

Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ТОКСИДЕРМИИ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Ежегодно у многих людей в мире развиваются нежелательные кожные реакции (НКТ) в ответ на прием лекарственных препаратов (ЛП). Медикаментозные токсидермии (МТ) являются наиболее распространенными НКТ и трудно диагностируемыми на ранних стадиях. Разработка и активное внедрение в практику новых ЛП, бесконтрольное самолечение пациентов, полипрагмазия, повторные курсы одними и теми же ЛП способствуют росту МТ. Врачам необходимо проявлять повышенное внимание к пациентам с МТ, которые могут развиваться в любой период времени после приема ЛП и иметь разные клинические проявления. Механизмы развития МТ изучены не окончательно, что ограничивает возможность их диагностики, лечения и профилактики. Оценка соотношения польза/риск при выборе ЛП является основой фармакобезопасности и должна в обязательном порядке проводиться врачами всех специальностей, в первую очередь врачами первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: медикаментозная токсидермия; кожные нежелательные реакции; синдром Стивенса–Джонсона; синдром Лайелла; фармакобезопасность.

Для цитирования: Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Назимкин К.Е. Медикаментозные токсидермии: возможные причины, клинические проявления и подходы к ведению пациентов на догоспитальном этапе. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):745–751. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-745-751>

Для корреспонденции: Ларина Вера Николаевна — д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета; e-mail: larinav@mail.ru

Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Nazimkin K.E.

DRUG TOXICODERMA: POSSIBLE CAUSES, CLINICAL MANIFESTATIONS AND APPROACHES TO MANAGEMENT AT THE OUTPATIENT'S STAGE

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

Adverse cutaneous drug reactions are skin manifestations resulting from systemic drug administration. Toxicoderma under medication treatment is the most common adverse cutaneous reaction with difficulty to diagnose, especially at early stages. The development and active introduction of new drugs into practice, uncontrolled self-medication of patients, polypharmacy, and repeated contact with one and the same preparation, contribute to the growth of toxicoderma. Doctors should treat patients with toxicoderma carefully, as it can be developed at any time and have different clinical manifestations. The pathogenesis of toxicoderma is not fully understood, which limits the possibility of the diagnosis, treatment and prevention. The benefit/risk ratio evaluation of prescribing medications, is the basis of pharmacological safety and doctors, especially of primary health care (general practitioners), should always put it into practice.

Key words: toxicoderma; cutaneous adverse drug reactions; Stevens–Johnson syndrome; Lyell's syndrome; pharmacological safety.

For citation: Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Nazimkin K.E. Drug toxicoderma: possible causes, clinical manifestations and approaches to management at the outpatient's stage. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):745–751. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-745-751>

For correspondence: Vera N. Larina — MD, PhD, DSc, Head of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine; e-mail: larinav@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Larina V.N., <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Gaydina T.A., <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Dvornikov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Nazimkin K.E., <https://orcid.org/0000-0001-5343-4847>

Received 12.10.2020

Успех фармакотерапии любого заболевания во многом зависит как от эффективности лекарственных средств, так и от безопасности их применения. Возможность лечащего врача вовремя распознать нежелательные реакции, вызванные приемом лекарственных препаратов (ЛП), принять меры по их устранению, провести

коррекцию терапии является важным аспектом в лечении пациентов.

Прием ЛП может вызывать нежелательные реакции со стороны всех органов и систем организма человека, в том числе со стороны кожного покрова и слизистых оболочек с развитием медикаментозных токсидермий (МТ).

Основная нагрузка по диагностике и оказанию первой медицинской помощи пациентам с МТ приходится на врачей-терапевтов участковых и врачей общей практики (семейных врачей). Принимая во внимание вышесказанное, цель данной статьи — обсуждение клинических проявлений МТ, существующих проблем ранней диагностики и перспектив при ведении пациентов с МТ в условиях первичного звена здравоохранения.

Актуальность проблемы медикаментозных токсидермий

МТ являются актуальной проблемой практического здравоохранения и встречаются у 10% госпитализированных пациентов, а также у 1–3% пациентов, принимавших несколько ЛП [1, 2]. Разработка и активное внедрение в клиническую практику новых ЛП, бесконтрольное самолечение пациентов, полипрагмазия, повторные курсы одними и теми же ЛП способствуют росту МТ во всем мире [3]. Большинство системных ЛП являются потенциальными причинами развития МТ. Однако с приемом некоторых классов ЛП развитие МТ связано чаще, особенно это касается антибиотиков, противосудорожных и противоопухолевых ЛП, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аллопуринола и контрастных веществ. По данным некоторых авторов, прием антибиотиков и противосудорожных ЛП осложняется МТ в 1–5% случаев лечения [4, 5].

Токсидермия (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) — острое воспалительное заболевание кожного покрова и/или слизистых оболочек, развивающееся в результате гематогенного распространения аллергена, который поступил в организм разными путями: пероральным, ингаляционным, внутривенным, подкожным, внутримышечным или интравагинальным. В случае, если аллергеном является ЛП, токсидермия называется медикаментозной.

Термин «токсидермия» предложил использовать немецкий дерматолог Ядассон, который изучал проблемы аллергии в 1890–1900-х гг. [6]. Термин «токсидермия» не всегда отражает механизм развития кожных реакций, в патогенезе которых играют роль аллергические механизмы, однако широко используется в отечественной дерматологии.

Нежелательные кожные реакции лекарственной терапии — это патологические изменения в структуре или функции кожи, ее придатков или слизистых оболочек, включающие все нежелательные реакции, обусловленные приемом ЛП. В отличие от МТ нежелательные кожные реакции (НКР) — понятие более широкое и включает в себя помимо изменений кожного покрова, связанных патогенетически с токсико-аллергическими механизмами, другие реакции, например гипертрихоз, подкожную липоатрофию, панникулит, депигментацию, гиперпигментацию, химический ожог и другие.

Классификация медикаментозных токсидермий

В доступной зарубежной литературе единой классификации МТ мы не встретили.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-X), МТ классифицируют как дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь.

В отечественной дерматологии при описании МТ принято использовать клиническую классификацию, учитывающую морфологический характер сыпи. Проявления МТ включают в себя все первичные морфологические элементы: пятна, папулы, уртикарии, везикулы, буллы, пустулы, узлы. Возможны единичные элементы при локальном и множественные — при генерализованном процессе. Мономорфные (пятнистые, папулезные) или полиморфные (пятнисто-папулезные, пятнисто-везикулезные, везикуло-буллезные) высыпания локализуются на любом участке кожного покрова или слизистых [7].

Безусловно, в общей врачебной практике приходится встречаться далеко не со всеми клиническими вариантами МТ. Ряд тяжелых МТ встречается редко, а некоторые из них представляют собой компоненты определенного симптомокомплекса с вовлечением в патологический процесс других органов. В таких случаях пациенты в основном обращаются за экстренной помощью. При МТ, сопровождающихся исключительно кожными проявлениями, первоначально пациенты обращаются за помощью к лечащему врачу-терапевту. В табл. 1 приведены виды наиболее часто встречающихся МТ в практике врача-терапевта/врача общей практики.

Таким образом, врачу амбулаторного этапа всегда следует учитывать возможность развития МТ, вероятность появления которой увеличивается при сочетанной патологии и полипрагмазии. С другой стороны, с учетом знаний групп ЛП, ассоциированных с МТ, возможно выделить группу риска пациентов, требующих пристального внимания.

Редкие виды медикаментозных токсидермий: синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла

Крайне тяжелыми видами МТ с проявлениями по типу многоформной экссудативной эритемы, связанными с высокой смертностью, считаются два синдрома: Стивенса–Джонсона (ССД) и Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, ТЭН). Обе патологии являются продолжением течения одного заболевания и отличаются друг от друга по степени тяжести и проценту поражения поверхности тела [8].

У пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона отмечаются полиморфный характер высыпаний: множественные багрово-красные пятна с синюшным оттенком, папулы и пузырьки. В ряде случаев в течение нескольких часов формируются пузыри огромного размера. Поражение слизистых оболочек и кожного покрова составляет менее 10%. Пациенты с ТЭН имеют более распространенное и быстро развивающееся отслоение кожи, при этом поражается более 30% кожного покрова. У пациентов с поражением кожи от 10 до 30% наблюдается клиническая картина двух синдромов (промежуточная форма).

Пациенты с ССД/ТЭН на ранних этапах заболевания могут испытывать симптомы респираторной инфекции. Длительность продромального периода колеблется

Таблица 1

Виды медикаментозных токсидермий, часто встречающиеся в практике врача-терапевта или врача общей практики

Вид МТ	Характеристика, комментарий	Препараты
Макулопапулезная сыпь	Множественные пятна и мелкие папулы, сопровождающиеся сильным зудом. Наиболее частый вид нежелательных реакций любой лекарственной терапии	Амоксициллин, сульфаниламидные препараты, фенитоин, карбамазепин, НПВС, ципрофлоксацин, цефалоспорины, барбитураты, тиазидные диуретики, фенотиазин, напроксен, хинидин
Фиксированная лекарственная эритема	Единичные/немногочисленные изолированные эритематозные высыпания в области лица, гениталий и конечностей. Типично быстрое обратное развитие и сохранение локальной гиперпигментации. Повторный прием ЛП приводит к появлению высыпаний в той же области	Сульфаниламидные препараты, особенно ко-тримоксазол, НПВС, фенолфталеин, тетрациклин, ципрофлоксацин
Крапивница	Волдыри с локализацией на любом участке кожного покрова	Пенициллины, сульфаниламидные препараты, цефалоспорины, тетрациклины, диуретики, транквилизаторы, НПВС, наркотические анальгетики, миорелаксанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

от одного дня до двух недель. У пациентов возможны лихорадка, озноб, головная боль, общая слабость, в ряде случаев — диарея и рвота. Симптомы обычно появляются через 4–28 дней после начала приема ЛП [9].

Первоначальные кожные проявления могут быть представлены темно-красными пятнами, пурпурой, поражениями в виде атипичных мишеней и/или генерализованной эритемой. Пациенты также могут жаловаться на гиперчувствительность и повышенную травматизацию кожи. Впоследствии может развиваться болезненное генерализованное везикулобуллезное поражение кожи с десквамацией. Эпидермальный некроз приводит к расщеплению субэпидермальных слоев кожи и образованию обширных пузырей [10]. Покрышки пузырей легко разрушаются при травматизации (положительный симптом Никольского), образуя ярко-красные эрозированные мокнущие поверхности. При легком потирании здоровой кожи также происходит десквамация эпидермиса с последующим обнажением мокнущей поверхности [11]. Поражение слизистых оболочек встречается в 90% случаев и может предшествовать генерализации процесса [12]. Обширное отслоение кожи с образованием пузырей и последующим мокнутием может привести к скрытой потере жидкости, повышению риска инфицирования и серьезным мультисистемным нарушениям.

S. Shegaonkar представил клиническое наблюдение пациента в возрасте 70 лет с системными признаками токсического эпидермального некролиза в результате приема диклофенака в таблетированной форме в связи с болью в спине. При офтальмологической оценке подтвердилось отсутствие восприятия света обоими глазами, отек век, отслойка роговицы с заполнением передней камеры гноем. В течение ближайших часов наблюдалось развитие панофтальмита с ограничением экстраокулярных движений и умеренным проптозом. Автор отметил уникальность данного случая, демонстрирующего столь неожиданные и разрушительные последствия данного синдрома [13].

Патогенез ССД/ТЭН до сих пор неясен и продолжает изучаться. Предположительно, в основе повреждения эпидермиса на пораженных участках кожи у пациентов с ССД/ТЭН, лежит запрограммированная гибель клеток. Апоптоз запускается цитотоксическими CD8+Т-лимфоцитами через путь лиганда Fas-Fas (FasL) или перфорин/гранзим-зависимый путь, который связан с дегрануляцией и высвобождением цитолитических медиаторов, включая перфорин и гранзим-В [14].

Показана роль системы человеческих лейкоцитарных антигенов (ЧЛА, Human Leukocyte Antigens — HLA) — главного комплекса гистосовместимости человека и важнейшего компонента иммунной системы, которая контролируется генами и располагается в шестой хромосоме. Известно, что некоторые подтипы ЧЛА связаны с предрасположенностью к развитию ССД/ТЭН после приема специфических ЛП [15, 16]. В частности, имеются такие данные в отношении карбамазепина и аллопуринола. Причем эта связь отличается у представителей разных этнических групп. Данные ряда проведенных исследований позволяют рассматривать существование связи между носительством аллеля ЧЛА-B*5801 и вероятностью аллопуринол-индуцированных ТЭН и ССД, но явных доказательств в пользу присутствия этой тесной связи в разных исследуемых популяциях нет, также остается неизученной и степень этой зависимости.

Недавно показана полезность и эффективность скрининга на носительство аллеля ЧЛА-B*5801 перед назначением некоторых специфических препаратов для профилактики лекарственно-индуцированного ССД/ТЭН, поскольку аллель ЧЛА-B*5801 рассматривается в качестве генетического фактора риска развития жизнеугрожающих состояний [17, 18].

Гибель клеток кератиноцитов при ССД/ТЭН вызвана реакцией замедленной гиперчувствительности типа IV, частично обусловленной цитотоксическими Т-клетками и природными клетками-киллерами, которые высвобождают гранулизин и активируют трансмембранные рецепторы смерти [19, 20]. Вовлечение запрограммирован-

ного поверхностного рецептора клеточной гибели (англ. Fas-receptor) его лигандом (FasL) вызывает запрограммированный апоптоз кератиноцитов [20, 21]. Более поздние исследования также указывают на ограниченную активность цитотоксических Т-клеток ЧЛА класса 1 в отношении ЛП [22–24]. Таким образом, существующие данные позволяют предположить важнейшую роль некроптоза в патогенезе ССД/ТЭН.

Гистопатологическая картина ССД/ТЭН представлена эпидермальным некрозом с апоптозом кератиноцитов в роговом слое эпидермиса, отслойкой дермы от эпидермиса, а также периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом в дерме [25].

ССД/ТЭН являются относительно редкими проявлениями МТ. Несмотря на то что ССД встречается чаще, чем ТЭН, считается, что заболеваемость ССД/ТЭН составляет от 1 до 10 случаев на миллион человек в год. Недавние исследования, проведенные в Великобритании, Германии и Корее, указывают на то, что заболеваемость составляет 5,7 или менее на миллион человек в год [26–28]. Исследователи из США свидетельствуют о встречаемости 5,3 случая (ССД) и 0,4 случая (ТЭН) на миллион детей в год [29]. Согласно результатам ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного в США, средний возраст взрослых пациентов с ССД/ТЭН составляет около 49 лет [10, 30]. Многие из этих пациентов имели сопутствующие заболевания, в том числе острую инфекцию, сахарный диабет, злокачественное новообразование, заболевания почек, легких, сердца и ВИЧ-инфекцию.

Лекарственная терапия остается основной причиной развития ССД/ТЭН, однако такие инфекции, как микоплазменная пневмония и простой герпес, также могут быть причинами развития ССД/ТЭН, но частота их развития значительно ниже [30]. ЛП и группы препаратов, ассоциированные с высоки риском развития ССД/ТЭН, представлены ниже:

- невирапин (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1);
- ламотриджин;
- карбамазепин;
- фенитоин;
- ко-тримоксазол и другие представители сульфаниламидов;
- сульфасалазин;
- аллопуринол;
- оксикамы/НПВС [14, 30].

Исследователи отмечают превалирование МТ у лиц женского пола [31]. Согласно ретроспективному анализу историй болезней, соотношение встречаемости МТ у женщин и мужчин составило 3:1. По данным других исследований, ССД/ТЭН чаще встречался у мужчин (70%), чем у женщин (30%) [3]. Смертность в течение 1 года колеблется от 24% при ССД до 49% при ТЭН [32]. Исследование, проведенное в 2017 г. с использованием данных из национальной выборки стационарного лечения, разработанного в рамках проекта по использованию медицинских услуг в США (US Health Care Utilization Project

National Inpatient Sample), оценивает показатели стационарной смертности за период с 2009 по 2012 г. в 4,8% для ССД, 14,8% — для ТЭН и 19,4% — для ССД/ТЭН [29]. Недавние результаты указывают на снижение смертности, вероятно, из-за улучшения лечения ССД/ТЭН, достижений в развитии здравоохранения и других факторов, включая и повышение медицинской информированности населения [30].

Для прогнозирования неблагоприятного течения ССД используют клинические показатели, представленные в табл. 2 [33]:

Суммирование баллов помогает в оценке тяжести ССД. Вероятность летального исхода при сумме баллов от 0 до 1 составляет 3%, 2 — 12%, 3 — 36%, 4 — 58%, 5 и более — 90%.

