии у детей – генотипирование.

Фармакогенетическое тестирование (генотипирование). В основе лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ при их применении. Биологическим материалом для исследования служит кровь или соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Результаты фармакогенетических тестов остаются неизменными в течение всей жизни человека. Показаниями для генотипирования пациентов детского возраста являются: 1) высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций (отягощенный личный анамнез, семейные случаи ССД-ТЭН и других осложнений); 2) назначение ЛС с большим спектром нежелательных реакций или реакций с неблагоприятным прогнозом (НПВС, ко-тримоксазол, жаропонижающие средства); 3) необходимость длительного применения ЛС (противосудорожные средства, НПВС и др.).

Аллергологическая диагностика. Несмотря на множество методов диагностики лекарственной аллергии *in vivo* и *ex vivo/in vitro*, в настоящее время отсутствует «золотой стандарт», позволяющий выявить со 100% надежностью «виновное» ЛС и полностью исключить риск развития тяжелых реакций при поступлении его в организм любым путем. Положительный результат аллергологического тестирования подтверждает, что пациент относится к группе риска по развитию ССД-ТЭН, но отрицательный результат этот риск не исключает. Ранее перенесенный ССД-ТЭН (анамнез!) является противопоказанием для кожного тестирования с «подозреваемым» ЛС. В настоящее время в мире отдается предпочтение лабораторной диагностике лекарственной аллергии (тестам, выполняемым *ex vivo/in vitro*) [2]. Следует, однако, всегда помнить о ложноположительных и ложноотрицательных результатах лабораторных методов. Так, чувствительность реакции бласттрансформации лимфоцитов у пациентов с аллергией к бета-лактамам составляет 60-70%. При постановке реакции через неделю после манифестации ССД-ТЭН чувствительность метода крайне низка, что значительно снижает его диагностическую ценность [4].

Десенситизация. Иммуные механизмы патогенеза ССД-ТЭН не являются IgE-опосредованными, поэтому десенситизация причинно-значимым

лекарственным средством нецелесообразна.

Повышение неспецифической резистентности организма. Значительный вклад инфекционного фактора в развитие ССД-ТЭН у детей обуславливает необходимость активации неспецифических защитных механизмов, направленных на повышение сопротивляемости организма ребенка инфекциям, прежде всего вирусной этиологии. Речь идет о закаливающих процедурах, высокой двигательной активности на свежем воздухе в любой сезон года, приобщении ребенка к регулярным физическим упражнениям и спорту, включая плавание с раннего возраста. Имеет значение, также сбалансированное питание, обеспечивающее возрастную суточную потребность в основных пищевых ингредиентах, витаминах, микро- и макроэлементах.

Специфическая вакцинопрофилактика инфекций. Активная иммунизация является наиболее действенной мерой защиты детей от ряда инфекционных заболеваний, возбудители которых могут индуцировать развитие ССД-ТЭН. Необоснованный отказ от вакцинации приводит к тому, что ребенок оказывается незащищенным от таких управляемых на нынешнем этапе инфекций, как коклюш, грипп, туберкулез и др. Одним из путей решения проблемы является активная санитарно-просветительная работа среди населения в средствах массовой информации и учреждениях здравоохранения, направленная на повышение уровня медико-гигиенической культуры родителей.

Учет противопоказаний к вакцинопрофилактике у детей с аллергическими заболеваниями. Наличие у ребенка аллергической патологии не является противопоказанием для иммунизации вакцинными препаратами, входящими в национальный календарь профилактических прививок. Но дети с аллергией к компонентам вакцины (антибиотики, белок куриного или перепелиного яйца, используемый как субстрат культивирования) или повышенной чувствительностью к химическим агентам (консерванты и др.) составляют группу риска угрожающих жизни осложнений, причинно связанных с вакцинацией. Тщательно собранный перед введением вакцины аллергологический анамнез играет важную роль в предупреждении развития ССД-ТЭН.

Отказ от повторного применения лекарственного средства, «подозреваемого» в качестве причины ССД-ТЭН. Лекарственное средство, индуцировавшее развитие болезни, не рекомендуется применять в течение всей последующей жизни пациента из-за опасности летального исхода. Категорически противопоказано повторное назначение ЛС, подозреваемых в качестве «виновных» в развитии ССД-ТЭН, для установления истинной причины болезни. Для выявления аллельных вариантов генов, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на определенное ЛС, необходимо генотипирование.

Выводы:

1. Возбудители острых респираторных инфекций и лекарственные средства являются наиболее частой причиной развития ССД-ТЭН у детей в возрасте до 15 лет.
2. По результатам собственных наблюдений, у пациентов первых трех

лет жизни ССД-ТЭН развивается в основном на фоне острой респираторной инфекции. Индуктором патологии могут быть как возбудители инфекций, так и лекарственные средства для их лечения (амоксциллин, ко-тримоксазол и др.).

3. Основной мерой профилактики ССД-ТЭН у детей, индуцированного острой респираторной инфекцией, является специфическая вакцинопрофилактика. С целью повышения неспецифической резистентности организма рекомендуются закаливающие процедуры и высокая физическая активность.

4. Для предупреждения лекарственно-индуцированного ССД-ТЭН необходимо фармакогенетическое тестирование и выявление аллельных вариантов генов, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на определенное ЛС. Отказ от повторного применения лекарственного средства, «подозреваемого» в качестве причины ССД-ТЭН, исключает вероятность ассоциированного с ним летального исхода.

Список литературы:

1. 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.

2. 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 17.03.2016.

3. 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.

4. 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.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ В СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ ЖЕЛУДКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

*Ермак С.Ю., Ляликов С.А.**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
1-я кафедра детских болезней; *кафедра клинической лабораторной
диагностики и иммунологии, Гродно, Беларусь

Введение. Согласно данным многочисленных исследований, ведущий вклад в развитие хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной области вносит инфекция *H. pylori*. Вирусы, в первую очередь представители семейства *Herpesviridae*, выявляемые в слизистых оболочках (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), не только принимают участие в патологических процессах, но и потенцируют его развитие по провоспалительному типу[1].

Цель исследования: проанализировать связи между морфологическими, иммунологическими показателями и характером инфицирования слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом.