



АНАЛИЗ ПРИЧИН ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У ДЕТЕЙ
(Обзор литературы)

Хушвактова М.Ф., Ачилова Д.Н.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ **Резюме**

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — редкий опасный для жизни состояние, почти исключительно связанный с приемом лекарственных препаратов. Заболеваемость у детей ниже, чем у взрослых, и имеет лучший исход. Основными этиологическими факторами ТЭН являются сульфаниламиды и противосудорожные препараты, за которыми следуют пенициллины и нестероидные противовоспалительные препараты. В редких случаях парацетамол является единственным подозреваемым лекарством. В отличие от взрослых, аллопуринол, оксикамы и невирапин не идентифицируются как возбудители у детей, вероятно, из-за различий в назначении препаратов.

Ключевые слова: причины токсического эпидермального некролиза, дети, основные этиологические факторы, сульфаниламиды и противосудорожные препараты.

БОЛАЛАРДА ТОКСИК ЭПИДЕРМАЛ НЕКРОЛИЗ САБАБЛАРИ ТАҲЛИЛИ

(Адабиётлар шарҳи)

Хушвактова М.Ф., Ачилова Д.Н.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ **Резюме**

Токсик эпидермал некролиз (ТЭН) – кам учрайдиган ва ҳаётга хавф солувчи, деярли ҳар доим дор воситалари қабулига боғлиқ бўлган ҳолат. Болаларда касалланиш даражаси катталарга нисбатан биров паст ва касаллик натижаси нисбатан яхши. ТЭН нинг асосий этиологик омиллари бўлиб сульфаниламидлар, тутқаноққа қарши дори воситалари ва кейинги ўринларда пенициллинлар ва яллигланишга қарши ностероид дори воситалари хизмат қилади. Кадан кам ҳолларда парацетамол ягона шубҳа тугдирувчи дори ҳисобланади. Катталардан фарқли ўлароқ, аллопуринол, оксикамлар ва невирапин катта эҳтимол билан ушбу воситаларни тавсия қилишдаги фарқлар сабабли болаларда касаллик кўзгатувчиси сифатида аниқланмайди.

Калит сўзлар: токсик эпидермал некролизнинг сабаблари, болалар, асосий этиологик омиллар, сульфаниламидлар ва антиконвулсанлар.

ANALYSIS OF THE CAUSES OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN CHILDREN

(Literature review)

Khushvaktova M.F., Achilova D.N.

Bukhara State Medical Institute

✓ **Resume**

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare life-threatening condition almost exclusively drug-related. The incidence in children is lower than in adults and has a better outcome. The main causative agents of TEN are sulfonamides and anticonvulsants, followed by penicillins and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In rare cases, paracetamol is the only drug suspected. Unlike adults, allopurinol, oxicams, and nevirapine are not identified as causative agents in children, probably due to differences in drug prescription.

Key words: causes of toxic epidermal necrolysis, children, main etiological factors, sulfonamides and anticonvulsants.

Актуальность

В 1922 г. Стивенс и Джонсон описали двух детей, у которых развился острый кожно-слизистый синдром, характеризующийся обширным некрозом слизистой оболочки и пурпурными пятнами на коже в сочетании с лихорадкой, стоматитом и офтальмией, вероятно, инфекционного происхождения. [1] После этого, в 1956 г., Лайелл описал четырех пациентов, у которых развился более обширный некроз кожи, напоминающий ошпаривание кожи. [2] Эти состояния стали широко известны как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и синдром Лайелла или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) соответственно. ССД и ТЭН — это редкие, опасные для жизни тяжелые кожные побочные реакции, которые поражают как взрослых, так и детей. Значительное совпадение основных клинических, этиологических и гистопатологических особенностей обоих заболеваний оправдывает их рассмотрение в качестве клинических проявлений более широкого спектра, известных как «ССД/ТЭН» [3,4]. Основное различие заключается в проценте площади поверхности тела (ППТ) представляет собой отслоение кожи и определяется как ССД, когда отслоение эпидермиса затрагивает менее 10% ППТ, перекрытие ССД/ТЭН, когда отслойка колеблется от 10% до 30%, и ТЭН, когда оно затрагивает более 30%. Здесь мы делаем обновленная информация о ССД/ТЭН у детей с упором на клинические проявления и ключи к дифференциальной диагностике, патогенезу, выявлению лекарств, связанных с риском ССД/ТЭН, диагностике и лечению [3].

ССД/ТЭН у детей представляет несколько уникальных этиологических, прогностических и терапевтических проблем, и, несмотря на обширную литературу по этой теме у педиатрических пациентов, большинство публикаций относятся к сообщениям об отдельных случаях или небольшому количеству пациентов, что усложняет возможность рисования реальные выводы [4].

ССД/ТЭН наблюдается во всем мире с годовой заболеваемостью 1–2 случая на миллион жителей и встречается во всех возрастных группах, включая детей, младенцев и даже новорожденных, на долю которых приходится 10–20% зарегистрированных случаев у детей [6]. ССД у взрослых может привести к летальному исходу в 5 % случаев, в то время как 30 % случаев ТЭН у взрослых могут быть фатальными [5]. Показатели смертности у детей сильно различаются, но, по-видимому, ниже, чем у взрослых [6,7]. Последствия ССД/ТЭН чаще всего связано с поражением слизистых оболочек, в основном глаз [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления у детей совпадают с клиническими проявлениями у взрослых [9]. ССД/ТЭН представляет собой острое воспалительное заболевание, характеризующееся лихорадкой, недомоганием, поражением кожи и слизистых оболочек, которому обычно предшествуют продромальные симптомы, длящиеся 1–7 дней. Продромальный период характеризуется неспецифическими симптомами, такими как недомогание, лихорадка, зуд глаз и дисфагия. Эритема, эрозии, струпья и псевдомембраны постепенно развиваются на слизистых оболочках полости рта, половых органов и глаз. Воспаление и болезненность рта и гениталий часты и обычно предшествуют кожным поражениям за несколько дней [3,7,10] (рис. 1).

Поражения кожи различаются по степени тяжести, представляя собой красные пятна и папулы, которые иногда сливаются в генерализованную эритематозную сыпь с атипичными мишеневидными поражениями и прогрессируют в везикулы, буллы и распространенный некроз кожи, который отделяется большими пластами [9,10] (рис. 2,3). Когда ведущим кожным признаком является эритема, симптом Никольского может помочь в постановке диагноза, хотя он не исключает ССД/ТЭН. Симптом Никольского определяется как отслойка эпидермиса, появляющаяся при касательном надавливании на эритематозную кожу без пузырей. В случаях с симптомом Никольского пациента следует госпитализировать в ожоговое отделение с подозрением на ССД/ТЭН [3].

Практически у всех больных имеется поражение слизистых оболочек различной степени выраженности, часто болезненное и геморрагическое. Общие симптомы включают гнойный конъюнктивит и воспаление, эрозии, язвы и корки на других поверхностях слизистых оболочек, таких как рот, нос, глотка, дыхательные и пищеварительные тракты и слизистая

аногенитальной оболочки, что может привести к потенциально опасным для жизни осложнениям, таким как кровотечение и инфекция. В очень тяжелых случаях может дополнительно развиваться почечная и/или печеночная недостаточность [8].



Рисунок 1. 17-летний пациент мужского пола с диагнозом синдром Стивенса-Джонсона из-за азитромицина. Эрозии и корки на губах с разлитыми язвами на языке.



Рисунок 3. Начальная фаза токсического эпидермального некролиза с диффузной эритемой и везикулами, которые разовьются до полного эпидермального некроза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ССД/ТЭН представляет собой очень тяжелую форму лекарственной реакции. Дифференциальный диагноз включает такие объекты, как линейный IgA, индуцированный лекарственными препаратами. Линейный IgA представляет собой аутоиммунное субэпидермальное пузырчатое заболевание, которое может быть связано с воздействием лекарственных средств (главным образом, ванкомицина). Диагностическим признаком этого состояния является линейное отложение IgA на базальной мембране кожи вокруг поражений, наблюдаемое с помощью прямой иммунофлюоресценции.¹¹ Другие состояния, которые следует исключить, включают лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), полисистемное заболевание, характеризующееся кожной сыпью с отеком, который развивается с образованием волдырей, сопровождается периферической эозинофилией $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, атипичными лимфоцитами и системными аномалиями [12]. Наиболее распространенными препаратами, вызывающими это заболевание, являются противосудорожные препараты, сульфаниламиды, миноциклин и аллопуринол. Лекарственно-индуцированная макуло-папулезная экзантема также должна быть исключена, так как это наиболее частая кожная побочная реакция на лекарственные препараты. Эта сыпь может развиваться в обширное шелушение, которое иногда можно спутать с ТЭН. Поражение слизистых оболочек встречается редко. Иногда при появлении сыпи более «темный» оттенок поражений

может свидетельствовать в пользу диагноза ССД/ТЭН, поскольку считается, что более темный оттенок может предвещать отслоение кожи. включать в дифференциальный диагноз. Синдром вызывают эпидермолитические экзотоксины А и В, выделяемые золотистым стафилококком. Ключевыми факторами для правильной идентификации СССС являются отсутствие поражения слизистой оболочки, симптом Никольского, присутствующий как на эритематозной, так и на «кажущейся нормальной» коже, а также отсутствие в анамнезе приема лекарств. концентрические четко очерченные участки кожи разного цвета или приподнятые атипичные мишеневидные очаги на акральных участках. Часто появляется тонкое воспаление слизистой оболочки полости рта, сопровождающееся отеком губы, но не настоящий мукозит с эрозиями и геморрагическими корками, как при ССД/ТЭН. Он поражает преимущественно молодых и здоровых людей, и в большинстве случаев причиной может быть вирус простого герпеса. Клиническое течение легкое и может часто рецидивировать. Он считается отдельной организацией от ССД/ТЭН [15,16].

ПАТОГЕНЕЗ

ССД/ТЭН считается реакцией гиперчувствительности замедленного типа (или реакцией типа IV), подкрепляемой тем фактом, что эти реакции проходят после отмены препарата и возникают быстрее при повторном введении препарата [17,18]. Однако иммунофизиопатология ССД/ТЭН является до конца не изучены и остаются спорными. Основной патологической находкой при этом заболевании является широко распространенный апоптоз кератиноцитов, но до сих пор неизвестно, как определенное лекарство может на самом деле вызывать эпидермальный некроз. Взаимодействие лигандов Fas-Fas и активация ферментов каспаз являются путями, участвующими в апоптозе, которые могут быть частично ответственны за это заболевание. С другой стороны, было показано, что волдыри ТЭН и ССД богаты цитотоксическими Т-клетками и естественными клетками-киллерами, которые индуцируют повреждение через перфорин/гранзим В/гранулизин и фактор некроза опухоли- α [6,19].

За последнее десятилетие было установлено множество ассоциаций между ССД/ТЭН и аллелями человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) класса I и II МНС (главного комплекса гистосовместимости). Было предложено несколько не исключаящих друг друга моделей для объяснения того, как низкомолекулярные синтетические соединения (лекарства) распознаются Т-клетками МНС-зависимым образом, включая модель гаптена/прогаптена, модель р-і (фармакологическое взаимодействие лекарств с иммунными рецепторы) и модель измененного репертуара [18].



Рисунок 4. Пациентка 5 лет с токсическим эпидермальным некролизом при приеме трех подозреваемых препаратов (пенициллин, ибупрофен и парацетамол).

Генетическая предрасположенность также играет решающую роль в развитии ССД/ТЭН. HLA-B1502 был связан с индуцированным карбамазепином ССД уханьцев [20], а HLA-B5801 с аллопуринолом-индуцированным ССД/ТЭН был связан с японской популяцией [21]. Однако

эти результаты не могли быть подтверждены в Европе. Таким образом, риск ССД/ТЭН связан с воздействием препаратов высокого риска, а также с генетической предрасположенностью [22]. Для повышения безопасности лекарств было бы интересно оценить в программах доклинического скрининга лекарств взаимодействие между лекарством и HLA [17].

С другой стороны, лекарственные реакции обычно чаще возникают в ситуациях, когда происходит накопление химически активных метаболитов, например, когда обнаруживается снижение ферментативного метаболизма. В этом смысле были идентифицированы полиморфизмы в семействах генов детоксицирующих ферментов, прежде всего в семействе CYP450, которые влияют на кинетику и токсичность лекарств. Более того, некоторые пациенты с ССД/ТЭН имеют низкую N-ацетилирующую способность, что предрасполагает их к серьезным кожным побочным реакциям [23].