Несмотря на то что диагностировать раннюю стадию ССД/ТЭН достаточно сложно и нередко невозможно отличить их проявления от макулопапулезной экзантемы и мультиформной эритемы, на сегодняшний день окончательно не определены биомаркеры для диагностики или прогнозирования тяжести этих синдромов. Сообщается о диагностической роли таких биомаркеров, как галектин-7, хемокины CCL-27, интерлейкин-15, гранулизин, повышенной экспрессии рецепторов протеинкиназы-3 — ключевого медиатора некроптоза и маркера тяжести клинического состояния. В настоящее время эти биомаркеры находятся на стадии изучения и не используются в клинической практике [34, 35].

Принципы ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе

Тактика ведения пациента с МТ зависит от степени тяжести токсидермий: легкой, среднетяжелой и тяжелой. Оценка тяжести токсикодермии проводится на основании распространенности и характера поражения кожи и слизистых, жалоб пациента, данных физикального осмотра и данных лабораторного исследования (табл. 3).

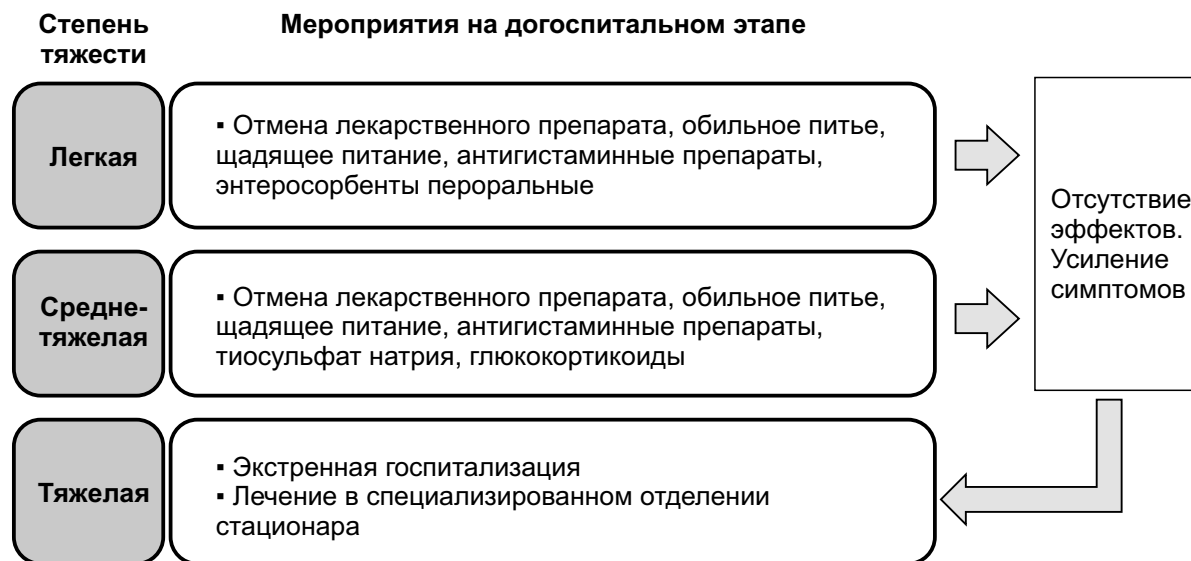
Алгоритм ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе представлен на рисунке.

Многообразие кожных проявлений МТ приводит к сложности дифференциальной диагностики с други-

Таблица 2

Клинические показатели для прогнозирования течения ССД

Клинические показатели	Баллы
Возраст старше 40 лет	1
ЧСС более 120 ударов в минуту	1
Поражение кожного покрова более 10% поверхности	1
Злокачественные образования, включая и наличие в анамнезе	1
Биохимические параметры крови:	
глюкоза > 14 ммоль/л	1
мочевина > 10 ммоль/л	1
бикарбонаты < 20 ммоль/л	1



Алгоритм ведения пациента с МТ на догоспитальном этапе

Таблица 3

Характеристика МТ в зависимости от тяжести течения

Степень тяжести	Характеристика МТ
Легкая	Ограниченное поражение кожи (до 10%), отсутствие поражения слизистых оболочек, общее состояние удовлетворительное
Среднетяжелая	Распространенное поражение кожи, быстрое развитие, отсутствие буллезных и геморрагических элементов, кожный зуд, в клиническом анализе крови — эозинофилия, умеренное повышение СОЭ
Тяжелая	Субтотальное или тотальное поражение кожи, слизистых оболочек, появление буллезных и/или геморрагических элементов сыпи, болезненность при пальпации как пораженных, так и непораженных участков кожи, признаки интоксикации, повышение температуры тела, выраженные отклонения от нормы в клиническом и биохимическом анализах крови

ми экзантемами, в том числе и вирусного генеза, особенно на ранних этапах их развития, что следует принимать во внимание врачам первичного контакта с пациентом [36].

Что касается тактики ведения пациента с ССД/ТЭН, то она достаточно противоречивая. Хотя имеются данные о положительном эффекте системных кортикостероидов, парентерального введения иммуноглобулинов, циклоспорина, антагонистов фактора некроза опухоли α (инфликсимаб и этанерцепт) и плазмафереза, доказательства для системной терапии пока недостаточны [37].

Профилактика МТ

Пациентов с МТ в анамнезе следует информировать относительно риска развития МТ и необходимости иметь при себе выписку из карты или другую форму, содержащую информацию о МТ в анамнезе. Знание пере-

кренно реагирующих ЛП, прием которых безопасен, особенностей семейного анамнеза развития МТ, а также генетической предрасположенности играет немаловажную роль [38, 39].

При выборе фармакотерапии врачу необходимо учитывать такие факторы риска развития МТ, как старший возраст пациента, полиморбидность и полипрагмазия, с целью оценки соотношения польза/риск от принимаемых ранее и назначенных в настоящее время ЛП и при необходимости произвести коррекцию фармакотерапии, особенно если пациент пожилого возраста. За рубежом данный процесс получил название доказательный «депрескрайбинг» (англ. deprescribing). «Депрескрайбинг» — стратегия эффективного назначения ЛП, скоординированное решение проблемы ненужных назначений посредством информирования общественности и повышения квалификации медицинских работников [40].

Заключение

Ежегодно у множества людей развиваются НКР при приеме ЛП, часть из которых являются фатальными. Из всех НКР медикаментозные токсидермии являются наиболее распространенными и трудно диагностируемыми. В связи с этим работники здравоохранения, включая средний медицинский персонал и фармацевтов, должны быть настороженными в отношении возможного развития НКР при приеме ЛП, оценивая соотношение польза/риск в каждом случае.