ЭТИОЛОГИЯ

Большинство случаев ССД/ТЭН явно связаны с приемом лекарств; однако примерно в 5% случаев лекарство не может быть идентифицировано [24]. Хотя ТЭН почти всегда связывают с лекарствами, некоторые случаи ССД могут быть вызваны инфекцией Микоплазма пневмонии [25]. Инфекции, вызванные вирусами (Коксаки, грипп, Эпштейн-Барр, вирусы герпеса человека 6 и 7, цитомегаловирус, парвовирус), бактериями (стрептококк β -гемолитический, группа А), микобактериями и риккетсиями, могут быть потенциальными кофакторами или триггерами в сочетании с лекарственными препаратами [6]. В отличие от взрослых, количество опубликованных случаев в литературе, сообщающих о сопутствующих заболеваниях, невелико, с единственным случаем ССД/ТЭН, возникшим у пациента с болезнью Крона, и ни одного пациента с ВИЧ, красной волчанкой или раком. Поскольку сообщается только о двух сериях педиатрических случаев с полным анамнезом, невозможно сделать вывод о том, представляют ли вышеупомянутые расстройства потенциальный риск развития ССД/ТЭН у детей, как и у взрослых [23,26].

ССД/ТЭН считается связанным с лекарствами, если пациент подвергся воздействию возбудителя в течение 8 недель до появления сыпи. Инфекционное происхождение считается инфекционным, если инфекционный процесс отмечается за 1 неделю до появления сыпи и имеются титр и/или холодовые агглютинины (IgM) инфекционного агента. идентифицируются как возможные катализаторы болезни, что затрудняет выявление истинного виновника. Например, когда начало подозрительного приема препарата совпадает с продромальными симптомами сыпи, препарат может представлять собой лечение основного заболевания, а не причинно-следственную связь с ССД/ТЭН. Биологически вероятно, что взаимодействие между инфекционным агентом и лекарством или его метаболитом может спровоцировать тяжелые кожные реакции. Инфекция, вероятно, будет выступать в качестве кофактора в таких случаях [27].

Микоплазма пневмонии в основном вызывает атипичную пневмонию, но также может приводить к неврологическим, печеночным и сердечным расстройствам. Более того, было продемонстрировано, что он вызывает ССД преимущественно в детском и подростковом возрасте, в период, когда инфекции, вызванные этим агентом, более часты [25]. Четкая взаимосвязь между М. пневмонии и ССД/ТЭН была установлена в случаях документально подтвержденного ССД без предварительного контакта с каким-либо препаратом. лекарство. В интересном исследовании Куними и др. сравнивались клинические характеристики ССД, вызванного лекарственными препаратами, и ССД, связанного с М. пневмонии, в азиатской популяции. Они не обнаружили различий в отношении кожных, оральных или генитальных поражений, но поражение глаз было значительно более частым при М. пневмония-ассоциированном ССД, чем в группе, индуцированной лекарственными препаратами (94% против 64%). Что касается поражения внутренних органов, гепатит чаще встречался при ССД, индуцированном лекарственными препаратами, в то время как респираторные расстройства преобладали при ССД, связанном с М. пневмонии [25].

Более 200 препаратов связаны с ССД или ТЭН, чаще всего сульфаниламиды, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

(оксикамы), аллопуринол и пенициллины. , хотя сообщается о нескольких сериях (таблица 1) [9,24].

Самая большая когорта была опубликована Леви и др. и использовала объединенный анализ двух многоцентровых исследований случай-контроль (SCAR — тяжелые кожные побочные реакции — и euroSCAR), включающих 80 пациентов и 216 человек из контрольной группы в возрасте до 15 лет, и пришел к выводу, что сульфаниламиды и противосудорожные препараты (фенобарбитал, ламотриджин и карбамазепин) были наиболее частыми возбудителями. Недавняя инфекция М. пневмонии была зарегистрирована в 9% случаев в этой когорте, а окно воздействия препарата было ограничено 7 днями до индексного дня, за исключением фенобарбитала, который имеет более длительный период полувыведения, где он был увеличен до 3 недель [24].