Механизмы развития МТ окончательно не изучены, что ограничивает возможность их профилактики, диагностики и лечения, а прием некоторыми пациентами одновременно несколько ЛП может затруднить установление причинно-следственной связи между принимаемыми ЛП и МТ. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят более углубленно изучить патогенез МТ, биомаркеры диагностики и прогноза ССД/ТЭН, а также обнаружить новые терапевтические мишени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Formica D., Sultana J., Cutroneo P.M., Lucchesi S., Angelica R., Crisafulli S., Ingrassiotta Y., Salvo F., Spina E., Trifiro G. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2018;17(7):681–695. DOI: 10.1080/14740338.2018.1491547
- Aung A., Tang M., Adler N., de Menezes S.L., Goh M.S.Y., Tee H.W., Trubiano J.A., Puy R., Zubrinich C.M., Graudins L.V. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *J. Clin. Pharmacol.* 2018;58(10):1332–1339. DOI: 10.1002/jcph.1148
- Выхристенко Л.Р., Величинская О.Г., Сидоренко Е.В., Захарова О.В. Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз у пациентов Витебской областной клинической больницы: ретроспективный анализ. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2017;(4):21–30. [Vykhristenko L., Velichansky O., Sidorenko E., Zakharova O. The Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients of Vitebsk regional clinical hospital: a retrospective analysis. *Immunopathology. Allergology, Infectology.* 2017;4:21–30. (in Russian)] DOI: 10.14427/jipai.2017.4.21
- Niebel D., Wenzel J. Immunopathologie von kutanen Medikamenten-nebenwirkungen. *Pathologie.* 2018;39(6):563–570. DOI:10.1007/s00292-018-0487-x
- Graudins L., Trubiano J., Zubrinich C., Elliott A., Aung A. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2018;27(9):1029–1033. DOI: 10.1002/pds.4587
- Кубанова А.А., Самцов А.В., Заславский Д.В. У истоков мировой дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;87(3):162–173. [Kubanova A., Samtsov A., Zaslavsky D. The roots of international dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;87(3):162–173. DOI: 0.25208/vdv1049 (in Russian)]
- Токсидермия. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. URL: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Toksidermiya.pdf> (дата доступа 06.12.2020). [Toksidermiya. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. 2016. URL: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Toksidermiya.pdf> (Accessed Dec 06, 2020). (in Russian)]
- Schneider J.A., Cohen P.R. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv. Ther.* 2017;34(6):1235–1244. DOI: 10.1007/s12325-017-0530-y
- Dodiuk-Gad R.P., Chung W.H., Valeyrie-Allanore L., Shear N.H. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015;16(6):475–93. DOI: 10.1007/s40257-015-0158-0
- Letko E., Papaliodis D., Papaliodis G., Daoud Y., Ahmed A., Foster C. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2005;94(4):419–436. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61112-x
- Goodman H. Nikolsky sign-page from notable contributors to the knowledge of dermatology. *AMA Arch. Derm. Syphilol.* 1953;68(3):334. DOI: 10.1001/archderm.1953.01540090096013
- Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010;16(5):39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39
- Shegaonkar S.H. Bilateral panophthalmitis following toxic epidermal necrolysis: A case report. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(3):538–540. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1208_19
- Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;16(9):F1000 Faculty Rev-612. DOI: 10.12688/f1000research.24748.1
- Jun I., Kim J.H., Kim M.K., Yoon K.C., Joo C.K., Kinoshita S., Seo K.Y., Ueta M. Association of human antigen class I genes with cold medicine-related Stevens–Johnson syndrome with severe ocular complications in a Korean population. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103(4):573–576. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313263
- Nicoletti P., Barrett S., McEvoy L., Daly A.K., Aithal G., Lucena M.I., Andrade R.J., Wadelius M., Hallberg P., Stephens C., Bjornsson E.S., Friedmann P., Kainu K., Laitinen T., Marson A., Molokhia M., Phillips E., Pichler W., Romano A., Shear N., Sills G., Tanno L.K., Swale A., Floratos A., Shen Y., Nelson M.R., Watkins P.B., Daly M.J., Morris A.P., Alfirevic A., Pirmohamed M. Shared Genetic Risk Factors Across Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;106(5):1028–1036. DOI: 10.1002/cpt.1493
- Ke C.H., Chung W.H., Wen Y.H., Huang Y.B., Chuang H.Y., Tain Y.L., Wang Y.L., Wu C.C., Hsu C.N. Cost-effectiveness Analysis for Genotyping before Allopurinol Treatment to Prevent Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J. Rheumatol.* 2017;44(6):835–843. DOI: 10.3899/jrheum.151476
- Jutkowitz E., Dubreuil M., Lu N., Kuntz K.M., Choi H.K. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):594–600. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.009
- Correia O., Delgado L., Ramos J., Resende C., Torrinha J. Cutaneous T-Cell Recruitment in Toxic Epidermal Necrolysis: Further Evidence of CD8+ Lymphocyte Involvement. *Arch. Dermatol.* 1993;129(4):466–468. DOI: 10.1001/archderm.1993.01680250078010
- Paul C., Wolkenstein P., Adle H., Wechsler J., Garchon H.J., Revuz J., Roujeau J.C. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Brit. J. Dermatology.* 1996;134(4):710–714. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06976.x
- Viard I., Wehrli P., Bullani R., Schneider P., Holler N., Salomon D., Hunziker T., Saurat J.H., Tschopp J., French L.E. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;16;282(5388):490–3. DOI: 10.1126/science.282.5388.490
- Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P., Bagot M., Roujeau J.C. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114(5):1209–15. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.047
- Wei C., Chung W., Huang H., Chen Y., Hung S. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens–Johnson syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(6):1562–1569.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.990
- Génin E., Schumacher M., Roujeau J., Naldi L., Liss Y., Kazma R., Sekula P., Hovnanian A., Mockenhaupt M. Genome-wide association study of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:52. DOI: 10.1186/1750-1172-6-52
- Borchers A., Lee J., Naguwa S., Cheema G., Gershwin M. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun. Rev.* 2008;7(8):598–605. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.06.004
- Frey N., Jossi J., Bodmer M., Bircher A., Jick S.S., Meier C.R., Spöndlin J. The Epidemiology of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J. Invest. Dermatol.* 2017;137(6):1240–1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031
- Jang M.S., Lee J.Y., Kim J., Kim G.W., Kim B.K., Kim J.Y., Park H.W., Cho S.H., Min K.U., Kang H.R. Incidence of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165933. DOI: 10.1371/journal.pone.0165933
- Naegele D., Sekula P., Paulmann M., Mockenhaupt M. Incidence of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: results of 10 years from the German registry. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2017;26:3
- Hsu D., Brieve J., Silverberg N., Silverberg J. Morbidity and Mortality of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(7):1387–1397. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.023
- Micheletti R.G., Chiesa-Fuxench Z., Noe M.H., Stephen S., Aleshin M., Agarwal A., Boggs J., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., Davis M.D.P., Dominguez A., Fox L.P., Gordon S., Hamrick R., Ho B., Hughey L.C., Jones L.M., Kaffenberger B.H., Kindley K., Kroshinsky D., Kwong B.Y., Miller D.D., Mostaghimi A., Musiek A., Ortega-Loayza A.G., Patel R., Posligua A., Rani M., Saluja S., Sharon V.R., Shinkai K., John J.S., Strickland N., Summers E.M., Sun N., Wanat K.A., Wetter D.A., Worswick S., Yang C., Margolis D.J., Gelfand J.M., Rosenbach M. Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(11):2315–2321. DOI: 10.1016/j.jid.2018.04.027