Подводя итог, можно сказать, что в большинстве исследований у детей делается вывод о том, что наиболее вероятными препаратами, вызывающими ССД/ТЭН, являются сульфаниламиды и противосудорожные препараты, включая фенобарбитал, ламотриджин и карбамазепин. ССД/ТЭН для взрослых), вальпроевая кислота, НПВП (за исключением оксикамов в этой возрастной группе) и парацетамол могут представлять потенциальный риск для детей [24]. В отличие от взрослых, аллопуринол, невирапин и оксикам НПВП не были идентифицированы как возбудители у детей [18]. Характер назначения лекарств может быть ответственным за изменения в лекарствах, которые считаются ответственными за заболевание. У детей противосудорожные препараты в основном могут применяться при судорогах, синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Вальпроевая кислота была идентифицирована как независимый фактор риска по сравнению с другими оцениваемыми противоэпилептическими препаратами с высоким подозрением, и, по-видимому, она также связана с более высоким риском ССД/ТЭН [24]. Среди антибиотиков сульфаниламиды стали терапией второй линии при большинстве инфекций, но также используется при хронических заболеваниях пищеварения, таких как болезнь Крона или язвенный колит. Другие антибиотики включают пенициллины, цефалоспорины и макролиды, все они связаны с ССД/ТЭН в нескольких исследованиях отдельных пациентов [27].

Важно отметить, что в большинстве случаев у детей с ССД/ТЭН существует более одного препарата, который можно считать подозрительным, и поэтому следует использовать термин «подозрительный», а не «причинный» [24, 26].

ДИАГНОЗ

Диагноз ССД/ТЭН в основном клинический, хотя биопсия кожи, показывающая полный некроз эпидермиса, сопровождающийся скудным кожным воспалительным инфильтратом, может помочь подтвердить диагноз.

Точное определение возбудителя может быть затруднено, поскольку не существует окончательного лабораторного теста, подтверждающего роль подозреваемых агентов. У детей болезнь, скорее всего, будет связана с лекарством, поскольку их обычно лечат меньшим количеством лекарств. Когда мы подозреваем диагноз ССД/ТЭН, мы должны получить подробный анамнез с указанием всех новых лекарств, принятых в течение 8 недель до начала заболевания, хотя, по нашему опыту, наиболее важным окном является 1 или 2 недели до начала заболевания [14].

Кроме того, всегда следует исключать инфекционное происхождение и проводить серологические тесты (IgM и IgG) и ПЦР (для оценки репликации вируса) для выявления вирусов простого герпеса 1 и 2, вируса ветряной оспы, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр. , вирусы герпеса человека 6 и 7, парвовирус и М. пневмонии. Существуют некоторые разногласия относительно полезности тестов трансформации лимфоцитов для поиска возбудителей, при этом результаты показывают много ложноположительных и отрицательных результатов. Это безопасный и воспроизводимый тест, используемый для оценки активации лекарственно-специфических Т-клеток *in vitro*, но при ССД/ТЭН его необходимо проводить в течение первой недели после появления сыпи, чтобы помочь в диагностике. полезно в ССД и

ТЭН. Лекарства с подозрением как причинный фактор противопоказаны при ТЭН, потому что повторные эпизоды могут быть фатальными [25].

Таблица 1. Обзор литературы о причинах ССД/ТЭН, включая все серии случаев с 10 и более педиатрическими пациентами.			
Первый автор (год издания)	Количество педиатрических пациентов	Этиология	Основные задействованные лекарства
Спайс и др. (2001)	15 ТЭН	100% лекарства	Антибиотики (сульфаниламиды, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин) и противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин)
Форман и др. (2002)	61 (МЭ, ССД, ТЭН)	ТЭН: 100% лекарства ССД: 61% лекарства, 25% инфекция, 14% обе	Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины
Шеридан и др. (2002)	11 ССД/ТЭН	82% лекарства 18% инфекции	Противосудорожные препараты, антибиотики и НПВП
Лам и др. (2004)	11 ССД/ТЭН	ТЭН: 100% лекарства ▶ ССД: 75% лекарства, 25% инфекция (М. пневмонии, ВГС)	Противосудорожные препараты (карбамазепин, ламотриджин, вальпроат натрия)
Леви и др. (2009)	80 ССД/ТЭН	91% лекарства 9% М. пневмонии	Антибиотики (сульфаниламиды, пенициллин, цефалоспорин и макролид) и противосудорожные препараты (фенобарбитал, ламотриджин, и карбамазепин). Прочие: вальпроевая кислота, НПВП и парацетамол
Кох и др. (2010)	15 ССД/ТЭН	74% лекарства 20% М. пневмонии	Anticonvulsants (carbamazepine, valproate, and lamotrigine) and betalactams
Феррадиц и др. (2011)	14 ССД/ТЭН	93% лекарства 7% лекарства и М. пневмонии	Противосудорожные препараты (карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал) и антибиотики (пенициллин, цефалоспорин и макролид). Прочие: сульфаниламиды, НПВП.
МЭ, многоформная эритема; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ССД, синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН, токсический эпидермальный некролиз; ВГС, вирусная геморрагическая септицемия.			