31. Теплюк Н.П., Кадырова З.С. Разнообразие клинических проявлений лекарственной токсидермии у больных, находившихся в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3. [Teplyuk N.P., Kadyrova Z.S. Diversity of clinical manifestations of drug toxidermia in patients who were in the clinic of skin and sexually transmitted diseases named after V.A. Rakhmanova FGAOU at the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia. *Modern problems of science and education*. 2019;3. (in Russian)]. DOI: 10.17513/spno.28900
32. Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., Bouwes Bavinck J.N., Halevy S., Kardaun S., Sidoroff A., Liss Y., Schumacher M., Roujeau J.C. RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(5):1197–204. DOI: 10.1038/jid.2012.510
33. Синдром Стивенса–Джонсона. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/Синдром%20Стивенса-Джонсона.KP228.docx (дата доступа 30.03.2020). [Sindrom Stivensa–Dzhonsona. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. 2016. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/Синдром Стивенса-Джонсона.KP228.docx (Accessed March 30, 2020). (in Russian)]
34. Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens–Johnson syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(7):514–515. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00016
35. Hasegawa A., Shinkuma S., Hayashi R., Hama N., Watanabe H., Kinoshita M., Ogawa Y., Abe R. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(5):1768–1771.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.006
36. Таирова Р.Т., Гайдина Т.А., Дворников А.С., Тазартукова А.Д., Лянг О.В. Сложности дифференциальной диагностики кожных проявлений при коронавирусной инфекции. *Вестник РГМУ*. 2020;(5):109–115. [Tairova R.T., Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Tazartukova A.D., Lyang O.V. Difficulties in differential diagnosis of cutaneous manifestations in patients with coronavirus infection. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):102–107. (in Russian)]. DOI: 10.24075/brsmu.2020.062
37. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M., Motschall E., Knaus J., Schumacher M., Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514–522. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5668
38. Terblanche A., Meyer J., Godman B., Summers R. Impact of a pharmacist-driven pharmacovigilance system in a secondary hospital in the Gauteng Province of South Africa. *Hosp. Pract.* 2018;46(4):221–228. DOI: 10.1080/21548331.2018.1510708
39. Schmiedl S., Rottenkolber M., Szymanski J., Drewelow B., Siegmund W., Hippus M., Farker K., Guenther I.R., Hasford J., Thuermann P.A. German Net of Regional Pharmacovigilance Centers (NRPC). Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2018;17(2):125–137. DOI: 10.1080/14740338.2018.1415322
40. The Canadian Deprescribing Network. URL: <https://www.deprescribingnetwork.ca/canadian-deprescribing-network> (Accessed March 30, 2020)

Поступила 12.10.2020