Выводы

ССД и ТЭН являются редкими опасными для жизни состояниями, в основном связанными с лекарствами. Инфекционное происхождение может быть причиной нескольких случаев ССД, но также может действовать как кофактор в других случаях. У большинства педиатрических пациентов сульфаниламиды и противосудорожные препараты являются более вероятными лекарствами, однако другие препараты, такие как пенициллины и НПВП, также могут представлять потенциальную угрозу. Доказано, что ранняя отмена подозреваемых лекарств и немедленная госпитализация в специализированное ожоговое отделение с акцентом на нутритивную поддержку улучшают показатели выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Stevens A.M., Johnson F.C. A new eruptive fever associates with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. // Am J Dis Child 1922;24:526–33.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. // Br J Dermatol 1956;68:355–61.
3. Roujeau J.C. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. // J Invest Dermatol 1994;102:28S–30S.

4. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. // *Arch Dermatol* 1993;129:92–6.
5. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. // *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.
6. Sotelo-Cruz N. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Gac Med Mex* 2012;148:265–75.
7. Rzany B., Mockenhaupt M., Baur S., et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry. // *J Clin Epidemiol* 1996;49:769–73.
8. Goyal S., Gupta P., Ryan C.M., et al. Toxic epidermal necrolysis in children: medical, surgical, and ophthalmologic considerations. // *J Burn Care Res* 2009;30:437–49.
9. Lam N.S., Yang Y.H., Wang L.C., et al. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. // *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366–70.
10. García-Fernández D., García-Patos Briones V., Castells Rodellas A. Síndrome de Stevens/Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel* 2001;16:444–57.
11. Ho J.C., Ng P.L., Tan S.H., et al. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. // *Pediatr Dermatol* 2007;24:E40–3.
12. Criado P.R., Avancini J., Santi C.G., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. // *Isr Med Assoc J* 2012;14:577–82.
13. Lin T.K., Hsu M.M., Lee J.Y. Clinical resemblance of widespread bullous fixed drug eruption to Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: report of two cases. // *J Formos Med Assoc* 2002;101:572–6.
14. Macias E.S., Pereira F.A., Rietkerk W., et al. Superantigens in dermatology. // *J Am Acad Dermatol* 2011;64:455–72.
15. Assier H., Bastuji-Garin S., Revuz J., et al. Erythema multiforme with mucous-membrane involvement and Stevens-Johnson Syndrome are clinically different disorders with distinct causes. // *Arch Dermatol* 1995;131:539–43.
16. Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. // *Arch Dermatol* 2002;138:1019–24.
17. Naisbitt D.J., Pirmohamed M., Park B.K. Immunopharmacology of hypersensitivity reactions to drugs. // *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:22–9.
18. Pavlos R., Mallal S., Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. // *Pharmacogenomics* 2012;13:1285–306.
19. Koh M.J., Tay Y.K. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. // *Curr Opin Pediatr* 2009;21:505–10.
20. Chung W.H., Hung S.I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. // *Allergol Int* 2010;59:325–32.
21. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., et al. HLA-B locus in Japanese patients with antiepileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617–22.
22. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. // *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803–13.
23. Pereira F.A., Mudgil A.V., Rosmarin D.M. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181–200.
24. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:297–304.
25. Kunimi Y., Hirata Y., Aihara M. et al. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergol Int* 2011;60:525–32.
26. Ferrándiz-Pulido C., García-Fernández D., Domínguez-Sampedro P., et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1153–9.
27. Forman R., Koren G., Shear N.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. // *Drug Saf* 2002;25:965–72

Поступила 20.07.2022